

Ministère 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



U.S.T.T-B

FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

N°:

TITRE

**EVOLUTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES DES
PATIENTS TRAITES PAR LE TENOFOVIR POUR INFECTION
CHRONIQUE DÛ AU VIRUS DE L'HEPATITE B A L'UNITE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE DU CENTRE DE SANTE DE
REFERENCE DE LA COMMUNE V DE BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le 01/11/2023

Devant la Faculté de Médecine et Odonto-Stomatologie

Par : M. Lamine N'DIAYE

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : Mr Boubacar MAIGA, *Professeur*

Membre : Mme Kadiatou DOUMBIA SAMAKE, *Maitre de conférences agrégée*

Co-directeur : Mr Moussa Y DICKO, *Maitre de recherche*

Directeur de thèse : Mr Almoustapha I MAIGA, *Maitre de recherche*

DÉDICACES ET REMERCIEMENTS

DÉDICACES

À l'Éternel Dieu Tout Puissant

Dieu Tout Puissant, Créateur du ciel et de la terre, Tu es Alpha et Oméga, sans Toi ma vie n'est que comméragé. En ce jour, j'aimerais célébrer Ta gloire et Ton amour. Tu es la source de ma vie, que Ton règne, Ta gloire et Tes bienfaits se manifestent à jamais ! Merci mon Dieu !

À **ma chère famille**, vous êtes mes racines, mon héritage, ma force, ma fierté et ma source de motivation. Vos sacrifices et votre soutien constant ont été les fondations de ma réussite, et je vous en suis infiniment reconnaissant. Aujourd'hui, je souhaite vous dédier mon doctorat en médecine. Cette réussite n'aurait pas été possible sans votre amour, votre soutien et vos encouragements inconditionnels tout au long de ce parcours.

À mon cher père **Mahamadou N'DIAYE**, Grâce à toi, j'ai grandi en étant conscient de la valeur du travail, de l'importance de l'honnêteté de la responsabilité et de la nécessité d'aider les autres. Tu as toujours été généreux, prêt à donner de ton temps et de ton savoir, sans attendre quoi que ce soit en retour. Merci d'avoir été toujours là pour moi, tes prières et conseils m'ont guidé tout au long de mes études. Cette dédicace est un témoignage de ma gratitude éternelle envers toi.

À ma tendre mère **Mina DOUCOURE**, Tu es le pilier de ma vie. Ta bienveillance, ton amour inconditionnel et ton dévouement sont des qualités qui te distinguent et qui font de toi une mère exceptionnelle. Ton amour infini et tes encouragements incessants m'ont donné la force de poursuivre mes rêves. Je ferai tout ce qui est en mon pouvoir pour te rendre fière et pour te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi.

À La mémoire de **Ba Harouna N'DIAYE**, cher père tu es parti très tôt, ce travail est le fruit de votre engagement. 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.

À **Ba Diaby N'DIAYE**, cher tu as toujours été là pour moi, je dédie ce doctorat en médecine. Ton expérience et ton soutien ont été précieux tout au long de mon parcours académique. Je te remercie de m'avoir guidé et encouragé à donner le meilleur de moi-même.

A mes chères mères (**Awa Diarra, Siga Gassama, Nako Diallo, Niakana Diagouraga, feu Assa Dansira**), merci pour vos générosités et vos encouragements que Dieu vous accorde une bonne santé.

À mes chères sœurs (**Goundo, Fatoumata, Assa, Siga, Aissetou, Bintou,...**) vous êtes mes complices, mes confidentes et mes meilleures amies. Nous avons partagé tant de moments précieux ensemble, et je suis reconnaissant de vous avoir comme sœurs aussi incroyable que vous. Cette dédicace est un hommage à notre lien indéfectible.

À mes chers frères (**Brahima, Amedi, Abdrahamane, Salif, Youssouf, Yacouba, Saibou, Harouna, Aboubacar**) vous êtes mes complices de toujours, mes partenaires de jeux et mes soutiens inébranlables. Votre présence dans ma vie a été une source constante de joie et de force. Cette dédicace vous est adressée en signe de ma profonde affection fraternelle.

A Mes **belles-sœurs (Mamou, Halima, Niakalé, Cissé, Penda)** vous êtes devenues de véritables amies, des confidentes et des complices dans cette aventure. Votre présence chaleureuse, vos conseils avisés et votre soutien indéfectible ont contribué à ma réussite. Je vous adresse toute ma gratitude.

À mes cousins **Mahamadou et Fodié DIAKITE**, Votre présence dans ma vie a été une source constante de joie et de force. Notre lien familial a été un facteur clé de ma réussite. Je vous remercie de m'avoir guidé et encouragé à donner le meilleur de moi-même.

A mes camarades et amis (**Boh SACKO, Abou A DIARRA, Asta KEBE, Vanessa, Lanfia KEITE, Kabayi MOUNKORO, Enoc DIALLO, Hamidou COULIBALY**) : C'est avec vous que ce cycle de Médecine a commencé. Nous avons partagé des moments de bonheur, de succès et de tristesse au Point G. Les mots me manquent pour vous exprimer ma profonde gratitude. Vous avez tous jours été là pour moi à n'importe quel moment et cela je ne l'oublierai jamais. Je tiens à vous signifier mon attachement. Ce travail est le vôtre. Trouvez ici toute mon admiration. Que le Seigneur vous garde longtemps et vous comble de ses grâces.

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.

A mes chers maitres de la gastro **Pr Diarra Moussa T ; Pr Konaté Anselme ; Pr Dicko Moussa Y ; Pr Tounkara Mankasiré ; ; Pr Doumbia Kadiatou ; Pr Sow Hourouma ; Pr Sanogo Deborah Sara ; Dr Diarra Ousmane,**

Vous ne serez jamais remerciés assez pour la formation et la disponibilité dont nous avons bénéficié à vos côtés. Vos qualités et dévouements ont été d'une aide inestimable pour la réalisation de ce travail. Recevez ici toute ma gratitude, que Dieu vous donne une longue vie.

Aux D.E.S du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU GT : **Dr Konaté Adama ; Dr Savané Aboubacar ; Dr Traoré Alimatou ; Traore Aichatou ; Dr Simpara Aboubacar ; Dr Dabalé Abdoul Kader ; Dr Kodio Seydou ; Dr Diarra Sara ; Dr Koumaré Mariam ; Dr Camara Amadou** chers aînés merci pour votre accompagnement et vos conseils prodigués.

Aux Thésards du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU GT, **Dramane Coulibaly ; Sawoye Dembélé ; Mamadou Sissoko ; Abdel Adeoti ; Mariam Guitteye ; Moussa Keita ; Assa Kanté ; Hamed Diallo ; Gaoussou Bambara ;** merci pour votre franche collaboration. Que Dieu nous aide tout au long de nos carrières professionnelles.

Aux autres Thésards du service de médecine du CSRéf CV, **Oumar Sow ; Timothée Keita ; Yacouba Togola ; Lasseny Konaté ; Abdoulaye Tounkara ; Soumaila djimé ; Adama Yanogué ; Abou A Diarra ; Boh Sacko ;** merci pour votre franche collaboration. Que Dieu nous aide tout au long de nos carrières professionnelles.

À tout le personnel du Service de médecine du CSRéf CV, Merci pour tout.

**A mes cadets, SYLLA.O ; KOUYATE.A ; DEMBELE.S ; KEITA.B ; DIARRA.L ;
TRAORE.L ; TOURE.H.**

A votre attention je suis porteur d'un message d'espoir. Par mon parcours et ma petite expérience j'espère vous avoir transmis la rage de triompher. La voie que nous avons choisie n'est pas de tout repos mais à la fin notre récompense est grande.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGES

À NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

Pr Boubacar MAIGA

- **PhD en immunologie à l'université de Stockholm en Suède ;**
- **Maitre de conférences en immunologie ;**
- **Médecin chercheur au centre de recherche et de formation du paludisme (MRTC) ;**
- **Chef du département de recherche et formation au centre national de transfusion sanguine (CNTS) ;**
- **Modérateur de PROMED-Francophone pour les maladies infectieuses.**

Cher Maître, C'est un plaisir et un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre humilité, vos grandes qualités humaines, votre ardeur et amour du travail bien fait font de vous à l'égard de tous vos étudiants en général et nous en particulier un exemple. Veuillez accepter, cher maitre l'expression de notre admiration. Que les grâces surabondent dans votre vie.

À NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DE JURY

Pr Kadiatou DOUMBIA SAMAKE

- **Maître de conférences agrégée en d'Hépatogastro Entérologie à la FMOS ;**
- **Praticienne hospitalière au CHU-Gabriel Touré ;**
- **Ancienne interne des hôpitaux ;**
- **Membres de la société française d'endoscopie digestive (SFED) ;**
- **Membre de la société africaine d'hépatogastro-entérologie (SAHGE) ;**
- **Membre de la société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) ;**
- **Trésorière de la Société Malienne des Maladies de l'Appareil Digestif (SOMMAD).**

Cher Maître, Les qualités telles que la simplicité, la disponibilité, humilité, l'engagement et le dévouement font que vous inspirez le respect. Tout au long de ce travail, vous avez forcé notre admiration tant par votre rigueur scientifique et votre amour du travail bien fait que par vos qualités humaines. Veuillez croire cher maître en l'expression de notre sincère et profonde gratitude.

À NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Professeur, Moussa Y DICKO

- **Spécialiste en Hépatogastro-Entérologie ;**
- **DUI de proctologie médico-chirurgicale ; Praticien hospitalier au CHU Gabriel TOURE ;**
- **Praticien hospitalier au CHU Gabriel Touré ;**
- **Membre de SOS hépatites Mali ;**
- **Secrétaire Général de la Société Malienne des Maladies de l'Appareil digestif ;**
- **Maitre de recherche ;**
- **Membres de la société française d'endoscopie digestive(SFED) ;**
- **Membres de la société française de colo proctologie ;**
- **Membre de la société africaine d'hépatogastro-entérologie (SAHGE).**

Cher maître, Vos qualités d'homme de science, votre enthousiasme à transmettre votre savoir et disponibilité à l'endroit de la jeune génération pour le bien-être de la santé ont suscité de l'admiration chez nous. Votre simplicité a fait de vous un homme plein d'humanisme et un encadreur remarquable. Merci pour l'honneur que vous nous témoignez en acceptant de juger cette thèse. Que le Seigneur continue à vous faire prospérer.

À NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Professeur, Almoustapha I MAIGA

- **Enseignant chercheur à la Faculté de pharmacie, USTTB ;**
- **Responsable de l'unité d'épidémiologie moléculaire de résistance du VIH aux ARV du SEREFO/ UCRC/ USTTB ;**
- **Chef de service du laboratoire d'Analyse Médicale au CHU Gabriel TOURE ;**
- **Chef de département de biologie médicale du CHU Gabriel TOURE.**

Cher Maître, Vous avez toujours su vous rendre disponible afin de répondre favorablement à nos demandes. Votre inaltérable dynamisme, vos grandes qualités humaines, votre rigueur scientifique et votre capacité à transmettre ont suscité de l'admiration chez nous. Votre image guidera notre vie sociale et professionnelle. Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger cette thèse. Nous voudrions vous témoigner toute notre reconnaissance et nos remerciements pour tout ce que vous faites pour nous. Que le Seigneur vous le rende au centuple.

TABLE DES MATIERES

Table des matières

I. INTRODUCTION	3
OBJECTIFS.....	6
Objectif général	6
Objectifs spécifiques	6
II. GENERALITES	8
2.1 Définition	8
2.2 Historique.....	8
2.3 Épidémiologie	8
2.3.1 Épidémiologie analytique.....	8
2.3.1.1 Classification.....	8
2.3.1.2 Structure de VHB	8
a -La particule virale :.....	8
b - Organisation génomique du VHB :.....	9
2.3.1.3 Réplication de virus de l'hépatite B	12
2.3.1.4. Variabilité de génome de VHB	14
2.3.1.5. Transmission et populations exposées au VHB	14
2.3.1.5.1. Modes de transmission	14
2.3.1.5.2. Populations exposées au VHB.....	16
2.3.2 Epidémiologie descriptive	Erreur ! Signet non défini.
2.3.2.1. Prévalence.....	16
a. Les zones de forte endémicité	16
b. Les zones endémicité intermédiaire	17
c. Les zones de faible endémicité.....	17
2.3.2.2 Incidence.....	18
2.3.2.3. Morbi-Mortalité.....	18

2.4. Diagnostic positif du VHB	19
2.4.1. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et Signes cliniques	19
2.4.2. Diagnostic virologique	22
a. Outils de diagnostic	22
a. 1). Sérologiques	22
a.2) Tests de charge virale	23
a.3) Tests d'analyse des séquences du VHB	24
b. Profils sérologiques des différents tableaux cliniques.....	25
b.1) Hépatite B aigue.....	25
b.2) Hépatite B chronique.....	25
2.4.3. Évaluation de la fibrose	28
a. Méthodes invasives.....	28
b. Autres moyens d'étude histologique :	29
2.5. Traitement.....	29
2.5.1 Buts du traitement.....	29
2.5.2 Moyens thérapeutiques	30
a. Interféron standard (IFN):.....	30
b. Interféron pégylé (Pegasys©, Viraferon peg©)	31
c. Les analogues de nucléos(t)ide :	31
1.5.3. Indications thérapeutiques	35
III. MÉTHODOLOGIE.....	39
3.1. Lieu d'étude.....	39
3.2. Type et période d'étude	39
3.3. Population d'étude.....	39
3.3.1. Critères d'inclusions.....	39

3.3.2. Critères de non inclusions	39
3.3 .3. Echantillonnage	39
3.4 . Collecte des données	40
3.5 Saisie et analyses des données	40
3.6 Les variables étudiées	40
3.6.1 Les variables sociodémographiques	40
3.6.2. Les variables cliniques	40
3.6.3. Les variables biologiques	41
3.7 Aspects éthiques	41
IV. Résultats	43
4.1 Âge :	43
4.2 Sexe :	44
4.3 Profession :	44
4.4 Adresse :	45
4.5 Niveau d'instruction	45
4.6 Motif de consultation	47
4.7 Taux de réalisation de bilan	47
4.8 Paramètres biologiques pré thérapeutiques	48
4.9 Statut sérologique :	50
4.10 Evolution des paramètres biologiques au cours du suivi sous ténofovir	51
4.11 Efficacité du traitement contre l'hépatite B	52
4.11.1 Efficacité virologique	53
4.11.2 Efficacité biochimique	54
4.12 Fibrotest	55
V. Commentaires et Discussions	57

**EVOLUTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES DES PATIENTS TRAITES PAR LE TENOFOVIR POUR
INFECTION CHRONIQUE DÛ AU VIRUS DE L'HEPATITE B A L'UNITE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE DU
CSRéf DE LA COMMUNE V**

1 . Limites	57
2 . Âge et sexe.....	57
3 . La profession	57
4 . Paramètres biologiques pré-thérapeutiques	58
5 . Efficacité du traitement contre l'hépatite B.....	58
6 . Tolérance biologique au traitement par le ténofovir	59
Conclusion.....	61
Recommandations	62
Références	64

TABLEAUX & FIGURES

Liste des figures

Figure 1:Structure du virus de l'hépatite B	9
Figure 2:Multiplication du VHB dans l'hépatocyte	13
Figure 3:Distribution géographique de l'infection chronique de l'hépatite B	17
Figure 4:Histoire naturelle de l'hépatite virale B	21
Figure 5:Histoire naturelle de l'hépatite virale B chronique.....	22
Figure 6: Répartition des patients selon tranche d'âge.....	43
Figure 7: Répartition des patients selon leur sexe	44
Figure 8:Repartition des patients selon leur profession	44
Figure 9:Répartition des patients selon niveau d'instruction	45

Liste des tableaux

Tableau I: Histoire naturelle de l'hépatite B	21
Tableau II: Récapitulatif des différentes méthodes de génotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients.....	25
Tableau III: Récapitulatif des profils sérologiques les plus communs.....	27
Tableau IV: Score de Métavir.	29
Tableau V: Traitements de l'hépatite chronique B : Molécule, nom commercial et posologie	30
Tableau VI: Ajustement de l'intervalle entre les doses chez les patients dont le taux de clairance de la créatinine a été modifié	33
Tableau VII: Répartition des patients selon leur adresse	45
Tableau VIII: Répartition des patients selon le statut matrimonial	46
Tableau IX: Répartition des patients selon leur régime matrimonial	46
Tableau X : Répartition des patients selon leur mode de vie	46
Tableau XI: Répartition des patients selon leur motif de consultation	47
Tableau XII: Taux de Réalisation.....	47
Tableau XIII: Taux de réalisation.....	48
Tableau XIV: Répartition des patients selon la créatininémie à J0.....	48
Tableau XV: Répartition des patients selon l'ALAT à J0.....	49
Tableau XVI: Répartition des patients selon l'ASAT à J0.....	49
Tableau XVII: Répartition des patients selon l'Ag HBe à J0	49
Tableau XVIII: Répartition des patients selon la charge virale à J0	50
Tableau XIX : Répartition des patients selon leur statut sérologique	50
Tableau XX : Répartition des patients selon l'évolution de paramètres biologiques au cours du suivi sous ténofovir	51
Tableau XXI: Répartition des patients selon la réplication virale au cours suivi sous ténofovir...	52
Tableau XXII: Efficacité virologique.....	53
Tableau XXIII : Alanine amino-transférase	54
Tableau XXIV : Aspartate amino-transférase	54
Tableau XXV: Répartition de patient selon le Fibrotest	55
Tableau XXVI : Résultats du Fibrotest	55

LISTES DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

A : Activité

Ac : Anticorps

Ac anti VHD : Anticorps dirigé contre la protéine D du virus de l'hépatite D

Ag HBs : Antigène de surface du virus de l'hépatite B

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag HBc : Ag de la capsid « core » du virus de l'hépatite B

Ag HBe : Ag « e » du virus de l'hépatite B

ALAT : Alanine aminotransférase

Anti-HBc : Anticorps dirigé contre la protéine core du virus de l'hépatite B

Anti-HBe : Anticorps dirigé contre la protéine E du virus de l'hépatite B

Anti-HBs : Anticorps dirigé contre la protéine de surface du virus de l'hépatite B

ARN : Acide ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CSRéf : Centre de santé de référence

EASL: European Association for the Study of the Liver

F : Fibrose

FMOS : Faculté de médecine et d'odontostomatologie

Fr : Fréquence

GB : Globine blanc

GGT : Gamma glutamyl transferase

HB : Hémoglobine

IFN α : Interféron-alpha

IgM : Immunoglobuline de type M

IST : Infection sexuellement transmissible

NFS : Numération formule sanguine

UI/mL : Unité Internationale par millilitre

USTTB : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Polymérase Chain Réaction (réaction de polymérisation en chaîne)

Pré C : Pré-core

S : Protéine majeure (S = Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite B

Score APRI: Ast (ASAT) to Platelet Ratio Index

TDF : Tenofovir

TP : Taux de prothrombine

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VHD : Virus de l'hépatite Delta ou agent Delta

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

I.INTRODUCTION

L'hépatite virale B est une maladie du foie caractérisée par une inflammation du parenchyme hépatique secondaire à une infection par le virus de l'hépatite B [1]. Véritable problème de santé publique, c'est une des maladies les plus répandues dans le monde. Cette maladie est due à un virus hépatotrope qui se transmet principalement par voie sanguine ; également par voies sexuelle et materno-fœtale et les liquides biologiques.

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, une étude récente réalisées dans le district Bamako et la commune de Kati dans la population générale et chez les donneurs de sang a rapporté une prévalence du portage de l'Ag HBs de 13,97% en 2019 [6].

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.

Parmi ces molécules le ténofovir est largement utilise dans notre contexte.

Cependant, malgré sa tolérance le ténofovir peut avoir des effets indésirables. L'objectif du traitement de l'hépatite virale B chronique est d'améliorer la survie, la qualité de vie des patients en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire voir le décès [12]

Le suivi des malades traite par le ténofovir impose en plus de la surveillance clinique régulière et une surveillance biologique.

Au Mali, depuis l'avènement du ténofovir en octobre 2017 dans le traitement de l'hépatite virale chronique B peut d'études sur l'évolution des paramètres biologiques des patients sous cette molécule ont été réalisés dans les hôpitaux de district ; d'où l'intérêt de ce travail qui a pour but

d'étudier l'évolution des paramètres biologiques des patients traités par ténofovir pour infection chronique B dû au virus de l'hépatite B au centre de santé de référence de la commune V de Bamako.

Question de recherche :

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

Hypothèses :

Les paramètres biologiques évoluent normalement chez les patients infectés par le virus de l'hépatite B chronique traités par le ténofovir ?

OBJECTIFS

OBJECTIFS

Objectif général

Évaluer l'évolution des paramètres biologiques des patients traités pour infection chronique B sous ténofovir au centre de santé de référence de la commune V de Bamako.

Objectifs spécifiques

- 1- Décrire les paramètres sociodémographiques des patients ayant une infection chronique B ;
- 2- Décrire l'évolution de la charge virale VHB chez les patients traités ;
- 3- Déterminer la tolérance biologique (rénale) des patients sous ténofovir.

