



**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO**



**FACULTE DE PHARMACIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2016-2017 N° \_\_\_\_\_ /**

**THESE**

EVALUATION DE LA REPONSE IMMUNO-VIROLOGIQUE  
CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTES PAR LE VIH ET LE VHB  
SOUS TRAITEMENT A BASE DE TENOFOVIR +  
EMTRICITAINE/LAMIVUDINE A L'HOPITAL DE JOUR DE  
BOBO-DIOULASSO (BURKINA FASO)

**Présentée et soutenue publiquement le 19/01/2018**

**Devant la Faculté de Pharmacie**

**Par Célestine Bégniagou KANSONO**

**Pour obtenir le grade de  
Docteur en Pharmacie (diplôme d'Etat)**

***JURY***

**Président : Pr Hamar Alassane TRAORE**

**Membre de jury : Dr Abdoulaye Mamadou TRAORE**

**Co-directeur de thèse : Dr Almoustapha Issiaka MAIGA**

**Directeur de thèse : Pr Ag. Abdoul Salam OUEDRAOGO**

## **Dédicaces**

### **A DIEU le Père Tout Puissant**

Qui se place à l'abri auprès du DIEU très-haut et se met sous la protection du Très-Grand, celui-là dit au Seigneur : « tu es la forteresse où je trouve refuge, tu es mon Dieu, j'ai confiance en toi » Psaume 91 :1-2. Oui Seigneur ! Tu es ma force, mon héritage et mon plus grand bien. Merci pour toutes les grâces dont tu m'as comblées. Que ton nom soit éternellement loué.

### **A ma grand-mère**

"In memorium"

### **A mon père et à ma mère**

Merci de m'avoir donné la vie. Nous n'avons certes pas évolué ensemble mais vous avez toujours été présents par vos prières. Sachez que je vous porte dans mon cœur et je vous aime beaucoup. Puisse le Seigneur vous garder dans son amour sous sa protection.

### **A maman Claudine**

Vous m'avez donné des frères et sœurs qui ont su prendre soin de moi. Merci maman pour tout le soutien. Dieu vous bénisse.

### **A mes frères et sœurs**

Michel, Benjamin, Hermann, Éric, Aimée, Sidonie, Valérie et Flora. Merci pour votre soutien et vos encouragements. Que Dieu vous comble de sa bénédiction. Affection fraternelle.

### **A mes oncles, tantes, cousins et cousines**

Merci pour votre soutien et votre affection.

### **A mes beaux-frères et belles-sœurs**

Grand merci pour tout le soutien que vous m'avez accordé. Dieu vous bénisse !

### **A mes adorables nièces et neveux**

Je vous aime beaucoup mes amours ! Dieu vous bénisse !

### **A mes petits frères**

Felix, Fidel et Olivier. Soyez courageux et persévérants au travail. Affection fraternelle.

### **A Yvette BADO**

Merci petite maman et complices de tous les jours. Trouve ici toute ma reconnaissance. Dieu te bénisse ma grande !

### **A mes petits amours du Mali**

Charlène, Dilane, Claudel. Merci d'être aussi adorables mes petits "chou". Dieu vous bénisse !

### **A la sœur Julia Rodrigo**

Merci ma sœur pour ton affection. Si je suis pharmacien c'est aussi grâce à votre soutien et encouragement je vous dédie spécialement ce document. J'espère que vous trouverez satisfaction.

### **A Nathalie, Rodrigue, père Adrien, Noëllie, Liliane et à toute la communauté catholique burkinabé au Mali**

Vous avez été ma seconde famille au Mali. Ces moments de partages communautaires resteront toujours gravés dans mon cœur. Que le CHRIST bénisse toujours la communauté et tout un chacun et vous garde dans l'unité, l'amour fraternelle, la paix et la joie.

### **A mon promotionnaire Arsène**

"In memorium".

### **A mes cadets de l'association des étudiants burkinabé en santé au Mali**

Merci pour vos soutiens et encouragements. Soyez courageux et déterminés et que la chance vous accompagne !

### **A toutes les personnes vivant avec le VIH**

Puisse ce travail contribuer à une meilleure prise en charge de votre santé.

## **Remerciements**

### **A tous mes maîtres et professeurs**

Notre reconnaissance est immense pour l'encadrement scientifique reçu. Grand merci pour votre constante disponibilité et pour tout l'intérêt porté à ce travail en particulier et à chaque doctorant en général.

### **Au chef de service de l'hôpital de jour et son adjoint, Pr Armel PODA et Dr Jacques ZOUNGRANA**

Merci chers maîtres pour votre accueil et votre disponibilité. Succès dans vos carrières.

### **A Dr Guillaume BADO ancien responsable du laboratoire de l'hôpital de jour :**

Mon grand frère et aîné du métier, vous avez été ma motivation, mon inspiration et mon énergie pour ce travail. Je ne saurai vous exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance pour votre fidèle disponibilité et vos précieux conseils. Votre dévotion pour le travail bien fait, votre gentillesse et vos qualités d'homme scientifique suscitent en vous admiration et respect. Soyez en rassuré que le bien fait n'est jamais perdu. J'espère un jour approcher vos qualités. Grand merci cher maître pour l'encadrement. Que DIEU vous ouvre les portes de sa grâce et exauce vos vœux.

### **A Dr Firmin KABORE**

Toute ma gratitude pour votre attachement à ce travail qui est aussi le vôtre. Merci pour votre disponibilité, pour les critiques, les apports et les conseils. Plein succès dans votre carrière et vos projets.

### **A Dr Dramane KANIA, Mr Moulaye SANOU**

Grand merci pour votre générosité et votre disponibilité. Plein succès dans vos carrières.

### **A mes amis et personnels du laboratoire de l'hôpital de jour :**

Mme TRAORE, Nina, Moulaye, Yacouba, Haiki, Mr DIABATE, Dr ZOUGMORE, Mr OUEDRAOGO. Merci pour votre sympathie !

### **Aux médiatrices et à tout le personnel de l'hôpital de jour**

Grand merci pour l'accueil que vous m'avez réservé et pour tout le service que vous m'avez rendu. Que Dieu vous bénisse et vous comble de ses multiples grâces.

### **A Mr Benjamin BASSONO**

Tu as joué à la fois le rôle de frère et de père pour moi et je t'en serai toujours reconnaissante. Nos idées sont souvent différentes mais tu as toujours été fidèle à tes engagements à mon égard. Je te dois mes études et j'espère que tu trouveras dans ce document, sentiment de satisfaction et de fierté. Sois en rassuré de toute ma reconnaissance et ma gratitude pour tous les sacrifices consentis pour me faire embrasser une vie d'universitaire. Grand merci et que Dieu te bénisse et te protège. Affection fraternel !

### **A la famille KALMOGO Rodrigue et Nathalie au Mali**

Pour vous exprimer toute ma reconnaissance et mon affection. Avec vous j'ai appris que la famille ce n'est pas seulement les liens de sang mais toutes les personnes qui nous aiment et prennent soin de nous. Merci d'avoir pris soin de moi. Merci d'avoir partagé mes peines et mes joies. Merci de m'avoir donné une seconde famille. Que CHRIST vous bénisse et nous garde toujours unis dans son amour !

### **Au père Adrien SAWADOGO et toute la communauté des pères missionnaires d'Afrique d'Hamdalaye au Mali**

Merci mon père ! Vous avez toujours su me prêter votre épaule chaque fois que j'en avais besoin. Grand merci pour l'écoute, les partages, et les conseils. Merci pour vos prières ! Ce document est à votre honneur !

### **Au Dr Hermann BASSONO**

Merci pour tout le soutien. Merci de m'avoir ouvert les portes de ta maison. Puisse la main de Dieu te conduire dans tous tes projets !

### **A tous mes amis du MIEC-Mali et du groupe Saint Esprit**

Merci pour la formation spirituelle. Que le CHRIST vous donne la force de continuer son œuvre !

### **Aux Docteurs Laetitia TCHAWA, Merveille Minonkpo ASSAN, Josué TOGO, Monkam YAMADJEU**

Je suis heureuse et bénie de vous avoir pour ami(e)s. merci pour tous les moments magiques passés ensemble à Bamako. Puisse DIEU nous donner la grâce de consolider ces relations d'amitiés sincères. Succès dans vos carrières !

**A toute la 9ème promotion du numerus clausus : promotion N'GOLO DIARRA**

Le chemin fut long et pénible mais le courage et la persévérance ont porté le fruit du succès. Merci pour les moments partagés ensemble. Restons toujours unis et solidaires et pleins succès dans nos carrières.

**A mes amis, collègues et promotionnaires de la fac et du lycée**

Agnès, Aristide, Cheick, Gisèle, Lamine, Koro, Fabrice, Edmond, Sia, Bintou, Roseline, Silvie, Maximilienne, Ulrich, Judigaël, Grace, Charlène, Anastasie, Anne- Marie, Léa. Merci pour votre amitié et votre soutien.

**A toutes les personnes** qui explicitement n'ont pas été mentionnées sur ces lignes mais restent et resteront gravées dans ma mémoire et mon cœur. Dieu bénisse chacune et chacun.

## **HOMMAGES A NOS HONORABLES MAITRES ET JUGES**

**A notre maître et président du jury,**

**Pr Hamar Alassane TRAORE**

- **Professeur titulaire de Médecine Interne ;**
- **Chevalier de l'Ordre Nationale du Mali ;**
- **Chef de service de Médecine Interne du CHU du point G ;**
- **Coordinateur du DES de médecine interne du CHU du point G ;**
- **Ancien Président de la commission médicale d'établissement du CHU du point G ;**
- **Responsable de l'enseignement de la thérapeutique et de la sémiologie médicale à la FMOS de Bamako.**

Cher maître,

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

Vos nombreuses qualités scientifiques et humaines, votre amabilité, votre disponibilité, votre rigueur dans la démarche scientifique, votre sens élevé de la perfection nous ont beaucoup marqué.

Avec tout le respect et toutes les considérations, nous vous prions de bien vouloir recevoir nos humbles remerciements pour la qualité de l'encadrement et les conseils prodigués tout au long de ce travail.

**A notre maître et juge,**

**Dr Abdoulaye Mamadou TRAORE**

- **Médecin spécialiste en maladies infectieuses et tropicales ;**
- **Maître-assistant à la FMOS de Bamako ;**
- **Titulaire d'un master en santé publique ;**
- **Praticien hospitalier au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du point-G ;**
- **Chercheur au département d'épidémiologie des affections parasitaires.**

Cher maître,

Nous sommes très honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de ce travail.

Votre disponibilité, votre générosité et votre modestie ne nous ont pas laissé indifférent. Nous avons été touchés par l'attention particulière que vous avez attaché à cette thèse.

Veillez accepter cher maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.



**A notre maître et co-directeur de thèse,**

**Dr Almoustapha Issiaka MAIGA**

- **Pharmacien et titulaire d'un PhD en virologie à l'école doctorale complexité du vivant(EdV) de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris 6;**
- **Responsable de l'unité d'épidémiologie moléculaire de résistance du VIH aux ARV du Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la TB (SEREFO);**
- **Chef de service du laboratoire d'analyses biomédicales du CHU Gabriel Touré ;**
- **Membre de plusieurs sociétés savantes internationales sur le VIH dans le monde.**

Cher Maître,

C'est un honneur pour nous de vous avoir comme Co-directeur.

Nous avons été honorés de la confiance que vous nous avez accordée en nous confiant ce travail.

Vos qualités d'homme scientifique,votre simplicité,votre constante disponibilité et votre rigueur pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire.

Permettez-nous en ce jour solennel, de vous adresser nos vifs remerciements et notre profonde reconnaissance.

Que DIEU bénisses vos projets.

**A notre maître et directeur de thèse,**

**Pr Abdoul-Salam OUEDRAOGO**

- **Dr en pharmacie et titulaire d'un PhD en Bactériologie;**
- **Maître de Conférences Agrégé des Universités;**
- **Chef de service de Bactériologie-Virologie de CHU-Souro Sanou ;**
- **Responsable du laboratoire de Virologie de l'Hôpital de jour de Bobo-Dioulasso;**
- **Chef de département des laboratoires de l'infirmierie de garnison de la 2ème Région militaire, Bobo-Dioulasso.**

Cher maître,

C'est un privilège et un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Nous voudrions vraiment vous témoigner ici, toute notre reconnaissance pour nous avoir aidé, guidé et encouragé durant notre séjour dans votre Service.

Grâce à vos compétences professionnelles et vos qualités humaines et scientifiques, ce travail a pu être mené à bien.

Recevez ici cher maître, nos sincères remerciements et toute notre gratitude pour la qualité de l'encadrement et pour tout l'intérêt porté à ce travail.

Que Dieu Tout Puissant, vous accorde santé et vous aide dans votre tâche

## Liste des sigles et abréviations

- ABC: Abacavir
- ADN: Acide DésoxyriboNucleique
- AES : Accident d'Exposition au Sang
- ALAT: Alanine AminoTransferase
- ASAT : Asparate aminotransférerase
- ARV : Antirétroviral
- ARN: Acide RiboNucléique
- Ac : Anticorps
- Ag : Antigène
- Ag HBc : Antigène de la capsid du virus de l'hépatite B
- Ag HBe : Antigène d'enveloppe du virus de l'hépatite B
- Ag HBs : Antigène de surface du virus de l'hépatite B
- AZT : Azido Thymidine
- CDC : Center of Disease Control
- CCR5 : Récepteur à C-C chimiokine de type 5
- CHUSS : Centre Hospitalier Universitaire Souro Sanou
- CMV : Cytomegalovirus
- CRF : Circulating Recombinant Forms
- CV : Charge Virale
- DNase: désoxyribonucléase
- EDTA: Ethylène Diamine Tétra Acétique
- EFV : Efavirenz
- ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay
- FTC : Emtricitabine
- GP : GlycoProtéine
- HDJ : Hôpital de jour
- IgG: Immunoglobulines G
- IgM: Immunoglobulines M
- IMC : indice de masse corporelle
- INTI : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse
- INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

- IP : Inhibiteur de protéase
- Kg : Kilogramme
- kD : kilodalton
- LAV : Lymphadenopathy Associated Virus.
- MST : Maladie Sexuellement Transmissible
- M0 : Mois initial
- M1 : Premier mois
- M6: Sixième mois
- M12 : Douzième mois
- NASBA: Nucleic Acid Sequence Based Amplification
- NVP : Névirapine
- NFS : Numération formule sanguine
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- ONUSIDA : Organisation des Nations Unies de lutte contre le SIDA
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- PM : Poids Moléculaire
- PTME : Prévention de la Transmission Mère Enfant
- INF: Interféron
- PvVIH : Personne Vivant avec le VIH
- % : Pourcentage
- SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise.
- TA : Tension Artérielle
- TCD4 : Cellule de Différenciation T4
- TDF : Ténofovir Disoproxil Fumarate
- $\mu$  : Micron
- UI/ml : Unité internationale par millilitre
- USA : United States of America
- VHC : Virus de l'Hépatite C
- 3TC : Lamivudine

## Liste des figures

Figure 1 : structure du VIH -----	5
Figure 2 : schéma organisationnel du génome du VIH-----	6
Figure 3 : cycle de vie du VIH -----	9
Figure 4 : évolution des différents marqueurs au cours de l'infection à VIH-----	12
Figure 5 : Les différents sites d'action des molécules antirétrovirales actuelles-----	17
Figure 6 : Structure de la particule de Dane-----	21
Figure 7 : organisation du génome du VHB des mammifères-----	22
Figure 8 : cycle de réplication du VHB-----	26
Figure 9 : répartition géographique de l'hépatite B-----	28
Figure 10 : Stratégies thérapeutiques chez les patients co-infectés VIH-VHB-----	39
Figure 11 : appareil Abbott m2000rt pour l'amplification/détection -----	46
Figure 12: Répartition des patients selon la tranche d'âge en année-----	48
Figure 13: Répartition des patients selon le niveau d'instruction-----	49
Figure14: Répartition des patients selon le stade OMS-----	49
Figure15 : Répartition des patients selon le nombre de lymphocytes TCD4+ à M0-----	50
Figure 16: Répartition des patients selon la charge virale VIH-1 à M0-----	51
Figure17: Répartition des patients selon la charge virale VHB à M0-----	52
Figure 18 : Variation du poids des patients sous traitement ARV-----	53
Figure 19: Variation des ALAT sous Traitement ARV-----	54
Figure 20 : Variation des lymphocytes TCD4+sous traitement ARV-----	54
Figure 21 : variation de la charge virale (CV-VIH-1) sous ARV entre M0 et M12-----	55
Figure22: Variation de la charge virale VHB (CV-VHB) sous ARV entre M0 et M12-----	56

## Liste des tableaux

Tableau I : Schémas thérapeutiques de 1ère ligne de l'infection à VIH-1-----	18
Tableau II : Schémas thérapeutiques de 2 <sup>nd</sup> e ligne de l'infection à VIH-1-----	19
Tableau III : interprétation des marqueurs sérologiques au cours de l'infection par le VHB--	32
Tableau IV : Interprétation des résultats obtenus sur la m2000rt-----	47
Tableau V : Répartition des patients selon le statut matrimonial-----	48
Tableau VI: Répartition des patients selon profession-----	49
Tableau VII : Répartition des patients selon l'AgHBe et l'AcHBe-----	52
Tableau VIII : Répartition des patients selon le taux d'ALAT à M0-----	53
Tableau IX: Suppression de l'ADN-VHB selon le statut sérologique de l'AgHBe initial----	56

## SOMMAIRE

1-INTRODUCTION-----	1
2- OBJECTIFS-----	3
3-GENERALITES -----	4
3.1- GENERALITES SUR LE VIH -----	4
3.1.1- Historique du VIH-----	4
3.1.2- Caractéristiques du VIH-----	4
3.1.3- Multiplication du VIH-----	7
3.1.4- Epidémiologie du VIH-----	9
3.1.5- Histoire naturelle de l'infection à VIH-----	11
3.1.6 -Diagnostic biologique de l'infection à VIH-----	12
3.1.7- Suivi biologique de l'infection à VIH-----	15
3.1.8- Traitement de l'infection à VIH-----	15
3. 2- GENERALITES SUR LE VHB -----	20
3.2.1- Historique du VHB-----	20
3.2.2- Caractéristiques du VHB -----	20
3.2.3- Multiplication du VHB -----	24
3.2.4- Epidémiologie de l'infection à VHB -----	26
3.2.5- Infection humaine du VHB -----	28
3.2.6- Diagnostic virologique de l'infection à VHB-----	30
3.2.7- Traitement de l'infection à VHB-----	33
3.3- GENERALITES SUR LA CO-INFECTON VIH/VHB -----	36
3.3.1 - Epidémiologie de la co-infction VIH/VHB -----	36

3.3.2- Interaction VIH et VHB-----	37
3.3.3- Diagnostic virologique du VHB chez les PvVIH -----	37
3.3.4- Traitement de la co-infection VIH/VHB-----	38
3.3.5- Prévention de l'hépatite B chez les PvVIH -----	40
4 - METHODOLOGIE-----	41
5 - RESULTATS-----	48
6 - COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS-----	58
7 - CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS-----	63
8 - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES-----	65
ANNEXES-----	a





## 1 - Introduction

Les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB) posent un problème majeur de santé publique. Sur le plan épidémiologique, ces virus infectent plusieurs millions de personnes dans le monde et les pays en développement sont les plus touchés. En fin 2015, environ 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde dont 70% (25,8 millions) en Afrique subsaharienne. Parmi ces personnes vivant avec le VIH (PvVIH) environ 1,2 million meurent chaque année [1].

