

ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Profil épidémiologique de l'hépatite virale B chronique au CHU HASSAN II Fès

**Mémoire d'obtention du
diplôme de Spécialité**

**Option :
Hépto-gastroentérologie**

Présenté par :

Docteur OUMAR TRAORE

Né le 07/07/1969 à Yélimané (Mali)

Directeur du Mémoire :

Pr Nourdin Aqodad

Session : Juin 2016

PLAN

I.	Résumé	3
II.	Introduction.....	12
III.	Epidémiologie de l'hépatite virale B	15
IV.	Objectifs et protocole de l'étude	17
	A. Objectifs de l'étude	17
	B. Matériels et méthodes	17
	1) Type et lieu d'étude	17
	2) Population d'étude	17
	3) Echantillonnage	18
	4) Diagnostic de l'hépatite virale B chronique	18
	5) Recueil de données	18
	6) Analyse statistique	19
V.	Résultats	21
VI.	Discussion	31
VII.	Conclusion	46
VIII.	Annexes	47
IX.	Références bibliographiques	52

RESUME

INTRODUCTION :

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) constitue un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Elle représente la principale cause de pathologie hépatique aiguë ou chronique. L'OMS estime actuellement à deux milliards le nombre de personnes ayant été exposé à ce virus, soit une personne sur trois, et près de 10 à 30 millions de nouvelles contaminations par an. Le nombre de porteurs chroniques est estimé à plus de 350 millions avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). On estime à plus de 300 000 le nombre de nouveaux cas de CHC observés par an dans le monde avec près d'un million de décès chaque année (WHO 2002).

La prévalence du VHB est de 5,4 % à l'échelle mondiale, contre 1 % pour celle du VIH et 3 % pour celle du virus de l'hépatite C [1].

Avant l'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans le programme élargi de vaccination (PEV), le Maroc était un pays considéré, Selon les données de l'OMS, comme ayant une prévalence intermédiaire de l'hépatite B (2 à 7%) [2].

Cependant actuellement, l'épidémiologie du virus de l'hépatite B n'est pas connue avec précision au Maroc.

OBJECTIF PRINCIPAL :

Décrire le profil épidémiologique des patients porteurs du virus de l'hépatite virale B chronique chez une population active marocaine dans le service d'hépatogastroentérologie de Fès.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de Fès entre le mois de janvier 2009 et le mois de décembre 2015.

Ont été inclus tous les patients âgés de 18 ans et plus présentant une hépatite virale B chronique sous traitement antiviral B et ceux non éligibles vus en consultation durant la période d'étude.

N'ont pas été inclus les patients ne répondant pas aux critères de l'hépatite chronique B, les patients de moins de 18 ans et ceux non suivis en service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II

Tous les dossiers patients ont été inclus durant la période d'étude.

Le diagnostic de l'hépatite virale B chronique réalisé à partir d'un prélèvement sanguin envoyé au laboratoire dont le résultat permettra de retrouver les marqueurs sérologiques de l'infection chronique

Recueil de données a été réalisé à partir de : système d'information hospitalier(HOSIX), fiche d'exploitation, un enquêteur, les données sociodémographiques, cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques.

L'analyse statistique faite par : EXCEL, EPI-INFO 7 au laboratoire d'épidémiologie de la Faculté de médecine et de Pharmacie de Fès.

RESULATATS :

Pendant la période d'étude 154 malades ont été colligés, l'âge moyen était de 40,45 ans [18-80 ans] avec une prédominance masculine (sexe ratio=1,75) et un écart type de 13,010 ; 126(81,8%) patients étaient d'origine urbaine et 28(18,2%) du milieu rural

Les facteurs de risques étaient surtout dominés par les soins dentaires avec 15,6%(n=24), suivis des tatouage avec 11%(n=17), les antécédents chirurgicaux avec 7,1%(n=11), la transfusion sanguine avec 1,9%(n=3), les comportements sexuels à risque dans 0,6% des cas (n=1), la toxicomanie dans 0,6%(n=1) des cas et mère avec Ag HBs positif dans 0,6%(n=1) Le diagnostic de l'infection virale B était révélé lors d'un don de sang dans 47,4% des cas (n=73) ; au stade de cirrhose compensée dans 40,25% des cas(n=62) et au stade de cirrhose décompensée dans 7,1%(n=11) des cas.

Parmi les comorbidités on notait 5,8%(n=9) d'éthylisme, 1,3%(n=2) des patients étaient diabétiques.

La sérologie du conjoint était réalisée chez six patients (3,9%) et était positive chez un patient (0,6%).

L'examen clinique notait une matité abdominale dans 1,9%(n=3), une splénomégalie dans 1,3% des cas (n=2) et une hépatomégalie dans 0,6%(=1)

La FOGD était réalisée dans 5,8% des cas (n=9) et objectivait les varices œsophagiennes dans 1,9% des cas (n=3)

L'Ag HBe était positif chez 34 patients (22,1%) et négatif dans 26 % des cas (n=40), l'AC anti HBc était positif dans 46,8%(n=72) et négatif dans 3,2% des cas (n=5)

L'Ag HBs quantitatif était réalisé dans 14,9% des cas (n=23)

La co-infection par le virus de l'hépatite Delta était notée dans 1,3% des cas (n=2), la co-infection par l'HVC était recensée dans 6,5% des cas (n=10), et aucun cas de co-infection par l'HIV.

La charge virale était réalisée dans 56,5% des cas (n=87) avec une moyenne de 3914,07UI/ml.

L'échographie abdominale réalisée dans 48,7% des cas (n=75) avec présence des signes d'HTP dans 20,1% des cas (n=31), CHC dans 1,3% des cas (n=2), stéatose hépatique dans 0,6% des cas (n=1)

La ponction biopsie hépatique était faite dans 8,4% des cas (n=13), fibotest dans 2,6% (n=4) et fibroscan dans 34,4% des cas (n=53)

L'échographie abdominale était réalisée dans 48,7% des cas (n=75), normale dans 22,1% des cas (n=34) et objectivait des signes d'HTP dans 20,1% des cas (n=31), une cirrhose dans 16,2% des cas (n=25), un CHC dans 0,6% (n=1) et une stéatose hépatique dans 0,6% (n=1).

Parmi les patients, 64,9% (n=100) avaient un statut d'hépatite chronique active, et 35,1% (n=54) étaient porteurs inactifs. Le traitement anti viral était prescrit dans 25% (n=25) et une intolérance clinique était notée dans 2,6% des cas (n=4)

L'arrêt du traitement était noté dans 3,9% des cas (n=5), une rechute était notée dans 0,6% des cas (n=1) et un traitement était proposé dans 3,2% des cas (n=5)

La réponse virale soutenue n'était notée dans aucun cas (patients sous interféron), la séroconversion HBe était notée dans 3,2% des cas (n=5) et la séroconversion HBs dans 1,3% des cas (n=2)

Les perdus de vue étaient recensés dans 3,2% des cas (n=5)

Le statut des patients à la dernière nouvelle notait une satisfaction clinique dans 8,4% des cas (n=13)

CONCLUSION :

Les patients infectés par le VHB avaient un âge jeune (40,45 ans) avec une prédominance masculine (sex ratio=1,75). La majorité de nos patients (64,9 %) avait une hépatite chronique active; un traitement anti viral était prescrit dans 25% des cas, la séroconversion de l'Ag HBe dans 3,2% des cas et celle de l'Ag HBs dans 1,3% des cas (n=2), parmi les porteurs inactifs, 68,51%(n=37) sont restés porteurs inactifs et deux ont évolué vers la cirrhose (3,70%).

ABSTRACT

Infection with hepatitis B virus (HBV) is a major public health problem worldwide. It is the leading cause of acute or chronic liver disease. WHO is estimated at two billion the number of people who have been exposed to this virus, or one in three, and nearly 10 to 30 million new infections per year. The number of chronic carriers is estimated at over 350 million with a high risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). more than 300,000 estimated number of new cases of HCC observed annually in the world with nearly one million deaths each year (WHO 2002).

The prevalence of HBV was 5.4% globally, against 1% for the HIV and 3% for that of hepatitis C [1].

Before the introduction of the vaccine against hepatitis B in the expanded program on immunization (EPI), Morocco was considered a country, according to WHO data, as having an intermediate prevalence of hepatitis B (2–7 %) [2].

However, currently, the epidemiology of hepatitis B is not precisely known in Morocco.

PRIMARY OBJECTIVE :

Describe the epidemiological profile of patients virus hepatitis B chronic viral in a Moroccan workforce in the Gastroenterology Service of Fez.

MATERIALS AND METHODS:

This is a retrospective study in the gastroenterology department of hepato CHU Hassan II of Fez between January 2009 and December, 2015.

Were included all patients aged 18 and older with chronic viral hepatitis B antiviral therapy B and those not eligible seen in consultation during the study period.

Were not included patients not meeting the criteria for chronic hepatitis B patients under 18 years and those not followed in the Gastroenterology Service of CHU Hassan II

All patient records were included during the study period.

The diagnosis of chronic viral hepatitis B made from a blood sample sent to the laboratory, the result will regain serological markers of chronic infection

Data collection was conducted from: hospital information system (HOSIX) operating record, investigator, sociodemographic, clinical, biological, morphological and histological.

Statistical analysis by EXCEL, EPI-INFO 7 of Epidemiology Laboratory of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Fez.