GENERALITES

II.GENERALITES

2.1 Définition

L'hépatite B se définit comme une inflammation du parenchyme hépatique associée à une nécrose hépatocytaire parfois à une cholestase due à un virus hépatotrope alphabétique B [10].

2.2 Historique

Le virus de l'hépatite B a été découvert en 1963, quand Baruch.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 » [13].

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[14].

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 [15].

2.3 Épidémiologie

2.3.1 Épidémiologie analytique

2.3.1.1 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 [16].

La famille des Hepadnaviridae regroupe deux genres : orthohépadnavirus et Avihepadnavirus [17]:

- 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.

2.3.1.2 Structure de VHB

a -La particule virale :

Au sérum d'un sujet infecté par le VHB de façon aiguë ou chronique, le microscope électronique montre l'existence de trois types de particules en proportions variables [18].

-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

Ce virion complet représente la forme circulante du VHB et est composée [19].

- 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"

- 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.

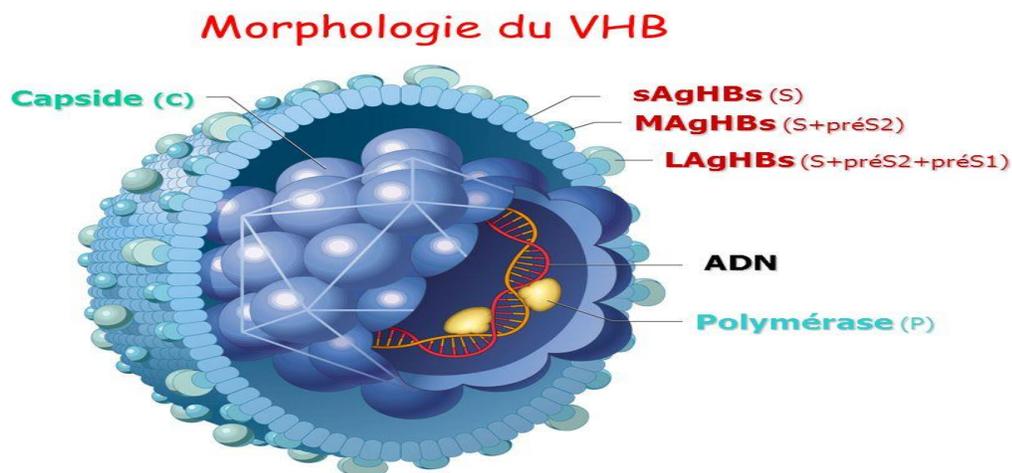


Figure 1: Structure du virus de l'hépatite B

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 [20].

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 capsid, 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 [21].

☛ 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 [22].

L'Ag HBs est présente 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 [23].

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 constitue avec l'Ag HBs et la protéine pré S2 la grande protéine de l'enveloppe ou la protéine L.

☛ L'antigène HBc et l'antigène HBe

○ L'ANTIGENE 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 [24].

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 cytolysse de la part des lymphocytes T CD8+. Cependant, contrairement à l'antigène HBs, il n'apparaît pas dans le sérum.

○ **L'ANTIGENE 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 [25 ;26].

☞ **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 [27].

-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 [28].

-La région ADN polymérase/transcriptase inverse contient un motif peptidique important pour l'activité de transcription inverse [29]. 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 [28,29].

☞ **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 [30,31].

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 [32].

2.3.1.3 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 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 [33,34].

Lors de son entrée dans l'hépatocyte le virus perd son enveloppe. La capside 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 nucléocapside 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 [35].

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.

CYCLE DE RÉPLICATION VIRALE : EXISTENCE D'UNE ÉTAPE DE TRANSCRIPTION INVERSE D'UN ARN

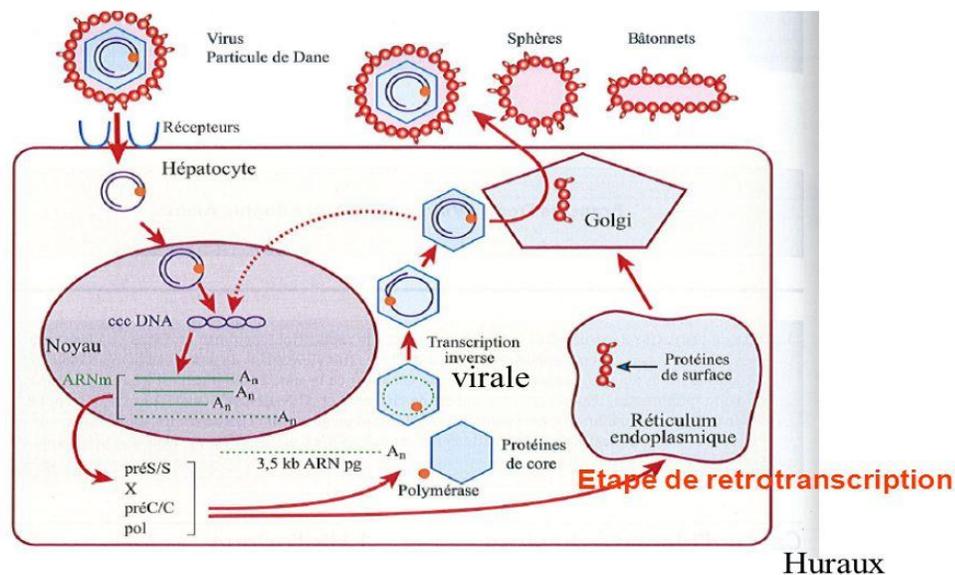


Figure 2: Multiplication du VHB dans l'hépatocyte

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 [16].

2.3.1.4. 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 [36].

La majorité des variantes 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 variantes 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 variantes, 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 [37].

2.3.1.5. 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).

Trois modes de transmission sont classiquement identifiés : la voie parentérale, la voie sexuelle, et foëto-maternel.

Il est important de préciser que la source de l'infection n'est pas identifiée dans 35% des cas [38].

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 [52].

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

2.3.1.5.1. 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 [53].

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 [54,55].

- ✓ 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 [56].

" 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 [57].

☞ 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 [58]. 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 [59]. 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 foeto-maternel

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 [60].

2.3.1.5.2. 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.

.

2.3.2.1. 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 [61].

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 avec des modes de transmission et des niveaux de risques différents :

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 [39].

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 [40].

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

b. Les zones 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, (maintenant appelé DROM-COM) 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 [41].

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 [42]. 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%) [43].

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 [44].

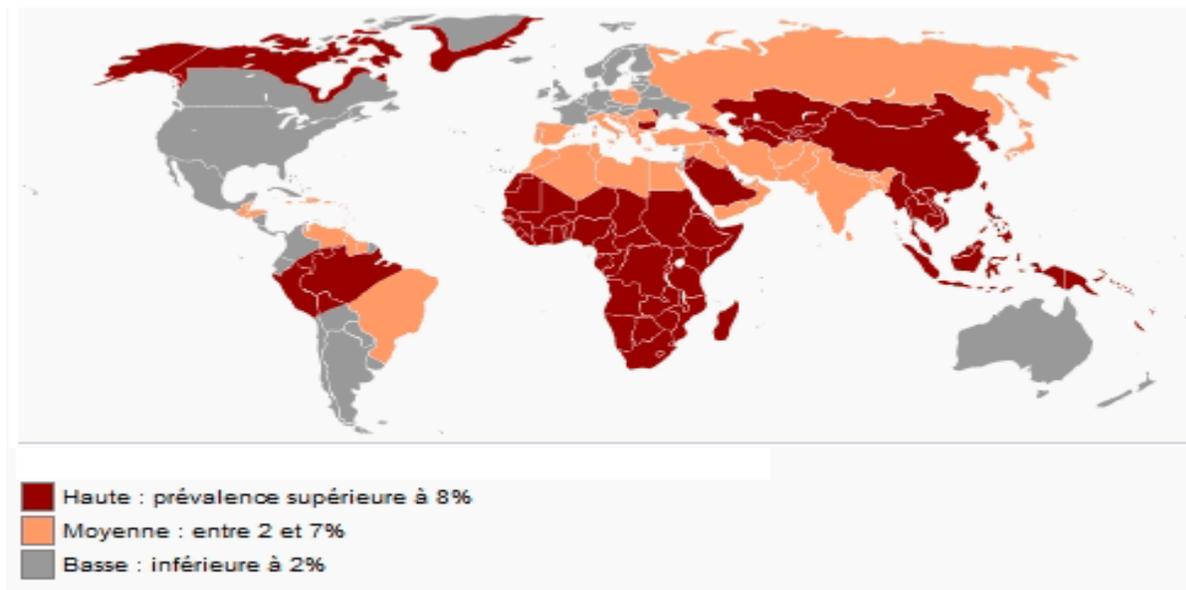


Figure 3: Distribution géographique de l'infection chronique de l'hépatite B

2.3.2.2 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 [45].

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 [46].

Aux Etats-Unis, elle a diminué de 78% entre 1990 et 2005 passants de 8,5 à 1,9 pour 100 000 habitants [47].

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

2.3.2.3. 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 portal,
- Insuffisance hépatocellulaire,
- Carcinome hépatocellulaire (CHC).

La moitié des porteurs chroniques développe une cirrhose ou un CHC. 30 à 50% de ceux-là décèderont 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 [48].

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 [49].

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 [50].

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 [51].

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 [52].

2.4. Diagnostic positif du VHB

2.4.1. 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 [62,63].

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 [49].

Après une incubation variant de deux (2) mois et demi à 6 mois [64].

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%) [65].

Après le passage de la phase aiguë, 90 à 95% des patients connaissent une guérison spontanée [49].

➤ 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 [49].

Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique : le patient présente des troubles de conscience, des hémorragies cutané muqueuses associée 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 [54].

➤ 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 [64,65] :

-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.