Concernant l'infection par le VHB, on estime à environ 2 milliards le nombre de personnes infectées dont 350 à 400 millions de porteurs d'une infection chronique avec des risques élevés de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (80% des carcinomes hépatocellulaires) [2]. Tout comme le VIH, la prévalence du VHB est très élevée en Afrique au sud du Sahara considérée comme une zone d'endémie avec une prévalence supérieure (>8%) [2 ; 3].

Du fait des points communs liés au partage de certains itinéraires de transmission (voie sanguine, sexuelle, ou de la mère à l'enfant), la co-infection par ces deux virus est très fréquente. En effet, 10% des PvVIH souffrent aussi d'une infection chronique d'hépatite B [4]. Dans les pays occidentaux cette transmission de l'hépatite B, essentiellement par voie sexuelle ou sanguine chez les toxicomanes et les homosexuels concerne les adultes. Dans les pays à ressources limitées par contre, la transmission se fait très tôt soit à la naissance ou au cours de la petite enfance. Dans ces pays, la prévalence de la co-infection VIH/VHB demeure particulièrement élevée pouvant atteindre 25% [4]. Au Mali, Traoré en 2014 a rapporté la prévalence de 12,4% de co-infection VIH/VHB [6]. Au Burkina Faso, 12,7% des adultes vivant avec le VIH seraient co-infectés par le VHB [5]

Sur le plan des interactions, si le VHB ne semble pas avoir d'impact direct sur l'histoire naturelle de l'infection à VIH, il est connu que le VIH accélère l'évolution de l'hépatite B vers la chronicité, accroît aussi le risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Chez les porteurs chroniques inactifs, il augmente le risque de réactivation [7]. Il convient toutefois de remarquer que chez les PvVIH sous traitement antirétroviral, des risques plus importants de morbi-mortalité liés à une hépatotoxicité grave étaient élevés en cas de surinfection ou co-infection par le VHB [8,9].

Ces virus présentent aussi des points communs sur le plan virologique notamment en ce qui concerne leur réplication qui passe par une étape de retro-transcriptase. Le virus de l'hépatite B possède en effet une activité de transcriptase inverse homologue aux rétrovirus (VIH).

C'est ainsi que certaines molécules actives sur le domaine de la transcriptase inverse du VIH présentent un effet similaire pour le VHB. C'est pourquoi selon les recommandations de

l'OMS, la prise en charge de la co-infection VIH/VHB doit impliquer deux molécules à la fois actives sur les deux virus à savoir le ténofovir (TDF) et la lamivudine(3TC) ou l'emtricitabine (FTC) [10]. Dans les pays développés, des études réalisées chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB sous traitements comportant ces molécules (TDF 3TC ou FTC) ont montré des résultats satisfaisants avec une charge virale B indétectable chez plus de 90% des patients dès la 48ème semaine de traitement [11-13]. Dans les pays à ressources limitées où le dépistage de l'hépatite B n'est pas encore systématique chez les PvVIH ; très peu de données sont disponibles sur la co-infection VIH/VHB en général et de son traitement en particulier.

Au Burkina Faso, quelques études menées sur le sujet ont porté sur l'épidémiologie de la co-infection en termes de prévalence et de facteurs de risques. Ainsi en 2008, Bado et al.[5] ont rapporté une prévalence de l'hépatite B de 12,7% chez les PVVIH suivi à l'hôpital de jour de Bobo Dioulasso ; Ilboudo et al.[14] en 2010 ont rapporté que sur 115 femmes séropositives pour le VIH, 14 étaient co-infectées par le VHB soit une fréquence de 12,2% avec un taux de transmission verticale de 2,6%. Plus récemment en 2013 dans la même cohorte de l'hôpital de jour la co-infection a été estimée à 15,3% [15]. Toutes ces études suscitées se sont focalisées sur les aspects épidémiologiques de la co-infection VIH/VHB ; la présente étude se propose d'évaluer la réponse immuno-virologique des patients co-infectés par le VIH et le VHB sous traitement à base de TDF+FTC/3TC à l'hôpital de jour de Bobo-Dioulasso.

## **Objectifs de l'étude**

### **2.1- Objectif général**

Evaluer la réponse immuno-virologique chez les patients co-infectés par le VIH/VHB sous traitement à base de la combinaison TDF+FTC/3TC.

### **2.2- Objectifs spécifiques**

1. Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients co-infectés VIH/VHB à l'hôpital de jour de Bobo-Dioulasso.
2. Décrire les marqueurs biologiques du VIH et du VHB avant la mise sous traitement.
3. Décrire l'évolution des marqueurs biologiques du VIH et du VHB au cours du traitement.
4. Déterminer le taux d'échec immunologique et virologique chez ces patients.

### **3- GENERALITES**

#### **3. 1 Généralités sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

##### **3.1.1 Historique du VIH**

La découverte du VIH est liée à une épidémie de pneumocystose. En 1981 plusieurs cas de pneumocystose à *Pneumocystis jiroveci* ont été rapportés chez des homosexuels américains par le "Center for disease control" (CDC). Cette maladie opportuniste associée parfois à un sarcome de kaposi et apparaissant à la suite d'un effondrement des lymphocytes TCD4 est désignée sous le terme de SIDA (syndrome immunodéficience acquise) en 1982. En 1983 l'équipe de Françoise Barré Sinoussi isolèrent le virus pour la première fois en le nommant sous le terme de LAV (Lymphadenopathy associated virus). En 1985 des réactions sérologiques atypiques notées sur des sérums de prostitués permirent en 1986 l'isolement d'un autre virus apparenté au premier mais génétiquement distinct, le LAV-2 [16].

En 1986 une révision de la nomenclature harmonisa les différentes dénominations et définit le VIH ou HIV (Humain immunodeficiency virus) de types 1 et 2 comme agent causal de la maladie.

##### **3.1.2- Caractéristiques du VIH**

###### **3.1.2.1 Classification du VIH**

Virus à ARN, le VIH est un rétrovirus appartenant à la sous famille des Lentivirinae et au genre lentivirus c'est-à-dire virus à développement lent. Le VIH tout comme les rétrovirus présente une transcriptase inverse ou reverse transcriptase permettant la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral. Cet ADN en s'intégrant dans l'ADN cellulaire devient l'ADN proviral qui sera ensuite transcrit et traduit en protéines pour donner les particules virales.

Selon la dernière classification taxonomique, la famille des Rétroviridae est subdivisée en sept genres [18] :

- Les Alpharetrovirus (Rétrovirus type C aviaires)
- Les Betaretrovirus (Rétrovirus type B des mammifères)
- Les Gammaretrovirus (Rétrovirus type C des mammifères)
- Les Deltaretrovirus (BLV-HTLV)
- Les Epsilonretrovirus (Rétrovirus type D)
- Les Lentivirus (VIH, SIV)
- Les Spumavirus.

Dans notre travail, nous nous intéressons seulement au genre lentivirus, groupe auquel appartient le VIH objet de notre étude.

Il existe deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2.

### 3.1.2.2- Morphologie et structure du VIH [16-18]

Tout comme les autres lentivirus, le VIH est un virus enveloppé de forme cylindrique et mesurant en moyenne 145 nanomètres de diamètre. Le virus est constitué de :

#### 3.1.2.2.1- Enveloppe

Elle est composée de deux parties : l'enveloppe externe (gp 120) et l'enveloppe transmembranaire (gp 41). Ces deux composés sont des glycoprotéines qui jouent un rôle majeur dans la pénétration du virus dans une cellule.

#### 3.1.2.2.2- La membrane

D'origine cellulaire, et acquise par le virus lors de sa sortie d'une cellule (exocytose), dans laquelle sont ancrées les glycoprotéines d'enveloppe (gp 120, gp 41).

#### 3.1.2.2.3- La matrice

L'intérieur de la particule virale est tapissé de molécules correspondant aux protéines de la matrice (p17) et contient également la protéase virale.

#### 3.1.2.2.4- La capsid et son contenu

Elle se présente sous forme de trapèze au centre de la particule virale, et est constituée de protéine (p24). Elle contient également les protéines de la nucléocapside (p7), les enzymes virales (la transcriptase inverse, l'intégrase, la protéase) et le matériel génétique du virus constitué de deux molécules d'ARN identiques.

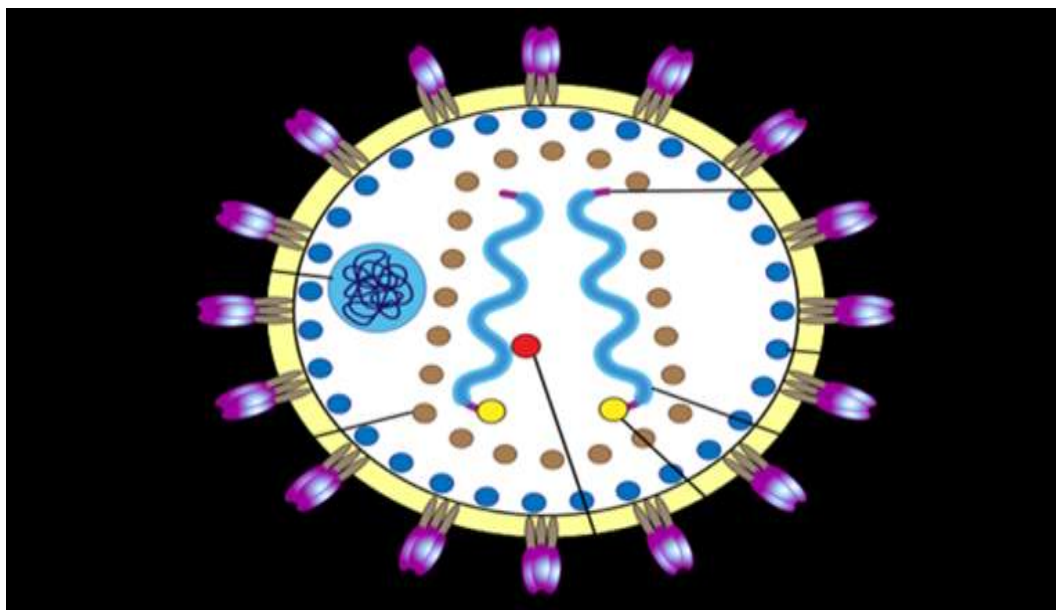


Figure 1 : structure du VIH [19]

### 3.1.2.3- Organisation du génome

Le génome du VIH comporte trois principaux gènes : Gag, Pol, et Env qui sont caractéristiques des rétrovirus :

- **gène Gag** : code pour les protéines de la nucléocapside. Ce groupe d'antigène est constitué des protéines p17, p24, p9, p7.

La protéine p17 forme la couche externe du core et p24 la couche interne.

La protéine p7 est directement liée à l'ARN.

-**gène Pol** : code pour les enzymes nécessaires à la réplication virale qui sont :

La transcriptase inverse p64/51 ; p64 possède également une activité de RNase.

La protéase p10 qui assure le clivage des précurseurs des protéines codées par le gène Gag.

L'intégrase p32.

- **gène Env** : code pour les protéines de surface du virion. Une protéine transmembranaire la gp41 qui assure la fusion du virus à la cellule hôte. Elle est associée à une seconde protéine de surface, la gp120 responsable de la reconnaissance et de la fixation du virus aux récepteurs CD4 des cellules CD4+.

Une même séquence de taille variable *long terminal repeat* (LTR) est présente à chaque extrémité de l'ADN proviral qui est intégré dans l'ADN cellulaire.

Il existe deux régions particulières, situées entre les gènes pol et env, et la suite du gène env, qui contiennent au moins six gènes viraux supplémentaires : tat, rev, vif, vpr, vpu ou vpx et nef (Figure 2). Le gène vpu est présent dans le VIH-1 et le vpx dans le VIH-2. Ces gènes supplémentaires sont pour la plupart, impliqués dans des phénomènes de régulation de l'expression des protéines virales et par là, de la multiplication du virus. [16, 18, 19].

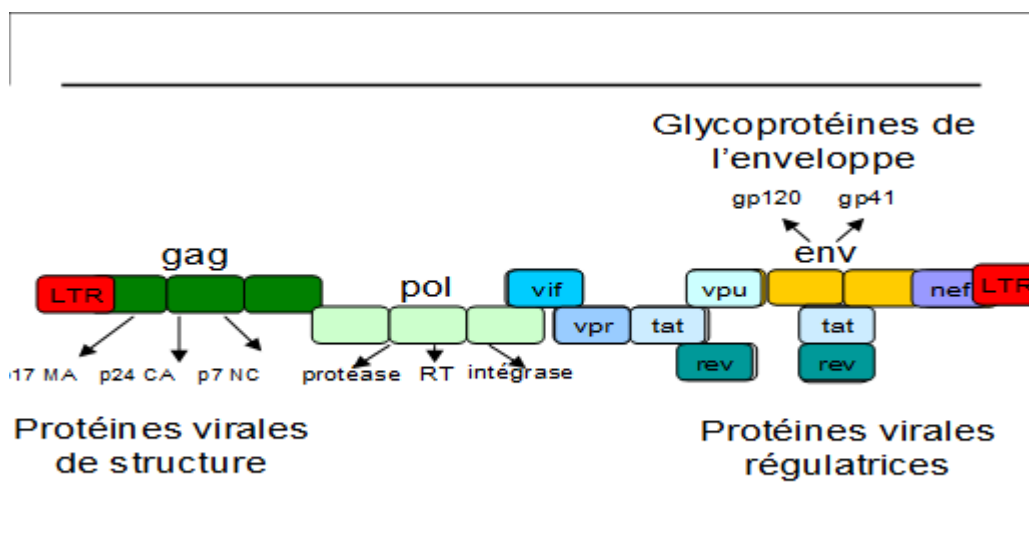


Figure 2 : schéma organisationnel du génome du VIH.

### 3.1.2.4-Variabilité génétique du VIH [18-20]

Dès 1986, on connaissait l'existence de deux types de virus, le VIH-1 type le plus répandu dans le monde, et le VIH-2 à localisation restreinte, essentiellement en Afrique de l'ouest. L'homologie globale entre VIH-1 et VIH-2 est de l'ordre de 50%, assez forte au niveau des protéines internes et plus faible au niveau des glycoprotéines d'enveloppe (39%) [23].

Sur la base des distances génétiques entre les VIH-1 retrouvés chez les patients, une classification des VIH-1 en quatre groupes distincts, appelés M, N, O et P a été établie :

- Le groupe M (majoritaire) regroupe, jusqu'à présent, 9 sous-types VIH-1 (A-D, F-H, J et K).
- Le groupe O (ou Outlier) qui a été identifié au Cameroun et au Gabon, et est beaucoup plus rare.
- Le groupe N (non M, non O), également identifiés au Cameroun en 1995 est aussi rare.
- Le groupe P a récemment été identifié au Cameroun en 2009.

Des phénomènes de recombinaison génétique chez des sujets co-infectés par des sous types VIH-1 distincts sont également à l'origine de nouveaux virus recombinants ou *circulating recombinants forms* (CRF). Actuellement on compte 79 CRF du VIH-1. HIV-1CRF02-AG est la forme recombinante la plus prédominante en Afrique de l'ouest.

Le VIH-2 est actuellement composé de huit groupes (A, B, C, D, E, F, G et H).

Un nouveau variant VIH-2 a été décrit récemment en Côte d'ivoire en 2012 et pourrait être le neuvième groupe du VIH-2. On note aussi des souches recombinantes dans le VIH-2 ; le CRF01 AB provenant du VIH2-A et du VIH2-B a été découvert en 2010.

Cette **grande** diversité génétique du VIH réside dans sa capacité exponentielle de réplication. La transcriptase inverse impliquée dans cette réplication, a la particularité de commettre facilement des erreurs. Le taux d'erreur de transcription est 1/10000 bases, ce qui est considérable et explique la très grande variabilité génétique retrouvée aussi bien au sein d'un même individu qu'entre deux individus différents.

### 3.1.3- Multiplication du Virus

L'objectif de la réplication virale est d'assurer la production de nouveaux virus par l'introduction du génome viral dans la cellule cible.

#### 3.1.3.1- Cellules cible du VIH

Les cellules sensibles de l'infection à VIH sont principalement celles présentant un récepteur CD4 et/ou un des corécepteurs CCR5 ou CXCR4 à leur surface membranaire. Ces cellules regroupent essentiellement la sous population des lymphocytes TCD4+ auxiliaires mais aussi les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de langerhans et les cellules micro-gliales permettant au virus d'atteindre le système nerveux central. Ces cellules présentatrices



d'antigènes jouent un rôle important dans la pénétration et la dissémination du virus dans l'organisme et constituent un réservoir de celui-ci. Dans les cellules folliculaires dendritiques le virus est simplement enfermé et ne se réplique pas. [18]

### **3.1.3.2- La réplication du virus. [16, 18, 19]**

Elle se fait en plusieurs étapes conduisant à la production de nouveaux virus :

#### **3.1.3.2.1- Fixation et attachement**

La glycoprotéine gp120 à la surface de l'enveloppe virale reconnaît les récepteurs CD4 de la cellule cible en s'y fixant. L'union entre la protéine gp120 et le récepteur CD4 nécessite la présence de corécepteurs indispensables à la pénétration du virus dans la cellule. Ces corécepteurs sont le CXCR4 pour les lymphocytes et le CCR5 pour les macrophages.

#### **3.1.3.2.2- Fusion**

L'union entre la protéine gp120 et le corécepteur entraîne la libération de la protéine gp41 qui se fixe sur la membrane cytoplasmique. La gp41 attire l'enveloppe virale vers la membrane cytoplasmique provoquant ainsi la fusion des deux membranes et la libération de la capsidie dans le cytoplasme cellulaire.

