

Ministère de l'Éducation Nationale, de  
l'Enseignement Supérieur et de la  
Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI  
*Un Peuple- Un But- Une Foi*



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

*Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie*

**FMOS**

Année Universitaire : 2019-2020

N°...../

**THESE**

**Evolution des paramètres biologiques des patients  
traités pour hépatite virale B avec le Tenofovir au  
service des Maladies Infectieuses du CHU-Point G**

Présentée et soutenue publiquement le ...15.../...07.../2020  
Devant le jury de la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie  
Pour obtenir le grade de **Docteur en Médecine**  
**(Diplôme d'état)**

**Monsieur Mohamed Lawal AG MOHAMED**

**Président : Pr. Flabou BOUGOUDOGO**

**Membres : Dr. Ibréhima Guindo**

**Dr. Jean Paul DEMBELE**

**Co-directeur : Dr. Issa KONATE**

**Directeur : Pr. Soukalo DAO**



**DEDICACES ET  
REMERCIEMENTS**

## **DEDICACES**

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...?

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...?

Aussi, c'est tout simplement que...?

Louanges à Allah Seigneur des mondes.

Et que la paix soit sur Mohammed le dernier de ses messagers.

### **Je dédie ce travail :**

#### **A mon très cher père MOHAMED AG ABOUBACRINE**

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, tes prières et conseils m'ont guidé tout au long de mes études. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire...sans jamais te plaindre mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

#### **À ma défunte mère**

J'aurais aimé que vous soyez présente pour voir la consécration de ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de ton amour, ton dévouement, tes conseils, tes prières et de tes encouragements. Puisse Dieu Tout Puissant faire de son paradis AL Fardous ta demeure et qu'il te comble de ses bienfaits auprès de LUI. Vous êtes et resterez à tout jamais dans mon esprit et dans mon cœur. MERCI Maman je t'aime. Que votre âme repose en paix.

#### **À Mon très cher frère Mohamed ALY AG MOHAMED,**

Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent depuis que tu as ouvert les yeux à ce monde. Puisse nos fraternels liens se pérenniser et se consolider encore d'avantage.

Pour tous nos moments de joie et même les plus difficiles,

Je te dédie ce travail et je te souhaite une très belle carrière et une vie pleine de bonheur, de santé et de réussite.

Que ALLAH te bénisse et te protège mon jumeau.

Je me rappelle de Wanagaycha à la veille de la médecine légale.

**A mes chers et adorables frères Yassine, Bona, Abala, Med Ousmane**

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

**A mes très chères sœurs Tayate, Maya, Fati, Khadou, Aichatou**

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

**À La mémoire de mon grand-père paternel**

J'aurais aimé que vous soyez présents pour que vous nous partagiez ce bonheur. Vous êtes et resterez à tout jamais dans mon esprit et dans mon cœur. Que votre âme repose en paix.

**A ma grande mère paternelle Aichatou Wallet Mada**

Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel.

Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.

**A mon Cher Maître et directeur de thèse**

Nous avons choisi et avons eu le privilège de travailler dans votre service et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, vos compétences et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude Daigne ALLAH vous récompenser.

## **REMERCIEMENTS**

### **Au corps professoral de la FMOS en général :**

Pour l'enseignements prodigué, l'humilité dont vous faites preuve au quotidien, vos qualités intellectuelles, votre disponibilité, votre amour du travail bien fait, mes chers maitres, je suis fier de la formation que j'ai reçue auprès de vous ;

**Aux Dr Issa KONATE, Dr Mikaila KABORE, Dr Yacouba CISSOKO**, qui m'ont énormément aidé dans l'élaboration de ce document.

Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements, pour le temps que vous nous avez consacré et surtout pour votre patience pendant la rédaction de ce travail. Nous vous en sommes sincèrement reconnaissants.

### **A mes amies, A ma promotion d'internat et à toute la famille des internes du Point G**

De m'avoir soutenu dans les périodes difficiles, pour les merveilleux moments partagés et en souvenir des périodes de préparation de ces longues années d'étude. Je vous dédie cette thèse en témoignage de ma grande affection.

**À tout le personnel du Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G** Merci pour tout

### **A tous mes promotionnaires**

Je vous remercie encore pour tout

### **A tous ceux ou celles qui me sont chers et que je n'ai involontairement pas citer.**

Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais oublier dans mes dédicaces l'ensemble de mes professeurs et maîtres qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

**HOMMAGES AUX  
MEMBRES DU JURY**

A notre Maître et Président du jury

**Professeur Flabou BOUGOUDOGO**

- ↳ Professeur honoraire de Bactériologie et de Virologie à la Faculté de Pharmacie
- ↳ Directeur de l'INRSP de 2002 à 2012 ;
- ↳ Membre du comité d'éthique de la FMOS
- ↳ Membre du comité national de certification de l'éradication de la poliomyélite (CNC Mali)
- ↳ Membre du groupe national technique de conseil pour les vaccinations (GNTCV)
- ↳ Officier de l'ordre du mérite de la Santé.

Cher Maître,

C'est un grand plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Votre modestie, votre simplicité, votre rigueur scientifique, votre grande pédagogie (à transmettre les connaissances) et vos qualités de chercheur font de vous un des maîtres les plus appréciés de la faculté.

Veillez accepter cher maître, nos sentiments d'estime, de respect et de reconnaissance.

A notre Maître et Membre du jury

**Docteur Ibréhima GUINDO**

- ↳ Pharmacien microbiologiste ;
- ↳ Chef de département laboratoire et de recherche biomédicale à l'INSP ;
- ↳ Maître-assistant de Bactériologie Virologie à la faculté de Pharmacie
- ↳ Point focal national de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens (RAM)

Cher maître,

Malgré vos multiples occupations vous avez accepté de porter un regard critique sur notre travail.

Homme de grande qualités scientifiques, nous avons été séduits par la simplicité, la clarté et la rigueur de vos enseignements ; en plus de vos connaissances scientifiques, votre sens social de la vie mérite le respect.

Nous vous exprimons cher Maître, toute notre reconnaissance.



A notre Maitre et Membre du jury

**Docteur Jean Paul DEMBELE**

- ↳ Médecin infectiologue ;
- ↳ Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G ;
- ↳ Maitre-assistant à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ;
- ↳ Secrétaire aux relations extérieurs et aux affaires sociales de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT) ;
- ↳ Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI) ;
- ↳ Membre du conseil d'administration du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G,
- ↳ Membre de la plateforme nationale « une seule santé »

Cher maitre

Nous avons su apprécier votre amour et votre rigueur dans le travail.

Vos connaissances scientifiques, votre simplicité, la clarté de vos enseignements et tant d'autres qualités sociales font de vous une référence.

Que le Tout Puissant vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions.

Veillez accepter, cher maitre, l'expression de notre profonde gratitude

A notre Maître et Co-directeur de thèse

**Docteur Issa KONATE**

- ↪ Spécialiste des Maladies Infectieuses et Tropicales
- ↪ Maître-assistant à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
- ↪ Secrétaire administratif de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales.
- ↪ Praticien hospitalier au CHU du Point G
- ↪ Membre de la cellule d'assurance qualité de la FMOS/USTTB
- ↪ Membre de la structure nationale de coordination de la RAM (Résistance au antimicrobiens)

Cher Maître,

Nous avons eu le privilège de vous avoir comme codirecteur et avons trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous a reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.

Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous vous prions, d'accepter notre profonde reconnaissance et profonde.

A notre Maître et Directeur de thèse

**Professeur Soukalo DAO**

- ↪ Professeur titulaire de Maladies Infectieuses.
- ↪ Responsable de l'enseignement des pathologies infectieuses à la FMOS.
- ↪ Directeur Adjoint du centre de recherche et de formation sur la tuberculose et le VIH (SEREFO).
- ↪ Coordinateur du DES de Maladies Infectieuses et Tropicales
- ↪ Coordinateur du DU du VIH/Sida
- ↪ Président de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicale (SOMAPIT).
- ↪ Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI)
- ↪ Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).
- ↪ Chef de service de Maladies Infectieuses du CHU du Point.

Cher Maître

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Nous garderons un excellent souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement au travail.

Nous avons apprécié votre accueil bienveillant dans votre service et vos conseils bien précieux.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

Votre bonté humainement appréciée, vos compétences et vos qualités humaines n'ont cessé de susciter notre grande admiration.

Veillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments les plus respectueux

# TABLE DES MATIERES

## TABLE DE MATIERES

DEDICACES.....	X
REMERCIEMENTS .....	XII
TABLE DE MATIERES.....	XX
LISTE DES FIGURES.....	XXVII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXVIII
LISTE DES ABREVIATIONS .....	XXXI
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
o Objectif général .....	3
o Objectifs spécifiques .....	3
<b>I. GENERALITES .....</b>	<b>5</b>
1. Historique .....	5
2. Épidémiologie .....	5
2.1 . Épidémiologie analytique .....	5
2.2 . Epidémiologie descriptive .....	15
3. Diagnostic positif du VHB .....	19
3.1. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et Signes cliniques .....	19
3.2. Diagnostic virologique .....	22
3.3. Évaluation de la fibrose .....	29
4. Traitement .....	30
4.1. Buts du traitement.....	30
4.2. Moyens thérapeutiques.....	31
4.3. Indications thérapeutiques .....	37
<b>II. METHODOLOGIE.....</b>	<b>41</b>
1. Cadre et lieu d'étude.....	41
2. Type d'étude et période d'étude .....	41
3. Population d'étude.....	41
4. Collecte des données .....	50
5. Saisie et analyses des données.....	50
6. Aspects éthiques .....	50
7. Diagramme de Gantt .....	51
8. Convention utilisée pour la rédaction des références .....	51
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>53</b>
1. Caractéristiques sociodémographiques des patients.....	53
1.1. Age des patients.....	53

1.2.	Sexe des patients.....	53
1.3.	Provenance des patients.....	54
2.	Suivi biologique des patients atteints du virus de l'hépatite B et traités par le Tenofovir .....	54
3.	Paramètres biologiques pré-thérapeutiques .....	55
3.1.	Transaminases (ALAT et ASAT).....	55
3.2.	Créatininémie .....	55
3.3.	Protéinurie des 24H.....	56
3.4.	Charge virale de l'hépatite B.....	56
4.	Efficacité du traitement contre l'hépatite B.....	56
4.1.	Efficacité virologique .....	56
4.2.	Efficacité biochimique.....	57
5.	Tolérance biologique au traitement par le ténofovir .....	60
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>62</b>
1.	Limites.....	62
2.	Caractéristiques sociodémographiques .....	62
3.	Suivi biologique des patients atteints du virus de l'hépatite B et traités par le Tenofovir .....	63
4.	Paramètres biologiques pré-thérapeutiques .....	63
5.	Efficacité du traitement contre l'hépatite B.....	64
6.	Tolérance biologique au traitement par le ténofovir .....	65
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>68</b>
	<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>70</b>
	<b>REFERENCES.....</b>	<b>72</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>82</b>
	Fiche d'enquete .....	82
	Fiche signalétique.....	83
	Serment d'Hippocrate.....	85



**LISTE DES  
ILLUSTRATIONS**

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure des différentes particules du VHB .....	6
Figure 2 : Schéma du virion du VHB .....	7
Figure 3 : Schéma illustrant la multiplication du VHB dans l'hépatocyte .....	12
Figure 4 : Répartition géographique de l'hépatite B dans le monde .....	16
Figure 5 : Histoire naturelle de l'hépatite virale B .....	21
Figure 6 : Histoire naturelle de l'hépatite virale B chronique .....	21
Figure 7 : Techniques Architect et Elecsys pour la quantification de l'Ag HBs.....	27
Figure 8 : Arbre décisionnel pour un suivi optimal des patients atteints de VHB Ag HBe positif traités par INF pégylé alpha 2a .....	28
Figure 9 : FibroScan .....	30
Figure 10 : Objectifs de traitement de l'Hépatite virale B chez les malades Ag HBe négatif. ....	31
Figure 11 : Cycle de réplication virale et site d'action des analogues nucleos(t)idiques .....	33
Figure 12 : Répartition des patients selon l'âge .....	53
Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe .....	53
Figure 14 : Valeurs de la charge virale de l'hépatite B chez les patients sous traitement.....	57
Figure 15 : Courbe d'évolution de la médiane de la charge virale des patients .....	57
Figure 16: Valeur de l'ALAT chez les patients sous traitement .....	58
Figure 17 : Evolution de la valeur médiane de ALAT au cours du suivi sous ténofovir .....	58
Figure 18 : Valeur de l'ASAT chez les patients sous traitement.....	59
Figure 19 : Evolution de la valeur médiane de ASAT au cours du suivi sous ténofovir.....	59
Figure 20: Evolution de la valeur médiane de la créatininémie au cours du suivi sous ténofovir .....	60



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Tableau récapitulatif des différentes méthodes de génotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients .....	24
Tableau II : Récapitulatif des profils sérologiques les plus communs.....	26
Tableau III : Score de Métavir. ....	29
Tableau IV : Traitements de l'hépatite chronique B : Molécule, nom commercial et posologie .....	32
Tableau V : Ajustement de l'intervalle entre les doses chez les patients dont le taux de clairance de la créatinine a été modifié .....	35
Tableau VI : Répartition des patients selon la provenance .....	54
Tableau VII: Taux de réalisation des bilans virologiques et biologiques au cours du suivi ....	54
Tableau VIII: Répartition des patients selon le résultat des transaminases à l'initiation.....	55
Tableau IX: Répartition des patients selon le résultat de la créatininémie à l'initiation.....	55
Tableau X : Répartition des patients selon leur profil virologique à l'initiation.....	56
Tableau XI: Valeur de la créatininémie au cours du suivi sous ténofovir .....	60

# **LISTE DES SYMBOLES, SIGLES ET ABBREVIATIONS**

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>A</b>	: Activité
<b>AASLD</b>	: American Association for the Study of Liver Diseases
<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>Ag</b>	: Antigène
<b>Ag HBc</b>	: Ag de la capside « core » du virus de l'hépatite B
<b>Ag HBe</b>	: Ag « e » du virus de l'hépatite B
<b>Ag HBs</b>	: Antigène de surface du virus de l'hépatite B
<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>Anti-HBc</b>	: Anticorps dirigé contre la protéine core du virus de l'hépatite B
<b>Anti-HBe</b>	: Anticorps dirigé contre la protéine E du virus de l'hépatite B
<b>Anti-HBs</b>	: Anticorps dirigé contre la protéine de surface du virus de l'hépatite B
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ASAT</b>	: Aspartate aminotransférase
<b>ATCDs</b>	: Antécédents
<b>CHC</b>	: Carcinome hépatocellulaire
<b>Cmax</b>	: Concentration maximale.
<b>CccDNA</b>	: covalently closed circular ADN
<b>CV</b>	: Charge virale
<b>EASL</b>	: European Association for the Study of the Liver
<b>F</b>	: Fibrose
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oeso-gastroduodénale.
<b>GEM</b>	: Glomérulopathie extra membraneuse.
<b>GN</b>	: Glomérulonéphrite
<b>GGT</b>	: Gamma glutamyl transferase.
<b>HVB</b>	: Hépatite virale B
<b>HVC</b>	: Hépatite virale C
<b>HVD</b>	: Hépatite virale D
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle.
<b>IFN<math>\alpha</math></b>	: Interféron-alpha
<b>IgM</b>	: Immunoglobuline de type M
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline de type G
<b>IST</b>	: Infection sexuellement transmissible
<b>KPa</b>	: Kilo Pascal
<b>Log</b>	: Logarithme
<b>N</b>	: Normale
<b>NUC</b>	: Analogues nucléos(t)idiques
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé

<b>PBF</b>	: Ponction biopsie du foie
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaîne)
<b>PEG-IFN<math>\alpha</math>-2a</b>	: IFN-pégylé-alpha-2a
<b>Pré C</b>	: Pré-core
<b>PLT</b>	: Plaquettes
<b>RVS</b>	: Réponse virologique soutenue.
<b>S</b>	: Protéine majeure (S = Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite B
<b>Score APRI</b>	: Ast (ASAT) to Platelet Ratio Index
<b>TDF</b>	: Tenofovir
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>TSHus</b>	: Thyroestimuline ultrasensible
<b>UI/mL</b>	: Unité Internationale par millilitre
<b>VHB</b>	: Virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	: Virus de l'hépatite C
<b>VHD</b>	: Virus de l'hépatite Delta ou agent Delta
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VO</b>	: Varices oesophagiennes.

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) constitue un problème de santé publique au niveau mondial, et l'on estime actuellement à deux milliards le nombre d'habitants de la planète ayant été infectés au cours de leur vie [1]. L'infection se caractérise par une hépatite aiguë, très rarement symptomatique avant l'âge de 5 ans. L'évolution se fait vers une résolution spontanée dans une grande majorité de cas, mais deux types de complications peuvent survenir, en faisant toute la gravité. D'une part, l'évolution vers une forme fulminante d'hépatite (moins de 1% des cas symptomatiques), d'autre part, l'incapacité du système immunitaire à se débarrasser du virus, entraînant alors pour les patients un passage à la chronicité avec le risque d'évolution vers une cirrhose et une dégénérescence en carcinome hépatocellulaire [1].

En effet, le nombre de personnes atteintes d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B était estimé à 257 millions en 2015 avec 887 000 décès par cirrhose ou carcinome hépatocellulaire [2].

L'Afrique subsaharienne est située dans une zone de forte endémicité avec 65 millions de porteurs chroniques et 56.000 décès par an [3,4].

Au Mali, des études réalisées à Bamako dans la population générale et chez les donneurs de sang ont rapporté une prévalence du portage de l'Ag HBs respective de 14,7 % et 14,9 % en 2001 et 2009 [5,6].

L'implication du virus de l'hépatite B dans la genèse des hépatopathies chroniques a été démontrée au Mali. En effet, l'antigène HBs a été retrouvé chez 55 à 71 % des patients cirrhotiques et chez 55 à 66,2 % des patients atteints de carcinome hépatocellulaire [7,8].

Le traitement de l'hépatite virale B chronique repose sur deux classes de médicaments : l'interféron alpha et les analogues de nucléosides. L'utilisation des analogues de nucléosides constitue une véritable avancée dans le traitement de l'hépatite B chronique. Ces molécules administrées par voie orale ont une efficacité antivirale supérieure à celle de l'interféron et ont un meilleur profil de tolérance [9]. Cinq analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (lamivudine, adéfovir, entécavir, telbuvidine et ténofovir) ont été approuvés dans le traitement de l'hépatite B chronique [10,11].

Notre étude a porté sur le ténofovir qui inhibe la polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). L'objectif du traitement de l'hépatite B chronique est d'améliorer la survie et la qualité de vie

des patients en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire voir le décès [12].

Cet objectif peut être atteint si une virosuppression est obtenue de façon prolongée [13].

Bien que ne disposant pas d'un programme national de lutte contre les hépatites virales, le Mali à travers le ministère en charge de santé a récemment amélioré fortement l'accessibilité financière au Tenofovir pour les malades atteints d'hépatite virale chronique B.

La disponibilité de cette molécule et surtout son accessibilité à coût faible ou réduit dans notre pays a amélioré la prise en charge thérapeutique de nos patients.

En effet, le suivi d'un malade pour hépatite virale chronique impose en plus de la surveillance clinique et d'un bilan de dispensation un contrôle régulier des paramètres biologiques.

Au Mali, depuis l'avènement du Tenofovir en octobre 2017 dans le traitement de l'hépatite virale chronique B aucune étude n'a porté sur l'évolution des paramètres biologiques des patients sous cette molécule d'où l'intérêt de ce travail qui a pour but d'étudier son impact sur l'évolution des paramètres biologiques de suivi des patients traités pour hépatite virale chronique B au Service des Maladies Infectieuses du Point G durant la période allant du mois d'octobre 2017 au 31 mars 2019.

### **Question de recherche :**

Le traitement de l'hépatite B par le ténofovir serait-il efficace comme l'ont démontré des études réalisées ailleurs ?

### **Hypothèses :**

- Les paramètres biologiques évoluent normalement chez les patients atteints du virus de l'hépatite B et traités par le ténofovir dans le service de Maladie Infectieuse.
- Le ténofovir est efficace et bien toléré chez les patients traités pour hépatite virale B dans le service de Maladies Infectieuses.

## **OBJECTIFS**

### ○ **Objectif général**

Évaluer l'évolution des paramètres biologiques des patients traités pour hépatite virale chronique B sous ténofovir au Service des Maladies Infectieuses du Point G.

### ○ **Objectifs spécifiques**

1. Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints d'hépatite virale B chronique,
2. Décrire le suivi biologique des patients atteints du virus de l'hépatite B et traités par le ténofovir,
3. Décrire l'évolution de la charge virale VHB chez les patients traités,
4. Déterminer la tolérance biologique (rénale) du ténofovir



# GENERALITES

## **I. GENERALITES**

### **1. Historique**

Le virus de l'hépatite B a été découvert en 1963, quand B.S. Blumberg a mis en évidence une réaction inhabituelle entre le sérum d'individus polytransfusés et celui d'un aborigène australien. Il a alors désigné l'antigène découvert sous le nom d'antigène « Australia » [15].

En 1967, le nom d'antigène HBs, c'est-à-dire antigène de surface de l'hépatite B, fut imposé pour désigner cet antigène dont la découverte a valu à B.S. Blumberg le prix Nobel en médecine en 1976[16].

En 1970, D.S. Dane identifiait en microscopie électronique, dans le sérum de malades porteurs de l'antigène, des particules "en cocarde" de 42 nm de diamètre (les particules de Dane), qui devaient ultérieurement être considérées comme les particules virales infectieuses du virus de l'hépatite B [17].

### **2. Épidémiologie**

#### **2.1. Épidémiologie analytique**

##### **2.1.1. Classification**

Le VHB est un virus enveloppé à ADN circulaire, partiellement double brin, appartenant à la famille des Hepadnaviridae, au genre Orthohépadnavirus. Ils possèdent une polymérase qui est une ADN polymérase ARN dépendante et ADN dépendante (transcriptase inverse) associée à une ARNase H [18].

La famille des Hepadnaviridae regroupe deux genres : orthohépadnavirus et Avihepadnavirus [19] :

- Le genre orthohépadnavirus comprend le virus de l'hépatite B humain ainsi que le virus des rongeurs.
- Le genre Avihepadnavirus regroupe les virus du canard de Pékin, du héron et de l'oie des neiges.