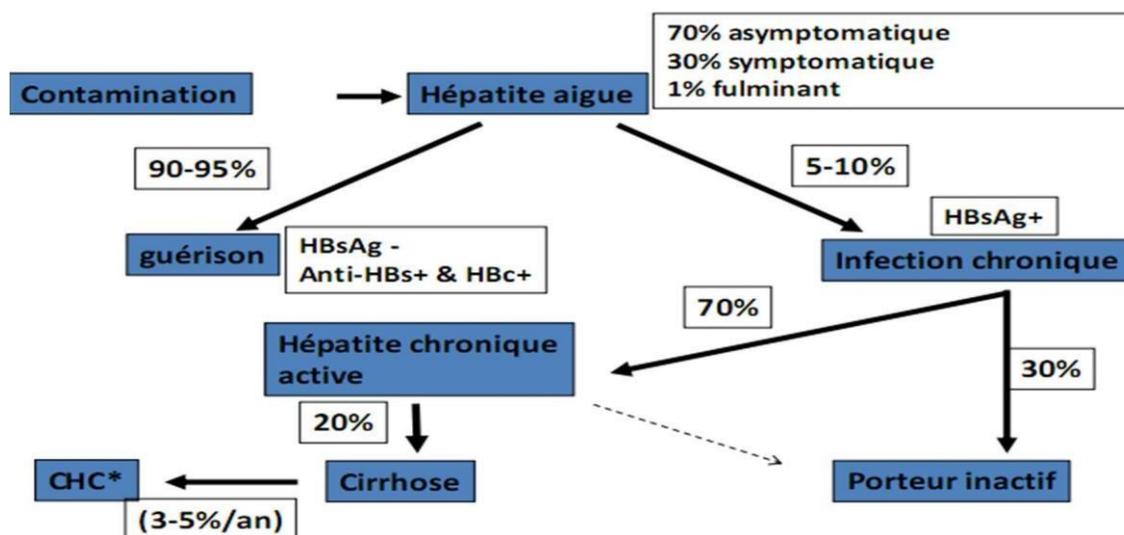
-Une troisième phase dite « faible réplication » correspond au statut de « porteur inactif de l'Ag Hbs ». Elle se détermine par la présence de l'Ag Hbs, et par la survenue d'une rémission spontanée avec une réplication virale faible ou absente suivie dans le cas du virus « sauvage » de la perte de l'Ag 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.

Tableau I: Histoire naturelle de l'hépatite B

	Ag HBe positif		Ag HBe négatif		
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection occulte
Ag HBs	++ ↑↑	+ ↑à ↑↑	+ (bas)	+ ↑	négatif
Ag HBe	positif	positif	négatif	négatif	négatif
ADN VHB	>10 ⁷ UI/ml	10 ⁴ -10 ⁷ UI/ml	< 2000 UI/ml	>2000 UI/ml	ND*
ALAT	normal	élevés	normal	élevés	normal
Maladie hépatique	0 ou minime	Modérée à sévère	0	Modérée à sévère	0 à sévère*
Ancienne désignation	Tolérant immunitaire	idem	Porteur inactif	idem	Infection occulte

ND: non détectable

* Risque de cirrhose, décompensation ou CHC minime si perte de l'Ag HBs avant la cirrhose sinon surveillance poursuivie



*CHC: carcinome hépatocellulaire

Figure 4: Histoire naturelle de l'hépatite virale B [66]

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 [67].

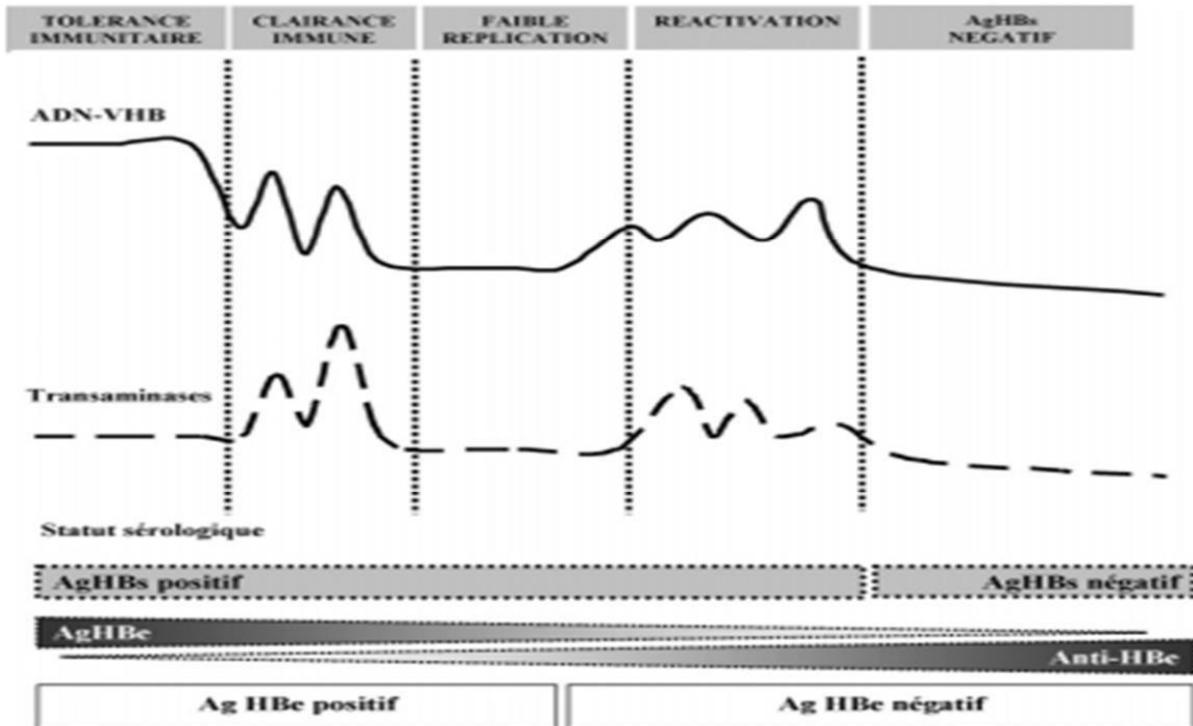


Figure 5: Histoire naturelle de l'hépatite virale B chronique [68].

2.4.2. 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 substitutions amino-acidiques associées à la résistance du VHB aux analogues nucléotidiques, pourraient également trouver une indication en pratique clinique [57,69].

a. 1). 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 coûteuses.

Cinq marqueurs sérologiques peuvent être recherchés 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 [70].

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 [37].

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 [71,72].

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 10³ copies/ml pour limiter le risque de développement ultérieur de résistance aux antiviraux [73,74].

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) [16] :

Tableau II: Récapitulatif des différentes méthodes de génotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients [16].

Méthodes de génotypage	Avantages	Inconvénients
Séquençage et analyse phylogénétique	Fiabilité et Détection des nouveaux génotypes et des recombinants	- Durée - Maîtrise des logiciels d'analyse phylogénétique - Défaut de détection des mélanges de génotypes
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 / génotypage	- 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 [75,76].

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 coïnfection 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 présente 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 positif mais
- ADN viral indétectable.

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 III: Récapitulatif des profils sérologiques les plus communs [77].

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

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 [78].

➔ 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 [79].

✓ **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 [79].

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.

2.4.3. 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 [80].

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 péri portal, 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 [80].

Les lésions de fibrose (F) sont cotées de F0 à F4. (Tableau 4)

Tableau IV: Score de Métavir.

Activité (Nécrose et inflammation)	Fibrose
A0= Activité absente	F0= Fibrose absente
A1= Activité minimale	F1=Fibrose minimale
A2= Activité modérée	F2=Fibrose modérée
A3= Activité sévère	F3=Fibrose sévère
	F4=Cirrhose

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. (α 2-macroglobuline, Haptoglobine, bilirubine, l'apolipoprotéine A1, et la GGT). [81].

La combinaison de ces deux méthodes pourrait 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 [82].

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

2.5. Traitement

2.5.1 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 [83], 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.

2.5.2 Moyens thérapeutiques

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

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

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

Molécule	Nom commercial	Posologie
Interféron alpha-2a	Introna	5MU 3 ^x /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 , Tenovir	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) [84].

-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 [85].

-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.

-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 [86].

□ Ténofovir

☞ Mode d'action : [87,88]

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 : [89, 90,91]

✓ 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 $1,3 \pm 0,6$ L/kg et $1,2 \pm 0,4$ 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 Ténofovir 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 Ténofovir généralement recommandée en cas d'infection chronique par le VHB est de 300 mg, une fois par jour.

✓ Insuffisance rénale [92,93]

La pharmacocinétique du Ténofovir est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Par conséquent, l'intervalle entre les administrations de Ténofovir 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 VI: Ajustement de l'intervalle entre les doses chez les patients dont le taux de clairance de la créatinine a été modifié [92]

	Clairance de la créatinine (mL/min) ¹			Patients sous hémodialyse ²
	≥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 : [93]

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'hypophosphoremie 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 : [94]

-**La non réponse primaire** est définie par une baisse de moins de 1 log¹⁰ 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 log¹⁰ 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 log¹⁰ 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.

1.5.3. 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 2017 :

- 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 [95,96].

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 (plasmatiques 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 [97].

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 [98].

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 [99].

L'immunisation passive est proposée uniquement en cas de contagie 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 [100].

Le vaccin contre l'hépatite B est le premier et actuellement le seul vaccin contre un cancer humain qui est celui du foie [101].

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 [102].

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 [103].

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

III.MÉTHODOLOGIE

3.1. Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée au CSRéf de la commune V de Bamako.

3.2. Type et période d'étude

IL s'agit d'une étude prospective descriptive et analytique, allant de mars 2022 à juin 2023.

3.3. Population d'étude

Tous les patients vus en consultation durant la période d'études à l'unité d'Hépatogastro-Entérologie du CSRéf de la commune V de Bamako.

3.3.1. Critères d'inclusions

- ✓ Tous les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B sous ténofovir sans distinction de sexe, ayant un dossier médical de suivi complet ;
- ✓ Âge des patients ≥ 12 ans ;
- ✓ Consentement éclairé de patients pour l'étude.

Critères de mise sous ténofovir

Le traitement est indiqué selon les recommandations de l'EASL 2017 :

- Chez les malades ayant un ADN du VHB > 2000 UI/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

3.3.2. Critères de non inclusions

- ✓ Tous les patients qui ne sont pas sous ténofovir ;
- ✓ Tous patients non porteurs d'hépatite virale B ;
- ✓ Patients n'ayant pas donné leur consentement verbal éclairé.

3.3.3. Echantillonnage

L'étude s'est portée sur 106 patients faite par sélection des dossiers avec des critères d'inclusions et non inclusions.

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=13,97% [6]

I=précision souhaitée (5%)

Q=1-P

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

$N = (1,96)^2 \cdot (0,1397) \cdot (0,8603) / (0,05)^2 = 184,679$

N=185

3.4 . 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 Ténofovir
- ✓ Les résultats des paramètres biologiques à l'initiation et au suivi : ASAT, ALAT, Créatininémie (clairance), Phosphoremie, Protéinurie des 24h, charge virale, Antigénémie HBs, Alfa foetoprotéine, TP, Fibro test, Ac-anti HBs, Ag HBe, hémoglobine (Hb), globine blanc (GB), plaquette (PLQ).

Les moyennes et les pourcentages ont été comparés à l'aide du test du chi², du test exact de Fisher suivant leurs conditions d'applicabilité. Toute différence inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

3.5 Saisie et analyses des données

La saisie et l'analyse des données ont été faites à partir du logiciel SPSS version 25.

Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Office Word 2016 pour la rédaction du document. Les figures ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2016.