Cette étape est la cible des inhibiteurs de fusion.

#### **3.1.3.2.3- Transcription**

Dans la cellule hôte l'ARN viral est retro-transcrit en ADN proviral simple brin dans le cytoplasme par une enzyme spécifique, la « transcriptase inverse ». Grâce à son activité de RNase la transcriptase inverse dégrade l'ARN viral puis copie l'ADN proviral simple brin en ADN proviral double brin qui passe dans le noyau.

Les médicaments dits inhibiteurs de la transcriptase inverse interviennent à cette étape.

#### **3.1.3.2.4- Intégration**

La protéine p32 grâce à son activité d'intégrase virale, clive l'ADN cellulaire et y intègre l'ADN proviral. Une fois l'intégration faite l'ADN est transcrit en ARNm et génomique par l'ARN polymérase de la cellule.

#### **3.1.3.2.5- Traduction**

Les ARNm viraux issus de la transcription de l'ADN proviral par l'ARN polymérase de la cellule sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont ensuite clivés par la protéase pour donner les différentes protéines du virus.

#### **3.1.3.2.6- Assemblage**

Les polypeptides formés sont clivés par la protéase pour donner des protéines virales internes. Ces protéines virales et l'ARN viral s'associe pour former de nouvelles particules virales. Les protéines membranaires s'intègrent dans la membrane des lymphocytes.

### 3.1.3.2.7- Bourgeoisement

Des structures globulaires sortent de la cellule infectée en emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte.

### 3.1.3.2.8- Maturation et libération

Les particules issues du bourgeoisement subissent la maturation par la formation de la capsid e et du noyau. La maturation rend les virions infectieux. Ces virions sont ensuite libérés dans le milieu intérieur, prêt à infecter de nouvelles cellules.

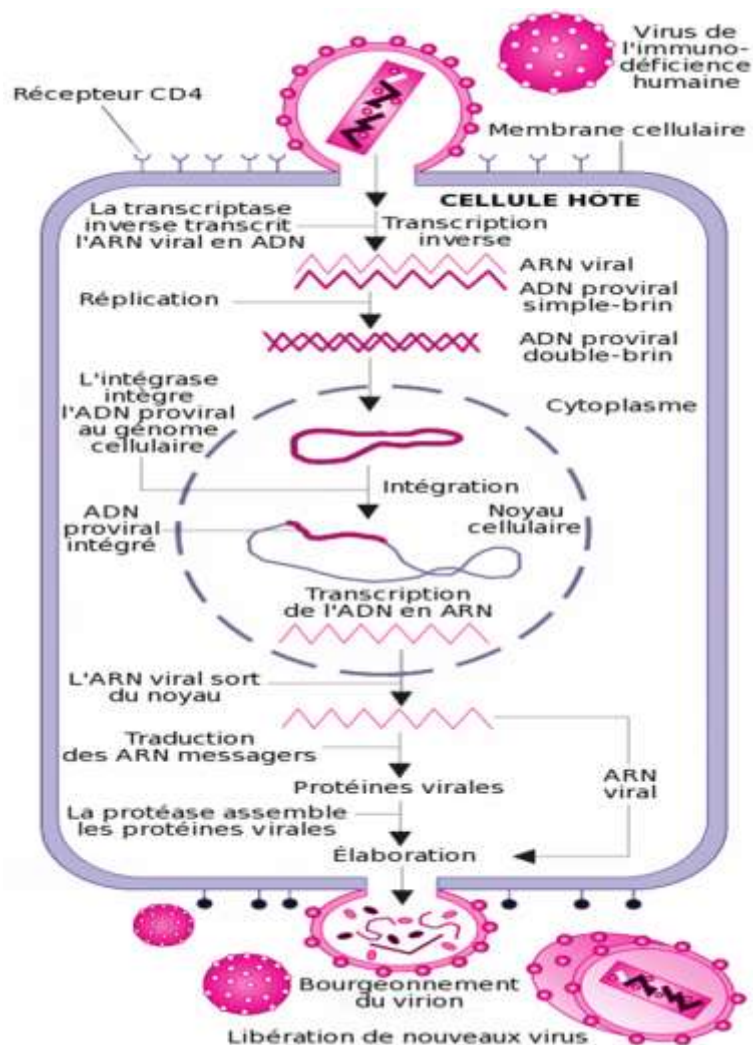


Figure 3 : cycle de vie du VIH [19]

### 3.1.4- Epidémiologie

#### 3.1.4.1- Modes de transmission

Le VIH est présent dans la plupart des liquides biologiques humains (le sang, le plasma, les urines, les sécrétions vaginales, le sperme, le liquide céphalorachidien (LCR), la salive, les larmes) à des concentrations différentes. La transmission du virus dépend du facteur déterminant du risque infectieux qui est la charge virale du produit contaminant et nécessite

une porte d'entrée. Ainsi, il existe trois principaux modes de transmissions : la transmission par voie sexuelle, la transmission par la voie sanguine, la transmission de la mère à enfant ou transmission verticale.

#### **3.1.4.1.1- La transmission par voie sexuelle**

La transmission par voie sexuelle du VIH est le mode de contamination le plus fréquent, environ 80% à l'échelle mondiale [18]. La transmission se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccale, génitale et rectale lorsqu'elles sont en contact avec les sécrétions sexuelles contaminées. Dans le sperme le virus est présent sous forme de particules libre dans le liquide séminal et d'ADN proviral intégré dans les cellules infectées. La primo-infection et le stade sida sont les périodes où l'infectiosité est la plus élevée du fait de l'importance de la charge virale.

Les rapports anaux réceptifs, les lésions vaginales, les saignements sont des facteurs locaux qui augmentent le risque de transmission du virus. De plus, les muqueuses anale et vaginale présentent une perméabilité vis-à-vis du VIH permettant au virus d'entrer dans l'organisme.

#### **3.1.4.1.2- La transmission par le sang et ses dérivés**

Ce mode de transmission touche essentiellement trois groupes : les toxicomanes utilisateurs de drogues par voie intra-veineuse ; le risque de transmission de cette cible est lié aux échanges de seringues souillées, les hémophiles et transfusés. Le risque de contamination lié à la transfusion est considérablement réduit eu égard au dépistage obligatoire des anticorps anti-VIH des dons de sang mis en place depuis 1985 [16,18]. Plus rarement les professionnels de santé notamment le personnel soignant et de laboratoire peuvent être victime d'accident d'exposition (piqûre d'aiguille, blessure, jaillissement de sécrétion sur les muqueuses) au sang ou autre liquide biologique contaminé.

#### **3.1.4.1.3- La transmission mère-enfant ou transmission verticale**

La transmission du VIH de la mère à l'enfant peut survenir pendant la grossesse (transmission in utero 1/3 des cas), à l'accouchement (2/3 des cas) ou pendant l'allaitement.

En l'absence de tout traitement prophylactique, le taux de transmission est estimé entre 20 à 25% en Europe et 30 à 40% en Afrique [17,18]. Le risque de transmission dépend du stade d'évolution de la maladie de la mère. Le stade sida, un taux de CD4<200, ou une CV plasmatique élevée sont des facteurs favorisant la transmission. Ce risque est estimé à 50% si le taux de CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> et inférieur à 10% si le taux de CD4 est supérieur à

500/mm<sup>3</sup>[21]. En 2014, 89% des 2,6 millions d'enfants infectés par le VIH vivaient en Afrique et 88% étaient nouvellement infectés [1,17].

### **3.1.4.2- Prévalence de l'infection à VIH**

Selon le rapport de l'ONUSida en fin 2015, 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde. 2,1 millions de personnes ont été nouvellement infectées et 1,2 million sont décédées des suites du VIH/sida. L'Afrique subsaharienne qui représente 10% de la population mondiale reste la plus touchée par la pandémie. Des 36,9 millions de personnes infectées 70% soit 25,8 millions vivent en Afrique subsaharienne avec 1,4 millions de nouvelles infections et 790 000 décès par an [1,17].

Le Burkina Faso a enregistré son premier cas de VIH en 1986. A ces débuts de l'épidémie on estimait à 7% la prévalence du VIH au Burkina Faso. Entre 1986 à nos jours les luttes anti-VIH ont contribué à une réduction considérable de cette prévalence. Elle est passée de 1,2 % en 2010 à 0,90% selon l'ONUSida en 2014. En fin 2015 en moyenne 95000 personnes vivaient avec le VIH dont 88000 adultes et 7700 enfants. Le nombre de décès par an est estimé en moyenne à 3600 personnes [1].

### **3.1.5- Histoire naturelle de l'infection à VIH [16,17]**

Une fois entré dans l'organisme l'infection évolue en trois phases cliniques successives :

#### **3.1.5.1- La primo-infection**

C'est la phase précoce de l'infection pouvant aller de 3 à 8 semaines après le premier contact du virus avec l'organisme. Le virus se réplique activement dans l'organisme. On estime la production du virus entre 1 à 10 milliards par jour entraînant une destruction d'environ 5 milliards de lymphocytes TCD4+. La charge virale est très élevée à cette phase et les lymphocytes CD4 chutent de façon vertigineuse.

Le système immunitaire de l'organisme réagit en produisant des anticorps pour combattre l'infection mais d'activité pauvre vis-à-vis du virus. Ces anticorps sont la preuve de l'infection à VIH et n'ont qu'un intérêt diagnostique et sont détectés par les tests sérologiques. La primo-infection peut passer inaperçue ou s'accompagner chez 50 à 70% des personnes infectées par de nombreux symptômes type grippaux transitoire (fièvre, pharyngite, polyadénopathie, méningite). La fin de la primo-infection est marquée par une diminution rapide de la charge virale circulante et une remontée des lymphocytes TCD4+.

#### **3.1.5.2- La phase asymptomatique ou chronique**

Une période de latence clinique de plusieurs années suit la phase de la primo-infection. Elle dure en moyenne 5 à 10 ans en l'absence de tout acte thérapeutique. Les personnes infectées

ne présentent aucun symptôme ou de simples adénopathies. Les personnes dont le système immunitaire reste à peu près intact après 10 ans représentent environ 10% des personnes atteintes par le VIH [18]. La latence clinique observée à cette phase n'est pas synonyme de latence virologique. En effet la faiblesse de la charge virale à cette phase résulte d'une compensation entre production et élimination virale. La phase de séropositivité sans symptôme clinique correspond à la période durant laquelle les effets toxiques du virus semblent apparemment être contrôlés par l'organisme, notamment par le système immunitaire. La plupart des réponses immunes humorales et cellulaires mise en place pendant ou après la primo-infection se maintiennent durant toute la phase chronique.

### 3.1.5.3- La phase sida

Elle apparaît en moyenne au bout de 10 ans en absence de traitement. Elle est marquée par l'apparition de symptômes type lymphadénopathie persistante associée à de nombreuses infections opportunistes catégorie C selon la classification CDC de la maladie ou 3,4 selon OMS. A cette phase la réplication virale est intense conduisant à une hausse de la virémie qui provoque un effondrement des lymphocytes TCD4 (taux de lymphocytes <200/mm<sup>3</sup>). Elle dure en moyenne deux à trois ans et conduit au décès en l'absence de traitement.

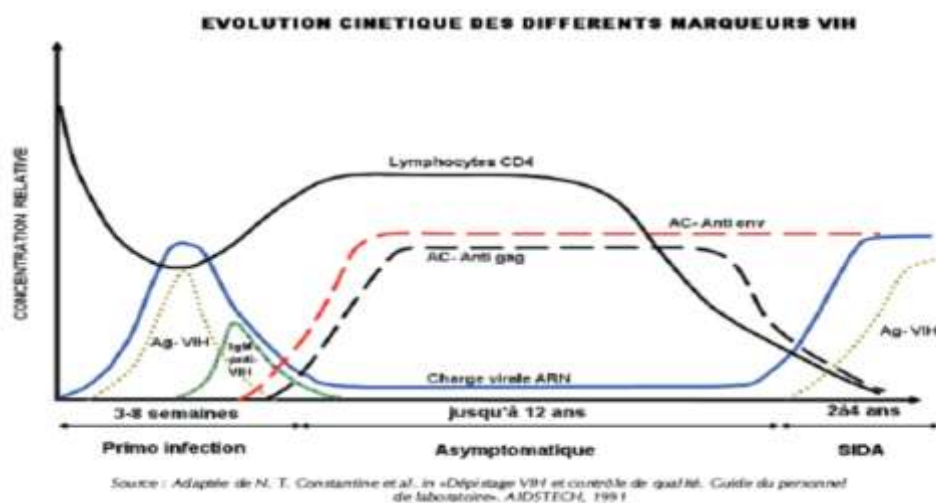


Figure 4 : évolution des différents marqueurs au cours de l'infection à VIH

### 3.1.6- Diagnostic biologique

Les méthodes les plus couramment utilisées sont indirectes basées sur la détection des anticorps produits par l'organisme. Une exception cependant, concerne les enfants nés d'une mère séropositive : en effet, ils sont tous porteurs des anticorps de la mère, lesquels vont progressivement disparaître, chez ceux qui n'ont pas été contaminés par le virus, et qui deviennent définitivement séronégatifs vers le quatorzième mois de la vie. Cependant,

certain d'entre eux resteront séropositifs, car ils sont infectés par le virus et vont fabriquer leurs propres anticorps. Des techniques de détection dites "directes" du virus sont utilisées, notamment chez ces enfants, pour un diagnostic plus précoce.

### **3.1.6.1- Diagnostic direct ou diagnostic virologique**

Le diagnostic direct est basé sur la mise en évidence du virus lui-même ou de ses composants à travers la recherche de l'antigénémie p24, l'isolement du virus par culture cellulaire ou la détection d'ARN virale par la PCR (polymerase chain reaction).

#### **3.1.6.1.1- Détection de la protéine p24**

La protéine p24 est détectable dans le sérum dès la phase précoce de l'infection en cas de suspicion de primo-infection chez l'adulte. L'antigène est présent à la phase précoce puis disparaît pour réapparaître en fin de maladie quand la majeure partie des anticorps a disparu. L'antigène p24 est détectable lorsque la charge virale plasmatique est à  $10^4$  copies/ml. Les tests d'ELISA commercialisés détectent essentiellement la protéine p24 du VIH-1. La positivité de la réaction est confirmée par la neutralisation avec un antiserum spécifique afin d'exclure les faux positifs. [18]

#### **3.1.6.1.2- L'isolement du virus par culture cellulaire**

L'isolement du virus se fait à partir de cellules mononuclées sanguines ou de plasma du sujet infecté par l'intermédiaire des lymphocytes d'un sujet sain comme support de multiplication virale. La réplication virale est révélée par la production de protéine p24 dans le milieu de culture. Cette technique est très coûteuse et réservée aux laboratoires spécialisés. L'amélioration des techniques de culture bien standardisées depuis 1988 permet de détecter le virus chez 80 à 100% des adultes séropositifs quel que soit le stade de la maladie [18, 22].

#### **3.1.6.1.3- Détection des acides nucléiques [16]**

La PCR ou test d'amplification génomique permet la recherche de l'ADN proviral intégré dans le génome cellulaire ce après une étape de retro-transcription de l'ARN génomique présent dans la particule virale. Cette technique est très intéressante chez le nouveau-né puisqu'elle permet une affirmation de l'infection dès les 6 semaines de vie.

### **3.1.6.2- Diagnostic indirect ou diagnostic sérologique [18]**

Il est basé sur la détection des anticorps produits par l'organisme. La stratégie consiste en un ou plusieurs tests initiaux (parfois appelés tests de dépistage) sur un échantillon de sérum (également test de confirmation). Avant la mise en œuvre, les tests comme les stratégies de

développement doivent être évalués en situation réelle et dans les régions où ils seront utilisés. Il est important de prendre en compte les informations cliniques et épidémiologiques présentes, lorsque l'on notifie les résultats des examens de laboratoire.

Si le test est négatif, la personne est dite séronégative ; les faux négatifs sont dus au fait que l'examen est fait trop tôt après la contamination ; en effet les anticorps apparaissent un à trois mois après la contamination.

Si le test est positif, il est indispensable de le confirmer par une autre technique qui détecte plus finement les anticorps dirigés contre les différentes protéines constitutives du virus.

#### **3.1.6.2.1- Tests initiaux ou de dépistage**

On utilise surtout les techniques immuno enzymatiques (ELISA) et la technique d'agglutination. Les coffrets de réactifs VIH actuellement commercialisés sont hautement sensibles et spécifiques et permettent la détection d'anticorps anti VIH dans l'échantillon de sang analysé. L'échantillon doit être répétitivement réactif avant d'être jugé positif à ce premier niveau d'investigation.

Il est nécessaire de faire une confirmation sur un deuxième prélèvement avant d'affirmer la séropositivité.

#### **3.1.6.2.2- Tests supplémentaires de confirmation**

Le Western Blot (W B) est la technique de référence. Les protéines dénaturées de l'HIV-1 ou de l'HIV-2 sont séparées par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire, puis transférées sur une bandelette de nitrocellulose. La présence des anticorps dirigés contre l'une ou plusieurs de ces protéines est révélée par une réaction immuno-enzymatique, sous forme de bande colorée.

D'autres techniques notamment l'immuno fluorescence indirecte, l'immuno-analyse en ligne (LIA), la radio immuno précipitation (RIPA) sont également utilisées comme tests de confirmation.

Un test supplémentaire conventionnel est nécessaire seulement en l'absence de concordance dans le résultat des tests initiaux et des tests supplémentaires alternatifs, ou en cas de réaction équivoque à l'un ou l'autre des tests.

S'il n'y a pas de possibilité d'effectuer un test supplémentaire conventionnel, il faut faire un second prélèvement sanguin et l'analyse deux semaines après le premier. Le second échantillon doit être adressé à un laboratoire de référence si le résultat demeure indéterminé.

Aux stades précoces de la séroconversion, les résultats obtenus par le W B peuvent être indéterminés. Tester à nouveau le même échantillon, si le schéma se répète, le sujet doit être

testé périodiquement aux moins tous les 3 ou/et à six mois. Une personne dont les résultats au test continuent d'être systématiquement indéterminés pendant six mois en l'absence de facteur de risques épidémiologiques ou de signes cliniques, peut être considérée comme négative pour les anticorps anti VIH.

### **3.1.7- Suivi biologique**

#### **3.1.7.1- Evaluation de l'atteinte du système immunitaire**

Parmi les tests évaluant le système immunitaire, seul le typage des sous populations lymphocytaires CD4 et CD8 est actuellement recommandé et utilisé en pratique courante.