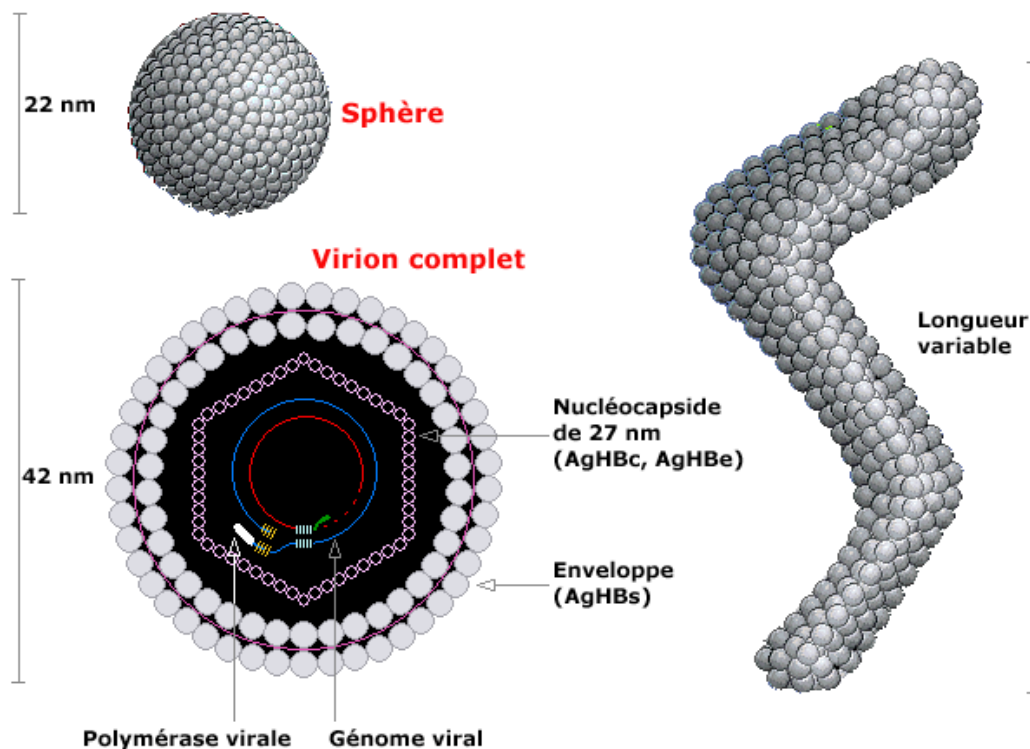
##### **2.1.2. Structure de VHB**

###### **a La particule virale :**

Au sérum d'un sujet infecté par le VHB de façon aigue ou chronique, le microscope électronique montre l'existence de trois types de particules en proportions variables : (**figure**

1) [20].

- Des petites particules sphériques de 22 nm de diamètre dont le nombre peut atteindre 1 milliard/ml ;
- Des filaments de même diamètre et de Longueur variable moins nombreux ;
- Des particules sphériques de 42 nm de diamètre, infiniment plus rares, prenant un aspect en cocarde en raison de l'existence d'une enveloppe entourant une partie centrale plus dense. Cette grosse particule, décrite initialement par Dane, est habituellement désignée « particule de DANE » ou virion complet.

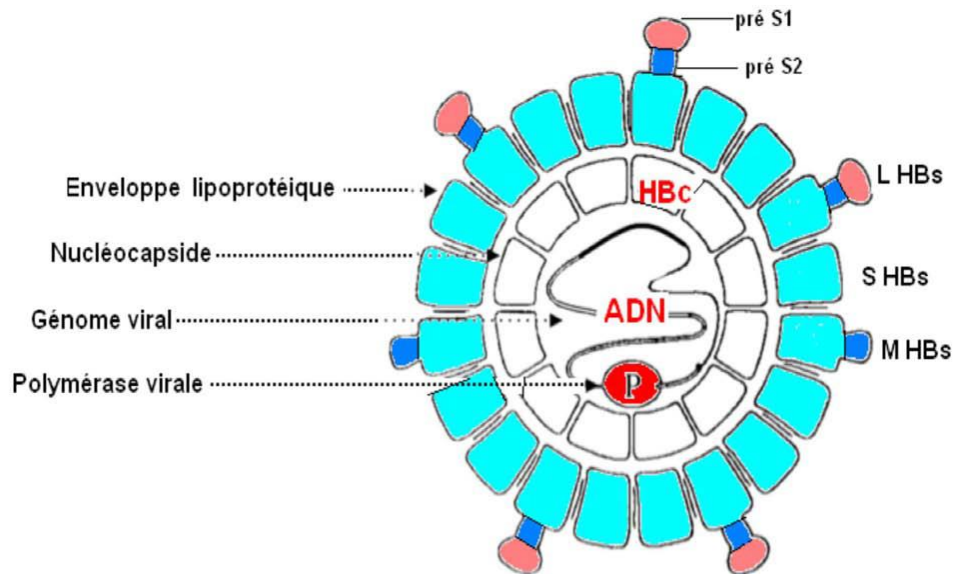


**Figure 1** : Structure des différentes particules du VHB [20].

Ce virion complet représente la forme circulante du VHB et est composée : (figure 2) [21].

- o d'une enveloppe formée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire, à la surface de laquelle sont ancrées trois protéines virales ; S (protéines majeures), M (protéine moyenne) et une grande protéine dite "L"
- o d'une nucléocapside centrale formée de protéines antigéniques portant l'Ag de capsid, Ag HBc et l'Ag HBe et à l'intérieur, on trouve le génome du VHB.

- d'une polymérase virale du VHB qui possède une activité de transcription inverse et une activité d'ADN-polymérase. L'activité de l'enzyme ne s'exprime pas dans la cellule infectée, qu'à l'intérieur de nouvelles capsides virales.



**Figure 2 :** Schéma du virion du VHB [21].

### **b Organisation génomique du VHB :**

Le génome du VHB, de structure compacte, est constitué d'un ADN circulaire, d'environ 3,2 kb, partiellement double brin et non fermé de manière covalente (figure 3) [22].

L'ADN comporte un brin de polarité positive de longueur variable (brin S ou brin plus.) et un brin complet de polarité négative (brin L) qui contient non seulement la totalité du patrimoine génétique du virus, mais également une courte redondance terminale. La polymérase virale est attachée de manière covalente à son extrémité 5'. Le brin plus possède à son extrémité 5' un court oligoribonucléotide, cette structure particulière est liée au mécanisme de réplication spécifique de ce virus.

Le génome du VHB possède 4 cadres ouverts de lecture chevauchants (ORF) :

- L'ORF S code pour les 3 protéines de surface : la petite protéine majeure S (HBs), la protéine moyenne M ou préS2, et la grande protéine large L ou préS1 ;
- L'ORF P code pour un polypeptide de 830 acides aminés dont le produit est l'ADN polymérase permettant la réplication du génome ;
- L'ORF C code pour la protéine de la capside, l'Ag HBc, mais aussi pour un peptide portant l'antigénicité HBe ;

- L'ORF X code pour la protéine X dont le produit est un polypeptide de 152 acides aminés. Cette protéine X serait impliquée dans l'initiation et le maintien de la réplication du VHB après l'infection d'hépatocytes [23].

### ➔ L'Ag HBs et les Protéines PréS1, PréS2

L'antigène HBs (Ag HBs) est la protéine majeure de l'enveloppe du virus de l'hépatite B, commune aux 3 protéines de surface assurant leur ancrage dans la bicouche lipidique de l'enveloppe virale ou dans la membrane du RE, là où elles sont synthétisées [24].

L'Ag HBs est présent dans le sang et dans les hépatocytes, il est le marqueur sérologique le plus couramment utilisé pour le diagnostic des infections aiguës et chroniques dues au VHB, et pour le dépistage des donneurs de sang et d'organes [25].

La protéine pré S2 est constituée de 55 acides aminés et forme avec l'Ag HBs la protéine moyenne (protéine M) de l'enveloppe du VHB. Quant à la protéine pré S1 constituée avec l'Ag HBs et la protéine pré S2 la grande protéine de l'enveloppe ou la protéine L (**figure 2**).

### ➔ L'antigène HBc et l'antigène HBe

#### ○ L'ANTIGÈNE HBc :

L'antigène HBc (Ag HBc) ou la protéine « core » est la protéine structurale majeure de la capsid, elle possède une extrémité C-terminale basique permettant sa liaison à l'ADN [26].

Les protéines HBc sont capables de s'organiser spontanément pour former une capsid, même en absence d'ARN pré-génome.

L'antigène HBc est exprimé à la surface des hépatocytes où il induit des réactions de cytolyse de la part des lymphocytes T CD8+. Cependant, contrairement à l'antigène HBs, il n'apparaît pas dans le sérum.

#### ○ L'ANTIGÈNE HBe :

L'antigène HBe (Ag HBe) ou la protéine « précore » proprement dit est détectée dans le sérum des patients infectés par le VHB lorsque celui-ci se multiplie. Cette protéine n'est nécessaire ni au pouvoir infectieux du virus ni à sa multiplication puisqu'il existe des virus incapables de la synthétiser [27,28].

### ➔ L'ADN polymérase

L'ADN polymérase codée par le cadre de lecture P est une protéine d'environ 850 acides aminés. Elle possède plusieurs fonctions : une fonction d'ADN polymérase ADN-dépendante,

une fonction de transcriptase inverse (ADN polymérase ARN-dépendante) et en fin une activité RNase H.

La polymérase possède 3 domaines fonctionnels impliqués dans la réplication et un domaine non essentiel :

- L'extrémité N-terminale ou TP (Terminal Protein) permet la liaison covalente de la protéine avec l'extrémité 5' du brin (-) d'ADN [29].
- Le domaine SPACER n'est pas indispensable aux activités de la polymérase, car l'introduction de substitutions, délétions et insertions dans cette région n'affecte en rien son fonctionnement [30].
- La région ADN polymérase/transcriptase inverse contient un motif peptidique important pour l'activité de transcription inverse [31]. Le domaine RT est divisé en au moins 5 sous-domaines désignés d'A à E.
- Le domaine « RNaseH » possède une activité enzymatique de type RNaseH, c'est à dire qu'il est capable de digérer l'ARN pré-génome lors de la synthèse du brin (-) de l'ADN viral [30,31].

### ➤ La protéine X :

Le gène X code pour une protéine multifonctionnelle, dotée d'une faible activité oncogénique, et elle joue un rôle clé dans l'activation de l'expression des gènes du VHB, ainsi que la réplication virale en agissant comme un coactivateur transcriptionnel collaborant avec des facteurs de transcription cellulaire [32,33].

La protéine X pourrait avoir des implications importantes en ce qui concerne le pouvoir évolutif de certaines infections à VHB, le passage à la chronicité, voire l'évolution vers le carcinome hépatocellulaire [34].

### 2.1.3. Réplication de virus de l'hépatite B

La réplication virale, élément capital dans la décision thérapeutique pour l'hépatite B, se caractérise par la positivité de l'ADN du virus. Les cellules permissives sont les hépatocytes, bien que de l'ADN viral ait été trouvé en faible quantité dans des sites extra hépatiques, monocytes, lymphocytes B, lymphocytes T CD4+ et CD8+. C'est sans doute à mettre en rapport avec les réinfections du greffon, observé après transplantation de foie, en particulier chez les patients atteints d'hépatite chronique sévère.



Le cycle d'infection par le VHB comporte deux phases :

- ✓ Phase de réplication complète, qui se déroule dans les cellules hépatiques avec libération de virion dans le sérum. Elle se traduit par une double antigénémie AgHBs et AgHBe. A cette phase ; le sujet atteint est très contaminant.
- ✓ Phase de réplication incomplète ou phase d'intégration ; au cours de laquelle l'ADN du virus s'intègre à l'ADN chromosomique hépatocytaire, une recombinaison génétique est alors réalisée avec reprogrammation des hépatocytes qui deviennent capables de produire l'AgHBs. Cette phase ne s'accompagne plus de production de virion complet ni de l'expression d'AgHBe/c sur les membranes hépatocytaires ; donc l'infection est absente.

La multiplication du VHB (Figure 4) commence par l'attachement du virus sur la cellule cible (hépatocyte) et la fixation se fait par interaction entre l'antigène préS1 côté virus et par l'albumine humaine polymérisée côté hépatocyte. La nature du récepteur de l'HBV n'est, toutefois, pas encore déterminée [35,37].

Lors de son entrée dans l'hépatocyte le virus perd son enveloppe. La capsidite rejoint le noyau de l'hépatocyte et désassemble pour libérer son ADN.

Dans le noyau, l'ADN polymérase virale associée au virion ; complète l'ADN génomique, partiellement bicaténaire en ADN bicaténaire circulaire sur-enroulé appelée ADNccc. Celui-ci est transcrit par l'appareillage cellulaire en ARN messagers, traduits en 4 protéines (AgHBs, AgHBe, ADN polymérase et protéine X) et en ARN pré-génomique, particularité de l'HBV, qui est rétrotranscrit par l'ADN polymérase en nouvel ADN génomique.

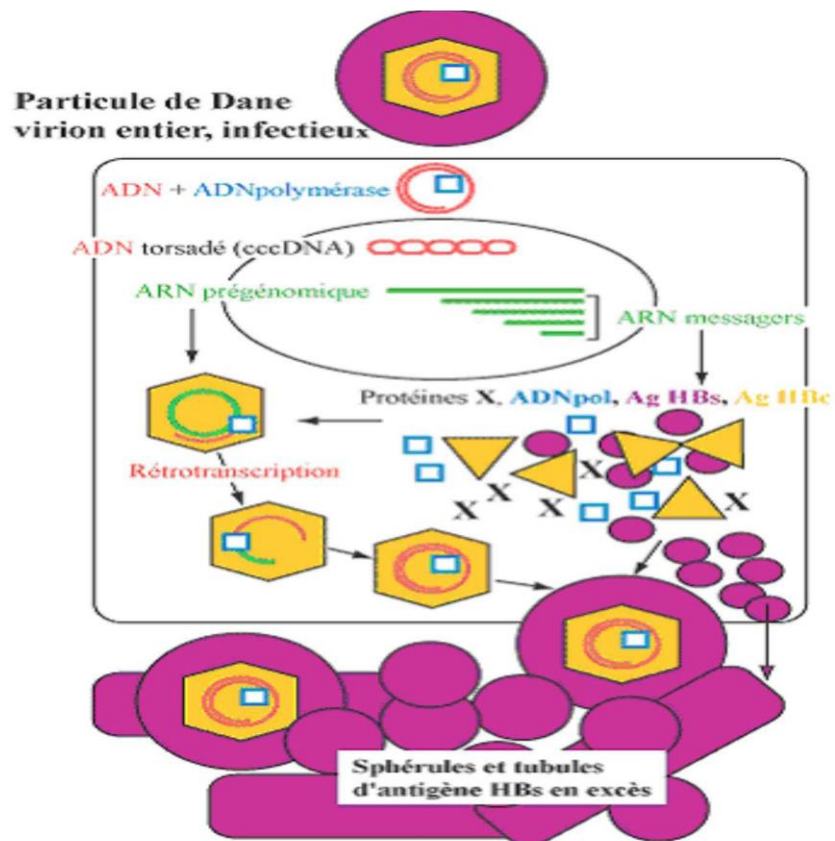
L'encapsidation s'effectue dans le cytoplasme et seul l'ARN pré-génomique, associé à la polymérase P, est encapsidé, car il est le seul à posséder le signal d'encapsidation. L'ARN pré-génomique est copié en un ADN (-) de 3182 nucléotides, grâce à la transcriptase inverse virale, La synthèse du second brin d'ADN (+), à partir du brin néo-synthétisé s'interrompt prématurément donnant des brins courts, de tailles variables.

La nucléocapsidite acquiert ensuite son enveloppe. Cette étape se passe dans un compartiment pré-golgien (post-réticulum endoplasmique) correspondant au site de maturation des protéines d'enveloppe. Le virion ainsi formé par bourgeonnement de la membrane du réticulum Endoplasmique (RE) est libéré dans la voie exocytique.



Certaines nucléocapsides ne sont pas enveloppées et retournent dans le noyau, avec libération du génome viral et redémarrage d'un nouveau cycle de multiplication transcript [38].

Cette étape permet le maintien d'un "pool" d'ADNccc dans le noyau de l'hépatocyte, ce qui rend difficile l'élimination totale du virus par les traitements antiviraux.



**Figure 3** : Schéma illustrant la multiplication du VHB dans l'hépatocyte [36].

Le cycle de réplication des hépadnavirus fait intervenir une transcriptase inverse, qui ne possède pas d'activité 3' 5' exonucléasique et ne corrige donc pas ses erreurs de transcription.

Le taux d'erreur de cette enzyme, favorisé par l'important niveau de production du VHB (environ  $10^{11}$  virions par jour), est estimé à  $10^{10}$  paires de bases par jours [18].

#### 2.1.4. Variabilité de génome de VHB

Le VHB est caractérisé par une hétérogénéité génomique générée par les erreurs de la transcriptase inverse virale, par un niveau de réplication très important et par la persistance du virus sous forme d'ADN superenroulé (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes [39].

La majorité des variants du VHB sont défectifs et ne peuvent se multiplier. Cependant, il arrive que certaines mutations influencent peu la biologie du virus et aboutissent à

l'émergence de variant dont la séquence ne diffère que légèrement de celle de la population majoritaire ("souche sauvage"). Ces "quasi-espèces" coexistent avec la souche sauvage et sont dans un état d'équilibre, mais leur composition peut être changée par toute modification de leur environnement. Généralement moins viables que la souche sauvage, ces variants ne peuvent évoluer en population majoritaire ou significative qu'en présence d'une pression sélective qui défavorise la souche sauvage.

Les patients contaminés chroniques par le VHB sont infectés par plusieurs quasi-espèces, avec la présence simultanée de la population prédominante correspondant à la souche sauvage et d'autres variants, génétiquement distincts. Le terme « variant génotypique » est généralement utilisé pour désigner les souches de la variabilité génomique spontanée qui apparaissent en l'absence de pression de sélection connue, alors que le terme « mutant » serait plus adapté aux souches qui sont émergent sous pression de sélection telle que la vaccination ou le traitement viral [40].

### **2.1.5. Transmission et populations exposées au VHB**

Le virus de l'hépatite B se transmet directement ou indirectement par les liquides biologiques provenant d'individus infectés ; notamment le sang, les sécrétions sexuelles (sperme, sécrétions vaginales).

Quatre modes de transmission sont classiquement identifiés : la voie parentérale, la voie sexuelle, la voie horizontale et la voie périnatale ou verticale.

Il est important de préciser que la source de l'infection n'est pas identifiée dans 35% des cas [42].

La contagiosité est liée à la résistance du virus dans le milieu extérieur et à sa capacité de garder son pouvoir infectieux pendant plus de 7 jours à température ambiante [56].

Selon l'OMS, le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus contaminant que le VIH.

#### **2.1.5.1. Modes de transmission**

##### **➔ La voie parentérale**

Le VHB peut se transmettre chez les usagers de drogue, par voie intraveineuse ou per-nasale, lors de l'échange de matériel infecté.

Il peut également être transmis lors de soins, notamment par :

- ✓ Transfusion de sang ou de produits sanguins provenant de porteurs de l'HBV ; surtout après transfusions répétées, dans les pays où aucun dépistage de l'Ag HBs n'est

pratiqué sur les dons de sang. Dans les pays développés, malgré les tests, il y a 2 à 16 cas de transmission par million d'unités de sang [57].

Le très faible taux du risque transfusionnel rencontré actuellement, pourrait être dû soit à une transmission pendant la fenêtre sérologique au cours d'une infection aiguë, soit à une transmission par des individus porteurs chroniques du virus sans antigène HBs détectable par certaines techniques [58,59].

- ✓ Des injections administrées avec des aiguilles ou des seringues réutilisées sans stérilisation,
- ✓ Contact des muqueuses avec du matériel souillé insuffisamment décontaminé,
- ✓ La chirurgie,
- ✓ L'hémodialyse.

Le risque professionnel : ce mode de transmission peut toucher le personnel soignant, lors d'accident d'exposition au sang. On estime que le risque de contamination par piqûre souillée par du sang contaminé est de l'ordre de 30%, sans oublier toutes les interventions chirurgicales même sans transfusion de sang [60].

" Body piercing " et les tatouages pratiqués sans respect des règles de stérilisation du matériel utilisé, peuvent constituer un mode de transmission d'individu à individu [61].

### ➔ La voie sexuelle

Le VHB se transmet très facilement par des rapports non protégés avec une personne porteuse de l'Ag HBs du VHB. Cette contagiosité est liée à la présence du virus dans les sécrétions génitales [62].

Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80%. Ce risque augmente avec le nombre de partenaires sexuels, les années d'activité sexuelle, les autres IST, et le type de rapports notamment les rapports anaux réceptifs [63].

### ➔ La transmission horizontale

Elle se produit par des contacts étroits avec des porteurs chroniques au sein de la famille ou en collectivité. Elle résulte le plus souvent du contact de lésions cutanées ou muqueuses avec du sang contaminé, ou le partage d'objets tels que brosse à dents, rasoir, etc.

## ➤ La transmission périnatale

La transmission périnatale de mère atteinte d'une infection chronique à son nouveau-né se produit habituellement au moment de la naissance. La transmission in utéro est relativement rare et représente moins de 2% des infections périnatales dans la plupart des études. Rien n'indique que le VHB se transmet par l'allaitement maternel [64].