3.6 Les variables étudiées

La fiche d'enquête nous permettra d'étudier les paramètres suivants :

3.6.1 Les variables sociodémographiques

- ✓ Age
- ✓ Sexe
- ✓ Profession

3.6.2. Les variables cliniques

Interrogatoire : Le motif de consultation, les symptômes, les antécédents, le mode de vie.

3.6.3. Les variables biologiques

Examen Biologique

L'impact hépatique : les transaminases (ASAT/ ALAT), Fibrotest, TP.

L'impact sur le virus : AgHBs, AgHBe, la charge virale.

Les effets secondaires : la créatinémie, la Phosphoremie, Protéinurie de 24H.

Examen générale : NFS (HB, GB, PQT), TP, Alpha foetoprotéine.

NB : A noter que nos patients ont réalisé les examens dans les laboratoires différents, avec des techniques et des méthodes différentes ce qui détermine les causes probable d'erreur dans notre étude.

3.7 Aspects éthiques

Au cours de cette étude, l'identité de chaque patient inscrit sur le dossier était 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.

RESULTATS

IV. Résultats

Le service a effectué 749 consultations dont 106 patients étaient porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. Cela nous a permis de déterminer une prévalence de 14,15%.

4.1 Âge :

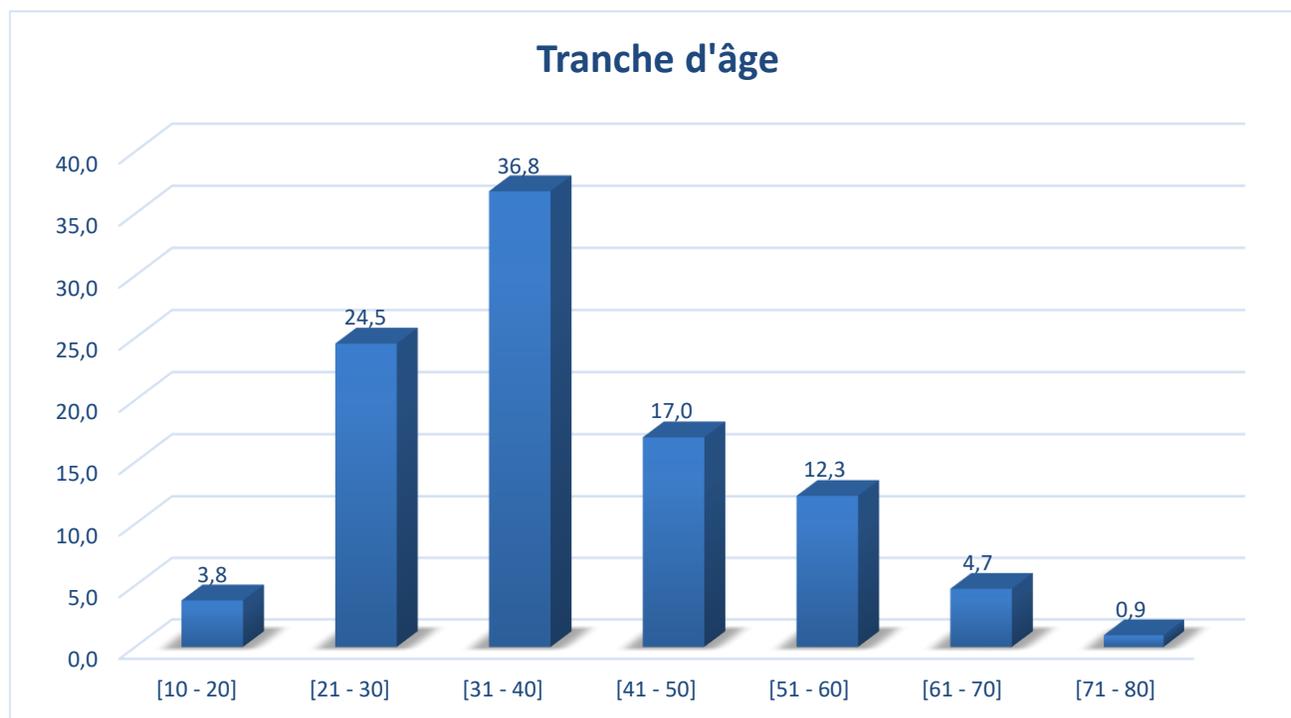


Figure 6: Répartition des patients selon tranche d'âge

La moyenne d'âge des patients était de $38,02 \pm 1,21$ ans avec des extrêmes de 12 ans et 75 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 31 – 40 ans avec 36,8%.

4.2 Sexe :

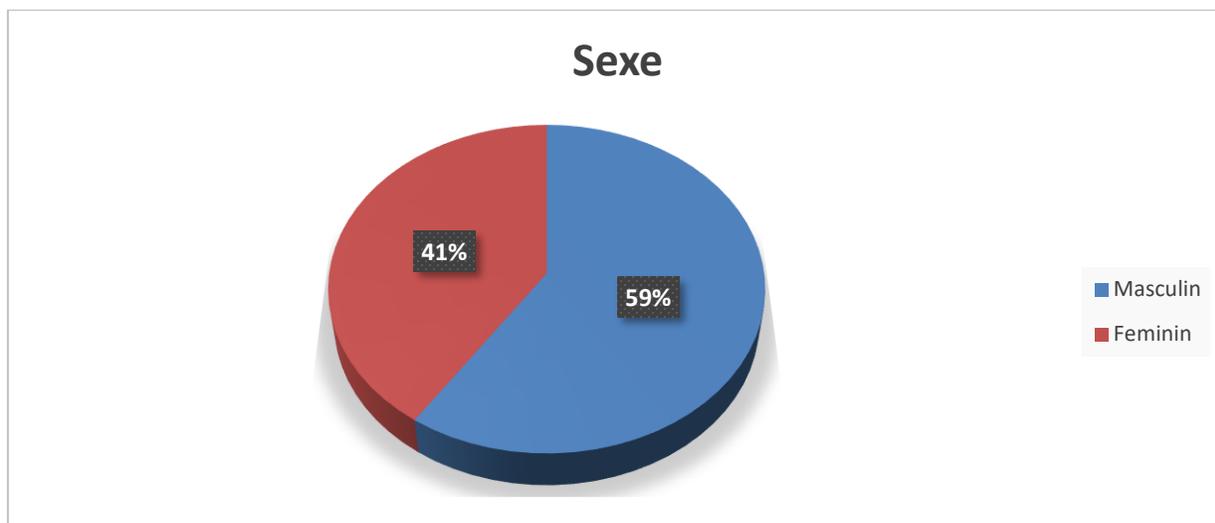


Figure 7: Répartition des patients selon leur sexe

Dans notre étude, nous avons enregistré 63 hommes (59,4%) pour 43 femmes (40,6%) soit un sex-ratio de 1,44.

4.3 Profession :

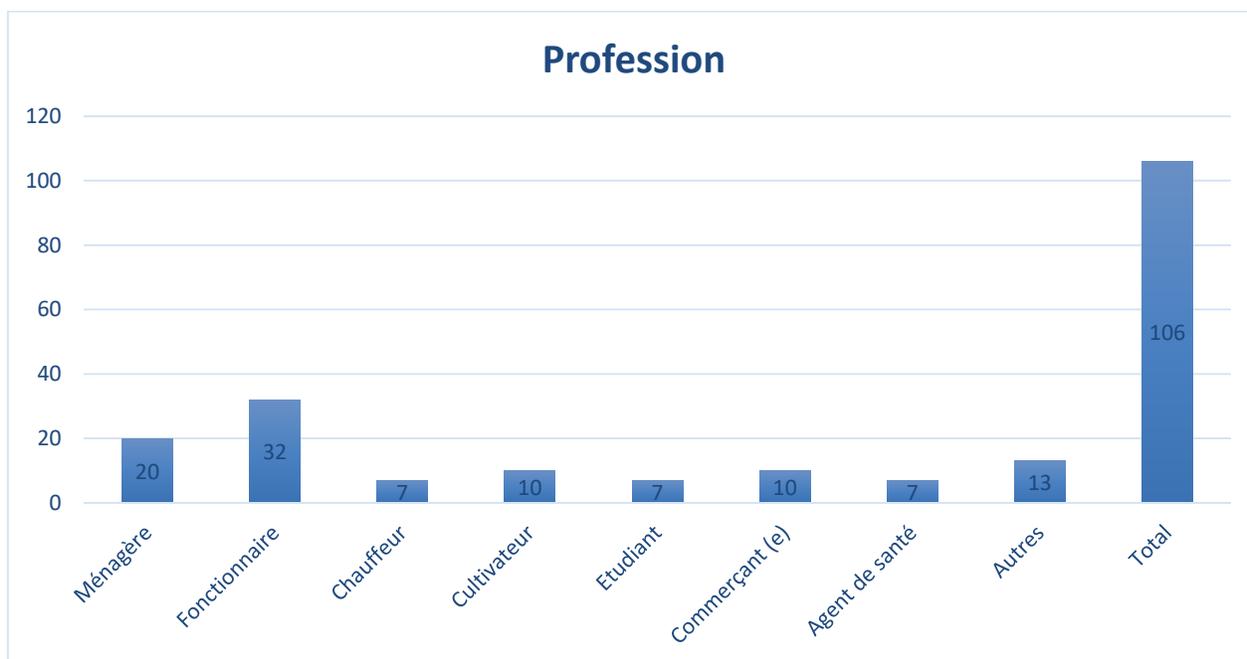


Figure 8: Répartition des patients selon leur profession

La profession la plus représentée était le fonctionnaire soit 30,1%.

4.4 Adresse :

Tableau VII: Répartition des patients selon leur adresse

Adresse	Fréquence	Pourcentage
Commune V	72	67,8
Hors commune V	34	31,8
Total	106	100,0

La majorité de nos patients provenait de la commune V soit 67,8% et 31,8% hors commune V.