La déplétion des lymphocytes TCD4+ (à l'origine des déficits immunitaires) est essentiellement liée à la réplication virale avec destruction directe des cellules infectées et la réponse immunitaire. Les chiffres normaux de lymphocytes se situent entre 500-1500/mm<sup>3</sup> selon la méthode utilisée pour le laboratoire.

Dans l'évolution naturelle de l'infection à VIH, le taux absolu de lymphocytes T CD4+ baisse progressivement et dans l'ensemble, il existe une diminution du rapport CD4/CD8. [23]

#### **3.1.7.2- Evaluation du taux de réplication virale : la charge virale**

La charge virale plasmatique reflète essentiellement la réplication dans le tissu lymphoïde et la libération des virons dans le sang circulant. Le terme « charge virale » de VIH est utilisé pour la quantification de l'ARN plasmatique du virus. Elle peut dans certains cas permettre de prédire la progression de la maladie et de décider de la mise en route d'un traitement antirétroviral en association avec le taux de lymphocytes T CD4+. Le résultat de la charge virale obtenu est rendu en termes de copies/mL ou en log<sub>10</sub> correspondant à des molécules d'ARN VIH. La variabilité de la charge virale est moins importante que celle des CD4+ (coefficient de variation de 8%). En général, les variations de charges virales liées aux erreurs de mesure ou aux variations biologiques peuvent être égales à 0,3 log<sub>10</sub> copies/mL ; les variations de plus de 0,5 log<sub>10</sub> copies/mL sont considérées significatives [24].

### **3.1.8- Traitement de l'infection à VIH**

Le traitement de l'infection VIH a pour objectif la réduction maximale de la réplication, garant principal de la durabilité de l'effet antirétroviral, de la restauration des fonctions immunitaires et de l'absence de la résistance du virus en présence de médicaments antiviraux. Tout arrêt thérapeutique conduit à la reprise de la réplication virale.

#### **3.1.8.1- Les antirétroviraux (ARV) [16, 17, 25, 26]**

Actuellement les ARV sont regroupés en 5 classes thérapeutiques :



- Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI),
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la Transcriptase inverse (INNTI),
- Les inhibiteurs de protéase (IP),
- Les inhibiteurs de l'intégrase,
- Les inhibiteurs du Co-récepteur CCR5.

#### **3.1.8.1.1- Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI).**

Les INTI sont des analogues des nucléosides naturels mais diffèrent cependant de ceux-ci par l'absence du groupement hydroxyle en position 3' du désoxyribose. Ce sont des pro-drogues dont l'activité nécessite une phosphorylation intracellulaire. Les analogues nucléosidiques triphosphorylés agissent par inhibition compétitive avec le nucléoside naturel endogène au site de fixation de la transcriptase inverse. Ces analogues en s'intégrant à l'ADN proviral entraînent un blocage de l'élongation par l'absence du groupement hydroxyle conduisant à la formation d'ADN incomplet ou non fonctionnel.

Le ténofovir actuellement disponible en ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et en ténofovir alafénamide fumarate (TAF), est un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse. A la différence des analogues nucléosides ces molécules ne nécessitent qu'une double phosphorylation pour être actives. Les INTI sont actifs sur le VIH1 et le VIH2.

#### **3.1.8.1.2- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

Ce sont des inhibiteurs non compétitifs du nucléoside ne nécessitant pas une transformation préalable. Ils agissent sans interférer directement avec les substrats de l'enzyme. Les INNTI sont des molécules très actives uniquement sur le VIH-1 mais sans effet sur le VIH-2.

#### **3.1.8.1.3- Les inhibiteurs de protéase (IP)**

Les IP agissent sur la protéase indispensable à l'assemblage et la maturation des protéines virales. Ils agissent sur la dernière phase du cycle de réplication en empêchant la maturation des précurseurs de protéines ; ce qui aboutit à la libération de virus immatures et donc incapables d'infester d'autres cellules. Ils sont actifs sur la protéase du VIH-1 et du VIH-2.

Atazanavir, Tipranavir et Darunavir sont les anti-protéases actuellement disponibles.

#### **3.1.8.1.4- Les inhibiteurs d'intégrase**

L'intégrase est une enzyme clé de la réplication du VIH qui catalyse l'intégration de l'ADN néo-synthétisé dans celui de la cellule hôte. Ainsi les inhibiteurs de l'intégrase ont pour but

de bloquer l'action de celle-ci afin d'empêcher le génome viral de se lier à celui de la cellule hôte. Les inhibiteurs d'intégrase sont efficaces sur le VIH-2.

La Raltegravir, l'Elvitegravir et le Dolutegravir sont les inhibiteurs d'intégrase actuellement disponibles.

### 3.1.8.1.5- Les inhibiteurs des corécepteurs CCR5

Les protéines CCR5 sont co-récepteurs indispensables à l'entrée du VIH dans les cellules cibles, en plus du récepteur CD4 également nécessaire à la liaison puis à la pénétration du virus. Les antagonistes du CCR5 sont des médicaments qui empêchent la pénétration du virus à l'intérieur des cellules CD4. Ils agissent en se fixant de manière sélective à la partie transmembranaire du corécepteur CCR5. Le premier inhibiteur de fusion à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'enfuvirtide, qui se fixe sur la glycoprotéine d'enveloppe gp41. Le second inhibiteur est le maraviroc, qui perturbe le co-récepteur CCR5 des macrophages qui sont des cibles du VIH. Ces antagonistes du CCR5 sont actifs sur le VIH-1.

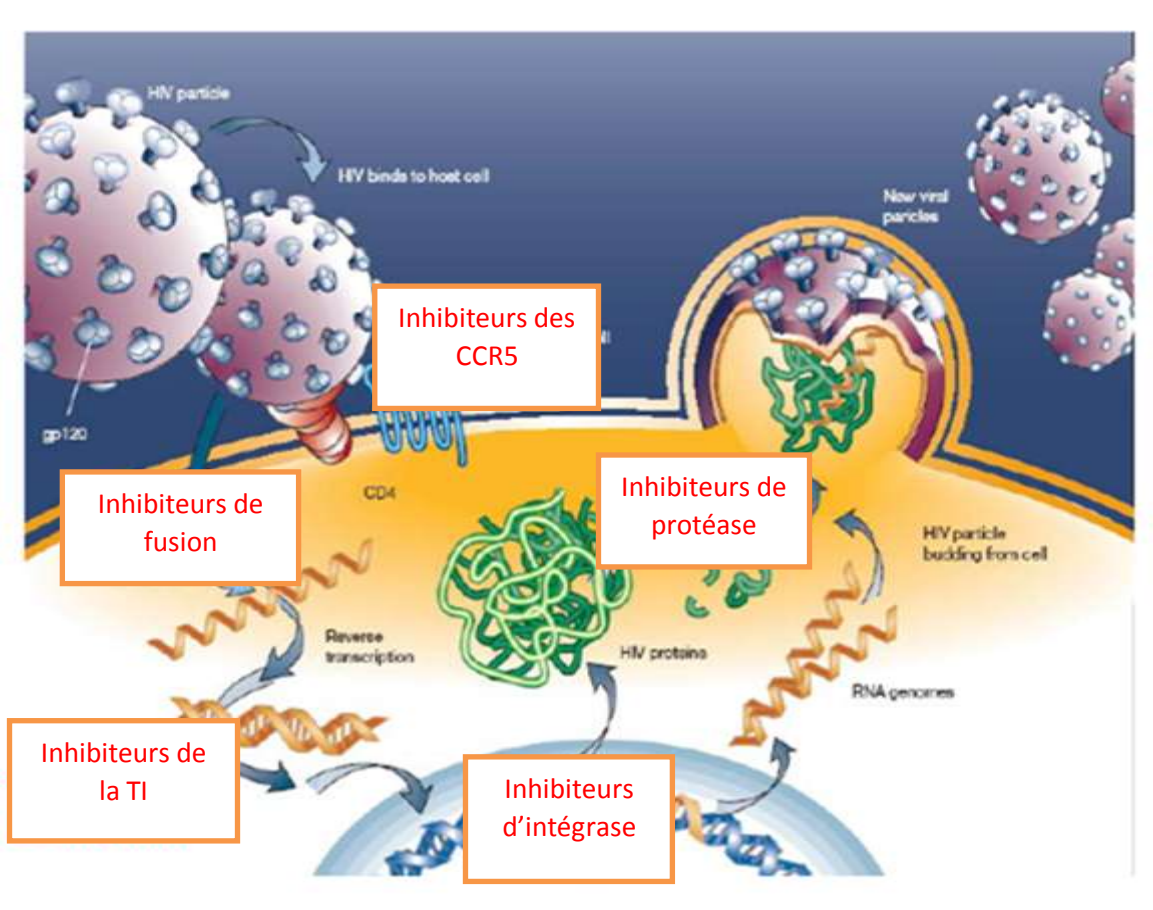


Figure 5 : Schéma initial du cycle de réplication du VIH. Marqués en rouge les différents sites d'action des molécules antirétrovirales actuelles.

### 3.1.8.2- Indication du traitement antirétroviral

Les nouvelles résolutions adoptées par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2015 exigent de mettre sous traitement toutes les personnes vivant avec le VIH quel que soit le taux de CD4 [17].

### 3.1.8.3- Stratégies thérapeutiques

Les stratégies actuelles de traitement de l'infection à VIH sont des associations d'antirétroviraux communément appelées "trithérapie". Ces associations de molécules hautement actives permettent d'obtenir une plus grande synergie des ARV et de prévenir l'apparition de virus mutants résistants. Les principaux schémas utilisés en 1ère ligne sont :

2 INTI + 1 INNTI

2 INTI + 1 anti-protéase (IP) associée au ritonavir.

3 INTI.

Les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS pour les pays à ressources limitées en application au Burkina Faso sont les suivants :

- Première ligne : 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur non nucléosidique (2INTI + 1INNTI).

- Deuxième ligne : 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 antiprotéase associée au ritonavir (2INTI + 1IP).

Les nouvelles stratégies thérapeutiques de première ligne recommandent, au sein des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), l'abandon de la stavudine(D4T), avec prescription préférentielle de l'AZT ou du ténofovir ou de l'abacavir. La combinaison thérapeutique de première ligne préférentielle pour l'OMS est l'association ténofovir et lamivudine ou emtricitabine associée à l'efavirenz (tableau1)

**Tableau1** : Schémas thérapeutiques de 1ère ligne de l'infection à VIH-1 (OMS)

Combinaisons d'INTI	Choix d'INNTI
Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC)	Névirapine (NVP)
ou	ou
Tenofovir( TDF/TAF) + Lamivudine (3TC)/ Emtricitabine (FTC)	Efavirenz (EFV)

Le traitement de deuxième ligne est initié en cas d'échec thérapeutique de la première ligne. Les recommandations actualisées de l'OMS en février 2011 proposent comme inhibiteurs de protéase (IP) de 2e ligne l'atazanavir et le lopinavir boosté par le ritonavir avec comme option préférentielle l'atazanavir (tableau 2). La combinaison fixe lopinavir/ritonavir en comprimés secs reste la plus utilisée en 2e ligne avec près de 90 % des prescriptions [17].

**Tableau 2** : Schémas thérapeutiques de seconde ligne de l'infection à VIH-1

Combinaisons d'INTI	Choix d'INNTI
Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) ou Tenofovir(TDF/TAF) + Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC)	Lopinavir/ritonavir ou Atazanavir/ritonavir

En cas d'échec de deuxième ligne un traitement de troisième ligne peut être envisagé. Selon l'OMS, les patients en échec de seconde ligne devraient bénéficier d'un traitement de 3e ligne à base de darunavir/r associé au raltégravir et/ou de l'étravirine. L'initiation au traitement doit être précédée par des tests génotypiques de résistance [17].

#### **3.1.8.4- Echec thérapeutique [17, 18, 28]**

L'échec thérapeutique est un insuccès du traitement ARV.

##### **3.1.8.4.1-L'échec immunologique**

L'échec immunologique se définit comme :

- Le retour du nombre de CD4 à leur niveau de départ ou moins, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.
- La Baisse de plus de 50% du nombre de CD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.
- La persistance des CD4 < 100 cellules / mm<sup>3</sup> après 12 mois de traitement ARV,

L'échec immunologique est fréquent chez les patients à un stade très avancé de la maladie, CD4<50.

##### **3.1.8.4.2 L'échec virologique**

L'échec virologique est défini comme l'incapacité à obtenir une charge virale indétectable (cv<400 copies à la 24e semaine ou 40- 50 copies à la 48e semaine).

En pratique, un échec virologique n'est certain que lorsque la charge virale est > 5000 copies. Une charge virale supérieure à 1000 copies doit faire suspecter un échec au traitement. Ce

seuil limite le risque d'apparition de résistances, de blips et laisse une possibilité de faire du génotypage qui n'est pas possible avec des seuils trop bas.

### **3. 2- Généralités sur le virus de l'hépatite B (VHB)**

#### **3.2.1- Historique du VHB**

Le virus de l'hépatite B a été découvert en 1964 dans le sérum d'un aborigène australien par B.S. Blumberg. L'antigène découvert est alors appelé antigène Australia. 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 le prix Nobel de la médecine en 1976 à B.S. Blumberg. En 1970, D.S. Dane identifia la particule virale ou particule de Dane comme l'agent infectieux du virus de l'hépatite B. En 1986, le premier vaccin mondial obtenu par génie génétique et commercialisé est celui de l'hépatite B [29, 30].

#### **3.2.2- Caractéristiques du VHB**

##### **3.2.2.1- Taxonomie [29-31]**

Le VHB appartient à la famille des Hepadnaviridae qui sont des para-retrovirus dont le génome est un ADN circulaire partiellement bicaténaire. Ils possèdent une ADN polymérase ARN dépendante et ADN dépendante (transcriptase inverse) associé à une ARNase H.

La famille des Hepadnaviridae regroupe deux genres : le genre Orthohepadnavirus et le genre Avihepadnavirus.

Le virus de l'hépatite B humain est un hépatotrope appartenant au genre Orthohepadnavirus.

##### **3.2.2.2- Morphologie et structure du VHB [29, 30]**

Le virus de l'hépatite est un petit virus à ADN d'environ 3.2kb, de forme circulaire partiellement bicaténaire. L'observation au microscope électronique du sérum d'un sujet infecté montre deux types de particules virales : les particules virales infectieuses ou particule de Dane et les particules virales non infectieuses qui sont des protéines d'enveloppe vide.

##### **3.2.2.2.1 Les particules virales infectieuses ou particules de Dane**

Elles représentent le virion complet de forme sphérique avec un diamètre de 42 nm et constitués :

- D'une enveloppe formée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire, à la surface de laquelle sont ancrées trois protéines virales de taille croissantes ; S (protéines majeures), M (protéine moyenne) et une grande protéine dite "L".

- D'une nucléocapside centrale de 27 nm de diamètre, que l'on peut extraire par des détergents (Tween 80). Elle est formée de protéines antigéniques portant l'antigène de capsid, AgHBc et l'AgHBe et à l'intérieur on trouve le génome (ADN) du VHB.
- D'une polymérase virale qui possède une activité de transcriptase inverse (Figure 6).

### 3.2.2.2.2- Les particules non infectieuses

Ce sont des particules de forme sphérique ou tubulaire de 22 nm de diamètre représentant l'enveloppe virale lipoprotéine déversée en excès dans le sang sans capsid ni génome. Ces particules sont en excès par rapport aux particules de Dane.

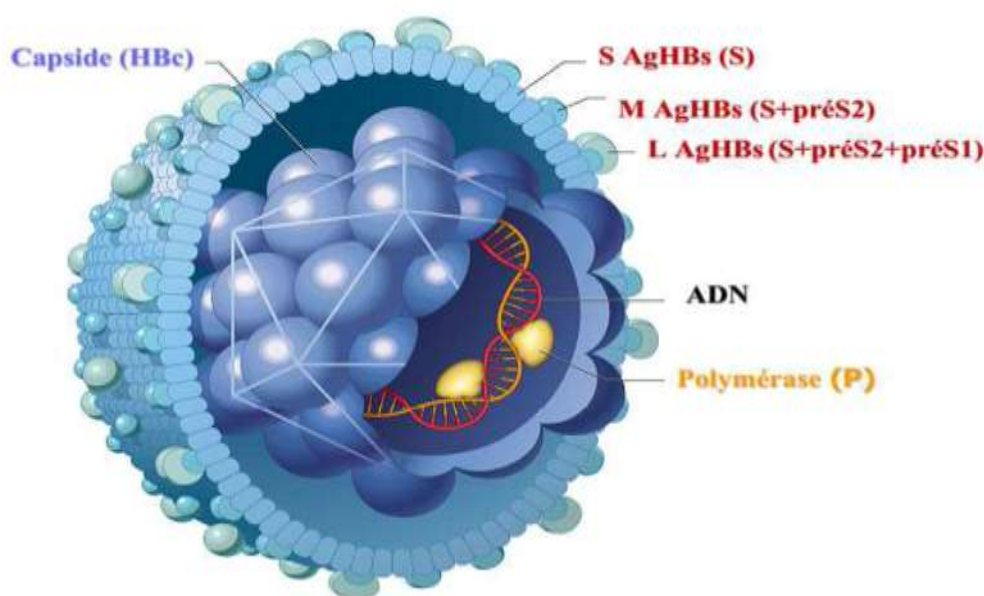


Figure 6 : Structure de la particule de Dane (Source : <http://toutsavoir-ist.fr/hepatite-b>)

### 3.2.2.3- Organisation du génome

Le génome du VHB est l'un des plus petits génomes viraux. Constitué d'environ 3200 paires de base, le génome du VHB est un ADN circulaire partiellement bicaténaire possédant un brin long codant (brin de polarité négative) et un brin court non codant (brin de polarité positive), qui a une extrémité 5' fixe et 3' variable. Le brin négatif comporte 4 phases de lecture qui se chevauchent dans la même orientation transcriptionnelle. Ces 4 phases correspondent à 4 gènes S, C, X, P codant chacun pour une protéine

-Le gène préS/S, code les trois protéines de surface.

- Le gène préC/C code deux protéines : les protéines "précore" (Ag HBe protéine de 15 kDa) et "core" (protéine de capsid ou AgHBc de 25 kDa).