RESULATATS:

During the study period 154 patients were collected, the average age was 40.45 years [18–80 years] with a male predominance (sex ratio = 1.75) and a standard deviation of 13.010; 126 (81.8%) patients were of urban origin and 28 (18.2%) rural

The risk factors were mostly dominated by dentists with 15.6% (n = 24), followed by tattoo with 11% (n = 17), surgical history with 7.1% (n = 11), transfusion blood with 1.9% (n = 3), the risky sexual behavior in 0.6% of cases (n = 1), drug addiction in 0.6% (n = 1) of cases and mother with HBsAg-positive in 0.6% (n = 1) the diagnosis of viral B infection was found during a blood donation in 47.4% of

cases (n = 73); at the stage of compensated cirrhosis in 40.25% of cases (n = 62) and stage of decompensated cirrhosis in 7.1% (n = 11) of cases.

Among the comorbidities were noted 5.8% (n = 9) of alcoholism, 1.3% (n = 2) of patients were diabetic.

Serology joint was performed in six patients (3.9%) and was positive in one patient (0.6%).

Clinical examination revealed an abdominal dullness in 1.9% (n = 3), splenomegaly in 1.3% of cases (n = 2) and hepatomegaly in 0.6% (= 1)

UGIE was performed in 5.8% of cases (n = 9) and objectified esophageal varices in 1.9% of cases (n = 3)

The HBeAg was positive in 34 patients (22.1%) and negative in 26% of cases (n = 40), anti-HBc was positive in 46.8% AC (n = 72) and negative in 3, 2% of cases (n = 5)

The quantitative Ag HBs was achieved in 14.9% of cases (n = 23)

Co-infection with hepatitis Delta was noted in 1.3% of cases (n = 2), co-infection with HCV was identified in 6.5% of cases (n = 10) and no cases of co-infection with HIV.

Viral load was achieved in 56.5% of cases (n = 87) with an average of 3914, 07UI / ml.

Abdominal ultrasound performed in 48.7% of cases (n = 75) with the presence of signs of PH in 20.1% of cases (n = 31), CHC in 1.3% of cases (n = 2) , fatty liver in 0.6% of cases (n = 1).

Liver biopsy was done in 8.4% of cases (n = 13), fibotest in 2.6% (n = 4) and FibroScan in 34.4% of cases (n = 53)

Abdominal ultrasonography was performed in 48.7% of cases (n = 75), normal in 22.1% of cases (n = 34) and objectified signs of PH in 20,1% of cases (n = 31),

cirrhosis in 16.2% of cases (n = 25) HCC in 0.6% (n = 1) and hepatic steatosis in 0.6% (n = 1).

Of the patients, 64.9% (n = 100) had a status of chronic active hepatitis, and 35.1% (n = 54) were inactive carriers. The antiviral treatment was prescribed in 25% (n = 25) and a clinical intolerance was observed in 2.6% of cases (n = 4)

Stopping treatment was noted in 3.9% of cases (n = 5), a relapse was observed in 0.6% of cases (n = 1) and treatment proposed in 3.2% of cases (n = 5)

The sustained viral response was noted in any case (as interferon patients), HBeAg seroconversion was observed in 3.2% of cases (n = 5) and HBs seroconversion in 1.3% of cases (n = 2)

Lost sight were identified in 3.2% of cases (n = 5)

The status of patients in the last noted a new clinical satisfaction in 8.4% of cases (n = 13)

CONCLUSION:

Patients infected with HBV had a young age (40.45 years) with a male predominance (sex ratio = 1.75). The majority of our patients (64.9%) had chronic active hepatitis; an antiviral therapy was prescribed in 25% of cases, the seroconversion in HBeAg 3.2% and that of HBsAg in 1.3% of cases (n = 2), among the inactive carriers , 68.51% (n = 37) remained inactive carriers and two have progressed to cirrhosis (3.70%).

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) constitue un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Elle représente la principale cause de pathologie hépatique aiguë ou chronique. L'OMS estime actuellement à deux milliards le nombre de personnes ayant été exposé à ce virus, soit une personne sur trois, et près de 10 à 30 millions de nouvelles contaminations par an. Le nombre de porteurs chroniques est estimé à plus de 350 millions avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). On estime à plus de 300 000 le nombre de nouveaux cas de CHC observés par an dans le monde avec près d'un million de décès chaque année (WHO 2002).

La prévalence du VHB est de 5,4 % à l'échelle mondiale, contre 1 % pour celle du VIH et 3 % pour celle du virus de l'hépatite C [1].

Le risque d'hépatite B aiguë symptomatique est de 1% en période périnatale, 10% entre 1 et 5 ans, 30% après 5 ans. La période d'incubation est de 60 à 150 jours.

L'hépatite fulminante fait partie des complications de l'infection par le VHB. Elle est rare et représente 1% des hépatites aiguës B symptomatiques. Toutefois, elle est fatale dans 80% des cas en l'absence de transplantation [2].

Le risque d'évolution vers l'hépatite B chronique est lié à l'âge : 90% en cas d'infection périnatale, 30% en cas d'infection entre 1 et 5 ans, 6% entre 5 et 15 ans, et 1 à 5% après. Le risque d'hépatite B chronique est le même que l'infection aiguë soit symptomatique ou non. [3, 4, 5].

Environ 20 à 25% des patients infectés de manière chronique développeront une cirrhose, progressant vers une insuffisance hépatique et/ou un carcinome hépatocellulaire (5 à 10% des patients infectés chroniques). [6].

Le risque de cirrhose est plus élevé chez les patients porteurs du VIH [7].

L'incidence du CHC a augmenté dans le monde, c'est le 5ème cancer le plus fréquent, provoquant 300 à 500 000 décès par an, 75% des CHC sont liés au VHB.

L'hépatite B est considérée comme le 2ème agent cancérigène après le tabac. [6].

Avant l'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans le programme élargi de vaccination (PEV), le Maroc était un pays considéré, Selon les données de l'OMS, comme ayant une prévalence intermédiaire de l'hépatite B (2 à 7%) [8].

Cependant actuellement, l'épidémiologie du virus de l'hépatite B n'est pas connue avec précision au Maroc.

L'objectif principal de notre étude est de décrire le profil épidémiologique de l'infection par le VHB chez une population active marocaine.

La prise en charge thérapeutique de l'hépatite B chronique a connu des avancées majeures ces 5 dernières années avec des formes plus efficaces d'interféron alpha et la mise sur le marché d'analogues nucléosidiques et nucléotidiques. En dépit de ces avancées, l'élimination du virus marquant la guérison définitive reste un objectif difficile à atteindre compte tenu du manque de recul. Le but du traitement de l'infection chronique B, l'éradication complète du virus, n'est que très tardivement obtenue du fait des mécanismes d'intégration génomique; l'objectif principal doit donc être la suppression durable de la multiplication virale B, attestée par la négativation de l'ADN du VHB dans le sérum et par la disparition d'une synthèse protéique virale (antigène HBe mais aussi HBs) accompagnées d'une normalisation des transaminases et d'une amélioration

histologique [9].; dans ce cas, sont observées une amélioration de la survie des patients et une diminution de la fréquence des complications [10, 11], notamment chez les cirrhotiques [12]. Le traitement sera donc le plus précoce possible pour éviter la cascade hépatite chronique/cirrhose/carcinome hépatocellulaire.

L'intérêt du sujet réside dans le fait qu'il permet de mieux caractériser le profil épidémiologique du porteur chronique du virus B et en particulier du porteur inactif du virus, de prédire la réponse au traitement par interféron, la durée optimale de ce traitement ainsi que la perte éventuelle de l'antigène HBs.

ÉPIDEMIOLOGIE DE L'HEPATITE VIRALE B

Malgré la disponibilité d'un vaccin efficace contre l'hépatite B, cette infection virale demeure un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial (13). On estime que 350 millions de personnes sont porteuses chroniques du virus de l'hépatite B dans le monde. On estime que, aux Etats-Unis, environ 1,25 million de personnes sont porteuses chroniques de l'antigène HBs (pendant plus de 6 mois) et que, en Europe, 4 millions de personnes seraient porteuses chroniques du virus. La prévalence du portage chronique de l'antigène HBs est inférieure à 0,5 % dans les pays développés. Cette prévalence augmente dans les pays du bassin méditerranéen (environ 5 %), en Europe de l'Est, en Asie et en Afrique (jusqu'à 10–20 %) où les programmes de vaccination de masse ont débuté seulement il y a quelques années. L'incidence de l'hépatite B est en forte diminution dans les pays où une vaccination de masse est réalisée de façon efficace. Ceci est particulièrement vrai en Italie, mais aussi dans les pays d'Asie comme Taiwan où la vaccination à la naissance a permis de faire baisser le portage chronique de l'antigène HBs de 10 % de la population ; à 0,8 % en l'espace de 10 ans et de diminuer les complications de la maladie (14, 15). En effet, on estime que 15 à 40 % des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B développeront des complications liées à cette maladie pendant leur vie. Le virus se transmet par voie sexuelle, par voie sanguine et par voie verticale de la mère à l'enfant. Ainsi, l'hépatite B demeure la maladie transmissible la plus fréquente après transfusion, malgré les tests de dépistage. Il s'agit d'une infection fréquente chez les usagers de drogue. Un risque nosocomial a bien été documenté. La transmission horizontale peut être extrêmement efficace. Le risque de transmission sexuelle augmente avec le nombre de partenaires sexuels. La transmission mère/enfant est à l'origine d'un taux de chronicité de l'infection chez le nouveau-né extrêmement important. Ainsi, on estime que le risque de développement d'une infection

chronique après une exposition est de 90 % chez les nouveau-nés de mère positive pour l'antigène HBe, de 25–30 % chez des enfants de moins de 5 ans et moins de 10 % chez l'adulte. Ceci explique la très forte prévalence dans les zones d'endémie comme l'Afrique ou l'Asie où les programmes de vaccination à la naissance n'ont pas encore pu être mis en place de façon large (13).

Au Maroc, l'hépatite B constitue un problème de santé majeur. La prévalence à l'échelle nationale n'est pas connue.