4.5 Niveau d'instruction

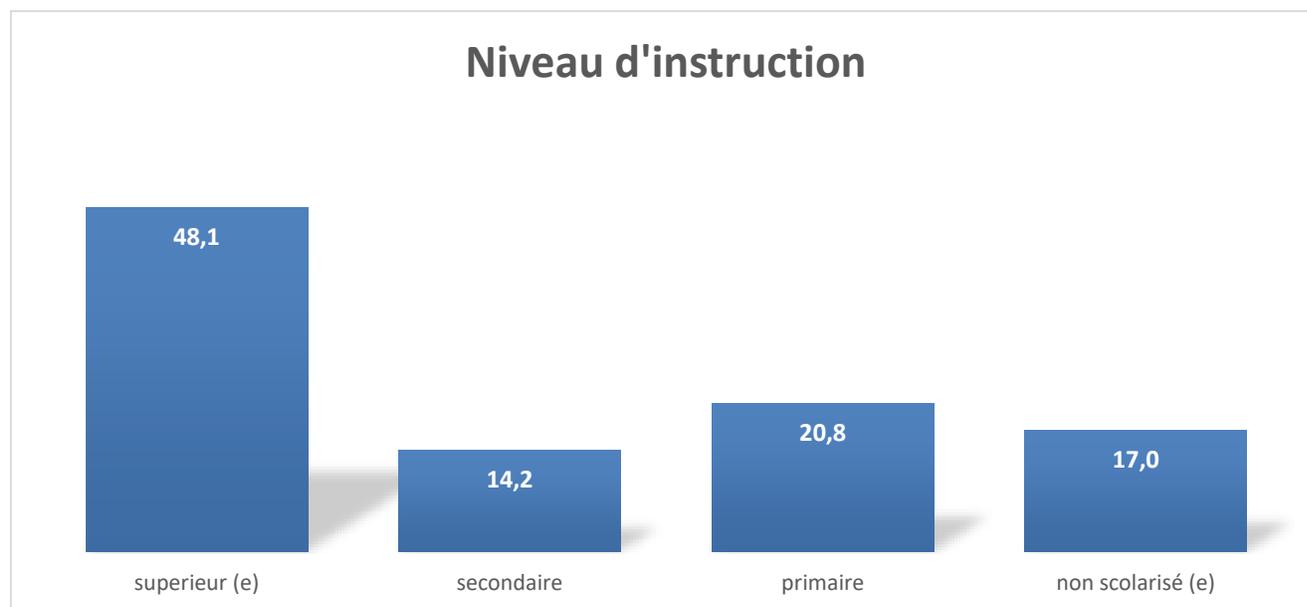


Figure 9: Répartition des patients selon niveau d'instruction

La majorité de nos patients avait un niveau d'instruction supérieure soit 48,1%.

Tableau VIII: Répartition des patients selon le statut matrimonial

Statut matrimonial	Fréquence	Pourcentage
Marié (e)	93	87,7
Célibataire	11	10,4
Veuf ou veuve	2	1,9
Total	106	100,0

Les marié(e)s étaient majoritaires soit 87,7%.

Tableau IX: Répartition des patients selon leur régime matrimonial

Régime matrimonial	Fréquence	Pourcentage
Monogamique	83	78,3
Polygamique	10	9,4
Célibataire	13	12,3
Total	106	100

Le régime monogamique représentait 78,3%.

Tableau X : Répartition des patients selon leur mode de vie

Mode de vie	Fréquence	Pourcentage
Tabac	12	11,32
Alcool	6	5,66
Toxicomanie IV	0	0
Tatouage	5	4,72

Le tabagique représentaient 11,32%.

4.6 Motif de consultation

Tableau XI: Répartition des patients selon leur motif de consultation

Motif consultation	Fréquence	Pourcentage
AgHBS +	61	57,55
AgHBS+/Grossesse	16	15,09
Hépatomegalie	6	5,66
Distension abdominale	6	5,66
Douleurs abdominales	5	4,72
Autres motifs	12	11,32
Total	106	100

Dans notre échantillon, le motif de consultation a été précisé chez 106 patients. Les patients AgHBs positif représentaient 57,55% et les patientes avec AgHBs positif sur grossesse représentaient 15,09%.

*Les autres motifs de consultation étaient : ictère, asthénie physique, œdème de membre inférieur.

4.7 Taux de réalisation de bilan

Tableau XII: Taux de Réalisation

	Créatininémie		Clairance créât		ASAT		ALAT		TP		Hb	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
J0	106	100	106	100	106	100	106	100	106	100	106	100
J15	63	59	63	59	58	55	58	55	20	19	55	52
M1	80	75	80	75	61	58	61	58	34	32	59	56
M6	83	78	83	78	83	78	83	78	83	78	83	78
M12	69	65	69	65	69	65	69	65	69	65	69	65
M18	60	57	60	57	60	57	60	57	60	57	60	57

Nous constatons que 100% des patients avaient réalisé le dosage de la créatininémie à l'initiation ; seulement 57% soit 60 patients à M18. L'Alanine aminotransférase (ALAT) ainsi que de Aspartate aminotransférase (ASAT), TP et taux Hb avaient été réalisés par 100% de nos patients à l'initiation.

Tableau XIII: Taux de réalisation

	Plaquettes		Charge virale		AgHBS		AgHBe	
	N	%	N	%	N	%	N	%
J0	106	100	95	90	106	100	95	90
J15	55	52	0	0	0	0	1	1
M1	59	56	0	0	0	0	3	3
M6	83	78	74	70	74	70	74	70
M12	69	65	69	65	64	60	69	65
M18	60	57	59	56	59	56	59	56

La charge virale du VHB a été réalisée par 90% de patients à l'initiation et 10% N'ont pas réalisé la charge virale à l'initiation pour manque de moyen.

4.8 Paramètres biologiques pré thérapeutiques

Tableau XIV: Répartition des patients selon la créatininémie à J0

Créatininémie J0	Fréquence	Pourcentage
Normale	105	99,06
Élevée	1	0,94
Total	106	100

La créatininémie était réalisée chez 106 patients à l'initiation soit 100%. Elle était revenue élevée chez un (1) patient soit 0,94%.

Tableau XV: Répartition des patients selon l'ALAT à J0

ALAT à J0	Fréquence	Pourcentage
< 40	64	60,38
> =40	42	39,62
Total	106	100

A J0 39,62% de patients avaient une hépatite avec ALAT supérieure à la normale.

Tableau XVI: Répartition des patients selon l'ASAT à J0

ASAT à J0	Fréquence	Pourcentage
< 40	70	66,04
>= 40	36	33,96
Total	106	100

A J0 33,96 % des patients avaient une hépatite avec ASAT supérieure à la normale.

Tableau XVII: Répartition des patients selon l'Ag HBe à J0

Ag HBe (n=95)	Fréquence	Pourcentage
Négatif	72	75,79
Positif	23	24,21
Total	95	100

A l'initiation 24,21% avaient AgHBe positif.

Tableau XVIII: Répartition des patients selon la charge virale à J0

Charge virale (VHB) J0(n=95)	Fréquence	Pourcentage
< 2000	25	26,32
>=2000	70	73,68
Total	95	100

La quantification de la réplication virale de l'hépatite B à l'initiation a été effectuée chez 95 patients soit 89,62%. Parmi les patients qui ont réalisés l'examen, 70 avaient une charge virale supérieure à 2000 UI/ml (73,68%).

4.9 Statut sérologique :

Tableau XIX : Répartition des patients selon leur statut sérologique

Statut sérologique	Effectif	Pourcentage
Infection chronique AgHBe +	8	8,42
Infection chronique AgHBe -	61	64,21
Hépatite chronique AgHBe+	15	15,79
Hépatite chronique AgHBe -	10	10,53
Hépatite occulte	1	1,05
Total	95	100

L'infection chronique à AgHBe négatif étaient le statut sérologique le plus représenté soit 64,21%.

4.10 Evolution des paramètres biologiques au cours du suivi sous ténofovir

Tableau XX : Répartition des patients selon l'évolution de paramètres biologiques au cours du suivi sous ténofovir

		J0		M6		M12		M18	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Créatininémie	Normale	105	99,06	78	93,98	66	95,65	60	100
	Elevée	1	0,94	5	6,02	3	4,35	0	0
ALAT	< 40	64	60,38	76	91,57	64	92,75	60	100
	>= 40	42	39,62	7	8,43	5	7,25	0	0
ASAT	< 40	70	66,04	81	97,59	68	98,55	60	100
	>= 40	36	33,96	2	2,41	1	1,45	0	0
PLAQUETTE	< 150000	19	17,92	6	8,43	5	7,25	1	1,67
	>= 150000	87	82,08	77	92,77	64	92,75	59	98,33
Hb	Bas	44	41,51	25	30,12	22	31,88	9	15
	Normal	62	58,49	58	69,88	47	68,12	51	85
TP	< 70	22	20,75	10	15,87	8	11,59	6	10
	>= 70	84	79,25	53	84,13	61	88,41	54	90

La créatininémie était revenue normale dans 99,06% ; 93,98% ; 95,65% et 100% des cas respectivement à l'initiation, M6, M12 et M18. L'Alanine aminotransférase (ALAT) supérieure à la normale dans 60,38% ainsi que de l'Aspartate aminotransférase (ASAT) était supérieure à la normale dans 66,04% à l'initiation.

La majorité de nos patients avait des valeurs de plaquettes, Hb et TP normales au cours du suivi.

Tableau XXI: Répartition des patients selon la réplication virale au cours suivi sous ténofovir

		J0		M6		M12		M18	
		Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
AgHBS	positif	105	99,06	73	98,65	63	98,44	59	100
	négatif	1	0,94	1	1,35	1	1,56	0	0
AgHBe	négatif	72	75,79	73	98,65	68	98,55	59	100
	positif	23	24,21	1	1,35	1	1,45	0	0
CV	< 2000	25	26,32	26	35,14	51	73,91	53	89,83
	>=2000	70	73,68	48	64,86	18	26,09	6	10,17

La quantification de la réplication virale de l'hépatite B à l'initiation, M6, M12 et M18 a été effectuée respectivement chez 95 ; 74 ; 69 et 59 patients. Elle était revenue supérieure à 2000 UI/ml dans 73,68%, 64,86% ; 26,09% et 10,17% respectivement à l'initiation, M6, M12 et M18.

4.11 Efficacité du traitement contre l'hépatite B

Nous avons apprécié l'efficacité du traitement par le ténofovir chez nos patients à travers l'évolution de la charge virale et les valeurs de transaminases au cours du suivi à 6 mois (M6), 12 mois (M12) et 18 mois(M18).

4.11.1 Efficacité virologique

Tableau XXII: Efficacité virologique

Charge virale	J0(%)	M6(%)	M12(%)	M18(%)
Taux de réalisation	95 (89,62%)	74 (69,81%)	69 (65,09%)	59 (55,66%)
Indétectable	0	5 (6,76%)	13 (18,84%)	25 (42,37%)
<2000	25 (26,32%)	21 (28,38%)	38 (55,07%)	28 (47,46%)
>=2000	70 (73,68%)	48 (64,86%)	18 (26,09%)	6 (10,17%)

Le taux de réalisation de la charge virale de l'hépatite B chez nos patients à l'initiation, à M6, M12 et M18 était respectivement de 89,62% ; 69,81% ; 65,09% et 55,66%. Après six (6) mois de traitement, 5/74(6,76%) patients avaient une charge virale indétectable (< 20 UI/ml). Après 12 mois sous ténofovir, 13/69 (18,84%) patients avaient une charge virale indétectable et après 18 mois 25/59 (42,37%) patients avaient une charge virale indétectable. Nous constatons également que 18 patients soit 26,09% à M12 et 6 patients soit 10,17% à M18 avaient une charge virale supérieure à 2000 UI/ml dû à l'abandon du traitement.