### 2.1.5.2. Populations exposées au VHB

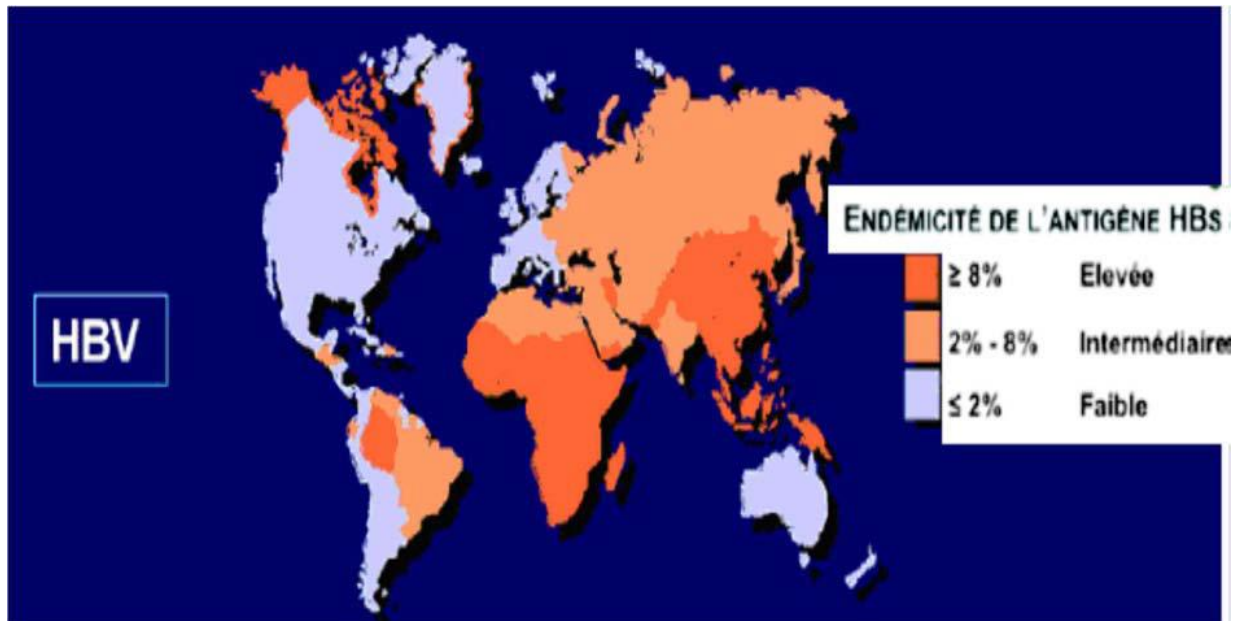
- Nouveau-nés de femmes séropositives pour le VHB ;
- Usagers de drogues par voie parentérale (intraveineux ou per-nasal) ;
- Personnes, hétérosexuelles ou homosexuelles, ayant des partenaires sexuels multiples et/ou une maladie sexuelle transmissible récente ;
- Personnes en contact avec un sujet porteur de l'Ag HBs (en famille ou en collectivité) ;
- Population migrante ou voyageur en provenance de pays de forte endémie ;
- Professionnels de santé ;
- Patients hémodialysés ou transfusés chroniques ;
- Personnes infectées par le VIH ou le VHC ou une autre IST ;
- Candidats à une greffe ; détenus ;
- Personnes adeptes du tatouage ou du piercing.

## 2.2. Epidémiologie descriptive

### 2.2.1. Prévalence

L'infection chronique par le VHB toucherait, selon l'OMS, environ 278 millions de personnes vivant avec une infection à VHB. En 2015, la maladie a entraîné 887 000 décès, et expose au risque de maladie chronique grave de foie ; à savoir : la cirrhose hépatique et le carcinome hépatocellulaire [14].

La répartition géographique n'est pas uniforme, la prévalence varie de 0.1% à 20% selon les zones géographiques, ainsi, on distingue trois (3) zones (**Figure 5**) avec des modes de transmission et des niveaux de risques différents :



**Figure 4 : Répartition géographique de l'hépatite B dans le monde [41].**

**a) Les zones de forte endémicité**

Les zones de forte endémie sont celles dans lesquelles 8 à 20% de la population présente une infection chronique [42].

Ils regroupent Afrique sub-saharienne, Chine, Asie du Sud-est, dans la plupart des îles Pacifiques (excepté l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Japon), le bassin amazonien, l'Alaska, le nord du Canada et certaines parties du Groenland, certains pays du Moyen-Orient (Arabie Saoudite, Egypte, Jordanie, Oman, Yémen) ainsi que de l'Europe de l'Est [43].

Dans ces pays, le risque d'infection au cours de l'existence est supérieur à 60%.

**b) Les zones d'endémicité intermédiaire**

Le risque de contracter le VHB au cours de la vie, dans ces régions, est de 20 à 60%. Avec 2 à 8% de porteurs chroniques du VHB. Cette zone regroupe les DOM-TOM, l'Europe de l'Est, l'ex-URSS, l'Afrique du Nord, le bassin méditerranéen, le proche Orient, l'Inde, certaines régions d'Amérique centrale et du sud [44].

**c) Les zones de faible endémicité**

Où la prévalence de l'hépatite B chronique est inférieure à 2%. Ces régions sont l'Europe du Nord et de l'Ouest, l'Amérique du Nord, l'Australie, ainsi qu'une partie de l'Amérique du Sud et le Japon. Dans ces pays, le risque d'infection à VHB est inférieur à 20%. Dans ces

pays, l'infection virale n'est pas endémique et se transmet principalement par les rapports sexuels et les toxicomanies [45].

La prévalence nationale de l'AgHBs chez les donneurs de sang a été de 1,34%, avec un minimum enregistré à El Jadida (0,43%) et un maximum observé à Er-Rachidia (2,86%) [46].

En conclusion, selon l'OMS 88% de la population mondiale vivrait dans des zones de forte (45%) et de moyenne endémie (43%). De manière générale l'incidence et la prévalence sont inversement proportionnelle au niveau socioéconomique [47].

### **2.2.2. Incidence**

Les systèmes de surveillances ne recensent que les nouveaux cas d'hépatite aiguë symptomatique, qui ne représentent que 30 à 50% des infections à VHB contractées par les adultes et seulement 5 à 15% par les enfants [48].

En 2002, l'OMS estime à plus de 4 millions les cas d'hépatite aiguë survenant chaque année dans le monde.

En Chine, l'incidence a augmenté de 21,9 à 53,3 pour 100 000 habitants, entre 1990 et 2003.

En Europe, l'incidence varie selon les zones géographiques. Dans sa partie occidentale, elle est estimée à 1 pour 100 000 habitants dans les pays scandinaves ainsi qu'au Royaume-Uni. En revanche, elle est de 6 pour 100 000 dans les pays du sud de l'Europe. En Europe centrale, l'incidence est d'environ 20 pour 100 000.

La région Europe de l'OMS inclut aussi des pays d'Asie Centrale, dans lesquels l'incidence varie de 27 à 40 cas pour 100 000 habitants [49].

Aux Etats-Unis, elle a diminué de 78% entre 1990 et 2005 passants de 8,5 à 1,9 pour 100 000 habitants [50].

En Afrique, les données sur l'incidence sont peu renseignées, faute d'études.

### **2.2.3. Morbi-Mortalité**

La morbidité et la mortalité liées à l'infection par le VHB sont principalement la conséquence de la cirrhose et de ses complications :

- Hypertension portale,
- Insuffisance hépatocellulaire,
- Carcinome hépatocellulaire (CHC).

La moitié des porteurs chroniques développe une cirrhose ou un CHC. 30 à 50% de ceux-là décéderont du fait de l'infection par le VHB.

L'efficacité des traitements actuels prescrits aux porteurs chroniques pour éviter la progression vers ces complications reste très insuffisante. De plus, ces traitements sont contraignants, mal supportés et induisent fréquemment des résistances [51].

L'hépatite fulminante fait également 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 [52].

Le VHB est à l'origine de 60 à 80% des cancers primitifs du foie dans le monde.

En Asie 70 à 80% des cas de CHC sont attribués au VHB, en Chine c'est le 2ème cancer le plus fréquent [53].

En Europe, on estime que 20% des patients atteints de CHC sont infectés par le VHB, avec une répartition inhomogène, avec en Italie une proportion de 16% alors qu'en Grèce elle est de 60%.

Aux Etats-Unis, malgré la baisse de l'incidence de l'infection, celle du CHC a doublé ces 15 dernières années.

On peut mettre en évidence une corrélation nette entre les zones de forte prévalence du VHB et du CHC [54].

Selon l'OMS, le nombre de décès liés à l'hépatite B est estimé à 600 000 dans le monde en 2002.

En 2000, ce chiffre était équivalent avec une répartition géographique très inégale :

- 76% des décès survenu en Asie et dans la région pacifique,
- 11% en Afrique,
- 8% en Europe,
- 3% dans le bassin méditerranéen,
- 2% en Amérique du Nord et du Sud.

Pour conclure, le VHB représente la 10ème cause de mortalité dans le monde et une des trois premières causes de décès en Asie et en Afrique.

Chaque année, 263 000 personnes décèdent en Chine, des suites du VHB ce qui représente 37 à 50% des décès liés à l'hépatite B dans le monde [55].

### 3. Diagnostic positif du VHB

#### 3.1. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et Signes cliniques

Après un contage avec le VHB, plus de 90% des sujets adultes non immunodéprimés guérissent et développent des anticorps anti-HBs après une période d'incubation de 50 à 100 jours. Très peu de patients développent une hépatite fulminante. C'est une complication redoutable, elle intervient dans environ 0,1 à 1% des cas [65,66].

Alors ils sont soumis à un double risque, celui de survenue d'une hépatite fulminante et celui d'évolution vers la chronicité.

##### ➔ Hépatite aiguë :

La forme symptomatique de l'hépatite aiguë se caractérise par un ictère, une asthénie, une anorexie, des nausées et parfois de la fièvre, ainsi que des taux très élevés de transaminases sériques [52].

Après une incubation variant de deux (2) mois et demi à 6 mois [67].

La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge, alors que le risque de passage à une infection chronique diminue. En effet, lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique, mais associée à un risque élevé (de 90% à la naissance à 30% à quatre ans) d'évolution vers une infection chronique. Inversement, lorsqu'elle a lieu après cinq ans, l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique et elle est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5%) [68].

Après le passage de la phase aiguë, 90 à 95% des patients connaissent une guérison spontanée [52].

##### ➔ Hépatite fulminante :

La gravité immédiate de l'hépatite B aiguë est liée au risque d'hépatite fulminante qui est de l'ordre de 1% des formes symptomatiques [52].

Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique : le patient présente des troubles de conscience, des hémorragies cutanées muqueuses associées à une diminution du facteur V, et une forte hypoglycémie et hyponatrémie. Sans une transplantation hépatique



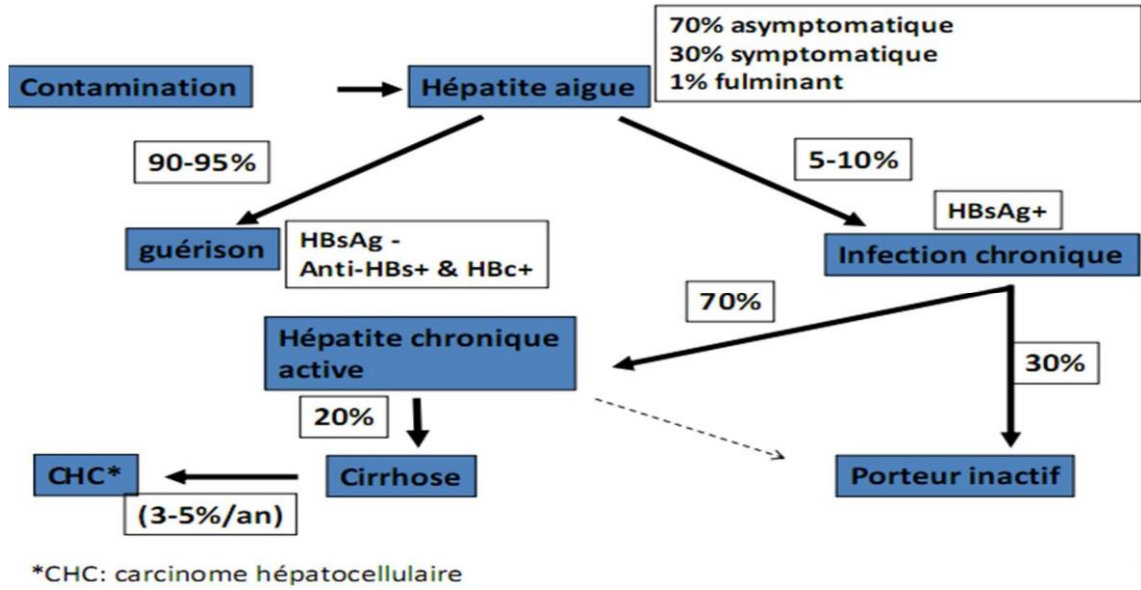
rapide, quatre malades sur cinq décèdent en quelques jours, voire en quelques heures. Pour ceux qui en guérissent, il n'y a en général aucune séquelle [58].

### ➤ Hépatite chronique

L'infection chronique du VHB est définie par une élévation chronique des transaminases ; observée classiquement 6 mois après l'épisode d'hépatite aiguë, par une persistance de l'antigène HBs et d'ADN viral détectable dans le sérum avec présence d'antigène HBe, ainsi que par des données histologiques.

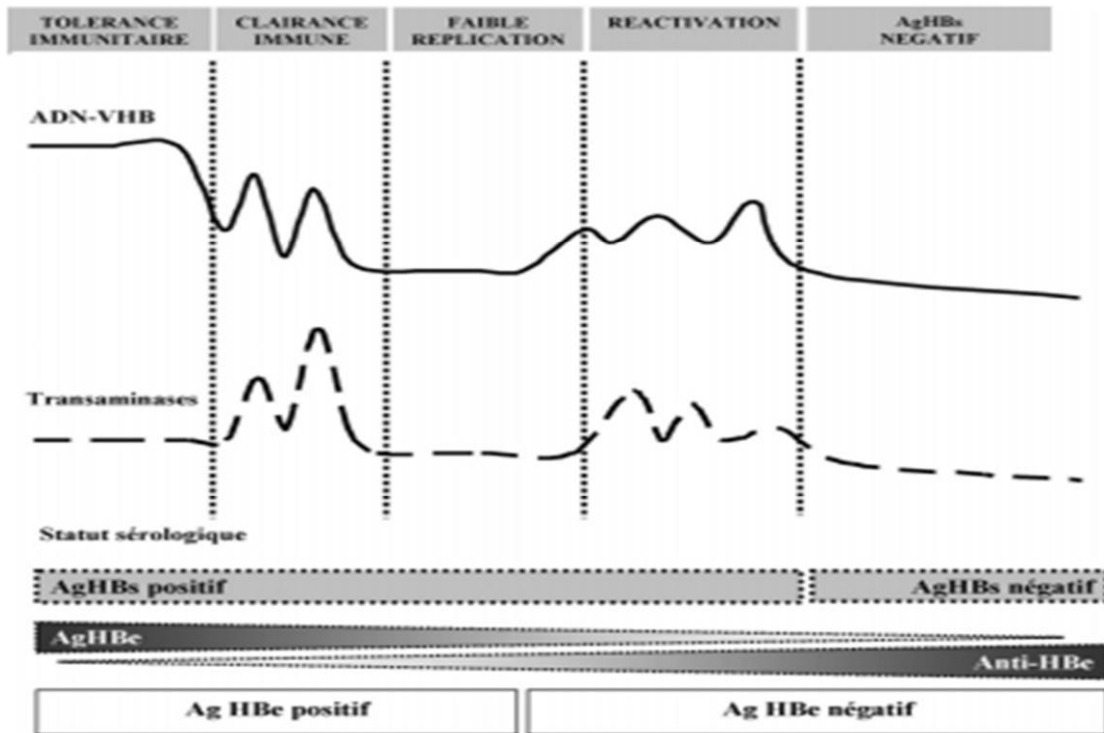
Le portage chronique qui est une infection chronique apparaît chez environ 10% des sujets ayant fait une hépatite aiguë clinique. Trois phases distinctes ont été décrites [67,68] :

- Une première phase dite d'immunotolérance (le virus est toléré par l'organisme.), caractérisée par une réplication intense du virus, une normalité ou le quasi normalité des transaminases et des lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales.
- Une seconde phase dite de « clairance immunitaire » caractérisée par une réplication moins importante du virus mais des lésions histologiques importantes, actives, s'accompagnant d'une élévation importante et chronique des transaminases.
- Une troisième phase dite « faible réplication » correspond au statut de « porteur inactif de l'Ag Hbs ». Elle se détermine par la présence de l'Ag Hbs, et par la survenue d'une rémission spontanée avec une réplication virale faible ou absente suivie dans le cas du virus « sauvage » de la perte de l'Ag Hbe, de l'apparition de l'anti-Hbe et de la normalisation des transaminases, aboutissant à un portage inactif du virus avec des anomalies des lésions histologiques caractérisées le plus souvent par une cirrhose non active.



**Figure 5** : Histoire naturelle de l'hépatite virale B [69]

Le CHC se développe principalement sur des lésions de cirrhose, bien qu'une simple hépatite chronique non cirrhotique et peu agressive puisse en favoriser le développement [70].



**Figure 6** : Histoire naturelle de l'hépatite virale B chronique [71].

## 3.2. Diagnostic virologique

### a) Outils de diagnostic

Le diagnostic d'hépatite est posé sur le bilan de la fonction hépatique.

Le bilan initial doit inclure : transaminases (ASAT, ALAT), gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale, libre et conjuguée, taux de prothrombine.

Le diagnostic d'hépatite virale B est confirmé par la recherche de certains antigènes, anticorps et de l'ADN du VHB. A côté de ces tests classiques, de nouvelles techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui une quantification plus sensible et plus précise de l'ADN virale. De nouveaux marqueurs, comme le génotype du VHB ou le profil des substituons amino-acidiques associées à la résistance du VHB aux analogues nucléotidiques, pourraient également trouver une indication en pratique clinique [61,72].

#### a.1) Marqueurs sérologiques

Les méthodes de détection utilisées sont toutes basées sur des tests immuns enzymatiques de type ELISA. Ces tests sont appelés "sandwich", car l'antigène ou l'anticorps recherchés sont pris en "sandwich" entre deux anticorps lorsqu'il s'agit d'un antigène et deux antigènes lorsqu'il s'agit d'un anticorps. Les méthodes immuno-enzymatiques sont faciles à utiliser, automatisables et de ce fait, permettent de traiter un grand nombre d'échantillons. Elles sont en outre peu coûteuses.

Cinq marqueurs sérologiques peuvent être cherchés par les méthodes immuno-enzymatiques.

Type ELISA : L'Ag HBs, les anticorps anti-HBs, l'antigène HBe, les anticorps anti-HBe, les anticorps dirigés contre la protéine de capsid de VHB (anticorps anti-HBc).

Le diagnostic de portage du HBV (infection aiguë ou chronique) repose toujours sur la recherche de l'antigène HBs dans le sérum des patients, il est le témoin d'une infection récente ou ancienne par le VHB selon la présence ou l'absence d'autres marqueurs sérologiques (Ag HBe, anticorps anti-HBs, Ig totales et IgM anti-HBc et anticorps anti-HBe) mais ne nous renseigne pas sur l'état de la réplication virale [73].

La sensibilité et la spécificité des tests de détection de l'Ag HBs ont été récemment améliorées. Les résultats faussement positifs sont très rares, mais une première détection de L'Ag HBs doit toujours être confirmée par un test de neutralisation.

La détection de l'antigène HBe sérique est un marqueur d'une réplication virale active du VHB. Cependant, des facteurs peuvent intervenir et moduler le profil d'expression du système

HBe, rendant l'interprétation du diagnostic sérologique plus délicate. En effet, la présence d'anticorps anti-HBe ne permet plus d'affirmer la disparition complète de la réplication virale puisque les virus « mutants préC » peuvent émerger spontanément au cours de la chronicité de l'infection virale. La confirmation de la présence d'une souche virale mutante peut être révélée par des tests de biologie moléculaire [40].

### **a.2) Tests de charge virale**

Plusieurs types de tests sont actuellement disponibles, reposant soit sur des techniques d'ADN branché, soit sur des techniques de PCR qualitatives et quantitatives, soit sur des techniques de PCR en temps réel.

Il est important de noter que tous les tests n'ont pas les mêmes performances en termes de sensibilité, mais aussi en termes d'éventail de détection. Ceci est important, car certains tests peuvent ne pas quantifier des charges virales très élevées, nécessitant donc une dilution des échantillons sériques pour une détermination précise de celle-ci, si elle est supérieure au seuil supérieur de détection. Les résultats sont rendus en copies d'ADN/ml de sérum ou bien plus récemment en UI/ml. Plusieurs études ont montré qu'il existait une corrélation statistique entre la charge virale et le degré des lésions hépatiques [74,75].

La cinétique de la charge virale permet d'assurer le suivi lors du traitement antiviral. Lors de l'utilisation d'analogues de nucléosides, il est recommandé d'obtenir des charges virales inférieures à 10<sup>3</sup> copies/ml pour limiter le risque de développement ultérieur de résistance aux antiviraux [76,77].

### **a.3) Tests d'analyse des séquences du VHB**

Les progrès des techniques d'analyse des génomes viraux favorisent désormais l'exploitation de la variabilité génétique du VHB, et la différenciation de ses différents génotypes.

Ces techniques sont comparées à la technique de séquençage et à l'analyse phylogénétique qui constitue la méthode de référence. Ces tests sont : l'analyse par polymorphisme de restriction RFLP, l'utilisation d'amorces spécifiques de type lors d'une réaction par amplification génomique de PCR ou les techniques d'hybridations différentielles (INNO-LiP A Genotyping Kif), technique relativement simple en cours de commercialisation par la firme Innogenetics. Des techniques sérologiques permettent également de sérotyper le VHB avec une bonne concordance avec le génotypage (tableau X ) [18] :

**Tableau I** : Tableau récapitulatif des différentes méthodes de géotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients [18].

Méthodes de géotypage	Avantages	Inconvénients
Séquençage et analyse phylogénétique	Fiabilité et Détection des nouveaux géotypes et des recombinants	- Durée - Maîtrise des logiciels d'analyse phylogénétique - Défaut de détection des mélanges de géotypes
RFLP	Facilité d'utilisation	Mutation affectant le résultat
Amorces spécifiques de type	Rapidité et facilité d'utilisation	Mutation affectant le résultat
INNO-LiPA Genotyping Kit	Test standardisé  Sensibilité de détection des co-infections	Coût Mutation affectant le résultat
Sérotypage / géotypage	- coût réduit - utilisation pour des études à grande échelle - Pas d'amplification par PCR	Mutation affectant le résultat

## b) Profils sérologiques des différents tableaux cliniques

### b.1) Hépatite B aiguë

L'hépatite B aiguë se manifeste par la présence dans le sérum d'Ag HBe, d'Ag HBs et par l'apparition précoce des anticorps non-neutralisants de type IgM dirigés contre l'Ag HBc.

Une phase de séroconversion Ag HBe/anti-Ag HBe est ensuite observée. Dans la majorité des cas, l'infection est résolue et les antigènes viraux deviennent indétectables. L'apparition d'anticorps neutralisant anti-HBs indique que les patients ont acquis une immunité durable contre le VHB et confirme la rémission de l'infection.