Une étude publiée le 23/01/2013 sur le site web » lemag.ma » a fait savoir que des scientifiques marocains ont réalisé une étude d'échantillon de la population, pour mesurer le degré d'incidence des virus Hépatites B et C (VHB et VHC) au Maroc. Cette étude a révélé une tendance baissière du virus de l'hépatite B, HPB, ce qui pourrait être le résultat d'une campagne de vaccination réussie.

Le journal médical américain Vaccine News Daily a rapporté que sur 23578 participants marocains volontaires, l'on a prélevé des échantillons de sang pour détecter l'antigène de surface de l'hépatite B et l'antigène de l'hépatite C.

L'étude a révélé que la séropositivité VHB affecte 1,81% de la population testée, la séropositivité pour le VHC atteint 1,58% des participants.

La séropositivité au VHB était plus significativement plus élevée chez les hommes que chez les participants de sexe féminin dans tous les groupes d'âge. L'incidence la plus élevée a été observée chez les hommes de 30 à 49 ans.

Les chercheurs ont déterminé que la propagation de l'infection par le VHB est en tendance baissière, expliquée par la réussite de campagne de vaccination universelle contre l'hépatite B, conduite par les autorités sanitaires marocaines au cours des 13 dernières années.

OBJECTIFS ET PROTOCOLE DE L'ETUDE

A. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

- L'objectif principal :

Décrire le profil épidémiologique des patients porteurs du virus de l'hépatite virale B chronique dans le service d'hépto-gastroentérologie de Fès.

- Les objectifs secondaires sont :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients VHB chroniques
- Décrire les caractéristiques cliniques, virologiques, biochimiques et morphologiques des patients.
- Décrire l'évolution du suivi des patients symptomatiques et asymptomatiques.

B. MATERIELS ET METHODES :

1) Type et lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'hépto gastro entérologie du CHU Hassan II de Fès entre le mois de janvier 2009 et le mois de décembre 2015.

2) Population d'étude :

a. Critères d'inclusion :

Tous les patients âgés de 18 ans et plus des deux sexes présentant une hépatite virale B chronique (une élévation persistante des transaminases au bilan biologique hépatique: GOT et GPT sur plus de 6 mois ; la persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois (qui doit être vérifiée sur un 2ème prélèvement) ; la

persistance de l'ADN viral détectable dans le sérum avec présence d'antigène HBe ; l'examen clinique normal ; il peut exister des hépatites chroniques B sans Ag HBe détectable avec anticorps anti-HBe et ADN viral positifs) sous traitement antiviral B et ceux non éligibles vus en consultation durant la période d'étude.

b. Critères de non inclusion :

Les patients ne répondant pas aux critères de l'hépatite chronique B

Les patients de moins de 18 ans des deux sexes

Les patients non suivis en service d'hépto-gastroentérologie du CHU Hassan II

3) Echantillonnage :

Tous les dossiers patients ont été inclus durant la période d'étude.

4) Le diagnostic de l'hépatite virale B chronique :

Il est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin envoyé au laboratoire dont le résultat permettra de retrouver les marqueurs sérologiques de l'infection chronique :

- la mise en évidence de l'Ag HBs persistant plus de 6 mois après définit le passage à la chronicité de l'infection virale B
- la recherche de l'Ac IgM HBc pour distinguer une hépatite aiguë (IgM HBc positifs) d'une hépatite Chronique (IgM HBc négatifs).
- -la recherche de l'Ag HBe et l'Ac anti-HBe

5) Recueil de données :

- **Source** : système d'information hospitalier (HOSIX)
- **Support** : fiche d'exploitation patients (voir annexes)

- **Enquêteur** : un médecin résident du service d'hépto-gastroentérologie
- **Les données suivantes ont été recueillies au cours de l'étude** :
 - **sociodémographiques** : âge, sexe, résidence, statut matrimonial, profession.
 - **données cliniques** : existence de comorbidité, circonstance de découverte, symptômes cliniques hépatiques et extra-hépatiques
 - **données biologiques** : numération formule sanguine, TP, GOT, GPT, GGT, PAL, BT, BD, créatinine, urée, AFP, albuminémie, Ag HBs, Ag HBe, AC anti-HBc, AC anti-HBs, AC anti HBe, sérologies de coïnfections associées (Delta, VHC, VIH, syphilis) ; charge virale B en temps réel ; AgHBs quantitatif ; ***morphologiques** : échographie abdominale ; fibrotest; fibroscann ;
 - **histologique** : ponction biopsie du foie

Variable Principal :

- moyens utilisés pour caractériser le profil des patients

Variables de suivi :

- **moyens diagnostics** : bilan biologique, sérologique
- **moyens thérapeutiques** : traitement symptomatique, traitement antiviral
- **suivi** : clinique, biologique, sérologique, morphologique

6) Analyse statistique :

- a) Saisie des données : EXCEL
- b) Analyse des données : EPI-INFO 7
- c) Lieu : laboratoire d'épidémiologie de la Faculté de médecine et de Pharmacie de Fès

d) Etapes :

- Analyse descriptive
- Variables quantitatifs : moyens utilisés pour dégager le profil des patients
- Variables qualitatifs : pourcentage.

7) Définitions :

a) **L'hépatite virale chronique B** est définie par une élévation persistante des transaminases au bilan biologique hépatique: GOT et GPT sur plus de 6 mois ; la persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois (qui doit être vérifiée sur un 2ème prélèvement).

b) **Un porteur inactif** est défini par : AgBHs positif ; AgHBe négatif ; AC anti-HBe positif ; ADN VHB < 2000 UI/ml ; ALAT toujours inférieur à la normale et examen clinique normal.

RESULTATS

Données cliniques et épidémiologiques :

Au total, cent cinquante-quatre patients ont été inclus durant la période de l'étude, l'âge moyen des patients était de $40,45 \pm 13,01$ ans avec des extrêmes allant de 18 – 80 ans. Le sexe masculin prédominait avec un ratio de 1,75. La grande majorité de notre échantillon d'étude (88,8%) provenaient d'un milieu urbain.

Tableau 1 : caractéristiques sociodémographiques des patients

CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES	N	%	Ecart- type
Age moyen (année)			40,45 ± 13,01
Sexe (n=154)			
Masculin	98	63,6	
Féminin	56	36,4	
Résidence (n= 153)			
Urbain	125	81,7	
Rural	28	18,3	

Tableau 2 : répartition selon les différents facteurs de risque

Les facteurs de risque les plus représentés étaient respectivement les soins dentaires (15,6%) et le tatouage (11%).

FACTEURS DE RISQUE	N	%
SOINS DENTAIRES	24	15,6
TATOUAGE	17	11
ATCD CHIRURGICAUX	11	7,1
TRANSFUSION	3	1,9
TOXICOMANIE	1	0,6
COMPORTEMENTS SEXUELS A RISQUE	1	0,6%
MERE AVEC AG HBS POSITIF	1	0,6%

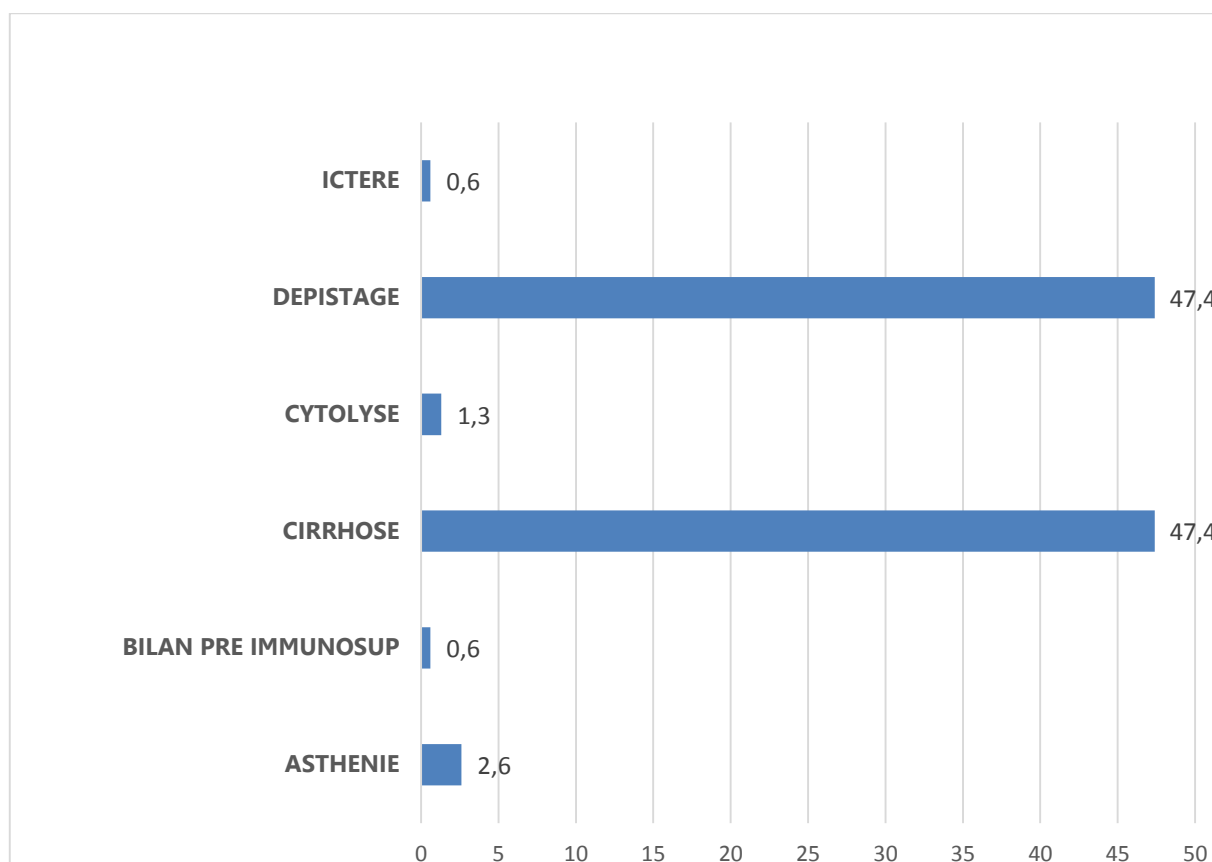


Figure1 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte

Le diagnostic de l'infection virale B a été posé dans la plupart des cas (47,4%) à l'occasion d'un dépistage, soit au stade de cirrhose dans également 47,4% des cas.