4.11.2 Efficacité biochimique

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

Tableau XXIII : Alanine amino-transférase

ALAT	J0(%)	M6(%)	M12(%)	M18(%)
Taux de réalisation	106 (100%)	83 (78,30%)	69 (65,09%)	60 (56,60%)
<40	64 (60,38%)	76 (91,57%)	64 (92,75%)	60 (100%)
>=40	42 (39,62%)	7 (8,43%)	5 (7,25%)	0

Le taux de réalisation du dosage de l'ALAT dans notre étude était de 100% ; 78,30% ; 65,09% et 56,60% respectivement à l'initiation, à M6 ; M12 et M18. Ainsi, 64 patients sur 106 (60,62%) avaient un taux d'ALAT normal (infection chronique) au début du traitement, 76/83 (91,57%) patients à M6, 64/69 (92,75%) patients à M12 et 60/60 (100%) patients avaient un taux d'ALAT normal (infection chronique).

Tableau XXIV : Aspartate amino-transférase

ASAT	J0(%)	M6(%)	M12(%)	M18(%)
Taux de réalisation	106 (100%)	83 (78,30%)	69 (65,09%)	60 (56,60%)
<40	70 (66,04%)	81 (97,59%)	68 (98,55%)	60 (100%)
>=40	36 (33,96%)	2 (2,41%)	1 (1,45%)	0

Le taux de réalisation du dosage de l'ASAT dans notre étude était de 100% ; 78,30% ; 65,09% et 65,60% respectivement à l'initiation, à M6 ; M12 et M18. Ainsi, 70 patients sur 106 (66,04%) avaient un taux d'ALAT normal (infection chronique) au début du traitement, 81/83 (97,59%) patients à M6, 68/69 (98,55%) patients à M12 et 60/60 (100%) patients avaient un taux d'ASAT normal (infection chronique).

4.12 Fibrotest

Tableau XXV: Répartition de patient selon le Fibrotest

Fibrotest	Fréquence	Pourcentage
Oui	4	3,77
Non	102	96,23
Total	106	100

Seulement quatre patients (4) avaient réalisé le Fibrotest soit 3,77%.

Tableau XXVI : Résultats du Fibrotest

Résultats (n=4)	Effectif
F1 (fibrose minime)	3
F2 (fibrose modérée)	1
Total	4

Trois patients (3) avaient une fibrose minime.

COMMENTAIRES & DISCUSSION

V. Commentaires et Discussion

Notre étude a consisté à évaluer l'évolution des paramètres biologiques de 106 patients traités par le ténofovir au centre de santé de référence de la commune V de Bamako pour infection chronique dû au virus de l'hépatite B sous ténofovir. Nous avons considéré une durée de 18 mois dans le cadre du suivi des patients sous traitement.

1 . Limites

Nous avons constaté une insuffisance dans la réalisation des bilans de suivi notamment le Fibrotest pour l'évaluation de la fibrose hépatique. La protéinurie de 24h et le dosage de la phosphoremie n'ont pas été prise en compte dans notre étude, compte tenu du nombre réduit de patients qui ont pu réaliser cet examen.

2 . Âge et sexe

La moyenne d'âge des patients était de $38,02 \pm 1,21$ ans avec des extrêmes de 12 ans et 75 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 31 – 40 ans avec 36,8%. Notre moyenne d'âge est proche de celle de Katilé et al qui était de $36,9 \pm 10,8$ ans au Mali [105], et de Dembélé avec $35,11 \pm 11,12$ ans au Mali [106]. Toutefois, Elaboudi au Maroc en 2015 [107] dans son étude chez des patients porteurs chronique du virus B sous entécavir et Anzouan-Kacou et al., en 2016 en Côte d'Ivoire [108] 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 [109].

Le sexe masculin a représenté 59,4% des enquêtés, avec un ratio de 1,44 en faveur des hommes. Ce résultat est semblable à l'étude de Dembélé R. [106] au Mali et Ankouane et al. [110] au Cameroun qui avaient obtenu respectivement une prédominance masculine à 72 ,8% (n=195) et à 74,6% (n=290). Cette prédominance masculine pourrait s'expliquer par une meilleure accessibilité des hommes au système de soins et au regard du contexte socio-économique national.

3 . La profession

Les fonctionnaires étaient représentés à 30,1%. Nôtre résultat est différent de celui de Katilé et al [105], qui avait retrouvé les femmes au foyer à 31,3% (n=115).

4 . Paramètres biologiques pré-thérapeutiques

Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, les examens réalisés étaient les transaminases, la créatininémie, antigène HBe et la charge virale.

Une cytolysé hépatique était présente chez plus d'un quart de nos patients (36%). Le même constat a été fait par Elaboudi en 2015 au Maroc. En effet, 27,5% de ses patients présentaient une cytolysé dans le cadre du bilan pré-thérapeutique [107]. Katilé et al, en 2019 au Mali, dans leur étude trouvaient plutôt 48,6% des hommes et 83,7% des femmes qui présentaient une cytolysé lors du dépistage et avant la mise sous traitement [105].

Concernant l'évaluation de la fonction rénale avant traitement, la créatininémie était réalisée chez 106 patients soit 100%. 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 un (1) de nos patients soit 0,94%. 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 89,62% de nos patients (n= 95). Parmi les patients qui ont réalisé l'examen, 73,68% avaient une charge virale à plus de 2000 UI/ml. Dans l'étude de Elaboudi [107], 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 [105]. 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. 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 [108].

5 . Efficacité du traitement contre l'hépatite B

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, 5 patients sur 74 (6,76%) avaient une charge virale indétectable. Après 12 mois sous Tenofovir, 13 patients sur 69 présentaient une charge virale indétectable (18,84%). Sombié et al. en 2015, [111] 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). Après 18 mois sous ténofovir, 25 patients sur 59 (42,37%) avaient une charge virale indétectable.

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, 64 patients sur 106 (60,38%) avaient un taux d'ALAT normal au début du traitement.

Cette proportion était de 76/83 (91,57%) patients à M6 ; 64/69 (92,75%) patients à M12 et 60/60 (100%) patients à M18. Chez Sombié et al, en 2010, [112] l'ALAT s'est normalisée à 71,8% au cours du traitement. Dans une autre étude, elle était de 87% [111]. La littérature rapporte un taux de normalisation des ALAT autour de 66 à 76% sous ténofovir ou Lamivudine [111].

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 96,23% ; 93,98% ; 95,65% et 100% des cas respectivement à l'initiation, à M6, M12 et M18. 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 [113]. C'est le cas de Diallo et al., au Sénégal en 2018 [114], Anzouan-kacou et al., en Côte d'Ivoire en 2016 [108], Sombié et al., au Burkina Faso [111].

COCLUSION & RECOMMANDATIONS

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 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.

RECOMMANDATIONS

➤ **Au ministère de la santé**

- 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.

➤ **Aux personnels soignants**

- Mettre à jour leur vaccination contre l'hépatite virale B ;
- Proposer systématiquement un dépistage à tout patient à risque de contact avec le VHB.

➤ **Aux patients**

- Dépistage systématique ;
- S'assurer pour la réduction de cout des examens ;
- Respecter les recommandations des médecins.

REFERENCES

REFERENCES

1. Jean-David Z, Ariane C, Jérémie L. IKB HEPATOLOGIE GASTROLOGIE ENTEROLOGIE CHIRURGIE VISCERALE. 6^e édition. Paris : Vemazobres-Gregg ;2017
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/10665/255016/1/9789241565455eng.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, Shahrzad 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. Konate, A, Coulibaly, H.S.W., Dicko M.Y., Dakouo, R.D.W., Kaya, A.S.W., Tounkara, M.C., Guindo, H., Maiga, A., Dembélé, M., Traoré, H.A., Diarra, M.T. and Maiga, M.Y. (2019) Epidemiological and Serological profile of Hepatitis B virus in an Urban Area in Mali. *Open journal of Gastroenterology*, 9,158-163. <https://doi.org/10.4236/ojgas.2019.98018>.
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. 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. Alter HJ, Blumberg BS. Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen). *Blood*. 1966;27:297–309.
14. Blumberg BS. A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's syndrome Leukemia and Hepatitis. *Annals of Internal Medicine*. 1967;924-31.
15. Denis A. L'hépatite B aiguë en France : aspects épidémiologiques. *Hépatogastro*. 2006;13:51-61.
16. Wagner A, Denis F, Ranger RS. Génotype du virus de l'hépatite B. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*. 2004;19:330-42.
17. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13:14-21.
18. Zoulim F, Gaudin JL, Treppe C. Service d'hépatogastroentérologie, hôpital de l'Hôtel-Dieu, 69288 Lyon Cedex 02; INSERM Unité 271, 151, cours Albert-Thomas, 69424 Lyon Cedex 03, France.
19. Gerlich WH, Lu X, Heermann KH. Studies on the Attachment and Penetration of Hepatitis-B Virus. *J Hepatol*. 1993;17:10-14.
20. 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.
21. 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.
22. Bruss V, Ganem D. The role of envelope proteins in hepatitis B virus assembly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:1059-63.
23. Roque-Afonso AM, Ferey MP, Belkhir D. Les mutants de l'Ag HBs : prévalence, impact diagnostique et clinique. *Pathologie Biologie*. 2005;53:563-8.
24. 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.
25. Messageot F, Salhi S, Lainé S, Rossignol JM. L'antigène e du virus de l'hépatite B (HBe): une protéine encore énigmatique. *Virologie*. 2001;5:183-93.
26. 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.
27. 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.