En cas de persistance de l'Ag HBs au-delà de 3 mois, la recherche de l'ADN du VHB et de l'Ag HBe est indiquée pour dépister un risque d'évolution chronique [78,79].

### b.2) Hépatite B chronique

En cas de suspicion d'hépatite chronique B, il est recommandé de prescrire en première intention, la recherche de l'Ag HBs, des Ac anti HBs, des Ac anti HBc.

En cas de découverte de l'Ag HBs, les IgM anti-HBc doivent être recherchés : leur absence affirme l'infection chronique. En revanche, leur présence n'écarte pas totalement le diagnostic d'une infection chronique.

La persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois définit l'hépatite B chronique. Chez tous porteurs chroniques de l'Ag HBs, pour préciser l'intensité de la réplication du VHB (donc le risque infectieux), évoquer une infection par un mutant pré-C et rechercher une éventuelle surinfection par le VHD, le bilan suivant est recommandé :

- L'Ag HBe et les Ac anti HBe,
- L'ADN du VHB,
- Les Ac anti VHD.

Une coinfection par le VHD est évoquée en cas de présence simultanée des Ac anti VHD et des IgM anti HBc, alors qu'une surinfection (infection par le VHD chez un porteur chronique du VHB) est évoquée si les IgM anti HBc sont négatifs.

Les porteurs inactifs sont définis par :

- Des transaminases normales pendant 1 an,
- Un ADN viral indétectable ou une charge virale inférieure à 100 000 copies/ml
- L'Ag HBs est présent et l'Ac anti HBs négatif.
- L'hépatite chronique active peut être définie par :
- Des transaminases élevées
- Un ADN viral présent à un titre significatif (supérieur à 100 000 copies/ml).

Les malades ayant un Ag HBe présent en l'absence d'Ac anti HBe sont infectés par le virus VHB « sauvage ».

Lorsque l'Ag HBe est absent en présence de l'Ac anti HBe, le malade est infecté par le VHB « mutant de la région pré-C ».

L'infection occulte est définie par :

- Ag HBs indétectable mais
- ADN viral positif.

Une sérologie Ag HBs découverte positive pour une première fois doit être systématiquement contrôlée sur un second prélèvement.

Du fait de certains modes de transmission communs, il est recommandé devant une sérologie positive pour l'Ag HBs, de faire une sérologie VIH et VHC ; ainsi que de rechercher d'autres IST.

Pour une évaluation du degré de l'atteinte hépatique lors d'une hépatite chronique, la ponction biopsie hépatique ou les tests non-invasifs (Fibrotest et Fibroscan) sont les méthodes d'évaluation de la fibrose et donc elles permettent d'évaluer la gravité de l'atteinte hépatique.

**Tableau II** : Récapitulatif des profils sérologiques les plus communs [80].

Interprétation	Ag HBs	Ac Anti-HBs	Ac anti-HBc		Ag HBe	Anti-HBe	ADN VHB
			Ig totaux	Ig M			
<b>Immunité post-vaccinale</b>	-	+	-	(-)	(-)	(-)	(-)
<b>Contact ancien guérison</b>	-	+/-	+	(-)	(-)	(+)	(-)
<b>Hépatite aiguë</b>	+	(-)	(-)	+	(+)	(-)	(+++)
<b>Porteur non répliquant</b>	+	-	+	(-)	-	+	-
<b>Hépatite chronique (virus sauvage)</b>	+	-	+	(-)	+	-	+++
<b>Hépatite chronique (virus mutant)</b>	+	-	+	(-)	-	+	++

À tout moment, les réactivations virales sont possibles (chez les porteurs chroniques et chez les porteurs inactifs) : la réplication virale redémarre, les ALAT (Alanine Amino Transférase) s'élèvent, l'Ag HBe réapparaît chez des sujets qui étaient Ag HBe négatifs. Les réactivations virales sont spontanées ou iatrogènes, survenant après traitement cytotoxique ou immunosuppresseur (corticoïdes, rituximab, infliximab...), ces épisodes de réactivation peuvent évoluer vers une cirrhose ou un cancer du foie [81].

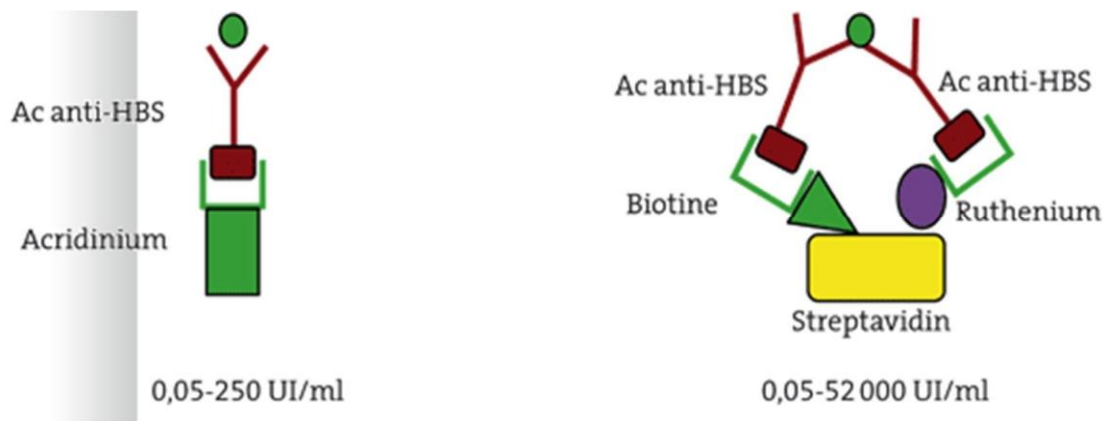
## Quantification de l'Ag HBs :

### Mesure et signification du titre de l'Ag HBs :

Plusieurs tests quantitatifs immuno-enzymatiques ont été récemment commercialisés. Les deux techniques validées pour la quantification de l'Ag HBs sont : Le test Architect® quantitatif QT (laboratoire Abbott) et le test Elecsys® quantitatif (laboratoire Roche).

Le titre de l'antigène HBs mesure le nombre des trois formes de l'antigène HBs : les particules d'enveloppe qui entourent le virus et les particules libres (sphères et bâtonnets). Il reflète chez les malades antigène HBe positif, la quantité de cccDNA présent dans le noyau et chez ceux qui sont antigène HBe négatif, l'activité transcriptionnelle de ce cccDNA [82].

### Architect Elecsys



**Figure 7** : Techniques Architect et Elecsys pour la quantification de l'Ag HBs [82].

### Intérêt :

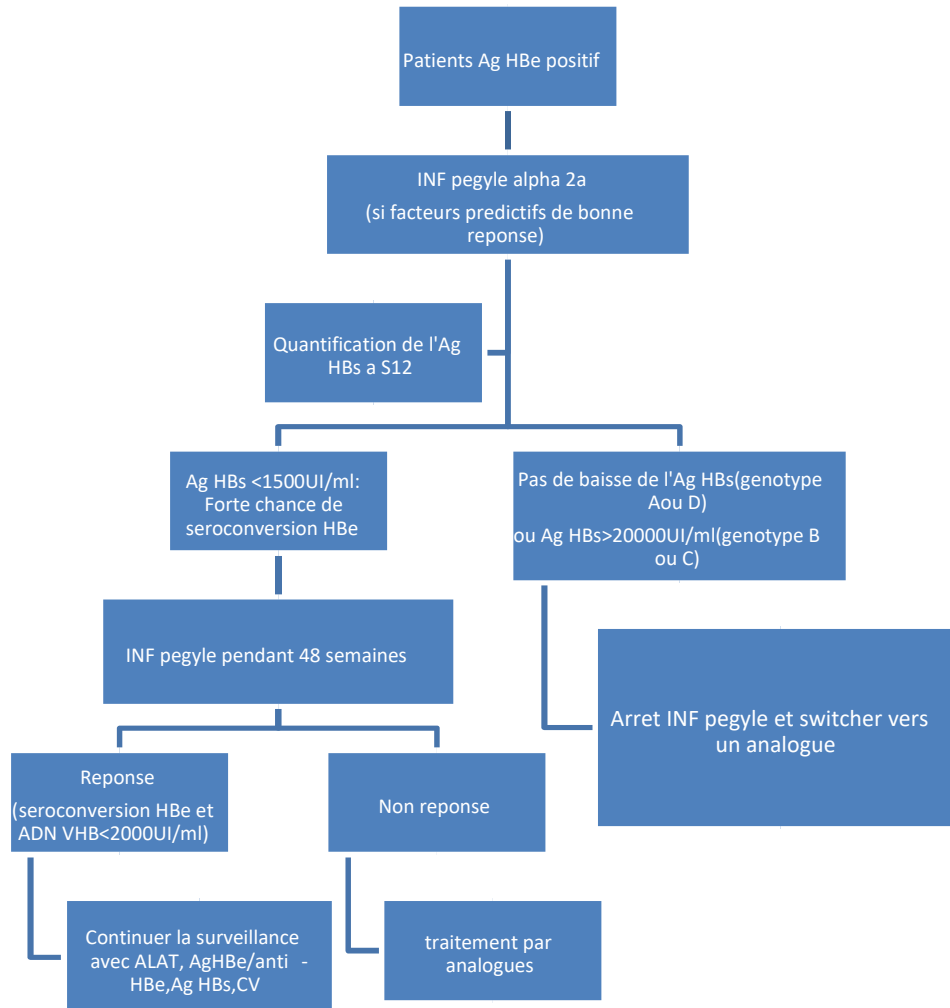
De nombreuses études établissent l'intérêt de la quantification de l'Ag HBs, d'une part pour prédire et évaluer la réponse à certains traitements, d'autre part pour mieux identifier les différentes phases de l'hépatite B chronique.

### Suivi du traitement par INF pégylé :

L'importance de la diminution du taux de l'antigène HBs obtenue par l'interféron pégylé permet de prédire l'efficacité de ce traitement. L'obtention d'un taux d'antigène HBs inférieur à 1500 UI/ml à la douzième semaine de traitement permet d'espérer une séroconversion HBe dans 54 à 57 % des cas [83]. (Figure 7)



La diminution du taux de l'antigène HBs obtenue par l'interféron pégylé chez les malades antigènes HBe négatif permet de prédire la survenue d'une réponse durable et la perte éventuelle de l'antigène HBs [84].



**Figure 8** : Arbre décisionnel pour un suivi optimal des patients atteints de VHB Ag HBe positif traités par INF pégylé alpha 2a [83].

### Suivi du traitement par analogues :

Il est utile d'étudier la cinétique de décroissance de l'antigène HBs chez les malades antigènes HBe positif traités par analogues afin de définir ceux qui sont susceptibles de perdre l'antigène HBs.

Sous analogues, la diminution de l'antigène HBs est habituellement très lente, et plus particulièrement chez les malades Ag HBe négatif que chez ceux qui sont Ag HBe positif [82].

Malgré la survenue d'une virosuppression complète et prolongée, la perte de l'antigène HBs est rare, voire exceptionnelle sous analogues, et particulièrement chez le malade antigène HBe négatif.

Ainsi, le titrage de l'antigène HBs chez ce genre de patients permettrait de reconnaître les malades susceptibles de ne pas rechuter après l'arrêt du traitement par analogues.

### **Antigène HBs et histoire naturelle**

Le titre d'Ag HBs montre des niveaux significativement différents pendant les diverses phases de l'évolution naturelle de l'hépatite B chronique. L'utilisation de ce test pourrait permettre une identification rapide des stades de l'hépatite B chronique, d'où une optimisation de la prise en charge des patients.

## **3.3. Évaluation de la fibrose**

### **a. Méthodes invasives**

La biopsie de foie est un examen important. Cet examen est à proposer essentiellement aux malades chez lesquels on envisage un traitement, c'est-à-dire ceux ayant une élévation des transaminases et une réplication du VHB [85].

Les lésions histologiques élémentaires de l'hépatite chronique B sont caractérisées par des lésions d'activité et de fibrose. Les lésions d'activité sont marquées par un infiltrat inflammatoire périportal, avec une nécrose des hépatocytes de la région située autour de l'espace porte.

Les lésions de fibrose, constituées de fibres de collagène, débutent également au niveau de l'espace porte et s'étendent dans le parenchyme hépatique.

La classification Métavir est actuellement la plus utilisée en raison de sa simplicité et de sa bonne reproductibilité entre observateurs [85].

Les lésions d'activité (A) sont cotées de A0 à A3, les lésions de fibrose (F) sont cotées de F0 à F4. (Tableau III)

**Tableau III** : Score de Métavir.

<b>Activité (Nécrose et inflammation)</b>	<b>Fibrose</b>
<b>A0= Activité absente</b>	<b>F0= Fibrose absente</b>
<b>A1= Activité minime</b>	<b>F1= Fibrose minime</b>
<b>A2= Activité modérée</b>	<b>F2= Fibrose modérée</b>
<b>A3= Activité sévère</b>	<b>F3= Fibrose sévère</b>
	<b>F4= Cirrhose</b>

## b. Autres moyens d'étude histologique :

Les progrès récemment observés dans les tests non invasifs de détection de la fibrose, à savoir :

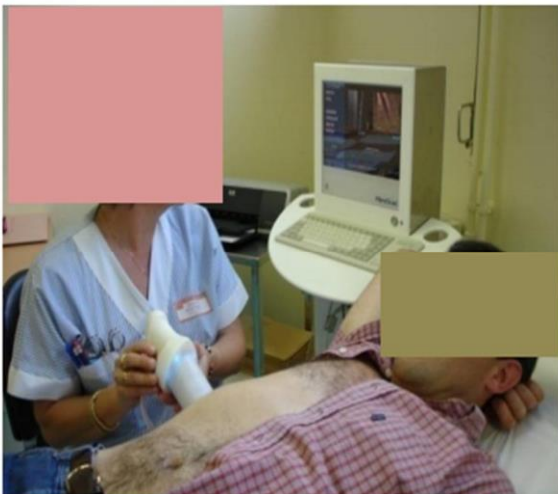
- ✓ FibroTest : Test biochimique permet d'estimer le score de la fibrose en combinant 5 paramètres

Sériques. ( $\alpha$ 2-macroglobuline, Haptoglobine, bilirubine, l'apolipoprotéine A1, et la GGT).

- ✓ FibroScan : Élastométrie impulsionnelle ultrasonore ; permet d'estimer l'élasticité du foie, exprimée en (Kilo Pascal) KPa. Le seuil pour le diagnostic de la cirrhose en cas d'HVB est de 10,3 KPa [86].

La combinaison de ces deux méthodes pourraient réduire la nécessité du recours à la biopsie, mais pour l'instant, ces tests ne permettent pas d'évaluer l'inflammation ni l'existence d'affections concomitantes et doivent être mieux validés [87].

- ✓ Autres marqueurs non invasifs de la fibrose : TP, acide hyaluronique, score APRI.



**Figure 9** : FibroScan [87].

## 4. Traitement

### 4.1. Buts du traitement

La séroconversion HBs est l'objectif principal du traitement. Cet événement est cependant rare.

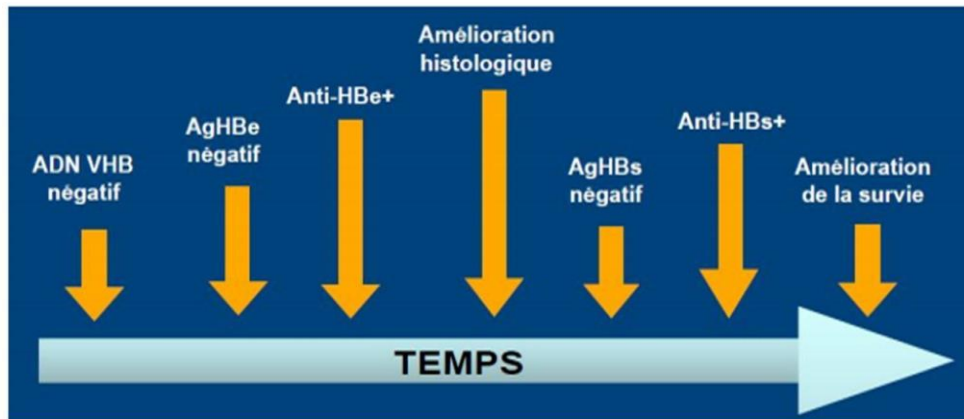
De façon plus pragmatique, l'objectif du traitement varie en fonction du statut HBe.

Chez les patients AgHBe positif, la suppression de la multiplication virale B, est attestée par la négativation de l'ADN du VHB dans le sérum, par la séroconversion dans le système « e » c'est-à-dire la disparition de l'AgHBe et l'apparition de l'anticorps anti HBe, une amélioration histologique [88], puis la séroconversion HBs.

Chez les malades ayant un profil de virus mutant pré-core, l'objectif ultime du traitement est la perte de l'Ag HBs.

Les objectifs à long terme sont la prévention de la progression de la fibrose, la prévention de la cirrhose et de ses complications (décompensation et CHC) et l'amélioration de la survie.

(Figure 11)



**Figure 10** : Objectifs de traitement de l'Hépatite virale B chez les malades Ag HBe négatif.

## 4.2. Moyens thérapeutiques

Nous disposons actuellement de deux groupes de molécules pour le traitement de l'HVB : (Tableau IV)

- Premier groupe : Les interférons standards et pégylés :  $\alpha 2a$  et  $\alpha 2b$
- Deuxième groupe :
  - Les analogues nucléosidiques : la Lamivudine, l'Entécavir, la Telbivudine, la Clévudine.
  - Les analogues nucléotidiques : l'Adéfovir, et le Ténofovir.

**Tableau IV :** Traitements de l'hépatite chronique B : Molécule, nom commercial et posologie

Molécule	Nom commercial	Posologie
Interféron alpha-2a	Introna	5MU 3 <sup>x</sup> /sem
Interféron pégylé alpha-2a	Pegasys	180ug/sem
Lamivudine	Zeffix	100mg/jr
Adéfovir	Hepsera	10mg/jr
Entecavir	Baraclude	0,5-1mg/jr
Telbivudine	Sebivo	600mg/jr
Tenofovir	Viread	300mg/jr

**a. Interféron standard (IFN) :**

L'IFN est une cytokine qui présente plusieurs mécanismes d'action antivirale :

- Un effet antiviral direct en inhibant les ARN viraux et en activant des enzymes possédant une activité antivirale comme la 2-5 oligoadénylate synthétase et une protéine K (PKR) [89].
- Une activité immunostimulante par l'augmentation de l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe 1 et la stimulation de l'activité des lymphocytes T auxiliaires et des cellules Natural Killer [90].
- L'IFN induit également une réduction précoce de la réplication virale.

L'administration de l'IFN se fait par voie sous-cutanée. Les doses recommandées pour l'adulte sont de 5MU par jour ou 10 MU trois fois par semaine.

Effets secondaires : sont fréquents, nombreux, mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement et similaires à ceux de l'interféron pégylé. L'IFN standard n'est plus utilisé actuellement, il est remplacé par l'Interféron pégylé.

### b. Interféron pégylé (Pegasys®, Viraferon peg®)

Il est constitué par l'association de l'interféron standard à du polyéthylène glycol.

La pégylation de l'interféron diminue la clairance rénale du médicament, prolonge sa demi vie et augmente sa concentration plasmatique ; de ce fait une injection sous-cutanée par semaine suffit (à raison de 180 µg/semaine pour le Pegasys®) pour une durée de 48 semaines.

Les inconvénients de l'Interféron sont l'administration sous-cutanée et la fréquence des effets secondaires.

### c. Les analogues de nucléos(t)ide :

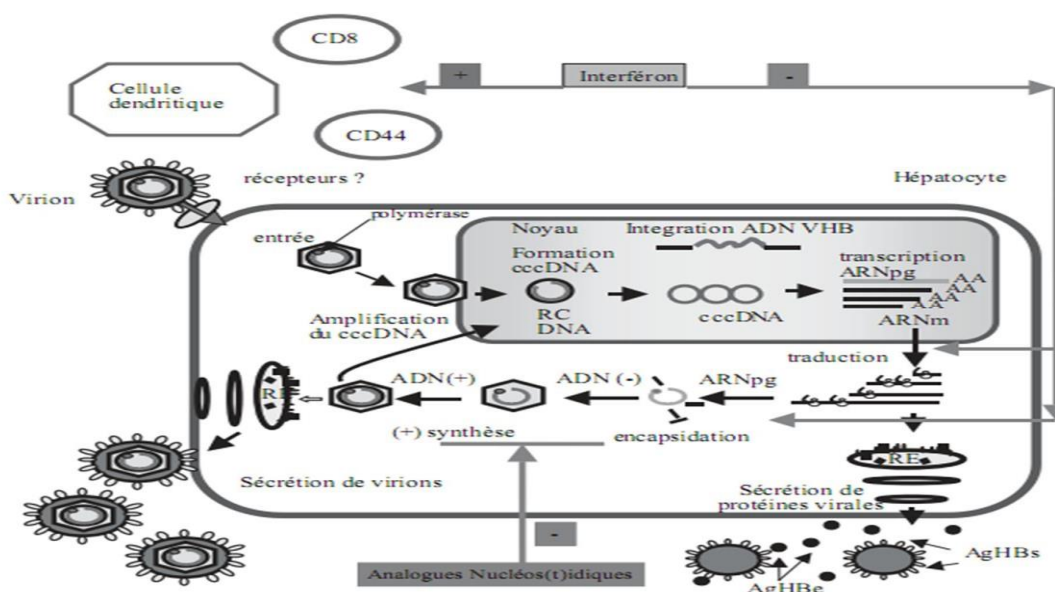
Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques permettent d'inhiber la transcriptase inverse du VHB par l'intermédiaire de deux mécanismes différents :

- L'inhibition compétitive avec les nucléosides endogènes et la terminaison prématurée de la synthèse de la chaîne d'ADN naissante (Figure 10).
- La mise en compétition des nucléosides naturels avec les analogues de nucléosides inhibe leur fixation au site de liaison des nucléotides de la transcriptase virale.

Par la suite, les molécules antivirales sous forme triphosphate vont interagir avec le site catalytique

YMDD de la polymérase virale et seront incorporées dans la chaîne d'ADN virale naissante.