Tableau3 : Répartition des patients selon le Diagnostic de l'infection virale B

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION VIRALE B		N	%
DON DE SANG		73	47,4
CIRRHOSE	Compensée	62	40,3
	Décompensée	11	7,1

Le diagnostic de l'infection virale B était révélé lors d'un bilan de dépistage soit 47,4% des cas (n=73) et au stade de cirrhose dans 47,4% des cas (n=73). Dans le groupe des cirrhotiques 7,1%(n=11) étaient décompensés.

Tableau4 : Répartition des patients selon les comorbidités

COMORBIDITES		N	%
ETHYLISME		9	5,8
DIABETE		2	1,3
SEROLOGIE	positive	1	0,6
CONJOINT	négative	5	3,3

Les comorbidités associées étaient surtout dominés par l'éthylisme avec 5,8%(n=9), suivi des patients diabétiques soit 1,3%(n=2), puis la sérologie du conjoint qui était réalisée dans 3,9% des cas (n=6) et positive dans 0,6% des cas (n=1)

L'examen clinique initial des patients notait respectivement une matité abdominale dans 1,9%(n=3), une splénomégalie dans 1,3% des cas (n=2) et une hépatomégalie dans 0,6%(=1) (voir figure 2)

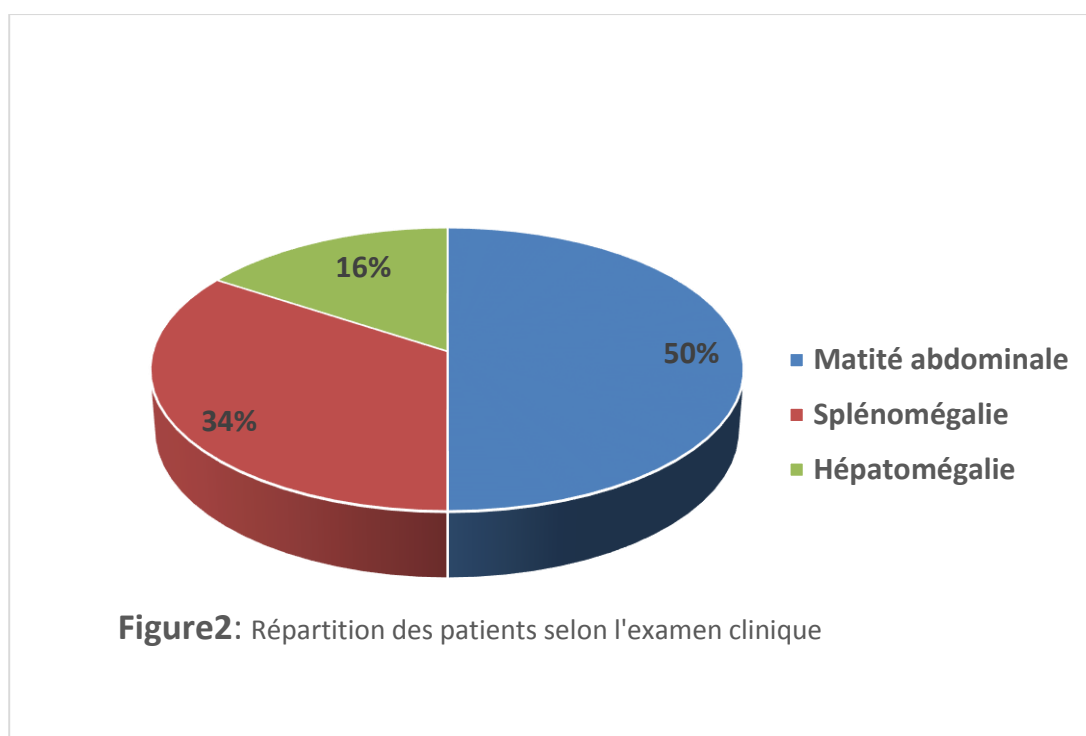


Figure 2 : Répartition des patients selon les signes d'examen clinique initial

Tableau 5 : Résultats des bilans sérologiques a visée diagnostique

SEROLOGIE		N	%
Ag HBe	Positif	34	22,1
	Négatif	40	26
AC antiHBc	Positif	72	46,8
	Négatif	5	3,2
Ag HBs quantitatif		23	14,9
coïnfection	Virus delta	2	1,3
	VHC	10	6,5
charge virale en UI/ml		87	56,5

La recherche de l'ADN du VHB par PCR en temps réel était réalisée chez 56,5% des patients

La co-infection VHB-VHC était retrouvée dans 6,5%(n=10) des cas et la co-infection VHB-VHD dans 1,3% des cas (n=2).

L'Ag HBs était quantifié chez 14,9% des patients.

La recherche de l'Ag HBe était positive dans 22,1%(n=34) des cas

Tableau 6: Résultats des bilans biologiques

BIOLOGIE	N	MINIMUM	MAXIMUM	MOYENNE	%
ASAT	86	1	895	40,97	55,84
ALAT	87	1	2490	58,83	56,49
GGT	34	1	502	38,97	22,07
BILIRUBINE	51	1	66	10,12	33,11
ALBUMINE	31	11	58	38,90	20,12
TP	80	42	100	85,25	51,94
PLAQUETTES	82	85	2160000	230485,43	53,24
PNN	30	14	10792	3914,07	19,48
HEMOGLOBINE	84	7	19	13,30	54,54

Le tableau ci-dessus résume les valeurs moyennes des paramètres biologiques, leurs valeurs extrêmes, les différents pourcentages respectifs ainsi que leurs effectifs.

Tableau 6 : données endoscopiques

ENDOSCOPIE	N	%
FOGD	9	5,8
VARICES ŒSOPHAGIENNES	3	1,9

La FOGD était réalisée dans 5,8% des cas (n=9) et objectivait les varices œsophagiennes dans 1,9% des cas (n=3)

Tableau 7 : données morphologiques et histologiques

MORPHOLOGIE		N	%
FIBROTEST		4	2,6
FIBROSCAN		53	34,4
ECHOGRAPHIE ABDOMINALE	Signes d’HTP	31	20,1
	Cirrhose	25	16,2
	CHC	1	0,6
	Stéatose hépatique	1	0,6
PBH		13	8,4

Le Fibrotest était réalisé chez 4 patients (2,6%) ;

Le Fibroscan était réalisé dans 34,4% des cas (n=53)

L'échographie abdominale était réalisée chez 75 patients (48,7%) et avait retrouvé les signes d'HTP dans 20,1% des cas, une cirrhose dans 16,2% des cas, CHC chez un patient et une stéatose hépatique chez un patient.

La ponction biopsie hépatique(PBH) était réalisée dans 8,4% (n=13) des cas

Tableau 8 : Répartition des patients selon le statut de l'hépatite

STATUT DE L'HEPATITE	N	%
HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE	100	64,9
PORTEURS INACTIFS	54	35,1

Parmi les patients, 64,9%(n=100) avaient un statut d'hépatite chronique active, et 35,1%(n=54) étaient porteurs inactifs.

Tableau 9 : patients avec hépatite chronique active (n=100)

	N	%
AgHBe positif(+)	15	15
AgHBe négatif(-)	16	16
Charge virale effectuée	34	34
Cirrhose compensée	88	88
Cirrhose décompensée	10	10
PBH	10	10
Patients traités	25	25
Premier traitement proposé		
SEBIVO	6	6
BARACLUDE	6	6
PEGAZYS	5	5
ZEFIX	5	5
INTERFERON	3	3
Patients non traités	75	75

✓ Les raisons pour lesquelles les 25 patients étaient traités sont les suivantes :

- AgHBe positif
- Charge virale par PCR en temps réel élevée (>2000 UI/ml)
- Elastometrie significative (activité et fibrose hépatique) :A2 et plus, F2 et plus
- Cirrhose décompensée
- Activité des transaminases élevée ou modérément élevées
- traitement préemptif (pré-chimiothérapie)
- Bénéficiaires d'une couverture sociale
- Non bénéficiaires d'une couverture sociale mais disposant de moyens financiers conséquents pour payer le traitement.

✓ Les raisons pour lesquelles les 75 patients n'étaient pas traités sont les suivantes :

- AgHBe +/-
- Charge virale faible (<2000 UI/ml)
- Elastometrie non significative (activité et fibrose hépatique)
- Cirrhose compensée
- Activité des transaminases normale ou faiblement élevées
- Non bénéficiaires d'une couverture sociale et ne disposant pas de moyens financiers pour payer le traitement.
- Perdu de vue.