28. Dubois F, Roingard P. Biologie du virus de l'hépatite B. Médecine thérapeutique. 1998;1:5-12.
29. Huraux J M. Virologie. Faculté de médecine Pierre et marie curie, Université Paris-VI. DCEM1: 2006-2007.
30. 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.
31. 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.
32. Ducancelle A, Servant-Delmas A, Beuvelet T. Résultats de trois méthodes pour la détection de la mutation précore 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.
33. Ajana F. Les variants du virus de l'hépatite B virale. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2006;19:52-5.
34. Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. Pathologie Biologie. 2010;58:273-7.
35. 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.
36. Andre F. Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. Vaccine. 2000 ;18 Suppl 1:S20-2.
37. Trépo C, Merle P. Hépatites virales B et C. Collection Pathologie-Science-Formation.2006 ; 246 Pages.
38. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2009;373:582-92.
39. 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.
40. Denis F, Trépo C. Virus des hépatites B et Delta (2004) : 250 Pages.
41. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. Pediatr Infect Dis J. 1993;12(5):433-7.
42. Antona D. L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégies vaccinales. 24è Journée nationale de formation continue en hépato-gastroentérologie (2006).
43. 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).
44. Réunion de consensus. Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Paris, ANAES, INSERM 2003.
 45. Pol S. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Presse Med* 2006;35:308-16.
 46. Lesmana LA, Leung NWY. Hepatitis B: overview of the burden of disease in the AsiaPacific region. *Liver International*. 2006;26:3-10.
 47. 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.
 48. Progress in preventing hepatitis B through universal infant vaccination: China, 1997-2006." *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82(24):209-16.
 49. INSERM [en ligne]. Hépatites virales, dépistage, prévention, traitement. INSERM 1997
 50. Franchis R, Marcellin P. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39Suppl 1:S3-25.
 51. Hillaire S. Infection occulte par le virus de l'hépatite B. *Hépatogastro*. 2006;13:87-90.
 52. Niederhausera 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.
 53. Thibault V. Infections nosocomiales dues au virus de l'hépatite B. *Anales de Biologie Clinique*. 2001;59:12-8.
 54. Ajana F. L'hépatite virale B, encore et toujours d'actualité. *Archives de Pédiatrie*. 2006;13:1269-74.
 55. 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.
 56. Franchis R, Marcellin P. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S3-25.
 57. 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).
 58. Organisation mondiale de la Santé. Genève. 2017. Accès sur [www. http://www.who.int/wer/](http://www.who.int/wer/)

59. EASL (The EASL Jury). EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 1314 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (Short version). *Hepatology*. 2003;38:533-40.
60. Boni C, Fiscaro 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.
61. Émile C. Actualités sur le VHB. *OptionBio*. 2009;414:16-7.
62. Asselah T, Lada O, Boyer N. Traitement de l'hépatite chronique B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008;32:749-68.
63. Pol S, Mallet V, Dhalluin V, Fontaine H. Hépatites virales. *Encycl Méd Chir. Hépatologie*. 2007;8-065-F-10 :32.
64. 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.
65. Marcellin P, Castelnau C, Martinot -Peignoux M, Boyer N. Natural history of hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005;51:63-75.
66. Pawolvsky JM. Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008;32:56-63.
67. 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.
68. 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.
69. Gish RG, Locarnini SA. Chronic hepatitis B: current testing strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006;4(6):666-76.
70. 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.
71. 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.

72. Chevaliez S, Pawolovsky JM. « Dépistage et diagnostic des hépatites B et C ». La revue du praticien. 2005;55:615-23.
73. 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).
74. Bernard PH. Sérologie des hépatites B et C : interprétation et conséquences pratiques chez la femme. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2005;33:423–8.
75. Émile C. Le point sur l'hépatite B. OptionBio. 2008;402:10-2.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2001; 34:1225-41.
80. Laurent C. Intérêt de l'élastométrie (FibroScan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. Gastroentérologie clinique et biologique, 2007:524-30.
81. 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.
82. Lok, AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 summary of a workshop. Gastroenterology. 2001;120:1828-53.
83. Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. J Hepatol. 2003;39(1):S93-8.
84. 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.
85. 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.

86. Slama NB, Ahmed SSN, Zoulim F. Quantification de l'antigène HBs: signification virologique, Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2010;34:112-8.
87. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. Gastroenterology. 2009;137:1593-608.
88. 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.
89. Babussis D, Phan TK, Lee WA, Watkins WJ, Ray AS. Mecanism for effective lymphoid cell and tissue loading following oral administration of nucleotide prodrug GS-7340 Mol. Pharm. 2013;10:459-66.
90. 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 (NIV) Therapy, in HIV-Infected Adults. Antimicrob. Agents and Chemotherapy. 1998;42:2380-4.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection, Journal of Hepatology. 2012. Article in press.
95. Sbai A. Epidémiologie, génotype et facteurs de risque de l'hépatite virale B au Maroc. Thèse de médecine. 2012. (Faculté des sciences de Rabat).
96. 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.
97. Degos F. Vaccination contre l'hépatite B. Presse Med. 2006;35:347-52.

98. Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines : Protective efficacy and therapeutic potential. *Pathologie Biologie*. 2010;58:288-95.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Dembelé R. Profil épidémiologique et sérologique du virus de l'hépatite B dans un milieu urbain Bamako. Thèse médecine. Bamako ; 2011.
107. 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.
108. 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.
109. Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of longterm 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.

110. Ankouane F, Kowo M, Njoya O, Sida MB, Tzeuton C, Ndam ECN. Hépatite B Chronique à Antigène Hbe Négatif à Yaoundé, Cameroun. Health Sci Dis [Internet]. 17 août 2015 [cité 16 févr 2020];16(3). Disponible sur: <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/506>
111. 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 Hépatogastroentérologie. sept 2015;9(3):114-8.
112. Sombié R, Bougouma A, Diallo O, Bonkougou G, Cissé R, Sangare L, et al. Hépatite B chronique: aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou. J Afr Hépatogastroentérologie. janv 2010;4(1):3-1
113. 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.
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'Hépatogastroentérologie 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-medjournal.com/content/article/31/82/full/>

ANNEXES

ANNEXES

Fiche d'enquête

Identité du patient(e)

Nom :

Prénom :

Age : ans

Sexe :

Ethnie :

Profession :

Adresse :

Nationalité :

Numéro de téléphone :

➤ Niveau d'instruction :

- Non scolarisé(e)
- Primaire
- Secondaire
- Supérieur(e)

➤ Statut matrimonial :

- Marié(e)
- Célibataire
- Veuf ou veuve

➤ Régime :

- Monogamique
- Polygamique

Motif de consultation

.....

Début du traitement

Traitement reçu : oui Non

Date du début du traitement :

Durée sous Ténofovir :

Suivi sous Ténofovir

Bilan	J0	J15	M1	M6	M12	M18
Créatininémie(μmol /l)						
Clairance de la créatinine						
Protéinuries des 24 heures						
Phosphoremie						
ALAT						
ASAT						
Ag HBS						
TP						
Fibro test						
Ac anti HBs						
Ag HBe						
Alpha foetoprotéine						
Hémoglobine(Hb)						
Globule blanc(GB)						
Plaquette(PLQ)						
Charge virale du VHB						

-Anomalies : 1 : OUI 2 : NON

Préciser :

-Devenir des patients

Référence : Oui Non

Si Oui Motif :

Stable : Oui Non

Décès : Oui Non

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : N'DIAYE

Prénom : LAMINE

Date et lieu de naissance : 06/01/1997 à Fougou/ Yélimané

Titre de la thèse : Evolution des paramètres biologiques des patients traités par Tenofovir pour infection chronique dû au virus de l'hépatite B à l'unité hépato-gastro-entérologie du centre de santé de référence de la commune V.

Année académique : 2022 – 2023

Nationalité : Malienne

Ville de soutenance : Bamako

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

Secteur d'intérêt : Hépatogastro-entérologie, biologie, santé publique

E-mail/N° de téléphone : laminendiaye6601997@gmail.com/ 00223 75 26 31 17

Résumé :

Introduction : L'hépatite virale B est un problème majeur de santé publique, par son risque d'évoluer vers la cirrhose du foie et la greffe d'un carcinome hépatocellulaire. Le dépistage constitue un élément clé dans sa prévention. Il s'est agi pour nous d'étudier l'évolution des paramètres biologiques des patients traités par le ténofovir pour infection chronique dû au virus de l'hépatite B à l'unité d'hépatogastro-entérologie du centre de santé de référence de la commune V.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude prospective descriptive et analytique, allant de mars 2022 à juin 2023. Dans le service de médecine unité hépatogastro-entérologie au CSRéf CV. Nous avons inclus tous les patients porteurs d'infection chronique dû au virus de l'hépatite B sous Tenofovir sans distinction de sexe et l'âge des patients ≥ 12 .

La saisie et l'analyse des données ont été faites à partir du logiciel SPSS version 25.

Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Office Word 2016 pour la rédaction du document. Les figures ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2016.

Résultats : Au total, 106 dossiers de patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B sous le ténofovir ont été suivis pendant 18 mois. La moyenne d'âge était de $38,02 \pm 1,21$ ans avec des extrêmes de 12 ans et 75 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 31 – 40 ans avec 36,8%. Les hommes étaient les plus représentés soit 59,4% un sex-ratio de 1,44.

A l'initiation, 60,38% des patients avaient une infection chronique et 96,23% avaient une créatininémie normale. La charge virale était supérieure à 2000 UI/ml chez 73,68%. Après 18 mois de traitement sous ténofovir, nous avons noté une efficacité virologique et biochimique et une bonne tolérance biologique.

Conclusion : L'infection virale 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 : Infection virale B chronique, ténofovir, transaminases, charge virale, Mali.

PERSONAL INFORMATION

Name: N'DIAYE

First Name: LAMINE

Date and Place of Birth: 06/01/1997 in Fougou/ Yélimané

Thesis Title: Evolution of the biological parameters of patients treated with Tenofovir for chronic infection due to hepatitis B virus at the hepato-gastroenterology unit of the reference health center of commune V.

Academic Year: 2022 - 2023

Nationality: Malian

City of Defense: Bamako

Deposit Location: Library of the Faculty of Medicine and Dentistry (FMOS)

Field of Interest: Hepato-gastroenterology, Biology, Public Health

Email/Phone Number: laminendiaye6601197@gmail.com/ 00223 75 26 31 17

Abstract:

Introduction: Viral hepatitis B is a major public health problem, due to its risk of progression to cirrhosis of the liver and transplantation of hepatocellular carcinoma. The aim was to study the evolution of the biological parameters of patients treated with tenofovir for chronic infection due to the hepatitis B virus at the hepato-gastroenterology unit of the reference health center of Commune V.

Methodology: We conducted a descriptive and analytical prospective study, from March 2022 to June 2023. In the Department of Medicine, Hepato-Gastroenterology Unit at the CSRéf CV. We included all patients with chronic hepatitis B virus infection on Tenofovir regardless of sex and patient age ≥ 12 . Data entry and analysis were performed using SPSS software version 25. We used Microsoft Office Word 2016 for document writing, and figures were created using Microsoft Office Excel 2016.

Results: A total of 106 cases of chronic hepatitis B virus patients on tenofovir were followed for 18 months. The mean age was 38.02 ± 1.21 years with extremes of 12 years and 75 years. The most represented age group was 31 – 40 years old with 36.8%. Men were the most represented, at 59.4%, a sex ratio of 1.44. At initiation, 60.38% of patients had chronic infection and 96.23% had normal serum creatinine. The viral load was greater than 2000 IU/ml in 73.68%. After 18 months of

treatment with tenofovir, we noted virological and biochemical efficacy and good biological tolerance.

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

Keywords: Chronic viral B infection, 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 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.