L'efficacité inhibitrice de ces molécules dépend de leur capacité à être captées par la cellule et à être phosphorylées par les kinases cellulaires, du degré de compétition avec les nucléosides cellulaires naturels et de leur efficacité de liaison avec l'enzyme virale. Cela explique les différences de spécificité et de sélectivité entre les différents analogues nucléos(t)idiques [91].



**Figure 11** : Cycle de réplication virale et site d'action des analogues nucléos(t)idiques [92].

## **Ténofovir**

### **Mode d'action : [93,94]**

Le Ténofovir disoproxil fumarate (TDF) est un analogue du diester nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Il nécessite une hydrolyse initiale du diester (par les estérases non spécifiques du sang et des tissus) pour sa conversion en Ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires favorisant la formation du diphosphate de Ténofovir, un strict terminateur de chaîne. Le diphosphate de Ténofovir inhibe l'activité de la polymérase du VHB.

### **Pharmacocinétique : [95, 96,97]**

#### **↳ Absorption**

Après administration par voie orale d'une seule dose de 300 mg, la concentration sérique maximale (Concentration maximale) du Ténofovir est atteinte en 1,0 +/- 0,4 heure. La biodisponibilité orale du Ténofovir chez des patients à jeun est d'environ 25 %. L'administration du TDF après un repas riche en lipides accroît la biodisponibilité orale, augmente son assimilation et sa Concentration maximale.

#### **↳ Distribution**

La liaison in vitro du Ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques humaines est respectivement inférieure à 0,7 % et 7,2 % pour une concentration de Ténofovir comprise entre 0,01 et 25 µg/mL. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 1,3 ± 0,6 L/kg et 1,2 ± 0,4 L/kg respectivement après l'administration de Ténofovir par voie intraveineuse aux doses de 1,0 mg/kg et 3,0 mg/kg.

#### **↳ Métabolisme**

Des études in vitro indiquent que le Ténofovir n'est pas un substrat des enzymes du CYP450 humain. Après administration par voie intraveineuse de Ténofovir, environ 70 à 80 % de la dose se retrouvait dans les urines sous forme de Ténofovir inchangé dans les 72 heures suivant l'administration. Après l'administration répétée de 300 mg de TDF par voie orale (pris avec des aliments), 32 ± 10 % de la dose administrée se retrouve dans les urines sur une période de 24 heures.

### ↳ Excrétion

L'élimination du Tenofovir s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Il peut y avoir une compétition pour l'élimination avec d'autres composés également éliminés par voie rénale.

### Posologie et administration

La dose de Tenofovir généralement recommandée en cas d'infection chronique par le VHB est de 300 mg, une fois par jour.

### ↳ Insuffisance rénale [98,99]

La pharmacocinétique du Tenofovir est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Par conséquent, l'intervalle entre les administrations de Tenofovir doit être adapté, conformément aux recommandations indiquées dans le tableau I, chez les patients dont le taux initial de clairance de la créatinine est inférieur à 50 mL/min. Ces recommandations concernant l'adaptation de l'intervalle entre les administrations sont basées sur des données pharmacocinétiques à dose unique chez des sujets non infectés par le VHB en présence de divers degrés d'insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale au stade ultime nécessitant une hémodialyse. L'innocuité et l'efficacité de ces recommandations concernant l'ajustement de l'intervalle entre les administrations n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave. Par conséquent, la réponse clinique au traitement ainsi que la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients. Une surveillance systématique de la clairance de la créatinine calculée et du phosphore sérique doit être effectuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min

**Tableau V :** Ajustement de l'intervalle entre les doses chez les patients dont le taux de clairance de la créatinine a été modifié [98]

	Clairance de la créatinine (mL/min) <sup>1</sup>			Patients sous hémodialyse <sup>2</sup>
	≥50	30–49	10–29	
Intervalle recommandé entre les doses de 300 mg	Toutes les 24 heures	Toutes les 48 heures	Toutes les 72 à 96 heures	Tous les 7 jours ou après un total d'environ 12 heures d'hémodialyse

1. Calculée à l'aide du poids corporel idéal (poids maigre).  
 2. Généralement, une administration par semaine, en partant du principe de trois séances d'hémodialyse hebdomadaires d'environ 4 heures. Le VIREAD doit être administré après la fin de l'hémodialyse.



### **Effets indésirables : [99]**

La tolérance à long terme doit être systématiquement évaluée.

Le Ténofovir peut être responsable de mitochondriopathies à l'origine de l'acidose lactique.

Les problèmes néphrologiques associés au VHB portent moins sur les atteintes rénales observées au cours de l'infection virale B que sur les risques notamment rénaux des analogues nucléotidiques prescrits au long cours. Le Ténofovir est éliminé principalement par voie rénale avec une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. Il est indiscutablement néphrotoxique avec une toxicité in vitro vis-à-vis des cellules humaines du tube proximal en culture principalement observée avec le Cidofovir mais aussi avec Adefovir plus qu'avec le Ténofovir.

Le risque rénal principal du Ténofovir est la survenue d'un syndrome de Fanconi défini par l'association d'une hypophosphorémie, d'une glycosurie avec taux de glucose normale, d'une hypokaliémie, d'une hypo uricémie avec uricosurie, d'une amidoacidurie. Des ostéopénies voire d'exceptionnelles ostéomalacies ont été rapportées lors des traitements au long cours par le Ténofovir.

L'hypophosphorémie préexistante associée à une hépatopathie ou au traitement lui-même en absence de substitution phosphorée hypovitaminose D requête dans la population générale et dont la fréquence peut encore être accrue par une hépatopathie chronique rendant en pratique difficile d'attribution directe de ces ostéopénies au Ténofovir.

On note aussi des cas de myopathies et de neuropathies avec le Ténofovir le risque semble augmenté par l'association avec l'interféron pegylé le mécanisme est mal connu.

### **Définitions des réponses virologiques aux analogues : [100]**

- **La non réponse primaire** est définie par une baisse de moins de 1 log<sup>10</sup> UI/ml de l'ADN du VHB entre le début et le troisième mois de traitement.
- **La réponse virologique** est définie par un ADN du VHB indétectable par les tests de PCR en temps réel, elle est généralement évaluée tous les 3 mois à 6 mois en fonction de la sévérité de la maladie hépatique et le type de l'analogue.
- **La réponse virologique partielle** est définie par une diminution de plus de 1 log<sup>10</sup> UI/ml de l'ADN du VHB qui reste détectable par les tests de PCR en temps réel après au moins 6 mois de traitement chez des malades compliants.

- **La réponse virologique soutenue** est définie par une charge virale inférieure à 2 000UI/ml pendant au moins 12 mois après la fin du traitement.
- **La réponse virologique complète** est définie par une réponse virologique soutenue avec une perte de l'Ag HBs.
- **L'échappement virologique** est défini par une augmentation vérifiée de l'ADN du VHB de 1 log<sup>10</sup> UI/ml par rapport au nadir (valeur la plus basse) de l'ADN VHB durant le traitement ; il précède habituellement l'échappement biochimique caractérisé par une augmentation de l'activité des ALAT
- **La résistance du VHB aux analogues nucléos(t)idiques** est caractérisée par une sélection des variants du VHB qui présentent des substitutions d'acides aminés leur conférant une diminution de la sensibilité aux analogues.
- **La réponse histologique** est définie par la baisse de l'activité nécrotico inflammatoire de 2 points (score Ishak) sans aggravation de la fibrose.

### 4.3. Indications thérapeutiques

Elles sont généralement les mêmes pour les malades Ag HBe positif ou négatif. Elles sont basées principalement sur la combinaison de trois critères :

- Le niveau de la charge virale.
- L'activité des transaminases
- La sévérité de l'activité et de la fibrose hépatiques.

Le traitement est indiqué selon les recommandations de l'EASL 2012 :

- Chez les malades ayant un ADN du VHB > 2000UI/ml et des lésions histologiques significatives (>A1 ou >F1) indépendamment du niveau des ALAT.
- Chez les malades ayant un ADN du VHB > 20 000 UI /ml et des ALAT>2N sans nécessité de biopsie.
- Chez les malades cirrhotiques ayant un ADN du VHB détectable quelle que soit sa valeur, et quelle que soit la valeur des transaminases [101,102].
- La durée du traitement : le traitement est définitif.

## **Prévention de l'hépatite B :**

La prévention vise d'une part, à réduire les risques de transmission du VHB par le dépistage et les campagnes de sensibilisation ; et d'autre part, à protéger l'individu par la vaccination.

### **↳ La vaccination :**

Il existe deux types de vaccin (plasmatisés et recombinants) ont une immunogénicité comparable induisant l'apparition d'anticorps anti-HBs à un titre protecteur ( $> 10$  mU/mL) dans 90 à 95% des cas [103].

La majorité des vaccins actuellement disponibles porte uniquement les déterminants HBs(Engerix B®, HBV VAX DNA®), sauf le Genhevac B® qui contient HBs et pré S2. La forme adulte est de 20 µg, enfant 10 µg, nouveau-né 5µg.

Le protocole standard recommandé chez l'adulte est de trois injections à des intervalles d'un mois, avec une dose de rappel un an plus tard. Le calendrier pour les nourrissons et les adolescents comprend trois injections administrées à 0, 1 et 6 - 12 mois [104].

L'efficacité vaccinale se définit par l'aptitude du vaccin à réduire significativement l'incidence de l'hépatite B chez les sujets vaccinés comparativement à des sujets n'ayant pas reçu le vaccin [105].

L'immunisation passive est proposée uniquement en cas de contage accidentel chez un sujet non vacciné ou chez le nouveau-né de mère porteuse de l'AgHBs. Elle peut être obtenue par l'administration intramusculaire des immunoglobulines anti-HBs dans une proportion de 0,06 ml/kg de poids corporel. Pour le nouveau-né, ces immunoglobulines devraient être administrées dans les 12 heures qui suivent la naissance [106].

Le vaccin contre l'hépatite B est le premier et actuellement le seul vaccin contre un cancer humain qui est celui du foie [107].

Les personnes concernées par la vaccination sont le personnel de santé, les sujets devant être transfusés (en particulier les polytransfusés), les sujets hémodialysés chronique, les toxicomanes, toute personne vivant sous le même toit avec un porteur chronique du VHB et les enfants nés de mères positives pour l'Ag HBs.

La protection conférée par la vaccination contre l'hépatite B peut être objectivée directement par la détermination des titres d'anticorps anti-HBs. La présence d'un titre d'anticorps supérieur à 10 UI/l a été démontrée comme protectrice, établissant ainsi un seuil minimal de protection des anticorps. La durée de persistance de ces anticorps est directement liée au taux atteint un à trois mois après la troisième dose vaccinale, dose indispensable à l'installation de

la mémoire immunitaire. Les lymphocytes T mémoire et les lymphocytes B mémoires ne sont réactivés que lorsqu'ils sont à nouveau mis au contact de l'antigène dont ils sont spécifiques. En réponse à une exposition infectieuse (ou vaccinale en cas de rappel), les cellules mémoires prolifèrent très rapidement et se différencient de 3 à 5 jours en plasmocytes producteurs de taux élevés d'anticorps ou en lymphocytes T CD4/CD8 capables d'éliminer les particules virales et/ou cellules infectées.

Grâce à l'induction de cellules mémoires, les sujets répondeurs sont vrai semblablement protégés toute leur vie, même après la disparition des anticorps anti-HBs protecteurs ou le passage de leur taux en dessous du seuil de 10 UI/l [108].

En plus de la vaccination préventive contre l'hépatite virale B, on distingue :

- La vaccination post-accident

Elle est recommandée dans les 72 heures qui suivent l'exposition au risque infectieux au VHB (rupture de préservatifs, par exemple ou exposition au sang contaminé par le VHB).

- La vaccination post-exposition du nouveau-né

Elle est depuis longtemps efficace à plus de 75%. La transmission materno-foetale de l'HVB est de loin la plus élevée (30 à 90%) de toutes les infections acquises au cours de la grossesse, avec une fréquence aussi élevée de la chronicité chez l'enfant.

#### ☞ **Mesures non-vaccinales :**

La vaccination n'est pas le seul moyen de lutter contre l'infection par le VHB.

Les autres mesures de prophylaxie sont d'autant plus importantes qu'elles préviennent d'autres pathologies.

La sélection et l'exclusion des donneurs de sang porteurs de marqueurs du VHB ont considérablement réduit la contamination par transfusion de sang et de produits sanguin. Le risque transfusionnel résiduel est évalué sur la période 2000-2002 à 1/400 000, ce qui représentait 6 dons potentiellement infectés par le VHB par an [109].

Le respect strict des règles d'hygiène et de stérilisation du matériel de soins utilisé lors d'actes médicaux invasifs, permet de lutter contre la transmission nosocomiale.

La contamination parentérale chez les usagers de drogues peut être prévenue en sensibilisant cette population au risque du partage du matériel d'injection. Des programmes d'échange de seringues existent pour diminuer les risques de contamination. Et établir des mesures de contrôle pour lutter contre les IST.

# METHODOLOGIE

## II. METHODOLOGIE

### 1. Cadre et lieu d'étude

L'étude a été réalisée dans le service de maladies infectieuses du CHU du Point G. Le CHU du Point G est dirigé par un directeur général assisté d'un adjoint. Il comprend deux organes de gestion et quatre organes consultatifs. Il a mission de soins, de formation et de recherche. Il est organisé en service de Médecine et spécialités, service de chirurgie et spécialités et service de plateau technique. Le service de Maladies infectieuses est le service de référence nationale des pathologies infectieuses et tropicales. Il est dirigé par un professeur titulaire de Maladies infectieuses et tropicales. Il a une capacité d'hospitalisation de 34 lits. Il enregistre en moyenne 1500 patients en consultation par an et 450 hospitalisations par an. Il contribue à la formation des étudiants en médecine de la FMOS et des médecins en spécialisation en Maladies infectieuses et tropicales. Le service de Maladies infectieuses est aussi impliqué dans les protocoles de recherche en étroite collaboration avec les centres universitaires de recherche clinique de l'USTTB.

### 2. Type d'étude et période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale avec recul rétrospectif des données allant du 1<sup>er</sup> octobre 2017 au 31 mars 2019.

### 3. Population d'étude

Elle était constituée des patients porteurs d'une hépatite virale B chronique suivis en ambulatoire ou hospitalisés.

#### ↳ Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients âgés d'au moins 15 ans, sans distinction de sexe, traités avec le Tenofovir et ayant un dossier de suivi complet et exploitable.

#### ↳ Critères de mise sous ténofovir

- ALAT Normale,
- Charge virale VHB 2000 UI/ml,
- Score de METAVIR : A1/F1
- Cirrhose décompensée ou non

### ↳ Paramètres biologique Technique de dosage et norme :

**Les transaminases hépatiques :** La fonctionnalité du foie peut être mesurée par les enzymes appelés transaminases (ASAT-ALAT) qui sont des enzymes importants de l'organisme dont le rôle est de transférer un groupe amine lors de nombreux processus chimiques se déroulant au niveau hépatique.

Ils catalysent en présence d'une coenzyme, le pyridoxal-5-phosphate, le transfert des groupes d'alpha - aminés de l'acide - aspartique ou de l'alanine sur le groupe alpha-cétonique de l'acide cétooglutarique pour produire l'acide oxaloacétique et l'acide pyruvique. Nous avons donc :

#### **L'Alanine Amino - transférase (ALAT) ou Glutamate Pyruvate transaminase :**

Bien qu'abondant dans le foie, on le trouve dans le rein, le cœur, les muscles squelettiques, la rate, les poumons.

Toute altération de ces organes libère des transaminases dont les valeurs normales se situent pour les ASAT entre 20 et 40 UI/l et pour les ALAT entre 20 et 40 UI/l.

Une altération de la fonction hépatique résulte d'une augmentation de ces enzymes dans le sang. Les causes de l'élévation de ces enzymes peuvent être de plusieurs ordres puisque leurs origines sont nombreuses.

Les causes hépatiques (avec élévation des ALAT) :

Les hépatites virales ou microbiennes, l'hépatite toxique ou médicamenteuse, alcoolique, l'insuffisance cardiaque et l'état de choc, les infiltrations hépatiques (Tuberculose, sarcoïdose, lymphomes), l'obstruction veineuse (syndrome de Budd Chari), les stéatoses hépatiques aiguës.

Les causes musculaires et cardiaques (avec élévation des ASAT) : Il s'agit de l'infarctus du myocarde, les myocardites, l'arrêt cardiaque (en particulier si massage cardiaque), la chirurgie cardiaque, les injections intra musculaires répétées, les polymyosites, les dermatomyosites, l'hypothyroïdie, l'hyperthermie maligne.

#### **Méthodes de dosages de l'ALAT :**

L'alanine amino transférase (ALAT) est mesurée à l'aide de trois méthodes.

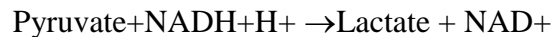
Deux de ces méthodes, la technique de dinitrophénylhydralazine colorimétrique et le dosage enzymatique fluorescent sont rarement utilisées. Une 3ème méthode enzymatique basée sur l'œuvre de Wróbleswski et La Due est la technique la plus fréquemment utilisée pour déterminer les concentrations de l'ALAT dans le sérum. Une procédure modifiée de

Wróbleswski et La Due ont été proposées comme procédure recommandée par la Fédération internationale de chimie clinique (FICC).

La méthode développée afin d'être utilisée avec l'analyseur Piccolo Abaxis est une modification de la procédure recommandée par la Fédération internationale de chimie clinique (FICC). Dans cette réaction, l'ALAT catalyse le transfert d'un groupe amine de L-alanine en  $\alpha$ -cétoglutarate afin de former du L-glutamate et du pyruvate. Le lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la conversion du pyruvate en lactate. En même temps, la NADH est oxydée en NAD<sup>+</sup>, tel qu'illustré dans le plan de réaction suivant.



LDH



Le taux de variation de la différence d'absorbance entre 340 nm et 405 nm est causé par la conversion de NADH en NAD<sup>+</sup> et est directement proportionnel à la quantité d'ALAT présente dans l'échantillon.

### **L'Asparagine Amino-Transférase (ASAT) ou Glutamate Oxaloacétique**

#### **Transaminase :**

Il se retrouve dans le coeur, le foie, les muscles squelettiques, le rein, le pancréas, la rate, les poumons, les globules rouges.

#### **Méthodes de dosage de l'ASAT :**

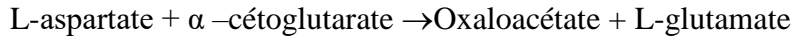
Le test de l'aspartate aminotransférase (ASAT) se base sur la méthode de dosage de Karmen, telle que modifiée par Bergmeyer. La méthode de Référence de la Fédération internationale de chimie clinique (FICC) utilise la technique Karmen /Bergmeyer de couplage de malate déshydrogénase (MDH) et nicotinamide dinucléotide réduite (NADH) dans la détection de l'ASAT dans le sérum. Le lactate déshydrogénase (LDH) est ajouté à la réaction dans le but de réduire l'interférence causée par le pyruvate endogène.

L'ASAT catalyse la réaction de L-aspartate et  $\alpha$  -cétoglutarate en oxalate et Lglutamate.



L'oxaloacétate est converti en malate et en NADH est oxydée en NAD<sup>+</sup> par le catalyste MDH.

#### ASAT



#### MDH.



Le taux de variation d'absorbance à 340nm/405nm causé par la conversion de NADH en NAD<sup>+</sup> est directement proportionnel à la quantité de l'ASAT présente dans l'échantillon.

#### **La Créatinine (créatininémie) :**

La créatinine dans l'organisme provient de la dégradation de la créatine qui est d'une part contenue dans l'alimentation d'autre part produite par l'organisme (principalement localisée dans les muscles). La créatinine est exclusivement éliminée par les reins, ce qui en fait un très bon marqueur de la fonction rénale.

Les valeurs normales sont de 7 à 13 mg/l (62 à 115 mmol/l) chez l'homme et de 5 à 10 mg/l (44 - 88 mmol/l) chez la femme. Les normes dépendent aussi du poids du patient. Le véritable marqueur de la fonction rénale est la clairance de la créatinine qui se calcule à partir de la créatininémie, du poids, et du sexe. La formule de Cockcroft :  $F_x (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatinine plasmatique}$  est utilisé, F= 1,04 pour la femme et 1,23 pour l'homme.

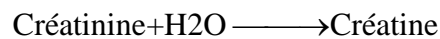
Le taux de la créatinine peut être diminué (en cas d'hémodilution, de dénutrition sévère, dans certains cas de myopathie). Le taux de la créatinine s'élève par accumulation dans toutes les infiltrations rénales, par augmentation de production dans les cas de rhabdomyolyse ou de crush syndrome.

#### **Méthodes de dosages de la créatinine :**

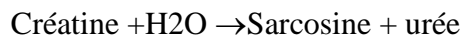
La méthode de Jaffé, introduite en 1886, est toujours utilisée de façon courante pour déterminer les niveaux de créatinine dans le sang. La méthode de référence actuelle combine l'utilisation de la terre à foulon (floridine) et la technique de Jaffé afin d'accroître la spécificité de la réaction.

Il existe des méthodes enzymatiques qui sont plus spécifiques pour la créatine que les diverses modifications de la technique de Jaffé. Les méthodes qui utilisent l'enzyme créatine amidohydrolase éliminent le problème de l'interférence de l'ion ammonium présent dans les techniques qui utilisent la créatine iminohydrolase.

Créatinine - amidohydrolase



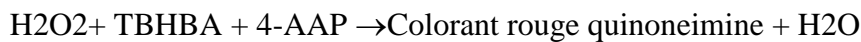
Créatine - aminohydrolase



Sarcosine - oxydase



Peroxydase



Deux cuvettes sont utilisées pour déterminer la concentration de créatinine dans l'échantillon. La créatine endogène est mesurée dans la réaction de blanc, qui est soustraite de la combinaison de la créatine endogène et de la créatine formée à partir des réactions enzymatiques dans la cuvette d'essai. Lorsque la créatine endogène est éliminée des calculs, la concentration de créatinine est proportionnelle à l'intensité de la couleur rouge produite. La réaction au point final est mesurée comme étant la différence d'absorbance entre 550nm et 630 nm.

### **Diagnostic de la protéinurie :**

La protéinurie physiologique est inférieure à 100mg/24h. Elle est principalement composée d'albumine et de protéines de l'arbre urinaire. La protéinurie est dite pathologique si elle est permanente et supérieure à 100mg/24h.

Plusieurs méthodes sont utilisées sa detections :

¾ Les méthodes de détection qui décèlent la présence de protéinurie dans les urines.