Tableau 10 : patients porteurs inactifs (n=54)

		N	%
Fibroscan Activité+ fibrose	A0-F0	7	12,96
	A1-F0	1	1,85
	A0-F1	7	12,96
	A1-F1	5	9,25
	A0-F2	1	1,85
	A2-F1	3	5,55
Evolution	Vers la cirrhose	2	3,70
	Des Des cirrhotiques Encéphalopathie hépatique	1	1,85
	Restés porteurs inactifs	37	68,51
	Perdu de vue	3	5,5

Tableau 11 : répartition selon le traitement anti viral B

TRAITEMENT ANTI VIRAL	N	%
PRESCRIT	25	25
INTOLERANCE CLINIQUE	4	2,6
ARRET	5	3,2
RECHUTE	1	0,6
TRAITEMENT PROPOSE	5	3,2
REPONSE VIRALE SOUTENUE	0	0
SEROCONVERSION HBe	5	3,2
SEROCONVERSION HBs	2	1,3
SOUS ANALOGUES SANS RESISTANCE 6 MOIS APRES	0	0

ARRET DU TRAITEMENT

Le traitement anti viral B était prescrit chez 25%(n=25) des patients, une intolérance clinique était notée dans 2,6% des cas(n=4), un arrêt du traitement était observé chez 5 patients(3,2%), une rechute de la maladie chez 1 patient(0,6%), un traitement était proposé dans 3,2% des cas, une RVS n'était notée chez aucun malade(sous Interféron), une séroconversion HBe était obtenue chez 5 patients(3,2%) et une séroconversion HBs dans 1,3%(n=2). Pendant la période d'étude nous n'avons pas noté de patients sous analogues restés négatifs à 6 mois sans développer une résistance.

DEVENIR DES PATIENTS

Pendant la période d'étude, nous avons noté au cours du suivi :

- 📊 Patients restés au statut de porteurs inactifs : 68,51%(n=37)
- 📊 Porteurs inactifs évolués vers la cirrhose : 3,70%(n=2)
- 📊 Le reste des porteurs inactifs n'ont effectué le contrôle pour apprécier leur évolution durant la période de l'étude
- 📊 Evolution des patients cirrhotiques initialement porteurs inactifs vers les complications (encéphalopathie hépatique) : 1,85%(n=1)
- 📊 Les perdus de vue étaient de 3,2% (n=5) parmi lesquels un patient porteur inactif et quatre patients porteurs d'hépatite chronique active.
- 📊 Porteurs d'hépatite chronique active compliquée de carcinome hépatocellulaire(CHC) : 1%(n=1).
- 📊 Aucun décès n'a été enregistré au cours du suivi.

DISCUSSION

L'infection virale B est très contagieuse, en moyenne 10 fois plus que l'hépatite C et 100 fois plus que l' HIV, avec 1 environ million de décès chaque année attribuable à l'hépatite chronique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire (Abedi et al 2011). C'est la maladie sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde : l'OMS estime actuellement à deux milliards le nombre de personnes ayant été exposées au virus de l'hépatite B. Chaque année, près de 10 à 30 millions de nouvelles contaminations se produisent. Parmi les deux milliards de personnes infectées, au moins 350 millions sont des porteurs chroniques constituant un réservoir constant de la transmission du virus B (Denise 2006).

La répartition géographique mondiale de l'hépatite B est très variable, délimitant ainsi trois zones géographiques en fonction de la prévalence de l'AgHBs.

Les zones de forte endémicité correspondent à une prévalence de l'AgHBs supérieur à 8 % : l'Afrique sub-saharienne, l'Asie du Sud-est et l'Extrême-Orient.

Les zones d'endémicité intermédiaire avec une prévalence de l'AgHBs comprise entre 2 et 8% : le pourtour méditerranéen, l'Europe de l'Est et l'Amérique Latine.

Les zones de faible endémicité avec une prévalence de l'AgHBs inférieure à 2% : l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et le Japon.

Ainsi, les enquêtes de séroprévalence ont un grand intérêt d'évaluer la prévalence d'une infection chronique par le VHB dans la population afin de déterminer le nombre de sujets touchés et qui devront être prises en charge par le système de soins d'une part et d'autre part qui représentent une source potentielle de transmission du virus.

De rares études ont été réalisées pour estimer la prévalence du VHB au Maroc ; celles qui portaient sur les donneurs de sang (Mrani et al 2002) et chez les professionnels de santé (Djjeriri et al 2008), avec des prévalences estimées respectivement à 2.5% et 1%.

Egalement, deux études ont été réalisées en 2005 et 2009 (Boulaajaj et al 2005, Atitar et al 2009) chez des malades à risque ; les prévalences d'infection par le VHB trouvées sont respectivement ; 2% et 15.8%.

Cependant, les différents groupes étudiés durant ces études ne représentent pas l'ensemble de la population Marocaine.

Par ailleurs, une campagne de dépistage gratuit de l'hépatite B a été lancée, dans 15 villes marocaines (Rabat, Salé, Kenitra, Casablanca, Eljadida, Mohammedia, Khouribga, Benslimane, Berrechid, kalaatsraghna, Safi, Settat, Béni Mellal, Marrakech et Agadir). Au niveau de chaque ville, cette campagne de dépistage du VHB a été menée par l'Institut Pasteur de Casablanca en collaboration avec les établissements de santé, et les médecins de travail de différentes entreprises (Sociétés, banques, administrations...). La participation à cette étude était entièrement volontaire.

Au cours de cette campagne de dépistage, 16634 personnes ont pu être recrutées pour l'étude. Les résultats du dépistage de l'antigène HBs et celui de la confirmation réalisés par le test immunoenzymatique de type Elisa de troisième génération, montrent que seules 276 personnes sont trouvées positives pour le VHB. Ces résultats obtenus situent le Maroc parmi les pays à faible endémicité avec une prévalence du portage de l'AgHBs estimée actuellement à 1,66% dans la population active.

En plus, l'étude comparative réalisée par André en 2000, entre différents pays du monde (Moyen Orient, Japon, Chine, Afrique subsaharienne et Afrique du Nord) a montré que la plupart des pays africains, tel que le Sénégal et l'Egypte, ont une

endémicité élevée sauf le Maroc et la Tunisie qui font partie des zones d'endémicité intermédiaire.

Donc, les résultats rapportés dans cette étude montrent que le Maroc est passé d'une endémicité intermédiaire pour l'hépatite B, à une faible endémicité.

Cette baisse de la prévalence de l'hépatite B peut être expliquée par le succès du programme national de vaccination contre le VHB. En effet, le Maroc fait partie des pays qui ont adhéré au programme de l'OMS pour la vaccination contre le VHB depuis 1999. En plus, il a été décrit, qu'au Maroc, la couverture vaccinale des enfants de moins de 1 an est passée de 33% en 2000 à 93% en 2005 (Barkat et al 2008).

Une baisse spectaculaire du taux d'infection par le VHB a été, également, réalisée en Asie Pacifique et en Afrique subsaharienne suite à l'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans le programme national de vaccination. Le taux d'infection dans ces pays est passé de 8% à 1% (Lavanchy 2004).

De même pour les Etats-Unis où l'incidence a diminué de 78% entre 1990 et 2005 passant de 8,5 à 1,9 pour 100 000 habitants (Mast et al 2006).

ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

1-Population d'étude :

Dans notre cohorte l'âge moyen des patients était de $40,45 \pm 13,01$ ans, rejoint ainsi les données de la littérature ; A.SBAI trouvait dans sa série un âge moyen de 39 ans et un écart type de 11,97. Plusieurs séries ont rapporté un âge moyen autour de 45 ans (16 ; 17).

Il faudra cependant noter que si l'atteinte de l'adulte par cette infection est caractéristique, elle n'est pas exclusive et tous les âges peuvent être touchés.

La prédominance masculine dans notre série avec un sexe ratio de 1,75 a été décrite par plusieurs auteurs ; A.SBAI rapportait dans sa série à Rabat les mêmes constats avec une prévalence masculine de 60,14% ; par ailleurs Antona et al en France ont décrit cette forte prévalence masculine en 2005.

Cette prédominance masculine s'expliquerait d'une part par une question de susceptibilité à l'infection selon le genre et/ou la différence de réponse immunitaire à l'infection, d'autre part par le mode de vie de l'homme le plus souvent en contact avec les facteurs de risque de la femme et l'exposant ainsi.

2-Aspects cliniques :

a) Les circonstances de découverte :

Le dépistage, la cirrhose, l'asthénie, l'ictère constituent principalement les motifs de découverte de l'infection dans notre cohorte (98%).

Ces résultats sont conformes à ceux retrouvés dans la littérature d'une manière générale qui atteste que l'asthénie reste le principal symptôme dans les hépatites chroniques (18 ; 19), elle est également présente dans les formes aiguës de l'hépatite virale parfois associée à un ictère (18 ; 19).

Les formes asymptomatiques découvertes lors d'un dépistage de circonstance représentaient 47,4% des cas de nos patients. Ce taux assez important s'expliquerait par le fait que notre étude a porté essentiellement sur les formes chroniques de l'hépatite virale B. En effet, l'hépatite chronique B est asymptomatique dans la majeure partie des cas et ne devient symptomatique que dans de rares situations et cas de complications (20).

b) Les signes d'examen cliniques :

Les manifestations hépatiques étaient surtout fréquentes dans notre cohorte. Plusieurs séries ont rapporté ces constatations (20 ; 18).

Ces manifestations seraient liées aux dépôts de complexes immuns formés par les antigènes viraux et les anticorps correspondants (18 ; 19 ; 20)

c) Les antécédents :

Les facteurs de risque étaient surtout par ordre décroissant les soins dentaires, les tatouages, les gestes chirurgicaux et la transfusion sanguine.

A.SBAI trouvait dans sa série des taux élevés d'ATCD chirurgicaux.

Le risque potentiel de transmission du VHB suite à un traitement dentaire a été décrit dans la littérature, mais les causes de cette transmission étaient différentes d'une étude à l'autre. Selon une étude réalisée par RIMLAND et al en 1977, cinquante-cinq patients ont été contaminés par un dentiste positif pour le VHB et qui ne portait pas de gants durant le traitement des ses patients.