- Le gène P code pour la polymérase et plus précisément l'ADN polymérase.
- Le gène X code pour la protéine X. (Figure 7)

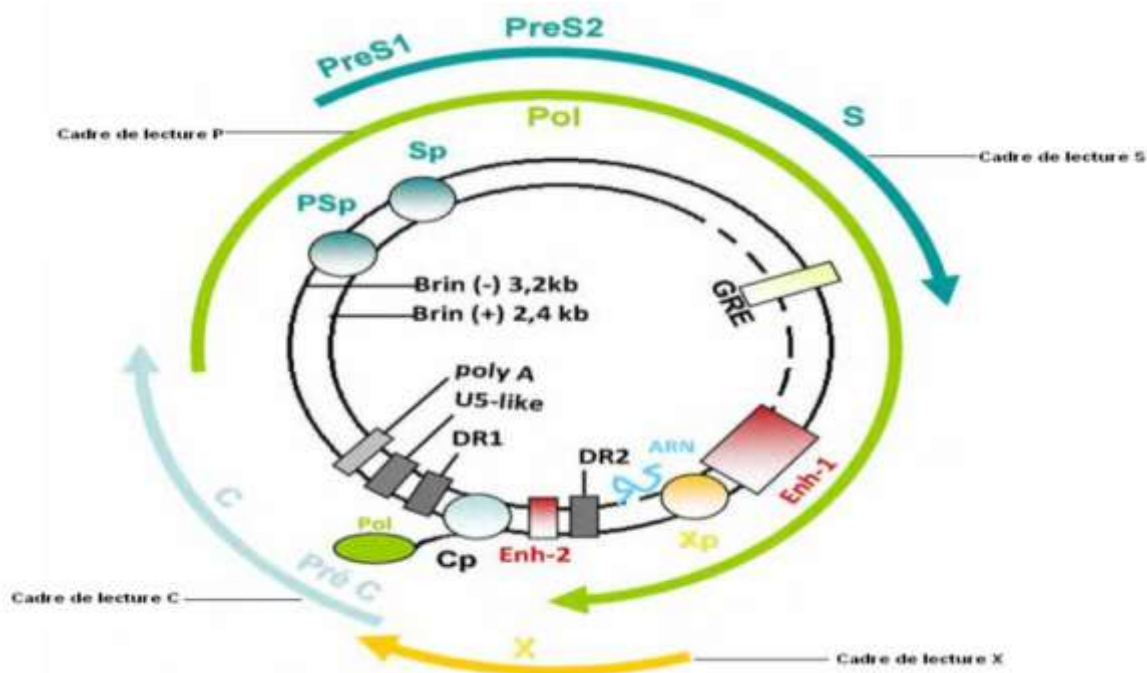


Figure 7 : organisation du génome du VHB des mammifères

### 3.2.2.4- Les protéines virales [29]

#### 3.2.2.4.1- Les protéines d'enveloppe

On dénombre environ 200 protéines par virion au niveau de l'enveloppe. Elles sont composées de trois formes différentes :

- **la protéine majeure ou petite protéine.** Elle représente 80 % des constituants de l'enveloppe. Elle est codée par la région S et existe sous deux formes glycosylée (gp27) et non glycosylée (p 25); elle porte l'Antigène HBs (Ag HBs) qui est présent sur le virion et sur les particules d'enveloppe vides secrétées par les cellules infectées.
- **la protéine moyenne :** moins abondante (environ 20 par virion), elle est codée par la région pré-S2-S et existe également sous deux formes glycosylée ou non (gp34 et p31).
- **la grande protéine** est codée par la région pré-S1-pré-S2-S

Ces trois protéines ont en commun la séquence en acides aminés de la petite protéine S et sont donc toutes porteuses de l'Ag HBs. L'Ag HBs peut être considéré comme marqueur d'une infection mais il ne semble pas être un indicateur des virions répliatifs, car certains sujets porteurs sains semblent produire de l'Ag HBs sans produire des virions infectieux.

#### **3.2.2.4.2- Les protéines de la capside (AgHBc et AgHBe)**

L'Ag HBc peut être extrait des particules virales et plus facilement du foie, en particulier des noyaux d'hépatocytes mais aussi du cytosol.

L'Ag HBe est purifiée à partir des particules virales ou du foie. Cet antigène implique plusieurs polypeptides de poids moléculaire 18 ou 20 Kda qui proviennent d'une protéolyse du produit codé par les gènes du pré-core et du Core. L'Ag HBe est constituée de 10 acides aminés restants du pré-core après clivage du peptide signal et de la partie C terminale du core plus ou moins amputée d'acides aminés terminaux.

Les épitopes de l'Ag HBe sont masqués dans la capside. La présence de l'Ag HBe est en règle générale contemporaine à la présence de la particule virale, de l'ADN polymérase et de l'ADN viral décelé par hybridation dans le sérum. Il se comporte comme un marqueur d'infectiosité pour le sang et un marqueur de l'évolutivité de processus infectieux chez les malades.

#### **3.2.2.4.3- L'ADN polymérase**

Ces produits du gène P ont une activité polymérase dépendant de l'ARN et de l'ADN. L'activité ADN polymérase sert à la synthèse d'un nouvel ADN à partir de l'ARN pré-génomique formé grâce à l'ARN polymérase cellulaire en utilisant l'ADN du virus de l'hépatite B comme matrice. L'ADN polymérase virale a une séquence partiellement homologue à celle de la transcriptase inverse de certains rétrovirus. Cette protéine est immunogène et des anticorps contre cette enzyme révélée par un peptide de synthèse ont été récemment décrits chez un certain nombre de patients.

#### **3.2.2.4.4- La protéine X**

Ce produit codé par la région X est un polypeptide composé de 145 à 154 acides aminés selon le sous type. Considéré comme non structural il n'est retrouvé que dans le foie où il est corrélé à la répllication virale. Il est à signaler que des anticorps dirigés contre ces polypeptides ont été détectés dans le sérum de patients ayant une hépatite chronique ou un hépatocarcinome.

#### **3.2.2.5- Variabilité génomique du VHB**

Tous comme les rétrovirus, le VHB possède l'ADN polymérase doté d'une activité de transcriptase inverse. Cette enzyme impliquée dans la répllication virale serait à l'origine d'un taux de mutations plus élevé (environ  $5.10^5$  substitutions par site et par an) et expliquerait la grande variabilité génomique du virus [29, 30]. Ainsi, le séquençage complet du génome de



différents isolats a permis de regrouper les souches selon leurs similitudes dans dix génotypes différents (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J). L'Afrique de l'ouest est le foyer principal du génotype E [30-32].

Par ailleurs, des mutations dans des régions précises du génome ont été également sélectionnées. Les mutations de la région préC produites sous la pression immunitaire ont donné lieu à des mutants qui ont perdu la capacité de produire l'AgHBe sans pour autant modifier leur capacité répliquative. Les patients infectés par un mutant pré-core ont donc un profil sérologique particulier, caractérisé par l'absence de détection de l'AgHBe (« patients AgHBe- »). Ces mutations n'affectent pas la synthèse de la protéine HBc et ne semblent pas avoir d'impact sur la réplication du VHB [29, 33].

Les mutations observées dans la région entraînent l'apparition de virus mutants qui échappent à la vaccination. La plus fréquente est la substitution de la glycine par l'arginine en position 145 (G145R) [35]. Dans la région P la mutation la plus fréquemment rencontrée est la YMDD du domaine C de la polymérase virale entraînant le remplacement de la méthionine en position 204 par une valine, isoleucine ou sérine [30, 33]. Cette mutation est à l'origine de la résistance à la lamivudine.

### **3.2.3- Multiplication du VHB**

Le VHB est un virus à tropisme essentiellement hépatocytaire. Cependant le virus peut être localisé dans d'autres types de cellules : les cellules de la moelle osseuse, les monocytes, les lymphocytes B et T, le rein, le pancréas la peau mais les formes répliquatives du virus sont rarement trouvées hors du foie [29].

Il n'existe pas de système cellulaire permettant la culture du virus. Le cycle viral est essentiellement connu grâce aux études menées sur les virus animaux de la même famille, le VHB du canard (D-VHB) et de la marmotte (W-VHB). Le cycle de réplication du VHB comprend 4 étapes :

#### **3.2.3.1- L'attachement et la pénétration**

La multiplication du virus débute par son attachement aux hépatocytes grâce à la reconnaissance d'un récepteur cellulaire dont la nature n'est pas encore déterminée avec certitude. Après décapsidation dans le cytoplasme le génome viral pénètre dans le noyau de la cellule, le brin positif est complété puis une ligation donne naissance à un ADN bicaténaire circulaire très enroulé ou « covalently closed circular DNA » (cccDNA).

### **3.2.3.2- La transcription**

Dans le noyau, le cccDNA est transcrit en ARN pré-génomique et en ARN messenger subgénomique. Les ARN messenger sont libérés dans le cytoplasme et traduits en protéines virales et l'ARN pré-génomique est encapsidé.

### **3.2.3.3- La synthèse**

Le brin négatif de l'ADN est synthétisé à partir l'ARN pré-génomique encapsidé grâce l'activité de transcriptase inverse. La matrice de l'ARN pré-génomique est dégradée au fur et à mesure de l'élongation par la RNase H de la polymérase virale. Le brin négatif assure la synthèse du brin positif.

### **3.2.3.4- La libération**

C'est la sortie des particules virales de la cellule hôte par bourgeonnement. Le bourgeonnement des protéines de l'enveloppe s'effectue dans le compartiment pré-golgien. Les particules virales sont formées par un recrutement spécifique de nucléocapside par la protéine L et secrété par voie constitutive. Les concentrations élevées de protéines L sur une longue portion de la membrane donne lieu à la formation d'un bâtonnet (figure8). Les bâtonnets les plus longs restent bloqués dans les compartiments intracellulaires [29,30].

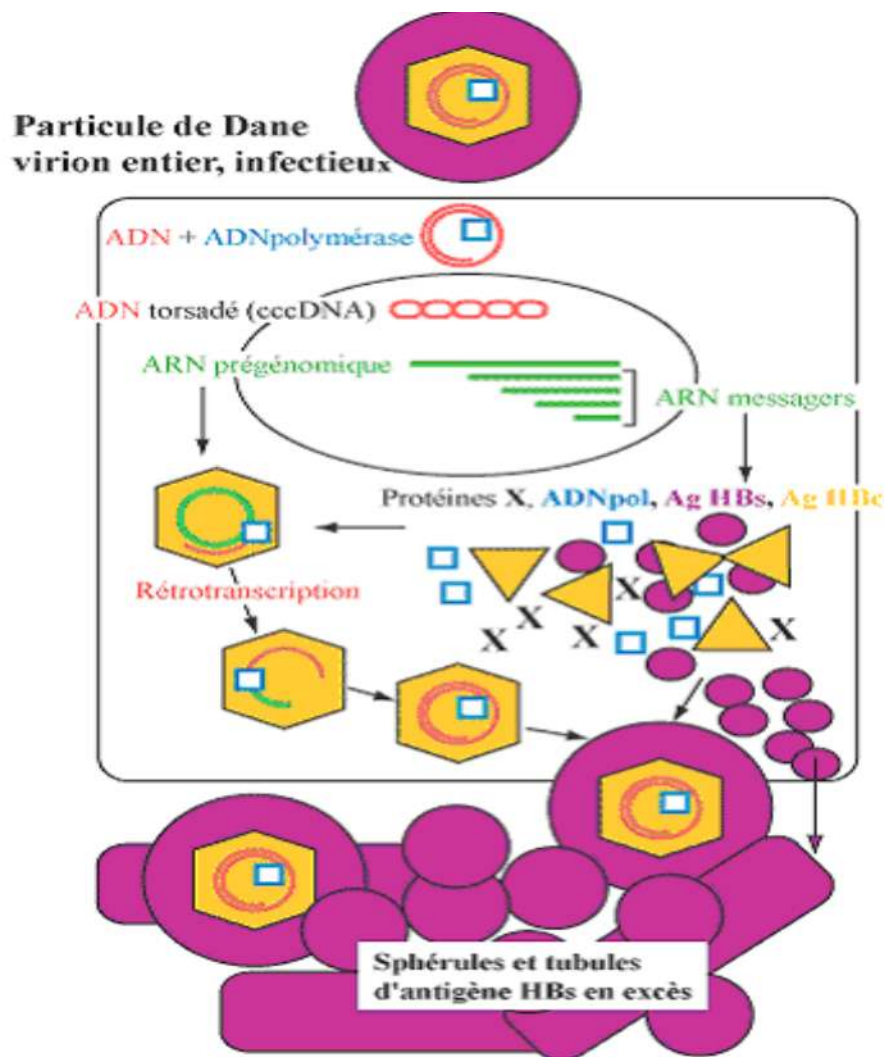


Figure 8 : cycle de réplication du VHB [30]

### 3.2.4-Epidémiologie de l'infection à VHB

#### 3.2.4.1- Modes de transmission et facteurs de risques.

Le virus de l'hépatite B est un virus très contagieux présent dans la plupart des liquides biologiques. Il est cent fois plus contagieux que le VIH et peut rester stable à 25°C pendant sept jours dans le sang séché. Le virus se transmet par effraction cutané ou par contact des muqueuses avec le sang ou autres liquides organiques contaminés [29].

Il existe trois principales voies de transmission du VHB :

##### 3.2.4.1.1- La transmission par voie sexuelle

L'hépatite B est une infection sexuellement transmissible. Le virus est présent dans le sperme et les sécrétions vaginales à des titres de  $10^6$  à  $10^7$  virions/ml et dans la salive ( $10^5$  à  $10^7$  virions/ml) [28]. La transmission par voie sexuelle représente actuellement le principal mode

de contamination des pays de faible et moyenne endémie. La multiplicité des partenaires sexuels est le principal facteur de risque de transmission du virus par voie sexuel.

#### **3.2.4.1.2- La transmission parentérale**

La contagiosité sanguine du VHB est 10 fois supérieure à celle du VHC et 100 fois plus élevée que celle du VIH. On estime le titre sanguin à  $10^9$  virions/ml de sang infecté [29]. La transmission parentérale se produit le plus souvent lors des actes médicaux (intervention chirurgicale, transfusion sanguine ou hémodialyse) ou lors d'une toxicomanie intraveineuse de tatouage et de piercing. La contamination du personnel soignant est surtout liée aux accidents d'exposition au sang ou aux liquides biologiques. Il faut noter cependant que depuis l'instauration du dépistage des dons de sang et la vaccination du personnel de soin la transmission nosocomiale du VHB a considérablement régressé.

#### **3.2.4.1.3- La transmission verticale ou mère-enfant**

Elle touche essentiellement les pays à forte endémicité. La contamination se fait essentiellement en période périnatale par le contact avec le sang maternel et les sécrétions génitales contaminées. Lors de l'accouchement le risque est d'autant plus important que la mère présente une charge virale élevée. Le risque de contamination du nouveau-né est estimé à 90% si la mère est positive pour l'AgHBe et/ou l'ADN du VHB et 25% lorsque c'est marqueurs sont absent [29, 30].

#### **3.2.4.2- Situation mondiale de l'infection à VHB**

Infection cosmopolite, l'hépatite B est la principale cause de pathologies hépatiques comme la cirrhose et le cancer de foie. Selon l'OMS on estime à 2 milliards le nombre de personnes ayant été en contact avec le virus dont 350 à 400 millions sont des porteurs chroniques et 1,2 millions meurent chaque année dans le monde. En 2015, 887 000 personnes sont décédées des suites d'une infection par le VHB notamment de cirrhose ou de cancer du foie [2, 3].

La prévalence est fonction des zones et on distingue 3 zones endémiques :

- **Les zones de forte endémie** : Constituée par la chine, l'Asie du sud-est, l'Afrique subsaharienne. La prévalence de l'infection est de 8 à 15% et 70 à 95% des sujets ont des anticorps anti-HBs. Dans cette zone la contamination a lieu essentiellement à la naissance ou pendant l'enfance. Ce qui explique cette haute prévalence.

- **Les zones d'endémie intermédiaire** : 2 à 7 % de la population est infectée de manière chronique. Cette zone concerne l'Europe de l'Est, les pays du bassin méditerranéen, Asie du Sud-Ouest, Japon et Amérique Latine. Le risque d'infection par le VHB est de 20 à 60 %.

- **Les zones de faible endémie** : dans cette zone le taux porteur de l'AgHBs est inférieur à 2% et seulement 5% sont des porteurs chroniques. Il s'agit de l'Amérique du Nord, l'Europe de l'Ouest et du Nord, l'Australie. Le risque d'infection est inférieur à 20 % et la contamination survient surtout à l'âge adulte.



Figure 9 : répartition géographique de l'hépatite B [29, 35, 36]

### 3.2.5- Infection humaine du VHB

#### 3.2.5.1- Physiopathologie de l'infection à VHB

Le VHB est un virus à tropisme principalement hépatique et l'infection commence par une phase d'incubation de 30 à 120 jours (10 semaines en moyenne) durant laquelle le virus atteindra les hépatocytes puis une phase de réplication et de production virales qui conduisent, sans atteinte de l'intégrité cellulaire, à la libération de particules virales dans la circulation sanguine. Le VHB en lui-même est peu cytolitique. La gravité des lésions hépatiques et le polymorphisme du VHB résultent de l'intensité variable du conflit entre le virus et les défenses immunitaires. Deux mécanismes sont développés par l'organisme pour se défendre : les lymphocytes T (Natural Killer T) qui attaquent et détruisent des cellules malades, les lymphocytes B qui synthétisent les anticorps spécifiques neutralisant les virus circulants.

Les mécanismes immunologiques sont différents selon la gravité de l'hépatite. Lors de l'infection aiguë, la réponse immune intense et efficace entraîne l'arrêt de la réplication virale, et par conséquent, la synthèse des antigènes viraux. Par contre lors d'une infection chronique

la réponse immune cellulaire est incomplète ou inadaptée. Elle ne parvient pas à éliminer complètement la propagation du virus dans les hépatocytes. [3, 29, 37]

### **3.2.5.2- Histoire naturelle de l'infection à VHB**

L'infection par le VHB peut évoluer soit en hépatite aiguë, fulminante ou chronique pouvant conduire à une cirrhose ou un cancer du foie.

#### **3.2.5.2.1- Hépatite aiguë**

L'hépatite aiguë apparaît après une période d'incubation en moyenne de 10 semaines du VHB dans les cellules hôtes. L'infection est généralement asymptomatique dans 70% des cas. Les formes symptomatiques se caractérisent par un ictère (hépatite ictériques) associé à des signes comme l'asthénie, l'anorexie, des nausées et parfois de la fièvre, ainsi que des taux très élevés de transaminases sériques (ALAT/ASAT) 10 à 30 fois les valeurs normales [39]. La symptomatologie est fonction de l'âge. L'hépatite aiguë est en générale asymptomatique chez le jeune enfant mais associée à un risque élevé (de 90 % à la naissance à 30 % à quatre ans) d'évolution vers une infection chronique.

La disparition de l'ictère est caractérisée par la normalisation des transaminases, la diminution de l'anorexie et de l'asthénie. Passée la phase aiguë, 90 à 95 % des patients connaissent une guérison spontanée [38].