¾ Les méthodes de dosage : qui évaluent la concentration des protéines urinaires dans un échantillon donné.

¾ Les méthodes qualitatives : qui précisent la nature des protéines présentes dans les urines : ce sont les méthodes électrophorétiques.

Méthode de détection :

¾ Technique de coagulation par la chaleur : c'est une technique spécifique.

¾ Technique de l'anneau nitrique : de réalisation simple mais avec une marge d'erreur non négligeable par la présence de certaines substances comme les médicaments dans les urines.

¾ Réactif d'Esbach (solution d'acide picrique et d'acide citrique) avec beaucoup d'imprécision.

¾ Bandelettes réactives : méthode simple très sensible, permettant le dépistage en série des protéines et une appréciation semi quantitative.

Cependant les bandes doivent être rapidement utilisées car le réactif s'altère et la réaction ne se produit plus.

**Méthode de dosage :**

C'est le dosage de la protéinurie sur 24 heures permettant une quantification précise grâce à plusieurs méthodes, de dosage : colorimétrique après précipitation par la réaction de biuret, après fixation de colorants ou néphélométrie laser.

Tableau de correspondance entre la protéinurie à la bandelette (dosage semi quantitatif) et la protéinurie de 24H (dosage quantitatif).

Protéinurie de 24H	Protéinurie à la bandelette
Inférieure à 0,5g/24H	Traces ou 1 croix
0,5g/24H	2 croix

5g/24H	3 croix
--------	---------

**Analyse Qualitative :**

¾ L'électrophorèse pour des renseignements sur la nature des protéines.

¾ Les méthodes d'immuno précipitation en général permettent d'identifier les protéines par des antisérums spécifiques, elles peuvent aussi donner des résultats quantitatifs.

¾ L'ultracentrifugation : sépare les protéines selon leur constante de sédimentation qui dépend de leur PM, leur forme et de leur dimension.

¾ La chromatographie ou la filtration sur gel : sépare les diverses fractions protéiques selon leur PM.

Chez les sujets avec protéinurie permanente confirmée ; la biopsie rénale est d'un apport essentiel à l'étude des protéinuries. Dans les préliminaires de cet examen, on fera un bilan hématologique complet et les contre-indications doivent être strictement respectées : on ne biopsiera pas un rein unique, hydronéphrotique ou ectopique.

On s'abstiendra en cas de kystes rénaux, de trouble de l'hémostase, d'hypertension artérielle (HTA) non contrôlée. L'insuffisance rénale aiguë et chronique avec une taille des reins supérieure à 80 mm n'est pas une contre-indication absolue à la BPR.

On procédera par une ponction biopsie transcutanée après anesthésie locale, par ponction après lobotomie ou par biopsie chirurgicale sous anesthésie générale.

La lecture des lames sera laissée aux soins de l'anatomie pathologiste.

- **La détection des antigènes et anticorps** Il s'agit des :

- anticorps: anti-HBs, anti-HBe, IgM et IgG anti-HBc

- antigènes : HBs et HBe

La détection des antigènes viraux et des anticorps spécifiques dans les fluides biologiques est fondée sur l'utilisation des tests immuno-enzymatiques de type ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay). Ces tests sont appelés « sandwich » car l'antigène ou l'anticorps recherché est pris en « sandwich » entre deux anticorps lorsqu'il s'agit d'un antigène ou entre un antigène et un anticorps lorsqu'il s'agit d'un anticorps. Les méthodes immuno-enzymatiques sont faciles à utiliser, automatisables et, de ce fait, permettent de traiter un grand nombre d'échantillons. Elles sont en outre peu coûteuses [111].

Outre-les méthodes automatisables, il existe aussi des tests rapides (TDR) pour la détection de l'AgHBs à partir de sérum ou plasma. De nombreuses trousse sont disponibles : Determine HBsAg Assay (Inverness Medical Professional Diagnostics), VIKIA HBsAg (BioMérieux), Virucheck HBsAg (Orchid Biomedical Systems), Cypress HBsAg Dipstick (Cypress Diagnostics), Hexagon HBsAg (Human GmbH), et une trousse en développement DRW-HBsAg Assay (Diagnostics for the Real World).

- **La détection/quantification de l'ADN du virus :**

Différentes méthodes de biologie moléculaire permettent la détection et la quantification de l'ADN du VHB dans les liquides biologiques afin d'évaluer le niveau de la réplication virale. Deux types de techniques d'amplification peuvent être utilisées pour quantifier l'ADN du VHB : les méthodes d'amplification de la cible, de type Polymérase Chain Réaction (PCR) et les méthodes d'amplification du signal, comme la capture d'hybrides ou la technique des ADN branchés. Quelle que soit la technique utilisée, l'expression des résultats en unités internationales par millilitre (UI/ml) est indispensable afin d'homogénéiser les résultats entre laboratoires de diagnostic et d'appliquer les résultats des essais thérapeutiques à la pratique clinique [101].

Les techniques classiques de détection et d'amplification de l'ADN du VHB sont progressivement remplacées dans les laboratoires de virologie par les techniques de PCR dite « en temps réel ». Ces dernières bénéficient d'un intervalle de quantification linéaire étendu, adapté à la mesure des charges virales observées en pratique clinique chez les patients traités ou non traités. Les techniques de PCR en temps réel sont plus sensibles que les techniques de PCR classiques, n'exposent pas au risque de faux positifs liés à des contaminations et ont la possibilité d'être entièrement automatisées, ce qui réduit considérablement le temps d'analyse (moins de 6 heures) [101].

Plusieurs trousse de PCR en temps réel sont d'ores et déjà disponibles : Cobas Ampliprep/Cobas TaqMan HBV (CAP/CTM, Roche Molecular Systems, Pleasanton, Californie) dont les performances intrinsèques sont satisfaisantes et Real-Art HBV PCR Assay (Qiagen, Hambourg, Allemagne). D'autres trousse sont en cours de développement [101].

➤ **Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus les patients suivis et traités pour hépatite virale chronique B dans le Service de Maladies Infectieuses (SMI) n'ayant pas accepté le consentement éclairé et n'ayant pas un dossier médical complet répondant aux paramètres de la fiche d'enquête [110].

**Taille de l'échantillon :**

La taille de l'échantillon a été calculée avec la formule suivante :

$$n = Z^2 PQ / I^2$$

n = taille de l'échantillon

P=prévalence estimative du VHB=14,70% [4]

I=précision souhaitée (5%)

Q=1-P

Z= 1,96 (valeur dépendante du risque d'erreur)

$N = (1,96)^2 \cdot (0,147) \cdot (0,853) / (0,05)^2 = 192,540$

**N=193**

#### **4. Collecte des données**

La collecte des données a été réalisée à partir des dossiers médicaux des patients.

Une fiche d'enquête a été établie et a comporté les paramètres suivants :

- ✓ les caractéristiques sociodémographiques : âge, sexe, résidence ;
- ✓ la date de début du traitement par le Tenofovir
- ✓ les résultats des paramètres biologiques à l'initiation et au suivi : ASAT, ALAT, Créatininémie, Protéinurie des 24heures, charge virale, Antigénémie HBs.

Les moyennes et les pourcentages ont été comparés à l'aide du test du chi<sup>2</sup>, du test exact de Fisher suivant leurs conditions d'applicabilité. Toute différence inférieure à 0,05 sera considérée comme statistiquement significative.

#### **5. Saisie et analyses des données**

Les données ont été saisies et analysées avec du logiciel SPSS version 22.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne ( $\pm$  écart type) ou en médiane [+ intervalle interquartile IIQ] selon l'allure de la courbe de distribution des valeurs de ces variables. La moyenne a été calculée lorsque la courbe était symétrique et la médiane dans le cas contraire. La comparaison des médianes des échantillons appariés sur trois périodes M0, M6 et M12 a été faite à l'aide du test de *Wilcoxon-Mann-Whitney*.

Les variables qualitatives ont été exprimées en proportion ou pourcentage. Le seuil de significativité retenu au cours de ces analyses était de 0,05.

#### **6. Aspects éthiques**

Au cours de cette étude, l'identité de chaque patient inscrit sur le dossier est restée confidentielle. Chaque dossier a été identifié par un numéro anonyme. Les données recueillies sur les participants sont restées confidentielles. Les participants ne seront pas identifiés dans les publications scientifiques et/ou dans les présentations liées à cette étude

## 7. Diagramme de Gantt

Activité	Période							
	Janvier Février	Mars Avril	Mai Juin	Juillet Aout	Septembre Octobre	Novembre Décembre	Janvier Février	Mars
Revue de la littérature	✓							
Élaboration et correction du protocole		✓						
Collecte et analyse des données			✓	✓	✓	✓		
Rédaction					✓	✓		
Correction du document							✓	
Soutenance								✓

## 8. Convention utilisée pour la rédaction des références

Les références bibliographiques citées sont classées par ordre croissant et répertoriées en respectant la norme de VANCOUVER.



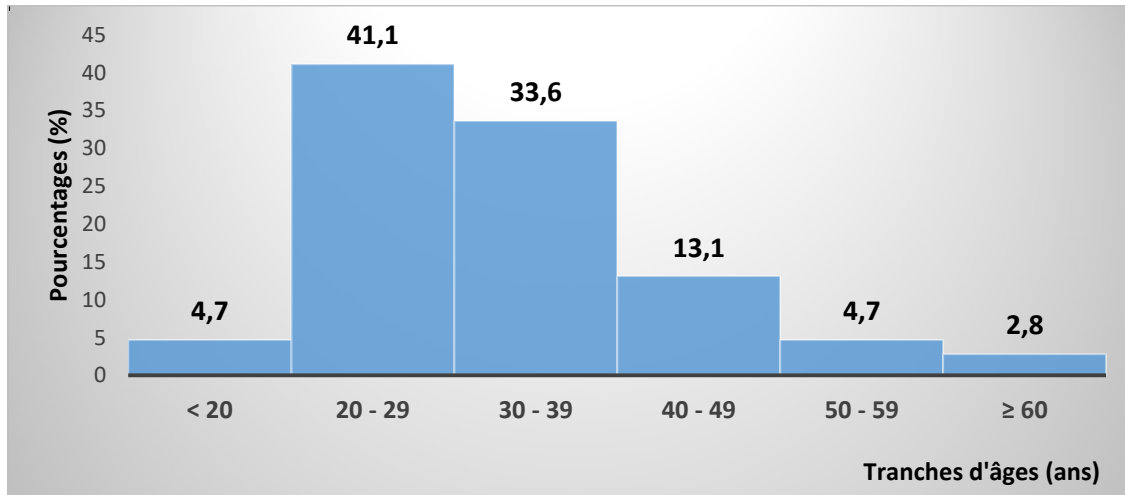
# RESULTATS

### III. RESULTATS

Au total, 107 dossiers de patients de plus de 15 ans, porteurs chroniques du virus de l'hépatite B et sous traitement par le ténofovir ont été inclus dans notre étude.

#### 1. Caractéristiques sociodémographiques des patients

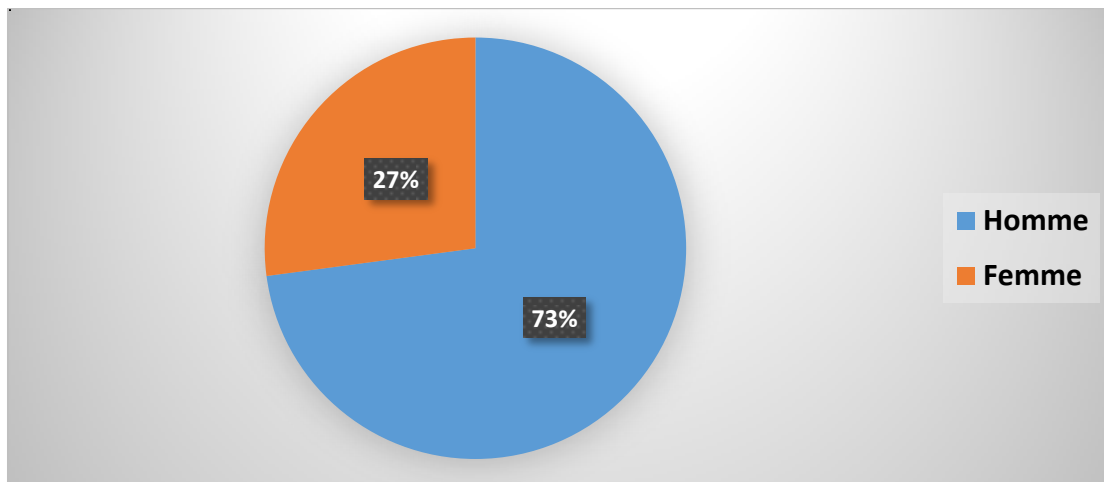
##### 1.1. Age des patients



**Figure 12** : Répartition des patients selon l'âge

La moyenne d'âge des patients était de  $32,98 \pm 11,24$  ans avec des extrêmes de 12 ans et 72 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 20 – 29 ans avec 41,1%.

##### 1.2. Sexe des patients



**Figure 13** : Répartition des patients selon le sexe

Dans notre étude, nous avons enregistré 78 hommes (72,7%) pour 29 femmes (27,1%) soit un sex-ratio de 2,69.

### 1.3. Provenance des patients

**Tableau VI** : Répartition des patients selon la provenance

Lieu de résidence	Effectifs	Pourcentages
Bamako	102	95,3
Hors Bamako	5	4,7
Total	107	100

La majorité de nos patients provenait de la ville de Bamako soit 95,3%. Les résultats sont présentés dans le tableau VI.

## 2. Suivi biologique des patients atteints du virus de l'hépatite B et traités par le Tenofovir

**Tableau VII:** Taux de réalisation des bilans virologiques et biologiques au cours du suivi

	ALAT (N=107)		ASAT (N=107)		Créatinine (N=107)		Protéinurie 24H (N=107)		CV (N=107)	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>M0</b>	46	43	46	43	42	39,2	7	6,5	64	59,8
<b>M3</b>	0	0	0	0	0	0	10	9,3	0	0
<b>M6</b>	11	10,3	11	10,3	11	10,3	20	18,7	18	16,8
<b>M9</b>	0	0	0	0	0	0	1	0,9	0	0
<b>M12</b>	13	12,1	13	12,1	24	1,9	0	0	4	3,7
<b>M15</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>M18</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>M21</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9

A l'initiation, 43% des patients avait réalisé le dosage d'Alanine amino-transférase (ALAT) ainsi que de Aspartate amino-transférase (ASAT). La créatininémie avait été réalisée chez 39,2%. Seulement 6,5% des patients avait effectué une protéinurie des 24H. Quant à la charge virale du virus de l'hépatite B, 59,8% des patients l'avaient effectuée.

A M6, la fonction rénale avait été surveillée à travers la créatininémie et la protéinurie des 24H avec respectivement 10,3% et 18,7% de taux de réalisation de ces examens.

A M12, en dehors de la protéinurie des 24H qui n'a pu être réalisée chez aucun patient, les autres paramètres ont été contrôlés mais à des fréquences faibles.

### 3. Paramètres biologiques pré-thérapeutiques

Avant la mise sous traitement, les patients ont bénéficié des bilans biologiques à savoir les transaminases, la créatininémie, la protéinurie des 24H et la charge virale.

#### 3.1. Transaminases (ALAT et ASAT)

**Tableau VIII:** Répartition des patients selon le résultat des transaminases à l'initiation

Transaminases	Effectifs	Pourcentages
<b>Alanine amino-transférases</b>		
Normale (N)	33	71,7
> 1 N	6	13,0
> 2 N	3	6,5
> 3 N	4	8,7
Total	46	100
<b>Aspartate amino-transférases</b>		
Normale (N)	33	71,7
> 1N	7	15,2
> 2N	2	4,3
> 3N	4	8,7
Total	46	100

Les transaminases ont été réalisées à l'initiation au traitement chez 46 patients soit 42,9%. La valeur médiane des ALAT était de 24,5 UI/L avec un intervalle interquartile de 18,7 et 42,3 UI/L. Près de trois patients sur quatre (71,7%) avaient une valeur normale des ALAT c'est-à-dire moins de 30 UI/L (chez les hommes) et 19 UI/L (chez les femmes). Concernant les ASAT, la valeur médiane était de 24,9 UI/L avec un intervalle interquartile de 20,9 et 40,8 UI/L. C'est également 71,7% des patients qui avaient une valeur normale des ASAT.

#### 3.2. Créatininémie

**Tableau IX:** Répartition des patients selon le résultat de la créatininémie à l'initiation

Créatininémie	Effectifs	Pourcentages
Normale	37	88,1
Elevée	5	11,9
Total	42	100

La créatininémie était réalisée chez 42 patients à l'initiation soit 39,2%. Elle est revenue élevée (supérieure à 115  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme et supérieure à 110  $\mu\text{mol/l}$  chez la femme) chez cinq (5) patients soit 11,9%.

### 3.3. Protéinurie des 24H

Parmi sept (7) examens de protéinurie des 24H qui ont été réalisés avant la mise sous traitement, cinq (5) sont revenus néant. Elle était présente sous forme de traces chez deux patients.

### 3.4. Charge virale de l'hépatite B

**Tableau X** : Répartition des patients selon leur profil virologique à l'initiation

Charge virale (UI/ml)	Effectifs	Pourcentages
< 2000	24	37,5
2000 - 20000	22	34,4
≥ 20000	18	28,1
Total	42	100

La quantification de la réplication virale de l'hépatite B à l'initiation a été effectuée chez 64 patients soit 59,8%. La valeur médiane de la charge virale était de 3839,0 UI/ml avec un intervalle interquartile de 587,5 et 20425,0 UI/ml. Parmi les patients qui ont réalisé l'examen, 24 avaient une charge virale à moins de 2000 UI/ml (37,5%).

## 4. Efficacité du traitement contre l'hépatite B

Nous avons apprécié l'efficacité du traitement par le Tenofovir chez nos patients à travers l'évolution de la charge virale et les valeurs de transaminases au cours du suivi à 6 mois (M6) et 12 mois (M12).

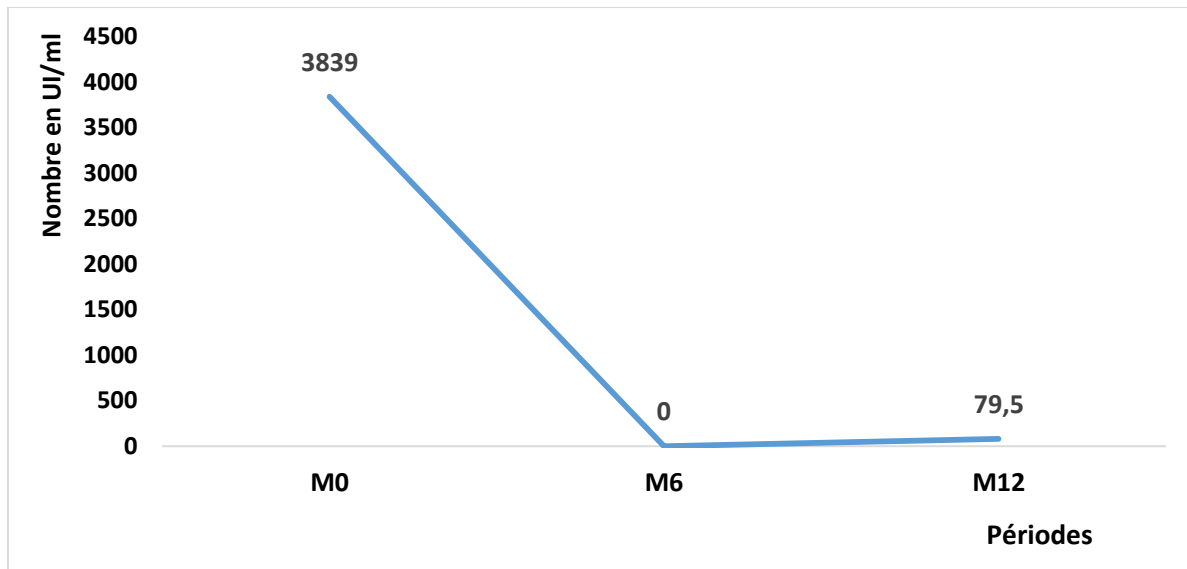
### 4.1. Efficacité virologique

initiation (M0)		
	M6	M12
Taux de réalisation : 64/107 (59,8%)	Taux de réalisation : 18/107 (16,8%)	Taux de réalisation : 4/107 (3,7%)
CV* < 20 : 1/107 (0,9%)	CV < 20 : 12/18 (66,7%)	CV < 20 : 2/4 (50%)
CV < 2000 : 23/64 (35,9%)	CV < 2000 : 4/18 (22,2%)	CV < 2000 : 1/4 (25%)
CV ≥ 2000 : 40/64 (62,5%)	CV ≥ 2000 : 2/18 (11,1%)	CV ≥ 2000 : 1/4 (25%)

\*CV = charge virale ; unité = UI/ml

**Figure 14 :** Valeurs de la charge virale de l'hépatite B chez les patients sous traitement

Le taux de réalisation de la charge virale de l'hépatite B chez nos patients à l'initiation, à M6 et M12 était respectivement de 59,8% ; 16,8% et 3,7%. Après six (6) mois de traitement, 12/18 patients avaient une charge virale indétectable (< 20 UI/ml). Après 12 mois sous Tenofovir, deux patients sur quatre présentaient une charge virale indétectable.



**Figure 15 :** Courbe d'évolution de la médiane de la charge virale des patients

Sur une année de suivi, la valeur médiane de la charge virale de l'hépatite B chez nos patients a connu deux variations.

Premièrement, de l'initiation à M6 on note une régression de 3839,0 UI/ml à 0 UI/ml. Le test de *Wilcoxon-Mann-Withney* de comparaison des deux médianes de groupes appariés à M0 et M6 est revenu significative avec  $p= 0,008$ . Cela traduit une baisse significative de la charge virale des patients sous l'effet du traitement par le ténofovir.

Deuxièmement, de M6 à M12, on enregistre une légère augmentation de 0 UI/ml à 79,5 UI/ml. Toutefois, cette différence n'était pas significative selon le test de *Wilcoxon-Mann-Withney* ( $p= 0,655$ ).