En France, Le risque individuel moyen d'avoir contracté une infection au VHB, suite à des soins dentaires, à cause de l'absence de stérilisation des porte-instruments rotatifs entre chaque patient, a été estimé en 2009 à 1/516 000 contre 1/420 millions pour le VIH (Thiolet 2009)

D'après l'étude réalisée par ARBOLEDA et al en 1995, les patients traités par des dentistes non-professionnels étaient 2,6 fois plus souvent infectées par le VHB que celles qui avaient reçu un traitement dentaire par des professionnels qualifiés.

Ces taux élevés dans notre cohorte s'explique par une insuffisance voir un manque de respect des règles élémentaires universelles en matière de préventions des infections dans les milieux sanitaires d'une part et d'autre part à l'usage des certaines pratiques socioculturelles à hauts risques.

Le tatouage et le piercing ont été décrits comme facteurs de risque importants (46 %) pour la transmission de l'hépatite B lors d'une étude réalisée en 2000 par Michault et al chez 100 détenus.

Pour l'évaluation de l'association entre le tatouage et le risque de transmission du virus de l'hépatite B, Jafari et al ont procédé à un examen systématique et à une méta-analyse par la recherche systématique dans les bases de données MEDLINE, EMBASE, PubMed, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects).

Ces taux élevés dans notre cohorte s'explique par une insuffisance voir un manque de respect des règles élémentaires universelles en matière de préventions des infections dans les milieux sanitaires d'une part et d'autre part à l'usage des certaines pratiques socioculturelles à hauts risques.

3 Aspects para cliniques :

a- données biologiques :

Dans une étude américaine portant sur des patients cirrhotiques (21), A. Qamar et al ont objectivé que 77 %(n=213) avaient une thrombopénie, 23 % avaient une leucopénie et 22.1 % avaient une anémie au moment du diagnostic. Ainsi, une ou plusieurs de ces complications étaient observées chez 84.1 % des patients (21).

Dans notre étude 54,54 %(n=84) des patients avaient un taux moyen d'hémoglobine de 13.30 g/l. Ces chiffres sont bien supérieurs à ceux rapportés dans la littérature (12.6 g/l) (22). Ce taux d'hémoglobine peut être expliqué par le fait que la majorité de nos patients sont diagnostiqués précocement.

Il y avait un taux moyen des plaquettes à 230485,43 dans 53,24% des cas, résultat très différent de celui retrouvé dans l'étude d'A. Qamar (77%) (21) qui était à 78.500/mm³. Ainsi nos résultats ne sont pas en concordance avec les données de la

littérature (22, 23), traduisant ainsi un diagnostic et une prise en charge précoce de nos patients.

En pratique clinique, parmi les nombreux paramètres biochimiques perturbés par l'insuffisance hépatocellulaire, les plus déterminés en général sont le taux de prothrombine, d'albumine et de la bilirubine (24). Dans notre série le taux moyen de prothrombine de 85,25% (n=80), dans les valeurs normales, était supérieur aux données de plusieurs études, où il est compris entre 54 % et 59 % (25, 24, 26)

Dans notre série le taux moyen de bilirubine était de 10,12(n=51), celui de l'ASAT de 40,97 et l'ALAT de 58,83

Dans la littérature le taux de bilirubine est compris entre 16 mg/l et 43 mg/l (25, 21), l'ASAT varie entre 62 et 127.5, et l'ALAT entre 58 et 118.8 (23,24), des chiffres qui sont assez similaires à ceux de notre série.

Concernant la sérologie virale B dans notre série, elle s'intègre dans l'histoire naturelle de l'infection.

Le profil sérologique correspondant à l'hépatite chronique active a été retrouvé chez cent patients (64,9%). Cette phase est marquée par une réplication virale active avec un taux sérique élevé de VHB DNA, d'antigène HBe présent dans le sérum, sur le plan histologique la présence d'antigène HBc dans le noyau des hépatocytes en grande quantité (18)

Cinquante quatre de nos patients (35,1%) étaient porteurs inactifs du virus B. Lorsque spontanément, ou sous l'effet de traitements antiviraux, le système immunitaire contrôle l'infection virale, ceci conduit à la phase de portage inactif du virus de l'hépatite B. Durant cette phase, les hépatocytes infectés répliquent le génome viral à minima. La faible expression des antigènes viraux et notamment de capsidite réduit donc l'attaque des cellules infectées par la réponse immune cellulaire. Le contrôle immunitaire de l'infection virale se caractérise par la séroconversion HBe

avec négativation de l'antigène HBe, apparition d'anticorps anti-HBe, diminution de l'ADN viral sérique en dessous de 10000 copies/mL, normalisation complète des transaminases, l'absence de signe d'inflammation hépatique sur la biopsie. Il persiste toutefois dans le tissu infecté des cellules comportant l'ADN super enroulé qui peut être à l'origine d'une réactivation virale sous la forme d'un virus sauvage, et des cellules comportant le génome viral intégré dans le génome de l'hôte, pouvant être à l'origine de l'oncogenèse viro-induite. De plus, des lésions de fibrose séquellaires peuvent être présentes à ce stade(27). Il peut également s'agir de mutant préC et absence d'Ag HBe contrastant avec la présence d'AC anti HBe et du DNA viral(28)

La co-infection VHB-VHC a été retrouvée dans 6,5% des cas (n=10) dans notre cohorte; elle s'accompagne habituellement d'une inhibition de la réplication du virus de l'hépatite B avec une augmentation de la clairance du virus de l'hépatite B, expliquant certains profils sérologiques (AC anti HBc positif de façon isolée) (29)

La co-infection VHB-VHD retrouvée chez deux de nos patients (1,3%)

La double infection VHB/VHD génère une proportion importante d'hépatites fulminantes (17%), très graves, caractérisées par la survenue d'une encéphalopathie et responsables de la destruction de l'ensemble des cellules hépatiques en quelques jours. Toutefois, du fait de l'inhibition de la réplication du VHB induite par le VHD, l'Ag HBs peut être indétectable dans le sérum pendant quelques semaines (30). La co-infection VHB/VHD se caractérise par une tendance à une sévérité exacerbée de l'hépatite aiguë comparée à celle occasionnée par le VHB seul (31).

b) données morphologiques et histologiques :

L'échographie abdominale était réalisée dans 75 cas (48,7%) et a permis de déceler des anomalies hépatiques chez 37,5%(n=58) de nos patients : des signes d'HTP dans 20,1%(n=31) des cas, une cirrhose dans 16,2%(n=25) des cas, une

stéatose hépatique dans 0,6%(n=1) et 1 carcinome hépatocellulaire dans 0,6%(n=1) des cas.

Nos données sont comparables à celles de la littérature(32), et qui ont été significativement associées avec la cirrhose dans de nombreuses autres études (33 ; 34).

Mlle I. Elhidaoui trouvait dans sa cohorte 91,7 % des patients avec des anomalies hépatiques

Cet examen trouve une indication bien justifiée dans l'hépatite chronique car elle permet non seulement d'objectiver les anomalies hépatiques mais aussi de guider les ponctions biopsies hépatiques(20)

Le fibroscan était réalisé chez 53 (34,4%) de nos malades, la fibrose était significative dans 14,9%(n=23)

Mlle I. Elhidaoui trouvait dans sa série à Marrakech 78,33%(n=47) de fibrose significative chez ses patients

Plusieurs études ont montré que l'élasticité hépatique mesurée par Fibroscan était corrélée à la fibrose hépatique chez les patients atteints de maladies hépatiques chroniques.

Au cours de la cirrhose, les valeurs d'élasticité hépatique varient de 13 à 15 kPa à 75kPa. Cette grande diversité de valeurs va probablement permettre de mieux appréhender la prise en charge des malades cirrhotiques, les valeurs variant avec la gravité de la maladie. Ainsi, dans une première étude publiée dès 2006, il a été montré qu'avec une valeur prédictive négative de plus de 90 %, chaque complication de la cirrhose était associée à une valeur seuil d'élasticité hépatique(35).

Nos résultats montrent que le Fibroscan peut être considéré comme une méthode utile et fiable pour l'évaluation de la sévérité de l'HTP et le suivi non invasif des patients cirrhotiques.

L'infection était active chez 22 patients (14,8%)

Le fibrotest était réalisé chez 2,6%(n=4) de nos patients

Dans notre étude, la ponction biopsie hépatique(PBH) était réalisée chez 13 de nos malades (8,4%) dans un but diagnostique. Autrefois la ponction biopsie hépatique représentait le Gold Standard pour le diagnostic de la fibrose hépatique, mais vu son caractère invasif, ainsi que la nécessité d'hospitaliser le patient, ses indications ont tendance à être limitées actuellement.

c)données endoscopiques :

Une endoscopie digestive haute a été réalisée chez 9(5,8%) des patients, celle-ci révélait la présence des varices œsophagiennes dans 1,9 % des cas.

Dans notre série, on note surtout des varices œsophagiennes stade I et II ce qui est comparable à une étude réalisée au CHU Ibn Sina à Rabat dont 57,7 % des varices œsophagiennes étaient stade II, de même qu'une étude italienne où les varices œsophagiennes stades I étaient largement prédominantes (Stade I, 56%) (36). Ceci reflète probablement que nos patients étaient au même stade évolutif de la maladie au moment du diagnostic que le groupe italien.

4 Aspects thérapeutiques :

Le traitement antiviral était prescrit chez 31(20,1%) de nos patients dont 7(4,5%) sous BARACLUDE, 7(4,5%) sous PEGASYS, 7(4,5%) sous SEBIVO, 6(3,9%) sous ZEFIX, 4(2,5%) sous INTERFERON

Une étude chinoise menée par Leung NW1 et al chez 58 patients atteints d'hépatite chronique B a montré que le traitement par la lamivudine pendant 3 ans améliore de manière significative l'histologie hépatique et entraîne une

séroconversion antigène HBe (Ag HBe) dans 40% des cas (n=23) rapport au placebo (37).