#### **3.2.5.2.2- Hépatite fulminante**

L'hépatite fulminante est une complication immédiate d'environ 0,1 à 1% des hépatites B aiguë symptomatiques. Elle se caractérise par une nécrose hépatocytaire massive s'accompagnant d'un ictère important avec une encéphalopathie hépatique associée à un syndrome hémorragique (diminution du facteur V < 50%). En l'absence d'une transplantation hépatique rapide la mortalité est estimée à 80% environ [38].

#### **3.2.5.2.3- Hépatite chronique B [29,43]**

L'hépatite chronique B est définie par la persistance de l'antigène HBs dans sérum pendant plus de 6 mois après la contamination virale. L'hépatite chronique B est le plus souvent asymptomatique ou peu symptomatique ce qui fait que sa découverte est tardive et fortuite. Alors que 90% des nouveau-nés infectés et 30% des enfants développent une hépatite chronique B, seulement 5% des individus infectés à l'âge adulte deviennent porteurs chroniques. L'infection chronique s'accompagne d'une destruction massive des

hépatocytes entraînant une cirrhose et une insuffisance hépatocellulaire. Elle évolue en quatre phases :

**-Une phase d'immuno-tolérance ou Infection chronique HBe positive** marquée par une répllication intense du virus caractérisée par la présence des marqueurs sérologiques (AgHBsElevé, ADN $>10^7$  IU/mL, AgHBe+), une normalité ou la quasi-normalité des transaminases et des lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales.

**-Une phase Immuno réactive HBe positive ou Hépatite chronique HBe positive** caractérisée par une répllication moins importante (ADN compris entre  $10^4$  - $10^7$  IU/mL) du virus mais des lésions histologiques importantes, actives, s'accompagnant d'une élévation importante et chronique des transaminases. L'AgHBs est en quantité intermédiaire ou élevée.

**-Une phase de répllication nulle ou très faible ou infection chronique HBe négative.** Elle se détermine par la présence de l'Ag HBs, et par la survenue d'une rémission spontanée avec une répllication virale faible ou absente (ADN $< 2000$  IU/mL et jusqu'à  $20.000$  IU/mL si absence de signe d'hépatite) suivi dans le cas du virus «sauvage» de la perte de l'AgHBe, 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. Des rechutes avec reprise de la répllication virale et de l'activité de la maladie peuvent cependant être observées. La fibrose, avec évolution vers la cirrhose et le cancer du foie peut se constituer à ce stade.

**- Une phase d'hépatite chronique HBe négative** caractérisée par la présence de l'AgHBs en quantité intermédiaire et l'absence de l'AgHBe. La répllication faible (ADN $>2000$  IU/mL) et des transaminases Elevées (de manière persistante ou intermittente) avec des lésions hépatiques modérées à sévères.

### **3.2.6- Diagnostic virologique [29, 30, 32, 37].**

L'atteinte virale du foie induit un syndrome de cytolysse non spécifique. Le virus de l'hépatite B ne s'isolant pas en culture de cellules, le diagnostic de certitude repose sur la détection des marqueurs spécifiques d'infection. Ces marqueurs peuvent être recherchés dans le foie ou le sérum. Ils sont représentés par :

- Des marqueurs virologiques directs comme les antigènes viraux ou le génome.
- Des marqueurs virologiques indirects : Anticorps anti-protéine d'information virale.

### 3.2.6.1- Marqueurs virologiques directs

- **L'AgHBs** : il est le principal marqueur d'une infection actuelle par le VHB. Il est détectable 2 à 4 semaines dans le sérum du sujet infecté par des techniques immuno-enzymatiques (ELISA) avec un seuil de détection est de 1 à 5 ng/ml. Sa persistance au-delà de 6 mois dans le sérum témoigne d'une infection chronique.
- **L'AgHBc** : non détectable dans le sérum par les tests immuno-enzymatiques, il est présent masqué dans les particules virales sous forme de complexes immuns. Ça détection se fait dans les biopsies hépatiques par des techniques d'immuno-fluorescence ou immuno-peroxydase.
- **L'AgHBe** : marqueur de la réplication virale, il est détecté dans le sérum par des tests immuno-enzymatiques (ELISA).
- **L'ADN du VHB** : c'est un marqueur de la réplication. Le suivi régulier de la charge virale est utile pour évaluer le niveau de réplication virale et vérifier l'efficacité d'un traitement antiviral. La présence dans le sérum de l'ADN du VHB est corrélée à l'activité de l'ADN polymérase virale. En l'absence de réplication virale l'ADN du VHB peut se maintenir de façon intégrée ou non dans le génome des cellules infectées ; il n'est alors pas détectable dans le sérum.

### 3.2.6.2- Marqueurs virologiques indirects

- **L'Ac anti-HBs** : ils apparaissent progressivement au cours de l'élimination virale, une à deux semaines après la disparition de l'AgHBs. Ce sont des anticorps neutralisants. Leur apparition signe soit la résolution d'une hépatite B, soit une protection post-vaccinale. Ils sont détectables dans le sérum par des tests immuno-enzymatiques avec un seuil de détection de 2 à 5 UI/L. un titre supérieur à 10 UI/L d'anticorps anti-HBs est considéré comme protecteur [29].
- **L'Ac anti-HBc** : ils apparaissent précocement dans le sérum quelle que soit l'évolution de la maladie. Ils ne sont pas des anticorps protecteurs mais seulement les témoins d'une infection par le VHB. Les Ac anti-IgM peuvent être spécifiquement recherchés. Leur présence dans le sérum témoigne généralement du caractère aigue de l'infection. Toutefois ils peuvent être aussi détectés, mais a des taux plus faibles au cours de la phase de clairance immune d'une hépatite chronique.



- l'**Ac anti-HBe** : leur apparition confère généralement une évolution favorable. L'apparition des Ac anti-HBe survient normalement 6 à 8 semaines après l'apparition de l'AgHBs dans le cas d'une hépatite aiguë résolutive et marque la fin de la réplication active du virus. Ils sont détectés dans le sérum par des tests immunino-enzymatiques.

### 3.2.6.3- Profil sérologique

Le diagnostic de l'hépatite aiguë est fondé sur la présence dans le sang des Ag HBs et des Ac anti-HBc de type IgM dans un contexte cytolytique hépatique. L'AgHBs est le premier marqueur détecté dans le sérum. Les Ac anti-HBc totaux apparaissent 2 à 4 semaines après l'AgHBs, pendant la phase aiguë de la maladie. L'AgHBe apparaît peu de temps après l'AgHBs puis disparaît rapidement (sa persistance au-delà de 3 semaines après le début des manifestations cliniques serait un indicateur de passage à la chronicité). Lors de la phase aiguë la charge virale peut atteindre  $10^{10}$  copies de génome/ml de sérum. La recherche de ces deux marqueurs de multiplication virale n'est pas utile au cours de l'hépatite aiguë.

L'hépatite fulminante survenant dans un contexte d'hépatite B aiguë est marquée par la présence d'IgM anti-HBc à un titre élevé. En revanche, l'AgHBs, l'Ac anti-HBs et l'ADN du VHB sont inconstamment trouvés[29].

Au cours d'une hépatite chronique B le profil sérologique montre la persistance de l'AgHBs, l'AgHBe et des Ac anti-HBc, les deux antigènes pouvant rester détectables plusieurs années voire la vie entière. Cependant, certains cas d'hépatite chronique B s'accompagne d'une multiplication virale avec détection d'ADN du VHB dans le sérum en l'absence d'AgHBe et en présence d'Ac anti-HBe. L'absence d'AgHBe associée à une réplication virale constante ou fluctuante est caractéristique de mutants pré-C. Le tableau III résume le profil sérologique au cours de l'infection par le VHB.

**Tableau III : interprétation des marqueurs sérologiques au cours de l'infection par le VHB.**

Ag HBs	Ac -HBs	Ag HBe	Ac -HBe	Ac -HBc	ALAT	ADN HBV	Interprétation
+	-	+	-	+ (IgM)	Elevées	+	Hépatite aiguë
-	+	-	+	+ (IgG)	Normales	-	Hépatite aiguë guérie
+	-	+	+/-	+	Normales	+ (> 10 <sup>7</sup> UI/mL)	Infection chronique HBe+
+	-	+	+/-	+	Elevées	+ (10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> UI/mL)	Hépatite chronique HBe+
+	-	-	+	+	Normales	+ (< 2000 UI/mL et jusqu'à 20 000 en absence de signe d'hépatite)	Infection chronique HBe-
+	-	-	+	+	Elevées (de manière persistante ou intermédiaire)	+ (> 2000 UI/MI)	Hépatite chronique HBe-
+	-	-	+	+	Elevées	+	Hépatite chronique (mutant pré-C)
+	-	+	-	+	Elevées	+	Cirrhose active
+/-	+/-	-	+	+	Elevées	-	Cirrhose inactive

### 3.2.7- Traitement

#### 3.2.7.1- Traitement préventif

##### 3.2.7.1.1-Mesures générales [29]

Les modalités de transmission du VHB étant connues, la prévention repose sur des mesures générales visant à prévenir les maladies sexuellement transmises (MST) et les expositions au sang et aux produits biologiques. La prévention primaire passe par l'ensemble des mesures de contrôle des MST, en particulier l'usage du préservatif. En milieu de soins, les précautions concernant les soins et le matériel à utiliser doivent être bien définies. Des mesures spécifiques consistent à exclure du don de sang, de tissus ou d'organes les sujets porteurs de l'AgHBs et/ou de l'anticorps anti-HBc. Chez les toxicomanes et les personnes vivant au

quotidien avec un sujet infecté, promouvoir le non partage de seringue et la séparation du matériel d'hygiène (brosses à dent, rasoir, coupe ongle).

### **3.2.7.1.2- Immunothérapie passive**

Les immunoglobulines spécifiques anti-HBs provenant de donneurs immunisés contre le VHB, sont administrées pour immunisation passive seulement dans des situations à haut risque de contamination notamment :

- Chez les nouveau-nés de mères séropositives pour l'AgHBs.
- En cas de contamination accidentelle (pique, blessure) par du sang ou des produits sanguins positifs pour l'AgHBs chez un sujet non vacciné.
- Après une transplantation hépatique chez une personne porteuse du virus pour prévenir une réinfection du greffon.

L'immunoprophylaxie confère au receveur une protection passive et transitoire (environ 1 à 2 mois) et doit être associée impérativement à la vaccination qui confère une protection active et durable [29].

### **3.2.7.1.3- Vaccination**

L'injection du vaccin à un sujet induit la production d'anticorps anti-HBs protecteurs dans 95 à 98% des cas et l'immunité humorale induite peut durer 10 ans et plus [29]. L'efficacité de l'immunité peut être vérifiée par le dosage des anticorps anti-HBs.

Selon les recommandations de l'OMS un titre d'anticorps anti-HBs supérieur à 10UI/ml confère une immunité suffisante qui permettra des lors au système immunitaire par un mécanisme dit de mémoire immunitaire d'induire une protection en cas de contamination.

Le schéma vaccinal recommandé chez l'adulte est de deux injections à un mois d'intervalle et un rappel à six mois. Cependant, lorsque le sujet présente des facteurs de moindre réponse (sexe masculin, âge supérieur à 30 ans, obésité, tabagisme, immunodépression) le protocole recommandé est de trois injections à des intervalles d'un mois, avec une dose de rappel un an plus tard [29]. Le calendrier pour les nourrissons et les adolescents comprend trois injections administrées à 0, 1 et 6-12 mois [44]. 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 [30]. Le vaccin contre l'hépatite B est le premier et actuellement le seul vaccin contre un cancer humain qui est celui du foie [46].

La capacité du vaccin à réduire le portage chronique de l'hépatite B est une certitude. Cependant, certaines mutations portant sur le gène S entraînent l'émergence de souches qui échappent à la vaccination [29].

### **3.2.7.2- Traitement curatif**

#### **3.2.7.2.1- Hépatite aiguë**

Il n'existe pas de traitement spécifique contre l'hépatite B aiguë. Les soins visent à préserver le confort du malade et l'équilibre nutritionnel, avec notamment une substitution liquidienne en cas de vomissements et de diarrhée [47].

#### **3.2.7.2.2- Hépatite chronique**

L'objectif du traitement est d'améliorer la survie et la qualité de vie en réduisant de façon significative la réplication virale afin de prévenir la progression de la maladie hépatique vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Idéalement le niveau de la réplication virale doit être maintenu à un niveau inférieur au seuil inférieur de détection des tests les plus sensibles disponibles, c'est-à-dire 10 à 30 UI/ml mais, cet objectif n'est pas toujours atteint et une réduction de la charge virale au-dessous de 2000 UI/ml est l'objectif minimum qui doit être atteint au cours du traitement de l'hépatite chronique B [42, 43].

##### **3.2.7.2.2.1- Décision thérapeutique**

###### **Le traitement est indiqué chez :**

- Les patients porteurs d'une hépatite B chronique : ADN VHB >2000 UI/mL et ALAT > limite supérieure de la normale (LSN) et/ou au moins une nécro-inflammation hépatique modérée, ou une fibrose, quel que soit le statut de l'antigène HBe.
- Les patients avec cirrhose compensée ou décompensée, dès lors que l'ADN viral est détectable (quel que soit son taux et quelles que soient les ALAT).
- Les patients présentant un ADN viral >20000 UI/mL et des ALAT >2xLSN, et ce quel que soit le degré de la fibrose. Ces patients devraient commencer un traitement.

- Les patients porteurs d'une infection chronique HBe positive, avec ALAT normales et ADN VHB élevé, quelle que soit la sévérité des lésions histologiques ; ces patients peuvent être traités au-delà de l'âge de 30 ans.

- Les patients porteurs d'une infection chronique HBe positive ou négative, et présentant des antécédents familiaux (carcinome hépatocellulaire ou cirrhose) ainsi que des manifestations extrahépatiques, et ce même en l'absence des critères typiques de l'indication du traitement.

Les indications supplémentaires incluent la prévention de la transmission de la mère à l'enfant chez les femmes enceintes avec une virémie élevée et la prévention de la réactivation du VHB chez les patients nécessitant une immunosuppression ou une chimiothérapie[43].

### **3.2.7.2.2- Choix du traitement**

Actuellement, il existe deux principales options de traitement de l'hépatite chronique B: que sont le traitement par les analogues nucléos(t)idiques (NA) et le traitement par l'interféron alpha pégylé (IFNa).

#### **3.2.7.2.2.1- Les analogues nucléos(t)idiques [37,43, 51]**

Les analogues nucléosidiques (AN) sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la transcriptase inverse de l'ADN polymérase virale. Les AN qui ont été approuvées en Europe pour le traitement du VHB et actuellement disponibles sont : la lamivudine (LAM), l'adéfovir dipivoxil (ADV), l'entécavir (ETV), la telbivudine (TBV), le ténofovir fumarate disoproxil (TDF) et le ténofovir alafénamide (TAF). Ces AN sont regroupés en deux groupes : ceux associés à une faible barrière contre la résistance au VHB (LAM, ADV, TBV) et ceux qui ont une bonne barrière contre résistance HBV (ETV, TDF, TAF).

L'administration à long terme d'un nucléos (t) ide puissant analogue à haute barrière à la résistance représente le traitement de choix pour l'hépatite chronique B.

Ainsi, les traitements recommandés en monothérapie sont l'entécavir (ETV), le tenofovir disoproxil fumarate (TDF), et le tenofovir alafenamide (TAF). En revanche, la lamivudine (LAM), l'adéfovir (ADV) et la telbivudine (TBV) ne sont « pas recommandés comme traitement de l'hépatite B chronique ». [43]

#### **3.2.7.2.2.2- Interféron alpha pégylé (IFNa)**

Cette molécule a des propriétés antivirales, immunomodulatrices et anti-prolifératives. Elle peut être considérée comme un traitement initial pour les patients avec HBeAg positive légère à modérée ou les chez les patients avec une hépatite chronique avec AgHBe négatif[43]. Les

patients AgHBe+ ayant une charge virale légère à modérée et une activité sérique de l'alanine aminotransférase élevée sont de bons candidats au traitement par l'IFN alpha pégylé [42]. Le traitement est d'une injection sous cutané par semaine (1,5 µg/kg pour l'interféron alpha 2b ou 180 µg pour l'interféron alpha 2a) pour des durées présumées de 48 semaines.

### **3.3-Généralités sur la Co-infection VIH/VHB**

#### **3.3.1- Epidémiologie de la co-infection VIH/VHB**

Du fait des points communs liés au partage de certains itinéraires de transmission (voie sanguine, sexuelle, ou de la mère à l'enfant), la co-infection VIH/VHB est très fréquente. En effet, 10% (soit 2 à 4 millions) des 36,9 millions de PvVIH souffrent aussi d'une infection chronique d'hépatite B [4]. Dans les pays occidentaux cette transmission de l'hépatite B, essentiellement par voie sexuelles ou sanguine chez les toxicomanes et les homosexuels concernent les adultes. La prévalence de la co-infection dans ces zones se situe entre 6 à 14% [4]. En France par exemple la prévalence de l'infection chronique par le VHB (Ag HBs+ ou ADN VHB+) est estimée à 7% chez les patients infectés par le VIH. Dans les pays à ressources limitées par contre, la transmission se fait très tôt soit à la naissance ou au cours de la petite enfance. Dans ces pays, la prévalence de la co-infection VIH/VHB demeure particulièrement élevée pouvant atteindre 25% [4].

Au Burkina Faso, la plupart des études ont concerné des groupes particuliers. Parmi les patients infectés par le VIH suivi à l'hôpital de jour du CHUSS, la prévalence de la co-infection VIH/VHB était de 12,7% [6]. Sur 2130 femmes enceintes suivies à Ouagadougou, 115 étaient séropositives pour le VIH, parmi lesquelles 14 étaient co-infectées par l'hépatite B, soit une prévalence de 12,2% avec un taux de transmission verticale du VHB de 2,6% [14]. Une autre étude transversale dans la ville de Bobo-Dioulasso a révélé une prévalence de la co-infection VIH/VHB de 0,88% chez les femmes enceintes [51]. Plus récemment en 2013 dans la même cohorte de l'hôpital de jour, une autre étude réalisée sur l'épidémiologie du VHB chez les pvVIH rapportait que sur 543 pvVIH, 15,3% étaient co-infectées par l'hépatite B [15].

#### **3.3.2-Interaction VIH et VHB**

##### **3.3.2.1- Effet du VHB sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH**

L'infection à VHB ne semble pas avoir d'influence sur l'histoire naturelle de l'infection à VIH. On ne note pas de différences en ce qui concerne la baisse des cellules CD4, la progression vers le stade sida et la réponse à long terme aux traitements antirétroviraux.