#### 4.2. Efficacité biochimique

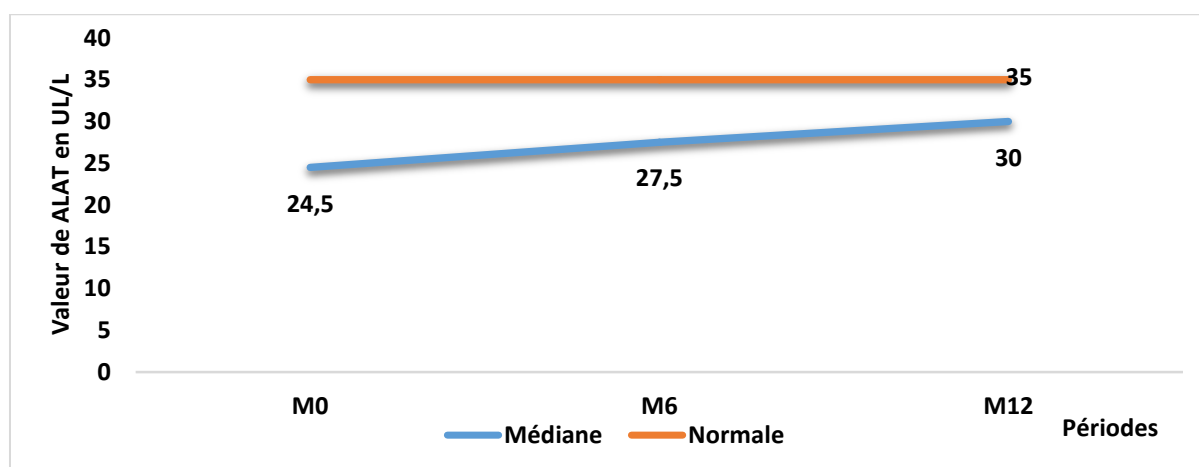
L'efficacité biochimique a été appréciée à travers l'évolution de la valeur des transaminases chez nos patients.

➔ Alanine amino-transférase

initiation (M0)	M6	M12
Taux de réalisation : 46 /107 (43%)	Taux de réalisation : 10/107 (9,3%)	Taux de réalisation : 13/107 (12,1%)
ALAT normale : 33/46 (71,7%)	ALAT normale : 6/10 (60%)	ALAT normale : 9/13 (69,2%)
ALAT > 1N : 5/46 (43%)	ALAT > 1N : 2/10 (20%)	ALAT > 1N : 4/13 (30,8%)
ALAT > 2N : 4/46 (10,9%)	ALAT > 2N : 1/10 (10%)	
ALAT > 3N : 4/46 (8,7%)	ALAT > 3N : 1/10 (10%)	

**Figure 16:** Valeur de l’ALAT chez les patients sous traitement

Le taux de réalisation du dosage de l’ALAT dans notre étude était de 43,0% ; 9,3% et 12,2% respectivement à l’initiation, à M6 et à M12. Ainsi, 33 patients sur 46 (71,7%) avaient un taux d’ALAT normal au début du traitement. Cette proportion était de 6/10 patients à M6 et 9/13 patients à M12.



**Figure 17 :** Evolution de la valeur médiane de ALAT au cours du suivi sous ténofovir

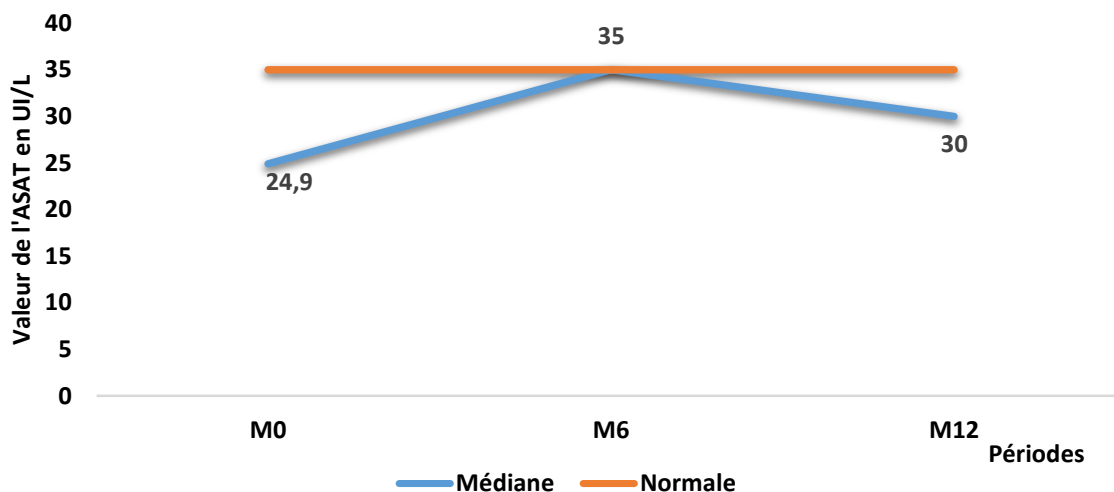
La valeur médiane des ALAT ont légèrement augmenté au cours du suivi variant de 24,5 UI/L [IIQ : 18,8 – 42,3] à 30 UI/L [IIQ : 24 – 39] respectivement à l’initiation et à M12, tout en restant en dessous de la limite supérieure de la normale (35 UI/L). Les résultats sont présentés à la figure 18. Le test de *Wilcoxon-Mann-Withney* était significatif avec  $p= 0,003$ .

➤ **Aspartate amino-transférase**

initiation (M0)		
	M6	M12
Taux de réalisation : 46 /107 (43%)	Taux de réalisation : 11/107	Taux de réalisation : 13/107 (12,2%)
ASAT normale : 33/46 (71,7%)	ASAT normale : 5/10	ASAT normale : 10/13 (76,9%)
ASAT > 1N : 7/46 (15,2%)	ASAT > 1N : 3/11 (27,3%)	ASAT > 1N : 3/13 (23,1%)
ASAT > 2N : 2/46 (4,3%)	ASAT > 2N : 2/11 (18,2%)	
ASAT > 3N : 4/46 (8,7%)	ASAT > 3N : 1/11 (9,1%)	

**Figure 18** : Valeur de l’ASAT chez les patients sous traitement

Le taux de réalisation du dosage de l’ASAT était respectivement de 43,0% ; 10,3% et 12,2% à l’initiation, à M6 et à M12. Ainsi, 33 patients sur 46 (71,7%) avaient un taux d’ASAT normal au début du traitement tout comme pour l’ALAT. A M6, c’était 5/10 patients et à M12 10/13 patients qui avaient un taux normal des ASAT.



**Figure 19** : Evolution de la valeur médiane de ASAT au cours du suivi sous ténofovir

La valeur médiane de l’ASAT a varié au cours du suivi allant de 24,9 UI/L [IIQ : 20,7 – 40,8] à 35 UI/L [IIQ : 25 – 95] puis 30 UI/L [IIQ : 22,5 – 32,5] sur une année. Les résultats sont présentés à la figure 20. Le test de *Wilcoxon-Mann-Withney* était significatif avec  $p=0,009$  et  $0,003$  respectivement entre M0 – M6 et M0 – M12.  $p$  était de  $0,075$  entre M6 – M12.



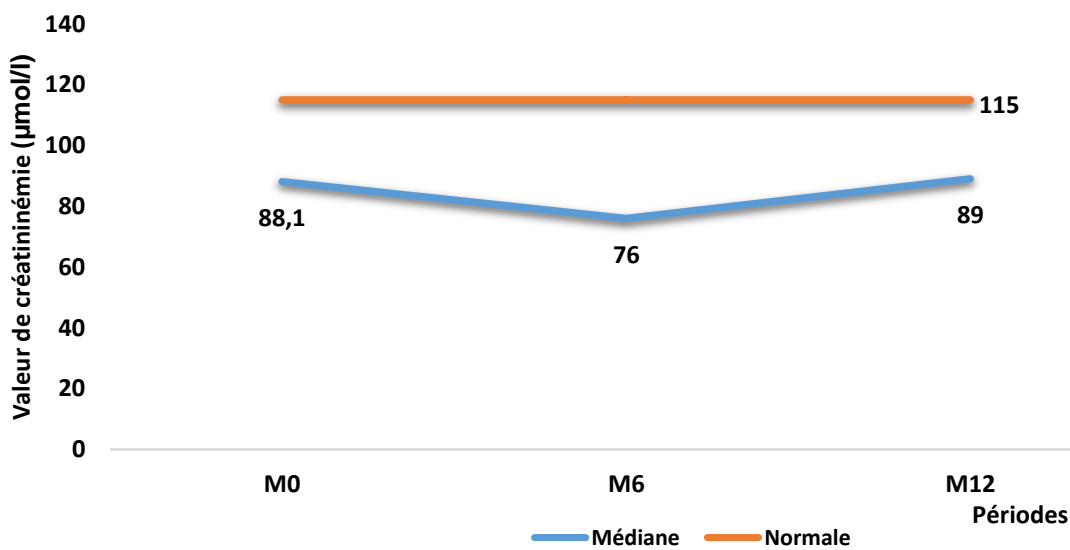
## 5. Tolérance biologique au traitement par le ténofovir

**Tableau XI:** Valeur de la créatininémie au cours du suivi sous ténofovir

Créatininémie	M0		M6		M12	
	n	%	n	%	n	%
Normale	37	88,1	9	81,8	22	91,7
Elevée	5	11,9	2	18,2	2	8,3
Total	42	100	11	100	24	100

La tolérance au traitement par le ténofovir a été évaluée par le suivi du dosage de la créatininémie. Elle a été réalisée à des fréquences de 39,2% ; 10,3% et 22,5% respectivement à l'initiation, à M6 et M12. La créatininémie était revenue normale dans 88,1% ; 81,8% et 91,7% des cas respectivement à l'initiation, à M6 et M12.

NB : la clairance à la créatininémie n'était reportée sur les dossiers.



**Figure 20 :** Evolution de la valeur médiane de la créatininémie au cours du suivi sous ténofovir

Les valeurs médianes de la créatininémie ont varié au cours du suivi tout en restant en dessous de la limite supérieure de la normale considérée à 115 µmol/l. En effet, la médiane était de 88,1 µmol/ [IIQ : 80,9 – 99,2] à l'initiation puis à 89,0 µmol/ [IIQ : 71 – 109,3] à M12. Le test de *Wilcoxon-Mann-Withney* n'était pas significatif ( $p= 0,790$ ). Ainsi donc la créatininémie des patients n'a pas significativement augmenté sous traitement par le ténofovir en une année.

# DISCUSSION

## IV. DISCUSSION

Notre étude a consisté à évaluer l'évolution des paramètres biologiques de 107 patients traités dans le service de maladies infectieuses pour hépatite virale B chronique. Nous avons considéré une durée de 12 mois dans le cadre du suivi des patients sous traitement.

### 1. Limites

Le caractère rétrospectif de l'étude pourrait expliquer quelques insuffisances constatées dans cette étude, principalement l'incomplétude dans la réalisation des bilans d'initiation et de suivi. L'évaluation de la fibrose hépatique à travers le Fibromètre, le Fibrotest, le Fibroscan ou l'histologie de la biopsie hépatique n'a pas été prise en compte dans notre étude, compte tenu du nombre réduit de patients qui ont pu réaliser ces examens.

### 2. Caractéristiques sociodémographiques

La moyenne d'âge des patients était de  $32,98 \pm 11,24$  ans avec des extrêmes de 12 ans et 72 ans avec une prédominance de la tranche d'âge de 20 – 29 ans (41,1%). Katilé et al., en 2019 [112] dans une autre étude menée au Mali trouvaient un âge moyen sensiblement identique au nôtre de  $36,9 \pm 10,8$  ans. Plusieurs autres auteurs ont fait le même constat de la jeunesse de l'âge des patients porteurs chroniques de l'antigène HBs qui s'expliquerait par une contamination qui se fait le plus souvent au bas âge de la vie dans un contexte de forte endémicité de la maladie [113-116]. Toutefois, Elaboudi au Maroc en 2015 [117] dans son étude chez des patients porteurs chronique du virus B sous entécavir et Anzouan-Kacou et al., en 2016 en Côte d'Ivoire [116] chez qui les patients hépatopathes chroniques étaient sous ténofovir trouvaient des âges moyens plus élevés que le nôtre. En effet, ils ont évoqué respectivement 43 ans et 40,4 ans dans leurs études. Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que dans leurs études, certains patients étaient déjà au stade de cirrhose, qui est une complication tardive survenant plusieurs années plus tard au cours de l'évolution de la maladie. Cette explication a été appuyée par l'étude de Kim et al., en 2015 qui trouvaient que les patients sans cirrhose étaient plus jeunes que les patients cirrhotiques avec un âge moyen de 38,4 ans et 45,2 ans et une différence significative [118]. Les hommes étaient les plus touchés avec un sex-ratio de 2,69. La littérature rapporte également cette prédominance masculine de l'infection par le virus de l'hépatite B [112-116]. L'intérêt d'un programme permanent de sensibilisation au dépistage et à la vaccination contre cette maladie est très important à l'endroit de cette frange de la population. Le renforcement du programme élargi de vaccination en période périnatale est autant nécessaire. La quasi-totalité de nos patients

étaient de la ville de Bamako (95,3%). Cela traduit la réalité de la décentralisation de la prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite B dans les autres régions du pays.

### **3. Suivi biologique des patients atteints du virus de l'hépatite B et traités par le Tenofovir**

Le suivi biologique des patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B sous traitement par le ténofovir nécessite des examens périodiques dont les coûts sont relativement élevés et à la charge des malades eux-mêmes. C'est ainsi que nous avons constaté un taux de réalisation des examens biologiques qui était parfois faible et variable selon la nature de l'examen. En effet, moins de la moitié des patients (43%) avait réalisé les transaminases à l'initiation du traitement. La fonction rénale avait été évaluée à 39,2% par la créatininémie et seulement 6,5% par une protéinurie des 24 heures. Quant à la charge virale, moins de 2/3 des patients (59,8%) l'avait réalisée au départ. A M6, la fonction rénale avait été surveillée à travers la créatininémie et la protéinurie des 24H avec respectivement 10,3% et 18,7% de taux de réalisation de ces examens. A M12, en dehors de la protéinurie des 24H qui n'a pu être réalisée chez aucun patient, les autres paramètres ont été contrôlés mais à des fréquences faibles.

Ces insuffisances dans la réalisation des différents examens d'initiations et de suivi sont le reflet des difficultés rencontrées par les patients qui sont multifactoriels notamment sociales, professionnelles mais surtout financières [119]. En outre, l'insuffisance et la rupture fréquentes de consommables et réactifs de laboratoire dans nos hôpitaux publics contribuent à expliquer cette situation [115,120].

### **4. Paramètres biologiques pré-thérapeutiques**

Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, les examens réalisés étaient les transaminases, la créatininémie, la protéinurie des 24 heures et la charge virale.

Parmi les patients qui ont effectué cet examen (42,9%), une cytololyse était déjà présente chez plus d'un quart des patients (28,3%). Le même constat a été fait par Elaboudi en 2015 au Maroc chez des patients devant recevoir de l'entécavir dans le traitement de l'hépatite B chronique. En effet, 27,5% de ses patients présentaient une cytololyse dans le cadre du bilan pré-thérapeutique [117]. Katilé et al. En 2019 au Mali, dans leur étude trouvaient plutôt 48,6% des hommes et 83,7% des femmes qui présentaient une cytololyse lors du dépistage et avant la mise sous traitement [112].

Dans notre étude, la valeur médiane des ASAT était de 24,9 UI/L avec un intervalle interquartile de 20,9 et 40,8 UI/L et celle des ALAT était de 24,5 UI/L [18,7 et 42,3 UI/L]. Dans celle de Anzouan-Kacou et al. En 2016, [117] en Côte d'Ivoire, l'AST était en moyenne de  $77,3 \pm 88,7$  UI/L (10 - 697), ALT  $76,8 \pm 76$  UI/L (10 - 477). Le constat était que la cytolysse semblait déjà plus présente chez leurs patients avant la mise sous traitement, certains étant déjà signalé à un stade de cirrhose.

C'est l'élévation de la répllication virale au-delà de 2000 UI/ml qui conduit à la mise sous traitement des patients malgré un taux d'ALAT normal comme ce fut le cas dans notre étude.

Concernant l'évaluation de la fonction rénale avant traitement, la créatininémie était réalisée chez 42 patients soit 39,2%. Elle est revenue élevée (supérieure à 115  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme et supérieure à 110  $\mu\text{mol/l}$  chez la femme) chez cinq (5) de nos patients soit 11,9%. Parmi sept (7) examens de protéinurie des 24H qui ont été réalisés avant la mise sous traitement, cinq (5) sont revenus néant. Elle était présente sous forme de traces chez deux patients. La condition pour la prise du ténofovir chez les patients hépatopathes est la normalité de la fonction rénale étant donné que la molécule est déjà néphrotoxique.

Avant la mise sous traitement, la quantification de l'ADN virale B a été réalisée chez 59,8% de nos patients (n= 64). La valeur médiane de la charge virale était de 3839,0 UI/ml avec un intervalle interquartile de 587,5 et 20425,0 UI/ml. Parmi les patients qui ont réalisé l'examen, 62,7% avaient une charge virale à plus de 2000 UI/ml. Dans l'étude de Elaboudi [117], le pourcentage de patients ayant une charge virale à plus de 2000 UI/ml était supérieur au nôtre (80%). Quant à l'étude de Katilé, c'est seulement 30% des patients qui étaient concernés par ce niveau de la charge virale du virus B [112]. Chez Anzouan-Kacou et al. En 2016, on notait une moyenne du taux d'ADN du VHB au départ de  $26\ 712\ 099,66 \pm 0,401\ 405,68$  UI/ml (41-170 000 000). Tous ces patients en indication de traitement par le ténofovir dans notre étude avaient pour objectifs à court terme de normaliser les transaminases, rendre la charge virale indétectable et à long terme éviter l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [119-121]. Dans l'étude de Anzouan-kacou, les patients mettrons plus de temps pour assurer la clairance virale et atteindre une charge virale indétectable compte tenu de la quantité très élevée avant traitement [122].

## 5. Efficacité du traitement contre l'hépatite B

Nous avons fait le choix du ténofovir pour évaluer son efficacité parce qu'il est la molécule de première intention utilisée dans le traitement contre l'hépatite B au Mali. En outre, les études

ont monté son efficacité par rapport à Entécavir [114,120]. L'efficacité du traitement par le ténofovir a été évaluée par deux critères à savoir la réponse virologique et la réponse biochimique.

L'efficacité virologique se matérialise par une charge virale indétectable (< 20 UI/ml). Après six (6) mois de traitement, 12 patients sur 18 (66,7%) avaient une charge virale indétectable. Cette baisse de la charge virale au cours du traitement était significative ( $p= 0,008$ ) témoignée par le test de *Wilcoxon-Mann-Withney*. Après 12 mois sous Tenofovir, deux patients sur quatre présentaient une charge virale indétectable (50%). Sombié et al. en 2015, [119] au Burkina Faso dans leur étude sur le traitement de l'hépatite chronique B par le ténofovir ont trouvé une indétectabilité de l'ADN-VHB à 89,6% à 5 ans qui était supérieure au nôtre. Cette différence pourrait s'expliquer par le délai de contrôle de la charge virale qui était plus précoce dans notre étude (6 mois et une année). La clairance virale B due au traitement par le ténofovir s'améliorant avec le temps, elle devrait augmenter dans notre étude aux contrôles ultérieurs. Les auteurs sont unanimes quant à l'efficacité du ténofovir dans la prise en charge de l'hépatite B chronique, du fait de sa barrière génétique forte, sa double activité sur le VHB et le VIH et son accessibilité financière par rapport aux molécules [116,119,120]. En outre, les autres molécules comme la lamivudine, l'adéfovir ont montré leurs limites à travers la survenue plus rapide de résistances et le rebond de la réplication virale que ce soit chez les patients mono-infectés ou ceux qui sont co-infectés VHB-VIH [115,119,120].

La réponse biochimique qui est le deuxième critère d'évaluation de l'efficacité thérapeutique par le ténofovir a été appréciée à travers l'évolution de la valeur des transaminases chez nos patients. Ainsi, 33 patients sur 46 (71,7%) avaient un taux d'ALAT normal au début du traitement. Cette proportion était de 6/10 patients à M6 et 9/13 patients à M12. Chez Sombié et al. en 2010, [115] l'ALAT s'est normalisée à 71,8% au cours du traitement. Dans une autre étude, elle était de 87% [119]. La littérature rapporte un taux de normalisation des ALAT autour de 66 à 76% sous ténofovir ou Lamivudine [119]. La faible proportion de normalisation des transaminases dans notre étude pourrait être liée à la taille de l'échantillon, à la courte durée du suivi et enfin au faible taux de réalisation de cet examen de suivi.

## **6. Tolérance biologique au traitement par le ténofovir**

La tolérance au traitement par le ténofovir a été évaluée par le suivi du dosage de la créatininémie. Elle était revenue normale dans 88,1% ; 81,8% et 91,7% des cas respectivement à l'initiation, à M6 et M12. De façon générale, la tolérance au ténofovir était

bonne dans notre étude. Le même constat a été fait dans d'autres études, utilisant cette même molécule dans le traitement de l'hépatite virale B chronique [120]. C'est le cas de Diallo et al., au Sénégal en 2018 [114], Anzouan-kacou et al., en Côte d'Ivoire en 2016 [116], Sombié et al., au Burkina Faso [119].

# CONCLUSION



## CONCLUSION

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B reste un problème majeur de santé publique en Afrique. Les patients suivis dans le service étaient majoritairement jeunes avec une prédominance masculine. Le bilan de suivi clinique et biologique, des patients porteurs chroniques du virus B, qui devrait se faire régulièrement n'a toutefois pas été respecté. A l'initiation, la fonction rénale était assez bonne. Les patients ont bénéficié de la mise sous traitement sur la base des bilans biochimiques et virologiques. Le ténofovir qui est la molécule de première intention préconisée au Mali dans le cadre du traitement a été celle prescrite chez nos patients. Son utilisation permet d'éviter l'évolution naturelle vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Nous avons noté une efficacité biologique après une année de suivi des patients sous ténofovir accompagnée d'une bonne tolérance rénale. La recherche de l'antigène HBs devrait être systématique lors des consultations et des bilans de santé afin d'assurer un dépistage précoce des porteurs viraux et éventuellement la vaccination qui reste la meilleure arme pour lutter contre la maladie.