R. Sombié trouvait dans son étude au Cameroun sur douze mois une séroconversion de l'AG HBe chez 15,38%(n=2) patients atteints d'hépatite chronique B sous Lamivudine avec normalisation des ALAT dans 71,8% des cas et AND VHB indétectable dans 40,32% des cas, aucun cas de séroconversion HBs.

La lamivudine est une molécule efficace sur le VHB, entraîne une séroconversion HBe dans 17 à 63% des cas, une normalisation des ALAT dans 42–68% des cas et une négativation de l'AND VHB dans 41–68% des cas. Ces résultats sont comparables aux données de notre série.

Chang et al, dans une étude comparant l'efficacité de l'entécavir et la lamivudine chez des patients hépatite chronique B avec Ag HBe positif notait une amélioration histologique après 48 semaines chez 226 patients sur 314 patients dans le groupe entecavir (72%) et 195 sur 314 patients dans le groupe lamivudine (62%). Plus de patients dans le groupe entecavir que dans le groupe de la lamivudine ont eu l'ADN du VHB indétectable selon un dosage polymérase-réaction en chaîne (67 % contre 36 %) et la normalisation des transaminases (68% contre 60 %). Une séroconversion HBe a eu lieu chez 21% des patients traités par l'entecavir et 18 % de ceux traités par la lamivudine. Aucune résistance virale à l'entécavir a été détectée(38).

Lai CL1 et al dans leur cohorte comparative entre telbivudine et lamivudine à double aveugle chez 1370 patients atteints d'hépatite B chronique, l'efficacité primaire était la non-infériorité de la telbivudine à la lamivudine pour la réponse thérapeutique (une réduction des niveaux d'ADN du VHB sérique à moins de 5 log10 copies par millilitre, avec la perte de l'antigène de l'hépatite Be ou la normalisation des taux de transaminases).

L'indication du traitement antiviral était d'une part devant une cytolyse importante associée à une élévation de la charge virale au dessus de 2000UI/ml, d'autre part chez les femmes enceintes pour prophylaxie de la transmission mère-enfant et enfin pour traitement préemptif chez les patients candidats à une chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur.

Une normalisation des transaminases était obtenue chez 19(12,3%) de nos patients avant la 12^è semaine de traitement.

Dan notre étude, nous avons obtenu une séroconversion de l'antigène HBe dans 3,2%(n=5) des cas dont trois patients sous Baraclude, un patient sous Pegasys et un patient sous Zeffix et celle de l'antigène HBs dans 1,3%(n=2) des cas dont un patient sous Pegasys et l'autre sous Baraclude. Nos resultats sont comparables aux données de la littérature et confirment ainsi l'efficacité du Baraclude dans le traitement des patients VHB chroniques.

Le dosage de la charge virale B à S12 était réalisé chez 13(8,4%) patients ; à S48 chez 11(7,1%) patients ; à S72 chez 9(5,8%) de nos patients

Dans notre étude les effets secondaires cliniques étaient observés dans 2,6%(n=4) des cas dont trois patients sous sebivo et un patient sous baraclude. Nos résultats sont comparables aux données de la littérature, la telbuvine est connue pour ces nombreux effets secondaires en dépit de son efficacité thérapeutique surtout les manifestations hépatiques.

Un arrêt du traitement était noté chez 5(3,2%) patients et une rechute dans 0,6%(n=1) des cas

Un traitement était proposé dans 3,2%(n=5) des cas portant sur BARACLUDE et SEBIVO avec normalisation des transaminases chez tous les patients au premier controle, ADN VHB indétectable dans 1,92%(n=3) des cas.

Une réponse virologique soutenue était obtenue chez 1(0,6%) un patient hépatite chronique active avec cirrhose compensée, retraité par sofovir qui était initialement sous baraclore avec une séroconversion de l'antigène HBe.

Sous traitement antiviral, neuf (5,8%) de nos patients ont gardé un taux normal des transaminases avec un ADN viral indétectable chez 5(3,2%) patients

5 Aspects évolutifs :

Dans la revue de la littérature sur la morbidité et la mortalité liées à l'infection chronique virale B il est noté que les manifestations graves peuvent apparaître cinq à six ans après la contamination mais la majorité des patients restent asymptomatiques pendant les deux premières décennies (39, 40)

L'infection chronique virale n'a pas de retentissement clinique notable pendant de nombreuses années.

Ainsi malgré cette évolution globalement satisfaisante, certaines complications rares ont été observées mais comparables à d'autres études réalisées dans ce sens (39,40). Ce ci s'expliquerait probablement par des associations médicamenteuses certes plus efficaces mais plus nuisibles(41).

D'une manière générale, pendant notre suivi nous avons pu noter un certain nombre de patients restés au statut de porteurs inactifs : 68,51%(n=37) ; par contre d'autres porteurs inactifs ont évolué vers la cirrhose : 3,70%(n=2) et parmi ceux-ci un vers les complications de la cirrhose (encéphalopathie hépatique) : 1,85%(n=1). Cependant, certains patients ont été perdus de vue soient 3,2% (n=5) parmi lesquels un patient porteur inactif et quatre patients porteurs d'hépatite chronique active. Par ailleurs un patient porteur d'hépatite chronique active a développé un carcinome hépatocellulaire(CHC) : 1%(n=1).

Cependant nous n'avons pas enregistré de décès au cours du suivi dans notre série.

A la lumière de nos résultats, il apparaît que l'hépatite virale chronique B constitue un problème de santé publique au Maroc comme dans de nombreux pays surtout ceux en voie de développement. Leur prévalence élevée, le nombre croissant de porteurs chroniques qui transmettent la maladie pendant de nombreuses années avant l'installation de la cirrhose, le CHC, l'absence de moyens curatifs efficaces et accessibles en font un fléau.

Ainsi, beaucoup d'efforts doivent être consentis par les autorités sanitaires dans les pays en voie de développement pour maîtriser l'évolution silencieuse de cette infection.

Des stratégies de lutte efficaces doivent être élaborées pour non seulement renforcer celles déjà en place mais également rendre formelles de nouvelles stratégies complémentaires comme la vaccination ciblée des populations à haut risque pour diminuer le taux de contamination et du coup augmenter le taux d'immunisation.

CONCLUSION

Les patients infectés par le VHB avaient un âge jeune (40,45 ans) avec une prédominance masculine (sex ratio=1,75). La majorité de nos patients (64,9 %) avait une hépatite chronique active; un traitement anti viral était prescrit dans 25% des cas, la séroconversion de l'Ag HBe dans 3,2% des cas et celle de l'Ag HBs dans 1,3% des cas (n=2), parmi les porteurs inactifs, 68,51%(n=37) sont restés porteurs inactifs et deux ont évolué vers la cirrhose (3,70%).

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION PATIENTS VHB CHRONIQUES

Médecin traitant :

Lieu d'exercice: CHU Hassan II

Données sociodémographiques :

Nom : **Prénom :**

Sexe : M ☐ F ☐

Age :

Résidence :

Poids : **BMI:**

Données épidémiologiques :

Date du diagnostic du VHB :

Date de la prise en charge :

Mode de découverte :

Dépistage : oui ☐ non ☐

Don de sang : oui ☐ non ☐

Bilan systématique : oui ☐ non ☐

Bilan d'une autre affection : oui ☐ non ☐

Symptômes : oui ☐ non ☐

Si oui,
préciser.....
.....

Anomalie biologique : Hg:.....g/dl ; GB :..... ; PNN :..... ; Protides
totaux..... ; Albumine..... Plq :.....HTC:.....% ;GOT.....;
GPT.....; GGT..... ; PAL.....BT.....BD.....; TP.....%
Créatinine.....; Urée.....

Antécédents :

Toxicomanie ☐ tabagisme ☐ alcoolisme ☐ ictère ☐

Hépatopathie ☐ soins dentaires ☐ transfusion sanguine ☐

Hémodialyse ☐ autres ☐

Chirurgie abdominale : oui ☐ non ☐

Profil épidémiologique de l'hépatite virale B chronique

Examen clinique initial :

Hépatomégalie : oui ☐ non ☐ ; Ascite : oui ☐ non ☐

Bilan biologique initial:

Hg:.....g/dl ; GB :..... ; PNN :..... ;
Plq :.....HTC:.....% ; GOT..... ; GPT..... ; GGT..... ;
PAL.....BT.....BD..... ; TP.....% ; Ag HBs..... ; AC anti- HBc..... ;
Ag HBe.....AC anti-HBs..... ; Ag HBe..... ; AC
antiHBe.....ADNviralB.....UI/ml ; ADNviralB.....copies/ml ; log.....AC anti-
Delta..... ; VIH(1+2)..... ; AC anti-VHC..... ;
Glycémie..... ; Créatinine..... ; Urée..... ; Clairance de la Creat..... ;
AFP.....

Protides totaux..... ; Albumine..... Triglycérides.....Cholestérol.....
HDL..... ; LDL..... ; TSHus.....Calcémie..... ;
Na⁺..... ; K⁺.....ADN viral B.....

Bilan radiologique:

Echographie

abdominale :.....
.....
.....
.....

Fibroscann :.....
.....

Histologie :.....
.....

SUIVI DES PATIENTS :

MOIS 0 :

PATIENTS NON TRAITES :

Biologique: GOT.....GPT.....GGT.....PAL.....AFP.....
.....TP.....

Virologique :ADN viral B..... AgHBe.....AgHBs
quantitatif.....

Radiologique :

Echographie abdominale
.....
.....

MOIS 3:

Biologique:

GOT.....GPT.....AgBHs quantitatif.....

MOIS 6 :

Biologique: GOT.....GPT.....GGT.....PAL.....TP.....AgH
Bsquantitatif.....