Cependant, selon une étude menée 2005, la mortalité est plus importante chez les patients VIH avec une hépatite chronique B [53]. Le taux de mortalité par cause hépatique (18,8%) est plus important chez les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200cellules/mm<sup>3</sup>[7, 53-55].

### **3.3.2.2-Impact du VIH sur l'histoire naturelle de l'infection à VHB**

L'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle du VHB et aggrave le pronostic de l'hépatite chronique B. Au stade aiguë de l'infection, les risques d'une évolution vers la chronicité définie par la persistance de l'Ag HBs pour plus de 6 mois sont observés chez environ 25 % des malades infectés par le VIH contre seulement 5 % des malades non infectés par le VIH [55]. Ce passage à la chronicité semble d'autant plus fréquent que le taux de CD4 est bas. Elle augmente la fréquence des réactivations du VHB chez les porteurs inactifs (séroréversions HBe ou HBs) [7]. L'infection par le VIH accélère la vitesse de progression de la fibrose, le développement de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. Le risque d'apparition d'hépatites B occultes est augmenté en cas de co-infection à VIH. Toutefois, les traitements anti-VIH comprenant du 3TC/FTC ou du ténofovir (TDF ou TAF) peuvent influencer favorablement l'histoire naturelle de l'hépatite B. [55]

### **3.3.3- Diagnostic virologique du VHB chez les personnes vivant avec le VIH [37,55]**

La recherche des marqueurs de l'infection par le VHB (antigène HBs, anticorps anti-HBc) de même que la recherche d'une immunisation contre le VHB (anticorps anti-HBs) doivent être systématique chez les PvVIH. Chez tout porteur de l'Ag HBs, une recherche des anticorps anti-delta sera effectuée et une évaluation de la sévérité de l'hépatite B et du profil virologique doit être réalisée et comprendra :

- La détermination du profil HBe afin de différencier, les patients porteurs d'un virus sauvage (Ag HBe+) des patients porteurs d'un virus mutant pré-C (Ac anti-HBe+ et ADN VHB+).

-La détermination de la charge virale du VHB (ADN-VHB). Elle permet d'évaluer le niveau de réplication virale. Le test utilisé doit être quantitatif avec une bonne sensibilité. Les meilleurs tests sont actuellement ceux reposant sur l'amplification génique en temps réel (Abbott m2000rt) et les résultats sont exprimés en UI/ml et en log UI/ml. L'utilisation d'un même test est recommandée pour suivre la cinétique de la charge virale chez un patient donné. Chez les patients qui ont une cytolysse inexplicquée et un profil sérologique de type anti-HBc isolé, il est opportun d'effectuer un dosage d'ADN VHB afin d'éliminer une infection occulte à VHB.

### **3.3.4- Traitement de la co-infection VIH/VHB [9, 43, 55-57]**

### 3.3.4.1- But du traitement

Le traitement de l'hépatite B chez les personnes co-infectées par le VIH vise :

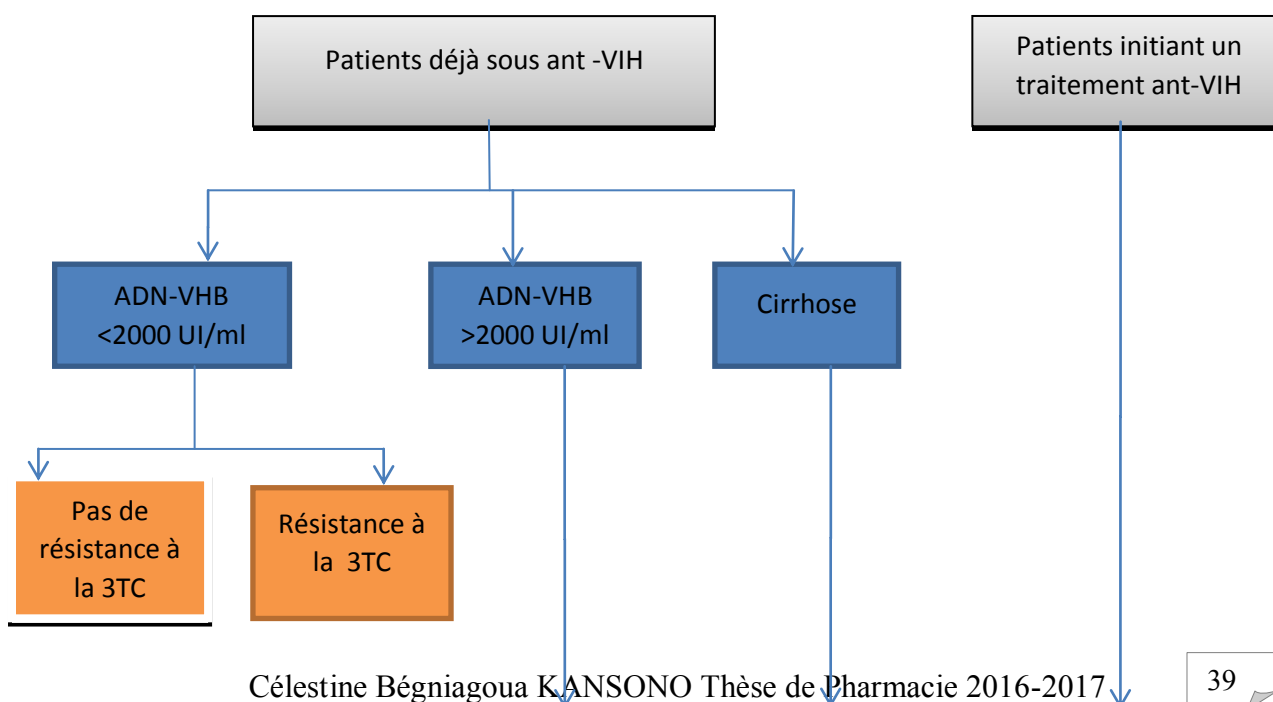
- L'éradication du VHB, soit la disparition de toutes les traces du virus dans le sang et dans le tissu hépatique aussi bien que la conversion à un état anti-HBs positif, ce qui est observé dans moins de 5 % des cas après traitement;
- La transition vers un stade moins agressif de l'infection (ex : si AgHBe positif au départ, séroconversion à un état AgHBe négatif et anti-HBe positif);
- La réduction de la charge virale d'ADN-VHB à 400 UI/ml ou moins ;
- L'arrêt de l'évolution vers la cirrhose et la régression de l'histologie hépatique vers la normalité;
- La prévention du carcinome hépatocellulaire;
- La prévention de la résistance aux médicaments antiviraux.

Pour l'infection à VIH, le traitement ARV vise une réduction maximale et durable de la charge virale plasmatique, et son indétectabilité à 24 semaines de traitement. Cette action a pour corrélation la restauration immunitaire ayant pour conséquences l'amélioration de la santé et de la qualité de vie du patient.

### 3.3.4.2- Indication du traitement

Le traitement ARV est indiqué pour tout patient VIH positif depuis 2015. Par conséquent, en cas de co-infection VHB ce traitement doit prendre en compte les deux affections en impliquant des molécules actives à la fois sur les deux virus.

La figure 10 suivante résume la stratégie thérapeutique de l'infection par le VHB chez les patients infectés par le VIH.







**Figure 10 : Stratégie thérapeutique chez les patients ayant une double indication VIH-VHB.**

### 3.3.4.3- Suivi de l'efficacité du traitement

Après l'instauration du traitement, il est nécessaire de confirmer son activité antivirale, de surveiller les effets sur la fonction hépatique et de détecter l'émergence de souches virales résistantes. L'évaluation de l'efficacité du traitement antiviral est fondée sur des mesures répétées de la charge virale et de l'activité sérique de l'alanine aminotransférase associée à un dosage des antigènes et anticorps spécifiques de l'hépatite B (AgHBs, anti-Hbs et, le cas échéant, AgHBe et anti-HBe) en principe tous les 3 à 6 mois [42,43, 48]. Le suivi du traitement anti-VIH, est réalisé le premier mois puis tous les 3 mois par la mesure de la charge virale et des TCD4. Idéalement, le traitement devrait permettre d'atteindre les résultats suivants : charge virale en baisse (<2000UI/ml pour l'ADN-VHB) ou indétectable, niveau normal des transaminases, séroconversion à l'anti-HBe lorsque l'antigène 'e' est présent au départ et séroconversion à l'anti-HBs. Toutefois, même la disparition de la virémie et l'apparition des anti-HBs ne sont pas une garantie de l'éradication du virus de l'hépatite B. L'efficacité immunologique se traduit par une remontée des lymphocytes TCD4. Une absence de baisse et/ou une remontée de la charge virale d'un log signe un échec virologique ou un échappement. La recherche de mutation de résistance doit être envisagée. [53-56]

### 3.3.5- Prévention de l'hépatite B chez les PvVIH

#### 3.3.5.1- Mesures générales

Les modes de transmission du VIH et du VHB étant similaires et connus, la prévention passe par la limitation des comportements à risque par la sensibilisation des PvVIH.

La prévention de la transmission mère-enfant se fait par l'immunoprophylaxie grâce à l'injection d'immunoglobulines anti- VHB au nouveau-né de mère co-infectée VIH/VHB.

#### 3.3.5.2- Vaccination

L'indication de vacciner contre le VHB est universelle pour la population des PvVIH. Tous les patients infectés par le VIH et non immunisés pour le VHB devraient être vaccinés contre ce virus.

Certains facteurs comme l'infection à VIH, l'âge, le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme et l'insuffisance rénale sont associés à un plus faible taux de réponse immunitaire au vaccin contre l'hépatite B. chez les PvVIH, une charge virale du VIH contrôlée et un décompte élevé des lymphocytes CD4 sont prédictifs d'une immunité post-vaccinale. En effet, une charge virale de moins de 400 copies/ml au moment de la vaccination est associée à un plus haut taux de réponse immunitaire, tandis qu'un décompte bas de CD4 (particulièrement si inférieur à 200 cellules/ $\mu$ l) est associé à un plus faible taux de réponse immunitaire post-vaccinale [29, 55].

## **4-METHODOLOGIE**

### **4.1- Cadre d'étude**

Notre étude s'est déroulée à l'hôpital de jour (HDJ) adulte du Centre Hospitalier Universitaire Souro Sanou (CHUSS) de Bobo-Dioulasso.

#### **4.1.1-Présentation du CHUSS de Bobo-Dioulasso**

Le Centre Hospitalier Universitaire Souro Sanou (CHUSS) est le deuxième plus grand centre du Burkina Faso. Il constitue un centre national de référence et reçoit outre les patients de la province du Houet, ceux évacués des régions environnantes.

Le CHUSS comprend six départements que sont les départements de médecine, pédiatrie, chirurgie, gynécologie-obstétrique, de laboratoire et le département de pharmacie et un service médico- technique d'imagerie médicale.

Diverses spécialités médicales et chirurgicales y sont exercées:

- Médecine générale et spécialités d'organe : Médecine Interne, Neurologie, Cardiologie, Hépto-Gastro-entérologie, Pneumo-phtisiologie, Pédiatrie, Psychiatrie, Dermatologie, Endocrinologie, Infectiologie et Hématologie clinique.
- Chirurgie et spécialités chirurgicales : Urologie, Orthopédie Traumatologie, Chirurgie Digestive et Générale, Neuro-chirurgie, Chirurgie maxillo-faciale, Oto-rhino-laryngologie, Gynécologie-Obstétrique, Anesthésie-Réanimation, Odontostomatologie et Ophtalmologie.

Le service de maladies infectieuses dispose d'une unité de prise en charge de l'infection à VIH située hors de l'enceinte du CHUSS et dénommée Hôpital de Jour adulte (HDJ).

#### **4.1.2- Présentation de l'Hôpital de Jour (HDJ)**

L'Hôpital de Jour est une structure opérationnelle déconcentrée du Centre Hospitalier Universitaire Souro Sanou (CHUSS). Il a été réalisé à l'initiative de la Fondation Jacqueline BEYTOUT et de l'Organisation Panafricaine de Lutte contre le SIDA (OPALS). Les activités dans le site ont commencé le 25 Juillet 2005 par le transfert des activités de l'ancienne permanence médico-sociale du service de Médecine Interne du CHUSS. Pour permettre la réalisation de ses activités et l'atteinte de ses objectifs, l'Hôpital de Jour est subdivisé en sept unités fonctionnelles: une unité d'accueil, une unité médicale, un laboratoire, une pharmacie, une unité d'éducation thérapeutique, une unité informatique et l'administration.

Le personnel est composé de :

- deux (02) médecins infectiologues ;
- deux médecins généralistes ;
- un pharmacien maître de conférences en Bactériologie-Virologie responsable de l'unité de virologie ;
- un interne des hôpitaux en pharmacie ;
- un biologiste
- trois techniciens de laboratoire

- quatre préparateurs en pharmacie
- six infirmiers
- dix médiatrices
- une secrétaire ;
- une gestionnaire ;
- un informaticien ;
- deux vigiles.

#### **\* Le laboratoire de l'HDJ**

L'hôpital de jour est un centre de référence dans la prise en charge et le suivi des personnes vivant avec le VIH (PvVIH). A cet effet, il dispose d'un laboratoire qui constitue une référence dans la confirmation, le suivi biologique et virologique des PvVIH. Il est constitué d'une unité pour les analyses de routine (immunologie, hématologie et biochimie) et d'une unité de biologie moléculaire pour la mesure de la charge virale.

#### **4.2-Type et période d'étude**

Il s'est agi d'une étude de cohorte rétrospective allant d'août 2013 à septembre 2015.

#### **4.3- Population d'étude**

Notre population d'étude était constituée de patients adultes VIH-1+, naïfs et éligibles au traitement ARV (recommandations OMS 2010 : CD4<350) suivis ou reçus à l'hôpital de jour durant la période d'étude.

#### **4.4 Echantillonnage**

##### **4.4.1 Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude les patients adultes VIH-1+ avec un âge  $\geq 18$  ans, naïfs et éligibles au traitement (Selon les recommandations 2010 de l'OMS : CD4<350) :

- De sérologie AgHBs positif à la visite initiale durant la période de l'étude ;
- Non pris en charge médicalement pour une infection chronique B avant le début de l'étude ;

##### **4.4.2 Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus dans notre étude les patients :

- De sérologie négative pour l'AgHBs ;
- De sérologie Anti-VHC positif
- Ayant déjà reçu un traitement ARV avant le début de notre étude ;
- Non éligible pour le traitement ARV durant la période de l'étude

#### **4.4.3 Taille de l'échantillon d'étude**

Notre échantillon était exhaustif et constitué de tous les patients répondant aux critères d'inclusion durant la période de l'étude.

#### **4.5 Matériels**

Les matériels de laboratoire ayant servi à la réalisation de notre étude sont les suivants :

- Centrifugeuses ;
- Appareil de comptage CD4 (BD Facscount) ;
- Appareil d'amplification et de détection des acides nucléiques (m2000rt ABBOTT);
- Hottes à flux laminaire ;
- Bains secs à température ;
- Minimag (du laboratoire Biomerieux)
- Vortex
- Pipettes pour embouts de 20, 100, 200, 1000µl ;
- Plaques optiques de réaction de 96 puits ("96-Well optical Reaction Plate") ;
- Kit de dosage des CD4;
- Kit d'extraction "Abbott mSample Preparation System Reagents;
- Kit d'amplification Abbott RealTime Amplification Reagent Kit
- Ethanol 95%;
- Protéinase K ;
- Hypochlorite de sodium (pour nettoyage) ;

- Ethanol (pour nettoyage)
- Eau distillée (pour nettoyage)
- Blouses ;
- Gants non talqué ;
- Tubes EDTA de 5 ml ;
- Tubes secs de 5 ml
- Tubes Falcon de 15 et 50 ml
- Supports de plaques optiques
- Films optiques ou « optical adhesive cover » ;
- Applicateurs pour films optiques ou « adhesive cover applicator »
- Embout sans filtre (200, 500 $\mu$ L);
- Embout à filtre (20, 100, 200, 500 $\mu$ L et 1000 $\mu$ l) ;
- Sacs plastiques autoclavables ;

## **4.6 Méthodes**

### **4.6.1 Collecte des données**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers patients à l'aide d'un questionnaire (cf. annexes) portant sur les caractéristiques :

- sociodémographiques : âge, sexe, statut matrimonial, niveau d'étude, profession.
- cliniques : stade OMS, poids, type de VIH.
- biologiques : ALAT, AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBc, Ac anti-HBe, Ac anti-HBs, la charge virale (VIH, VHB).

### **4.6.2 analyses de laboratoire**

#### **4.6.2.1 Prélèvement et gestion des échantillons de sang**

Les prélèvements ont été faits par ponction veineuse dans deux tubes EDTA et un tube sec. Dans les deux-quatre heures suivant, ils ont été centrifugés à 6000 tours/mn pendant 10mn. Le plasma a été récupéré dans des cryotubes et congelé à moins 80 degré jusqu'à utilisation.

#### **4.6.2.2 Détermination du profil sérologique des patients**

Il a été réalisé en utilisant deux tests rapides:

- Le test immunochromatographique ” Alere® Détermine™ AgHBs “ a servi pour la détection qualitative de l’antigène de surface de l’hépatite B (AgHBs) ;
- Le test Prechek® a servi pour la confirmation de l’antigène HBs et l’évaluation des autres marqueurs (AgHBe, Anti-HBs, Anti-HBe et Anti-HBc) du virus de l’hépatite B chez les patients porteurs de l’Ag HBs.

Il s’agit de tests immuno-enzymatiques de type ELISA. Les anticorps présents dans le sérum des patients vont réagir avec les antigènes commerciaux fixés sur le support des TDR. Les réactions anticorps-antigènes se manifestent par l’apparition de bandes colorées.

#### **4.6.2.3 Dosage des CD4**

L’appareil utilisé est le Facscount qui est un cytomètre en flux qui donne les résultats de comptage des CD4 en valeurs absolues et/ou en pourcentage.

La cytométrie de flux est une technique analytique basée sur l’immunofluorescence. Les cellules ou billes traitées avec différentes substances fluorescentes sont triées d’après leur degré de fluorescence avec un instrument appelé FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter).

#### **4.6.2.4 Mesure de la charge virale ARN-VIH et ADN-VHB (Abbott RealTime)**

Nous avons utilisé la technique semi-automatique (préparation manuelle des échantillons et amplification automatisée) de la technologie ABBOTT pour la mesure de la charge virale.

La détermination de la charge virale plasmatique à partir du sang total requiert des préliminaires que sont l’obtention du plasma ou étape de séparation lymphocytaire et l’extraction de l’ARN ou ADN viral après lyse des particules virales.