# RECOMMENDATIONS

## RECOMMANDATIONS

### ➔ **Au ministère de la santé et des affaires sociales**

- Rendre disponible les réactifs pour le dépistage du virus de l'hépatite B dans les hôpitaux et les centres de santé,
- Réduire le coût des bilans de suivi de l'hépatite virale B,
- Mettre en place un paquet minimum de diagnostic et de suivi du traitement de l'hépatite virale chronique B( Charge virale, les transaminases, la créatininémie, la protéinurie des 24 heures, Antigénémie Hbs,

### ➔ **Au service de Maladies infectieuses**

- Sensibiliser les stagiaires sur le remplissage correct des dossiers des patients,
- Mettre en place un système de recherche des perdus de vue parmi les patients suivis pour hépatite virale B,
- Prendre en charge correctement les patients porteurs du virus de l'hépatite B,

### ➔ **Aux patients**

Respecter les recommandations des médecins

# REFERENCES

## REFERENCES

1. Heymann DL. Control of communicable diseases manual. APHA, Washington DC, 2004: 253-61.
2. World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017 [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
3. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBs Ag seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-19.
4. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12:145.
5. Bougoudogo F, Diarra S, Traoré S, Niangaly A. Rapport sur la prévalence des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B au Mali. INRSP; 2001.
6. Tounkara A, Sarro Y, Kristensen S, Dao S, Diallo H, Diarra B, et al. Seroprevalence of HIV/HBV Coinfection in Malian Blood Donors. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2009; 8:47-51.
7. Maiga M, Dembélé M, Diallo F, Traoré H, Traoré A, Guindo A. Valeur diagnostique de l'endoscopie digestive haute au cours de la cirrhose. *Acta Endosc*. 2002;32(2): 211-8.
8. Diarra M, Konate A, Dembélé M, Koné B. Carcinome hépatocellulaire : Aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs. *Médecine Afr Noire*. 2006;53(1):23-8.
9. Asselah T, Lada O, Boyer N. Traitement de l'hépatite chronique B. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32:749-68.
10. Dienstag JL. Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49:112-21.
11. European Association for the Study of the Liver EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167-85.
12. Dhumeaux D. Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B In: Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandation 2014. ANRS. AFEF. EDP sciences Paris pp.2014;169-98.

13. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Eng J Med*. 2004;351:1521–31.
14. Organisation mondiale de la Santé. Genève. 2017. Accès sur [www. http://www.who.int/wer/](http://www.who.int/wer/)
15. Alter HJ, Blumberg BS. Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen). *Blood*. 1966;27:297–309.
16. Blumberg BS. A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's syndrome Leukemia and Hepatitis. *Annals of Internal Medicine*. 1967;924-31.
17. Denis A. L'hépatite B aiguë en France : aspects épidémiologiques. *Hépatogastro*. 2006;13:51-61.
18. Wagner A, Denis F, Ranger RS. Génotype du virus de l'hépatite B. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*. 2004;19:330-42.
19. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13:14-21.
20. Zoulim F, Gaudin JL, Trepo C. Service d'hépatogastroentérologie, hôpital de l'Hotel-Dieu, 69288 Lyon Cedex 02; INSERM Unité 271, 151, cours Albert-Thomas, 69424 Lyon Cedex 03, France.
21. Gerlich WH, Lu X, Heermann KH. Studies on the Attachment and Penetration of Hepatitis-B Virus. *J Hepatol*. 1993;17:10-14.
22. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res*. 2004;64(1):1-15.
23. Zoulim F, Lucifora J, Arzberger S. Hepatitis B virus X protein is required for productive infection of human hepatocytes. *Journal of Hepatology*. 2010;52:43–54.
24. Bruss V, Ganem D. The role of envelope proteins in hepatitis B virus assembly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:1059-63.
25. Roque-Afonso AM, Ferey MP, Belkhiri D. Les mutants de l'Ag HBs : prévalence, impact diagnostique et clinique. *Pathologie Biologie*. 2005;53:563-8.
26. Gallina A, Bonelli F, Zentilin L, Rindi G, Muttini M, Milanese G. A recombinant hepatitis B core antigen polypeptide with the protamine- like domain deleted self-assembles into capsid particles but fails to bind nucleic acids. *J Virol*. 1989 ;63:4645-52.
27. Messageot F, Salhi S, Lainé S, Rossign JM. L'antigène e du virus de l'hépatite B (HBe): une protéine encore énigmatique. *Virologie*. 2001;5:183-93.

28. Tong S, Li J, Vivitski L, Trépo C. Active hepatitis B virus replication in the presence of anti-HBe is associated with viral variants containing an inactive pre-C region. *Virology*. 1990;176:596-603.
29. Zoulim F, Seeger C. Reverse transcription in hepatitis B viruses is primed by a tyrosine residue of the polymerase. *J Virol*. 1994;68:6-13.
30. Radziwill G, Tucker W, Schaller H. Mutational analysis of the hepatitis B virus P gene product: domain structure and RNase H activity. *J Virol*. 1990;64:613-20.
31. Stuyver LJ, Locamini SA, Lok A. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology*. 2001;33:751-7.
32. Kim JH, Sohn SY, Benedict Yen ST, Ahn BY. Ubiquitin-dependent and -independent proteasomal degradation of hepatitis B virus X protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008; 366:1036–42.
33. Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, Buendia MA. Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. *Pathologie Biologie*. 2010;58:267–72.
34. Zoulim F, JL Gaudin JL, Trepo C. Structure des virus de l'hépatite B et delta
35. Dubois F, Roingeard P. Biologie du virus de l'hépatite B. *Médecine thérapeutique*. 1998;1:5-12.
36. Huraux J M. *Virologie*. Faculté de médecine Pierre et marie curie, Université Paris-VI. DCEM1: 2006-2007.
37. Le Duff Y, Blanchet M, Sureau C. The pre-S1 and antigenic loop infectivity determinants of the hepatitis B virus envelope proteins are functionally independent. *J Virol*. 2009;83:12443–51.
38. Werle B, Zoulim F. Nouveaux traitements de l'hépatite B et techniques d'étude de la résistance virale. *Immunoanal Biol spec*. 2001;16:158-68.
39. Ducancelle A, Servant-Delmas A, Beuvelet T. Résultats de trois méthodes pour la détection de la mutation précoce G1896A du virus de l'hépatite B chez les donneurs de sang français : PCR temps réel, séquençage et test Inno-LIPA. *Pathologie Biologie*. 2011;59:21–7.
40. Ajana F. Les variants du virus de l'hépatite B virale. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2006;19:52-5.
41. Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathologie Biologie*. 2010;58:273-7.

42. WHO [en ligne]. Hepatitis B, World Health Organization Department of Communicable Diseases Surveillance and Response, 2002. To find this document : WHO > Programmes and projects > Epidemic and Pandemic Alert and Response (EPR) > Diseases covered by EPR > Hepatitis.
43. Andre F. Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. *Vaccine*. 2000 ;18 Suppl 1:S20-2.
44. Trépo C, Merle P. Hépatites virales B et C. 2006.
45. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009;373:582-92.
46. Adouani B. Hépatite B chez la population des donneurs de sang au Maroc: comparaison de la prévalence de l'Ag HBs chez les différentes catégories de donneurs, a CRTS de Rabat, Maroc. 2011.
47. Denis F, Trépo C. Virus des hépatites B et Delta (2004).
48. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(5):433-7.
49. Antona D. L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégies vaccinales. 24<sup>e</sup> Journée nationale de formation continue en hépato-gastroentérologie (2006).
50. Mast EE, Weinbaum CM. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 55(RR-16):1-33;quiz CE1-4 (2006).
51. Réunion de consensus. Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Paris, ANAES, INSERM 2003.
52. Pol S. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Presse Med* 2006;35:308-16.
53. Lesmana LA, Leung NWY. Hepatitis B: overview of the burden of disease in the Asia-Pacific region. *Liver International*. 2006;26:3-10.
54. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004;11(2):97-107.
55. Progress in preventing hepatitis B through universal infant vaccination: China, 1997-2006." *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82(24):209-16.
56. INSERM [en ligne]. Hépatites virales, dépistage, prévention, traitement. INSERM 1997
57. Franchis R, Marcellin P. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39Suppl 1:S3-25.



58. Hillaire S. Infection occulte par le virus de l'hépatite B. *Hépatogastro*. 2006;13:87-90.
59. Niederhauser C, Mansouri TB, Graziana M. Blood donor screening: how to decrease the risk of transfusion-transmitted hepatitis B Virus. *SWISS MeD Wkly*. 2008;138:134-41.
60. Thibault V. Infections nosocomiales dues au virus de l'hépatite B. *Annales de Biologie Clinique*. 2001;59:12-8.
61. Ajana F. L'hépatite virale B, encore et toujours d'actualité. *Archives de Pédiatrie*. 2006;13:1269-74.
62. Sifer C, Cassuto G, Poncelet C. Risques de l'assistance médicale à la procréation en cas d'infection par le VIH, les virus des hépatites C ou B. Qu'apporte la loi française par l'arrêté de 2001 ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2003;31:410-21.
63. Franchis R, Marcellin P. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S3-25.
64. Organisation Mondiale de la santé. Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. Lignes directrices relatives à l'organisation générale, notamment à l'information destinée aux agents de santé et aux parents. Genève, (2001).
65. EASL (The EASL Jury). EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (Short version). *Hepatol*. 2003;38:533-40.
66. Boni C, Fiscicaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T et al. Characterization of Hepatitis B Virus (HBV)-Specific T-Cell Dysfunction in Chronic HBV Infection.
67. Émile C. Actualités sur le VHB. *OptionBio*. 2009;414:16-7.
68. Asselah T, Lada O, Boyer N. Traitement de l'hépatite chronique B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008;32:749-68.
69. Pol S, Mallet V, Dhalluin V, Fontaine H. Hépatites virales. *Encycl Méd Chir. Hépatologie*. 2007;8-065-F-10 :32.
70. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-8.
71. Marcellin P, Castelnau C, Martinot -Peignoux M, Boyer N. Natural history of hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005;51:63-75.
72. Pawolovsky JM. Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008;32:56-63.

73. Ayari R, Gorgi Y, Aouadi H, Ayed JS, Ayed K. La PCR dans la détection de l'ADN du virus de l'hépatite B : choix des amorces. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 2006;21:308–13.
74. Lindh M, Horal P, Dhillon AP, Norkrans G. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*. 2000;7(4):258–67.
75. Gish RG, Locarnini SA. Chronic hepatitis B: current testing strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006;4(6):666-76.
76. Mommeja MH, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: Analysis and review of the literature. *Hepatology*. 2003;37(6):1309–19.
77. Ahmed SNS, Tavan D, Pichoud C, Berby F, Stuyver L, Johnson M, et al. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000;32(5):1078–88.
78. Chevaliez S, Pawolvsy JM. « Dépistage et diagnostic des hépatites B et C ». *La revue du praticien*. 2005;55:615-23.
79. Pol S, Dubois F. Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus), Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (2001).
80. Bernard PH. Sérologie des hépatites B et C : interprétation et conséquences pratiques chez la femme. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2005;33:423–8.
81. Émile C. Le point sur l'hépatite B. *OptionBio*. 2008;402:10-2.
82. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011. A core group report. *J Hepatol*. 2011;55:1121-31.
83. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. Optimal therapy of chronic hepatitis B : How do it treat HBe Ag-positive patients? *Liver int*. 2015(suppl.1):100-6.
84. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peg interferon alfa-2a in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49:1141-50.
85. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001; 34:1225-41.
86. Laurent C. Intérêt de l'élastométrie (FibroScan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2007:524-30.

87. Marcellin P, Asselah T. Long-term therapy for chronic hepatitis B: hepatitis B virus DNA suppression leading to cirrhosis reversal. *Gastroenterol hepatol.* 2013;28:912-23.
88. Lok, AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 summary of a workshop. *Gastroenterology.* 2001;120:1828-53.
89. Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol.* 2003;39(1):S93-8.
90. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol.* 2002;36:263-70.
91. Asselah T, Lada O, Boyer N, Martinot M, Marcellin P. Traitement de l'hépatite chronique B, *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2008;32(8-9):749-68.
92. Slama NB, Ahmed SSN, Zoulim F. Quantification de l'antigène HBs: signification virologique, *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2010;34:112-8.
93. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology.* 2009;137:1593-608.
94. Van bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2004;40:1421-5.
95. Babussis D, Phan TK, Lee WA, Watkins WJ, Ray AS. Mechanism for effective lymphoid cell and tissue loading following oral administration of nucleotide prodrug GS-7340 *Mol. Pharm.* 2013;10:459-66.
96. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS, Hwang F, Cundy KC, Rooney JF et al. Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of Intravenous 9-{2-(R)-(Phosphonomethoxy)propyl} adenine, a Novel Anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV) Therapy, in HIV-Infected Adults. *Antimicrob. Agents and Chemotherapy.* 1998;42:2380-4.
97. Patricia BC, Steven GD, Ann C, Sharon S, Dion F. C, Michael M, et al. Lietman Phase I/II Trial of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiretroviral Activity of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults, *AAC.* 2001;45(10):2733-39.
98. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al, Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS.* 2002;16(9):1257-63.

99. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir DF, Emtricitabine and Efavirenz versus Zidovudine, Lamivudine and Efavirenz for HIV. *New Engl J Med.* 2006;354:251-26.
100. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection, *Journal of Hepatology.* 2012. Article in press.
101. Sbai A. Epidémiologie, génotype et facteurs de risque de l'hépatite virale B au Maroc. Thèse de médecine. 2012. (Faculté des sciences de Rabat).
102. WHO [en ligne] Hepatitis B, World Health Organization Department of Communicable Diseases Surveillance and Response, 2002. To find this document: WHO > Programmes and projects > Epidemic and Pandemic Alert and Response (EPR) > Diseases covered by EPR >Hepatitis.
103. Degos F. Vaccination contre l'hépatite B. *Presse Med.* 2006;35:347-52.
104. Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines : Protective efficacy and therapeutic potential. *Pathologie Biologie.* 2010;58:288-95.
105. Hanslik T, Valleron AJ, Flahault A. Évaluer le rapport bénéfices/risques de la vaccination contre l'hépatite B en France en 2006. *La revue de médecine interne.* 2006;27:40-5.
106. Ayoola EA, Johnson AOK. Hepatitis B vaccine in pregnancy: immunogenicity, safety and transfer of antibodies to infants. *Int J Gynaecol Obstet,* 1987;25(4):297-301.
107. Pineau P, Tiollais P. La vaccination : Atout majeur dans la lutte contre le cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B. *Pathologie Biologie.* 2010;58:444-53.
108. Gaudelus J. Mobiliser les parents pour la vaccination de leurs enfants contre l'hépatite B : le rôle du pédiatre. *Archives de Pédiatrie.* 2010;17:6-13.
109. Pillonel J, Laperche S. Risque résiduel de transmission du VIH, du VHC et du VHB par transfusion sanguine entre 1992 et 2002 en France et impact du dépistage génomique viral ». *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire,* 2003;48:233-6.
110. Fleury HJ. Abrégé de virologie. Paris: Masson; 1997. 191 p.
111. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. Place des outils virologiques dans la prise en charge de l'hépatite chronique B. *Hépatogastro.* 2008;14 (5):16-22.
112. Katilé D, Konaté I, Goita D, Kaboré M, Dicko M, Malla O, et al. Prévalence de l'Antigène Hbs et Profil Sérologique du Virus de l'Hépatite B en Consultation de Médecine Générale à l'Hôpital Régional de Kayes au Mali. *Health Sci Dis.* 2018;19(4):16-9.

113. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. mars 2012;30(12):2212-9.
114. Diallo S, Bassène ML, Gueye MN, Thioubou MA, Dia D, Mbengue M, et al. Hépatite virale B: aspects cliniques, paracliniques et évolutifs dans le service d'Hépatologie Gastroentérologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec: à propos de 728 cas. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2018 [cité 17 janv 2020];31. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/31/82/full/>
115. Sombié R, Bougouma A, Diallo O, Bonkougou G, Cissé R, Sangaré L, et al. Hépatite B chronique: aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou. *J Afr Hépatologie Gastroentérologie*. janv 2010;4(1):3-10.
116. Anzouan-Kacou YHK, Doffou AS, Diallo D, Bangoura DA, Adéhouni Y, Kouamé HD, et al. Treatment of Chronic Hepatitis B with Tenofovir Disoproxil Fumarate in Ivory Coast. *Open J Gastroenterol*. 2016;06(02):39-45.
117. Elaboudi S. Indications et résultats du traitement par Entécavir des hépatites virales B chroniques. Expérience du service de Gastro-entérologie I de l'HMIM V [Thèse en médecine]. [Rabat (Morocco)]: Mohammed V; 2015.
118. Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: Oral Antiviral Therapy and HCC Incidence. *Cancer*. 15 oct 2015;121(20):3631-8.
119. Sombié R, Sangaré L, Guingané A, Tiendrébéogo A, Kaboré D, Bougouma A. Traitement de l'hépatite B chronique par les analogues de nucléos(t)ides. *J Afr Hépatologie Gastroentérologie*. sept 2015;9(3):114-8.
120. Lemoine M, Nayagam S, Thursz M. Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies: current and future challenges. *Future Virol*. avr 2013;8(4):371-80.
121. Gournay J. Hépatite chronique B : prise en charge, surveillance et traitement. In Paris, France; 2016. p. 187-90.
122. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, O'Callaghan CJ, Whittle HC, Hall AJ. Epidemiological patterns of hepatitis B virus (HBV) in highly endemic areas. *Epidemiol Infect*. 1996;117(2):313-25.

# ANNEXES

## ANNEXES

### FICHE D'ENQUETE

Numéro du dossier : /\_\_\_\_\_/

Nom et Prénom :

Sexe : M      F

Age :

Téléphone :

Résidence :

Date de début de traitement par Tenofovir :

Suivi sous Tenofovir :

	M0	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21
ALAT								
ASAT								
Créatininémie (mg/l)								
Protéinuries des 24 heures								
Charge virale VHB								
Antigénémie HBs								

## FICHE SIGNALETIQUE

**Nom :** AG MOHAMED

**Prénom :** MOHAMED LAWAL

**Date et lieu de naissance :** 25 Janvier 1987 à Tin-Aicha cercle Goundam

**Titre de la thèse :** Evolution des paramètres biologiques des patients traités pour hépatite virale B sous Tenofovir au service des Maladies Infectieuses du CHU-Point G

**Année académique :** 2018 – 2019

**Nationalité :** Malienne

**Ville de soutenance :** Bamako

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

**Secteur d'intérêt :** Maladies infectieuses, biologie, santé publique

**E-mail/N° de téléphone :** [medlawal@gmail.com](mailto:medlawal@gmail.com) / 00223 75 45 8875

### **Résumé :**

**Introduction :** L'hépatite virale B est une infection fréquente qui constitue un problème majeur de santé publique, par son risque d'évoluer vers la cirrhose du foie et la greffe d'un carcinome hépatocellulaire. Il s'est agi pour nous d'étudier les paramètres biologiques des patients sous ténofovir traités pour une hépatite virale B au service de Maladies infectieuses CHU Point G.

**Méthodologie :** nous avons réalisé une étude rétrospective allant du mois du 1<sup>er</sup> octobre 2017 au 31 mars 2019 dans le service de maladies infectieuses du CHU Point G. Nous avons inclus tous les dossiers des patients de plus de 15 ans, porteurs chronique du VHB suivis en ambulatoire ou hospitalisés au sein du service. Les analyses ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS version 22. Le seuil de significativité des tests statistiques était de 0,05.

**Résultats :** Au total, 107 patients porteurs chroniques du VHB ont été suivis pendant 12 mois. L'âge moyen était de  $2,98 \pm 11,24$  ans avec des extrêmes de 12 ans et 72 ans avec un sex-ratio de 2,69. La majorité des patients provenait de la ville de Bamako (95,3%). A l'initiation, 71,7% des patients avaient un taux d'ALAT normale et 88% avaient une créatininémie normale. La charge virale était supérieure à 2000 UI/ml chez 62,5%. Après une année de traitement sous ténofovir, nous avons noté une efficacité virologique et biochimique et une bonne tolérance biologique.

**Conclusion :** L'hépatite B chronique est fréquente chez les jeunes. Le ténofovir qui était la molécule utilisée par nos patients était efficace et bien tolérée sur le plan biologique.

**Mots clés :** hépatite B chronique, ténofovir, transaminases, charge virale, Mali.



## **MATERIAL SAFETY DATA SHEET**

**Name:** AG MOHAMED

**First name:** MOHAMED LAWAL

**Date and place of birth:** January 25, 1987 in Tin-Aicha Goundam circle.

**Thesis title:** Evolution of the biological parameters of patients on Tenofovir treated for viral hepatitis B in the service of Infectious Diseases at CHU-Point G.

**Academic year:** 2018 - 2019

**Nationality:** Malian

**City:** Bamako

**Place of deposit:** Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology (FMOS)

**Area of interest:** Infectious diseases, biology, public health

**E-mail / Telephone number:** medlawal@gmail.com / 00223 75 45 8875

### **Abstract**

**Introduction:** Viral hepatitis B is a frequent infection which constitutes a major public health problem, by its risk of progressing to cirrhosis of the liver and the transplant of hepatocellular carcinoma. It was for us to study the biological parameters of tenofovir-treated patients treated for viral hepatitis B in the service of Infectious Diseases, CHU Point G.

**Methodology:** we carried out a retrospective study from October 1, 2017 to March 31, 2019 in the infectious diseases department of CHU Point G. We included all the files of patients over 15 years of age, chronic HBV carriers followed up ambulatory or hospitalized in the service. The analyzes were carried out using SPSS version 22 software. The significance level of the statistical tests was 0.05.

**Results:** A total of 107 patients with chronic HBV were followed up for 12 months. The average age was  $2.98 \pm 11.24$  years with extremes of 12 years and 72 years with a sex ratio of 2.69. The majority of patients came from the city of Bamako (95.3%). At initiation, 71.7% of patients had normal ALT and 88% had normal serum creatinine. The viral load was greater than 2000 IU/ml in 62.5%. After a year of treatment with tenofovir, we noted virological and biochemical efficacy and good biological tolerance.

**Conclusion:** Chronic hepatitis B is common in young people. Tenofovir, which was the molecule used by our patients, was effective and well tolerated biologically.

**Key words:** chronic hepatitis B, tenofovir, transaminases, viral load, Mali.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

**En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et jure au nom de l'être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.**

**Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.**

**Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.**

**Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.**

**Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.**

**Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.**

**Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !**

**Je le jure.**