Profil épidémiologique de l'hépatite virale B chronique

MOIS 9 :

Biologique: GOT.....GPT.....AgHBsquantitatif.....TP.....
.....

MOIS 12 :

Biologique: GOT.....GPT.....GGT.....PAL.....AFP.....
.....TP.....

Virologique : ADN viral B..... AgHBe.....AgHBs.....

Radiologique :

Echographie abdominale

.....

DELAI DE SUIVI SUR 24 MOIS:

-Porteur inactif : oui.....non.....

-Réactivation virale : oui.....non..... ; si oui, à quel
délai ?.....

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT ANTI-VIRAL B :

Date de
début

Type de
traitement.....

Durée du
traitement.....

Normalisation des transaminases
oui.....non.....

Quantification de l'Ag
Hbs.....

Suivi
1.....

Séroconversion HBe
oui.....non.....

Suivi
2.....

Séroconversion HBs
oui.....non.....

Suivi

3.....
.....

ADN VHB

S12.....
.....

Quantité

1.....
.....

ADN VHB

S24.....
.....

Quantité

2.....
.....

ADN VHB

S48.....
.....

Quantité

3.....
.....

ADN VHB

S72.....
.....

Quantité

4.....
.....

Intolérance clinique oui.....non..... ; si oui :

 **Biologie :** anémie.....leucopénie..... thrombopénie.....

 **Manifestations :** cutanées.....pulmonaires.....thyroïdes.....autres.....

Arrêt du

traitement.....
.....

Date

1.....
.....

Réduction du traitement

oui.....non.....
.....

Date

2.....
.....

Rechute

oui.....non.....
.....

Profil épidémiologique de l'hépatite virale B chronique

Date

3.....
.....

Traitement

proposé.....
.....

Type de

traitement.....
.....

Réponse virologique soutenue

oui.....non.....

Dernière Date de

Visite.....

Transaminases

.....

ADN

VHB.....
.....

Perdu de vue oui.....non..... ; Si oui :

 Date de dernière nouvelle

 Statut à la dernière nouvelle.....

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1]– **Mme Amina SBAI**

EPIDEMIOLOGIE, GENOTYPE ET FACTEURS DE RISQUE DE L'HEPATITE VIRALE B AU MAROC,

UNIVERSITE MOHAMMED V – AGDAL

FACULTE DES SCIENCES –Rabat ; THESE DE DOCTORAT, Novembre 2012

[2]– **Pol S.**

Epidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite B. Rev Prat 2005 ; 55(6): 599–606

[3]– **Liaw YF, Chu CM.**

Hepatitis virus infection. Lancet 2009 ; 373 : 582–592

[4]– **WHO [en ligne].** Outbreak news.Wkly Epidemiol Rec 2004 ; 28 : 253–264

[5]– **WHO [en ligne].**Worldwide implementation of hepatitis B vaccination of newborns, 2006. Wkly Epidemiol

Rec 2008 ; 83 : 429–440.

[6]– **Asselah T, Lada O, Boyer N, et al.**

Traitement de l'hépatite chronique B. Gastroenterol Clin Biol 2008 ;

32 : 749–768

[7]. **Colin JF, Marcellin P, et al.**

Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999 ; 29(4): 1306–10.

[8]. **BENHAMOU J.P**

Une vue d'ensemble sur les hépatites virales.

Méd. Trop. 1994, 54 : 79–85

[9]. **Lok, AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH.**

Management of hepatitis B: 2000

Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828–53.

[10]. **Niederau K, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Häussinger G.** Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334:1422–7.

[11]. **Tiné F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L.**

Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993, 18: 154–62.

[12]. **Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al.**

Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–31.

[13]– **Lee WM.** Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733–45.

[14]– **Chang M-H, Chen C-J, Lai M-S, Hsu H-M, Wu T-C, Kong M-S, *et al.***

Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; 336:1855–9.

[15]– **Stroffolini T, Mele A, Tosti ME, Gallo G, Balocchini E, Ragni P, *et al.***

The impact of the hepatitis B mass immunisation campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. *J Hepatol* 2000; 33: 980–5.

[16]– **MARCELLIN P., POUTEAU M., MARTINOT M., BOYER N., ET AL.**

Facteurs de réponse au traitement par l'interféron alpha chez les malades atteints d'hépatite chronique C ; GECB, 1995, 19 : 991–1000

[17]– **SARACCO G., ROSINA F., ABATE ML.**

Long-term follow -up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon alpha-2b; *Heptology*, 1993, 18: 1300–1305

[18]– **CADRANEL J.F., CARON C., COLLOT G., VANBATTEN C.,DUMOUCHEL P.**

Hépatite B: épidémiologie, histoire naturelle, biologie, surveillance du traitement
Path. Biol., 1999 ; 47 : 917–927

[19]– **POYNARD T.**

Hépatite B: histoire naturelle, biologie, surveillance du traitement.
Path. Biol., 1999, 47 : 911–916

[20]– **TREPO C., VALLA D.**

Hépatites virales ; *Progrès en héptogastroentérologie*, 1993, 9.

[21]– Amir A. Qamar, Norman D. Grace, Roberto J. Groszmann, Guadalupe Garcia-Tsao, Jaime .et al

Incidence, Prevalence and Clinical Significance of Abnormal Hematologic Indices in Compensated Cirrhosis.

Clinical Gastroenterology and Hepatology, Volume 7, Issue 6, June 2009, Pages 689–695.

[22]–Om K Pathak, RajuPaudel, Om B Panta, Hom P Pant, Bishnu R Giri, BaikunthaAdhikari.

Retrospectivestudy of the clinical profile and prognosticindicators in patients of alcoholicliverdiseaseadmitted to atertiary care teachinghospital in Western Nepal.

Saudi J Gastroenterol. 2009 Jul–Sep; 15(3): 171–5.

[23]– Rosario Gonzalez–Casas, E Anthony Jones, and Ricardo Moreno–Otero.

Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. World J Gastroenterol.

2009 October 7; 15(37): 4653–4658.

[24]– Karine Warin,

Traitement de l'hypertension portale par shunt portosystémique intrahépatiquepar voie transjugulaire: Etude monocentrique et facteurs pronostiques.

Thèse de médecine 24 juin2005.

[25]– **Maria Carlota Londano, Andrès Cardenas, Monica Guevara.**

MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation.

Gut 2007 Septembre, 56(9): 1283–1290.

[26]– **F Botta, E Giannini, P Romagnoli, A Fasoli, F Malfatti, B Chiarbonello, et al**

MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study.

Gut. 2003 January;52(1): 134–139.

[27]– **F. ZOULIM*, C. TREPO**

Inserm U 271 et Hôtel Dieu, Service d'hépatogastroentérologie, Lyon

zoulim@lyon.inserm.fr

[28]– **PASTORE G., SANTANTONIO T., MILELLA M., MONNO L., MAHANO M., MOSCHETTA R., POLLICE L.**

Anti-Hbe positive chronic hepatitis B with HBV DNA in the serum response to a 6 month course of lymphoblastoid interferon. J Hepatol., 1992, 14 : 221–225

[29]– **ZYLBERBERG H., POL S.**

Histoire naturelle de l'infection virale B

Médecine thérapeutique, 1998, 4: 21–29

[30]– **Carreda F, Antinori S, Pastecchia C, Coppin P, Palla M, Ponzetto A, Rizzetto M,**

Moroni M. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBs Ag negative hepatitis. J Infect Dis 1989 ; 159 : 977–9.

[31]–Dubois F, Goudeau A, Roingeard P, Bacq Y, Guilmot JL, Chou tet P. Dtagnosticséroloique et épidémiologique des hé atites al uës delta en Indre-et Loire. Gastroentero1 Clin Biol 1 988 ; 12 : 887–93.

[32]–M. Diarra, A. Konaté, A. Diarra, M. Kane, M. Touré, M. Dembélé, et al
Intérêt de l'échographie dans le diagnostic de la cirrhose en milieu tropical. J. Afr. Hépatol. Gastroentérol. (2009) 3: 125–129.

[33]–Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L.
Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. Radiology 1989; 172: 389–92.

[34]–Sabba C, Merkel C, Zoli M, Ferraioli G, Gaiani S, Sacerdoti D et al
Interobserver and interequipement variability of echo–doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. Hepatology 1995; 21: 428–33.

[35]– Rigau J, Bosch J, Bordas JM, et al.
Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. Gastroenterology 1989; 96: 873–880.

[36]–Om K Pathak, RajuPaudel, Om B Panta, Hom P Pant, Bishnu R Giri, Baikuntha Adhikari.
Retrospective study of the clinical profile and prognostic indicators in patients of alcoholic liver disease admitted to a tertiary care teaching hospital in Western Nepal.

[37]– **Leung NW1, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condreay LD, Chien RN;**

Asia Hepatitis Lamivudine Study Group.

Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy.

[38]– **Chang T-T, Gish R, de Man R et al.**

A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Eng J Med 2006; 354: 1001–10.

[39]– **DURAND F.**

Formes cliniques de l'hépatite A

Rev. Med. Interne 2000, 21 : 50–57

[40]– **FATTOVICH G., FARCI P., RUGGE M., BROLLO L.,**

MANDAS A., PONTISSO P., GIUSTINA G., ET AL.

A randomized controlled trial of lymphoblastoid Interferon alfa in patients with chronic hepatitis B lacking HbeAg

Hepatology 1992, 15 : 584–589

[41]– **BRILLANTI S., LEVANTESI F., FOLI M., DI TAMASO M., BOLONDI L., MALPIGHI**

PSO., Amantadine and rebetron exert a synergistic antiviral effect on HCV replication in

interferon-a-non-responders with chronic hepatitis C.

Gastroenterology 1999, 116 : A1193.