Abbott m2000sp® qui assure la préparation des échantillons avec pour objectif d’extraire et d’isoler les molécules cibles d’ARN, afin de les rendre accessibles pour l’amplification, et d’éliminer tout inhibiteur potentiel de l’amplification de l’extrait.

Le système de préparation des échantillons utilise la technologie des particules magnétiques afin de capturer les acides nucléiques et lave les particules afin d’éliminer tout composant non lié de l’échantillon. Les acides nucléiques liés sont élués et transférés vers les tubes de sortie ou vers une plaque à 96 puits profonds. Le contrôle interne est soumis à l’intégralité de la

procédure de préparation des échantillons, avec les calibrateurs, les contrôles et les échantillons.

A la fin de la procédure d'extraction des échantillons un protocole permet la préparation du master mix. Le master mix et les échantillons d'acides nucléiques extraits sont distribués dans une plaque de réaction optique à 96 puits qui après scellage est introduite dans l'appareil Abbott m2000rt (figure12) qui réalise l'amplification détection. La manipulation dure une journée à l'issu de laquelle les résultats sont recueillis sur un ordinateur relié à l'appareil.



**Figure 11 : appareil Abbott m2000rt pour l'amplification/détection (ARN-VIH et ADN-VHB)**

**Interprétation des résultats :**

Les résultats sont automatiquement rendus sur la station de travail m2000rt et exprimés en copies/ml et en log/mL ou en unités internationales (UI)/mL et log [UI/mL] ; (1UI = 0,58 copies, 1 copie = 1,74 UI). Le seuil de détection est estimé à 40 copies/mL (1.60 copies [log/mL]) pour le VIH-1 et 10 UI/mL (1.00 log [UI/MI]) pour le VHB.

**Tableau IV : Interprétation des résultats obtenus sur la m2000rt (Protocole 0.5 mL et 0,6 mL)**

VOLUME ECHANTILLON	RESULTATS	INTERPRETATION
	« Not detected »	Cible non détectée ou absence de virion dans le plasma



0.5 ml ou 0.6 ml	< 40 copies/mL ou < 10 UI/mL (<1,60 copies [log/mL] ou <1.00 log[UI/mL])	Cible détectée mais concentration inférieure à la limite inférieure de détection
	40 à 10 000 000 copies/mL ou 10 à 10 000 000 UI/mL (1,60 à 7,00 copies [log/mL])	Cible détectée (la concentration se situe dans les limites linéaires du dosage)
	> 10 000 000 copies/mL ou >10 000 000UI/mL (>7,00 copies [log/mL >])	Cible détectée mais concentration supérieure à la limite supérieure de quantification

#### 4.7 Gestion et analyse des données

Les données collectées ont été saisies sur une base de données conçue à partir de Microsoft Access 2010. Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel STATA (version stata 12). Les proportions ont été comparées avec les tests du Chi<sup>2</sup> et de Fischer exact. Les moyennes ont été comparées avec le test de Student. Le seuil de significativité retenu était p<0,05.

## 5- Résultats

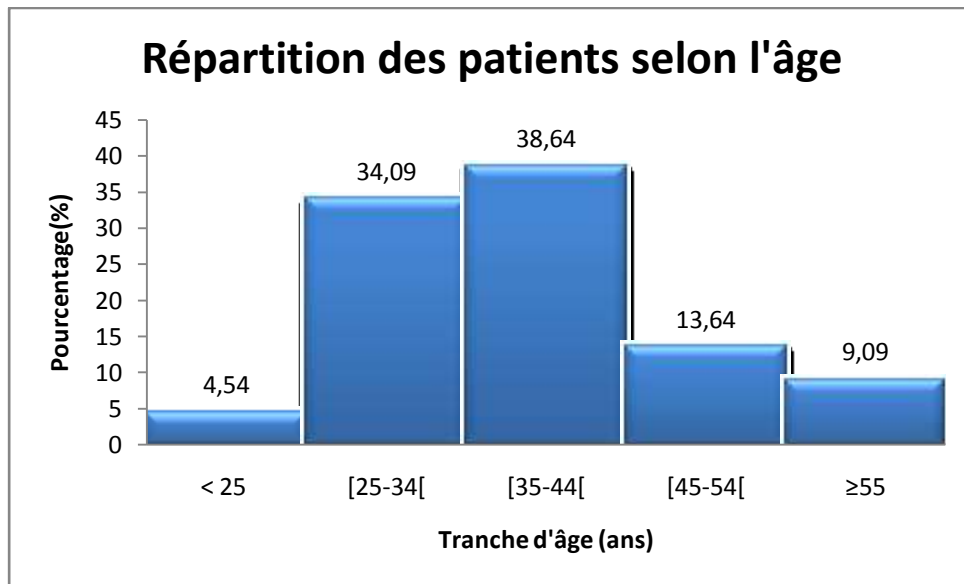
### 5.1- Aspect sociodémographique des patients

Au cours de la période de l'étude, sur 359 patients VIH+, 46 patients étaient co-infectés VIH/VHB soit une prévalence de 12,8%. Sur ces 46 patients co-infectés VIH/VHB 44 répondant à nos critères d'inclusion ont participé à notre étude.

#### 5.1.1 Sexe des patients

Le sexe féminin représentait 68,18% (30/44) des participants soit un sex ratio de 2,14.

### 5.1.2 Age des patients



**Figure 12: Répartition des patients selon la tranche d'âge en année**

L'âge médian était de 36 ans (IQR : 31,5- 44). Les tranches d'âge [35-44] et [25-34] étaient les plus représentées avec respectivement 38,64% et 34,09% des cas (Figure 12).

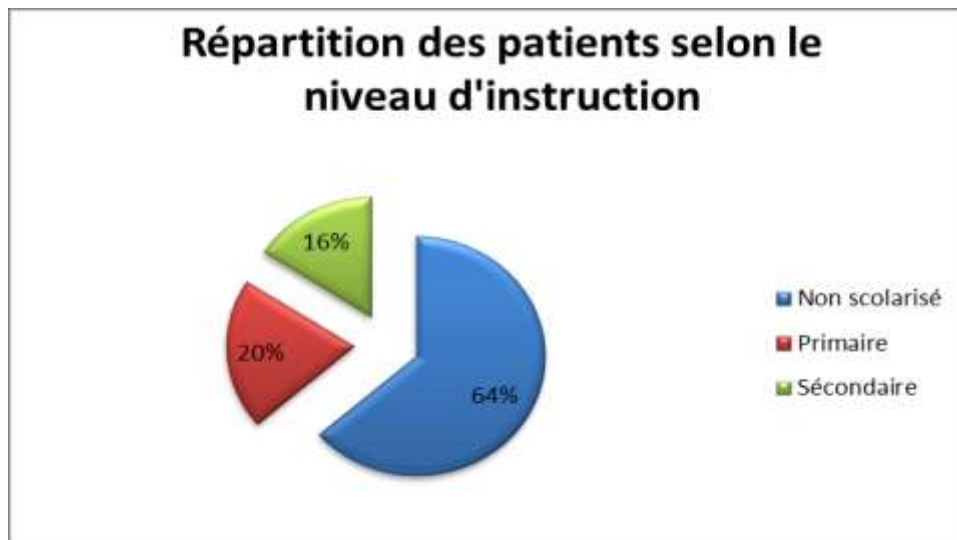
### 5.1.3 Statut matrimonial des patients

**Tableau V : Répartition des patients selon le statut matrimonial**

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage (%)
Marié (e)	26	59,09
Célibataire	9	20,45
Veuf (ve)	7	15,91
Divorcé( e)	2	4,55
Total	44	100

Les mariés représentaient 59,09% de notre échantillon (Tableau V).

### 5.1.4 Niveau d'instruction des patients



**Figure 13: Répartition des patients selon le niveau d'instruction**

Les non scolarisés étaient les plus représentés soit 64% (figure13).

### 5.1.5 Profession des patients

**Tableau VI : Répartition des patients selon profession**

Occupation	Effectif	Pourcentage (%)
ménagère	25	56,82
Autre*	6	13,64
Commerçant(e)	4	9,09
Agriculteur	3	6,82
Ouvrier	2	4,55
Rétraité	2	4,55
Artiste	2	4,55
Total	44	100

\* : blanchisseur, pompiste, chauffeur, marabout, berger, non précisé

Les ménagères représentaient 56,82% dans notre échantillon (Tableau VI).

## 5.2- Aspects cliniques à l'initiation du traitement ARV

### 5.2.1- Stade OMS des patients

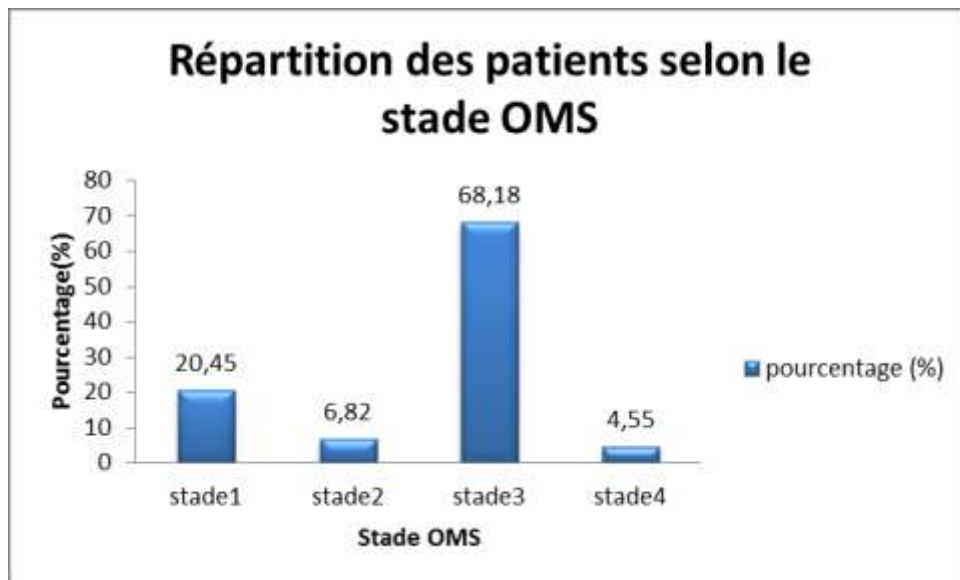


Figure14 : Répartition des patients selon le stade OMS

Le stade 3 de la classification de l'OMS représentait 68,18% de notre échantillon (figure 14).

### 5.2.2- Poids

Le poids moyen de nos patients était 55,36 kg (E.T: 10,9) avec des extrêmes de 34 et 83kg.

## 5.3- Aspects biologiques à l'initiation (M0) du traitement ARV

### 5.3.1- Marqueurs du VIH à M0

#### 5.3.1.1- Lymphocytes TCD4+ à M0

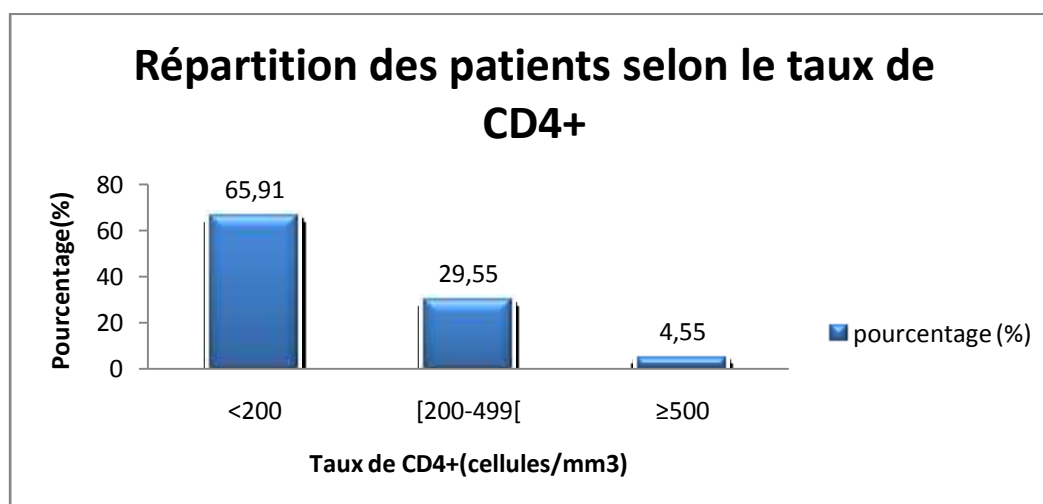
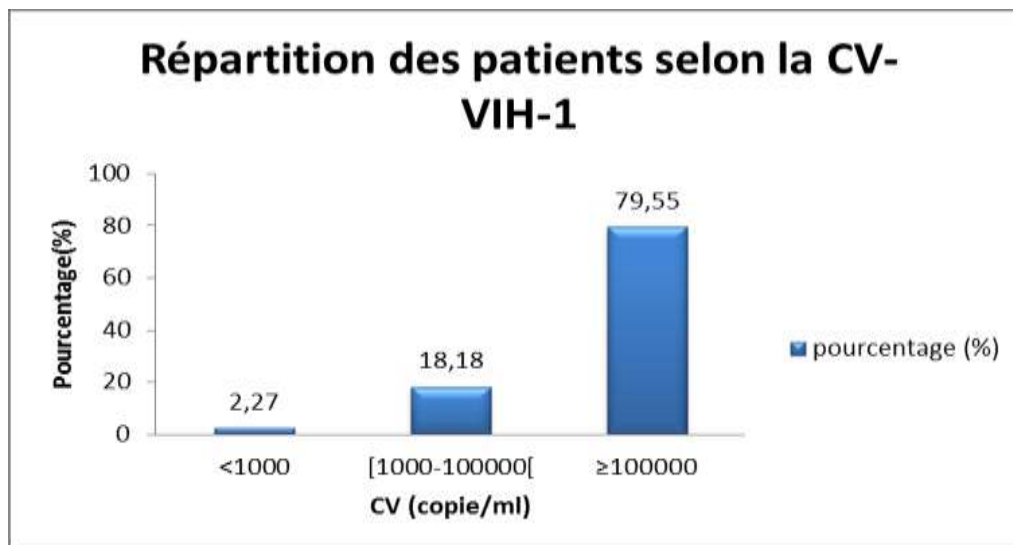


Figure15 : Répartition des patients selon le nombre de lymphocytes TCD4+ à M0

A l'initiation, le taux médian de lymphocytes TCD4+ était de 129 cellules/mm<sup>3</sup> (IQR : 45,5-269) et 65,91% soit 29/44 des patients avaient un taux de TCD4+ < 200 cellules/mm<sup>3</sup> (figure15).

### 5.3.1.2-Charge virale VIH-1 à M0



**Figure 16: Répartition des patients selon la charge virale VIH-1 à M0**

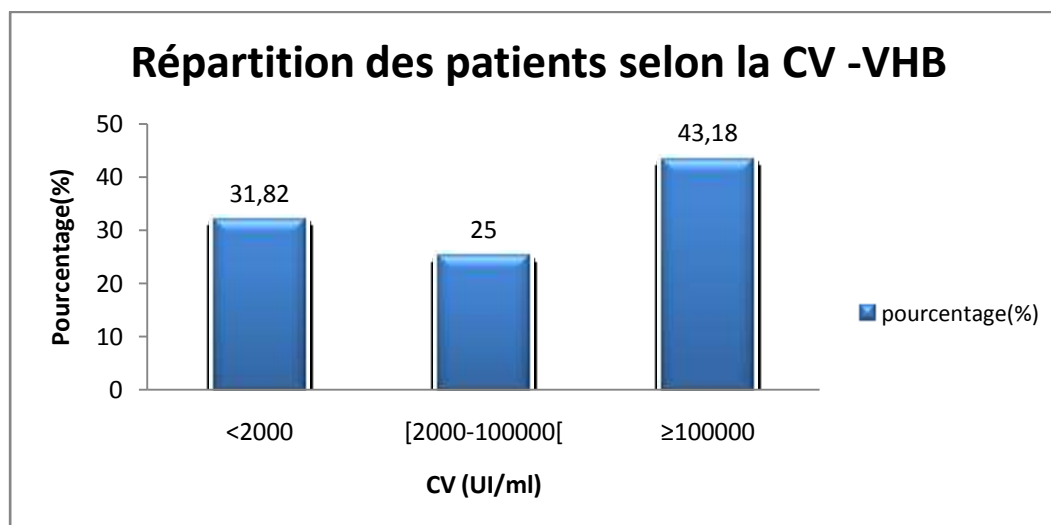
La mesure de la charge virale nous a permis de regrouper les patients en trois catégories :

- Les patients à charge virale faible correspondant à une CV<1000 copies/ml soit 3log<sub>10</sub> ;
- Les patients à charge virale modérée c'est-à-dire CV comprise entre 1000 et 100000 copies/ml (3-5log<sub>10</sub>) ;
- Les patients à charge virale élevée, CV≥100000 copies/ml.

La moyenne de la charge virale VIH1 était de 976239,1 copies/ml (E.T :1349073) soit 5,9log<sub>10</sub> et 79,55% avaient une charge virale élevée (CV-VHB≥100000) à l'initiation du traitement. (Figure 16).

### 5.3.2- Marqueurs du VHB à M0

#### 5.3.2.1 la charge virale



**Figure17 : Répartition des patients selon la charge virale VHB à M0**

La mesure de la charge virale VHB a permis de regrouper aussi les patients en 3 catégories. Près de la moitié soit 43,18% des patients avaient une charge virale VHB élevée (CV-VHB  $\geq 100000$  UI/ml soit  $5 \log_{10}$ ). La moyenne de la charge virale était de  $1.1 \times 10^8$  UI/ml (E.T :  $2,7 \times 10^8$ ) soit  $8 \log_{10}$  et 2(4,55%) patients avaient une charge virale indétectable à M0 (figure 17).

#### 5.3.2.2 Marqueurs de la réplication

**TableauVII : Répartition des patients selon l'AgHBe et l'AchBe**

serologie	Effectif	Pourcentage (%)
AgHBe+ et AchBe+	4	10,81
AgHBe+ et AchBe-	5	13,51
AgHBe- et AchBe+	27	72,97
AgHBe- et AchBe-	1	2,71
Total	37	100

Sept soit 15,91% des 44 patients n'avaient pas bénéficié du dosage de l'AgHBe et de l'Anti-HBe à M0. Parmi les 37 qui avaient obtenu le dosage, l'AgHBe était positif chez 24,32% (9/37) des patients et négatif 75,67%(28/37) (tableau VII).

### 5.3.3 ALAT à M0

**Tableau VIII : Répartition des patients selon le taux d'ALAT à M0**

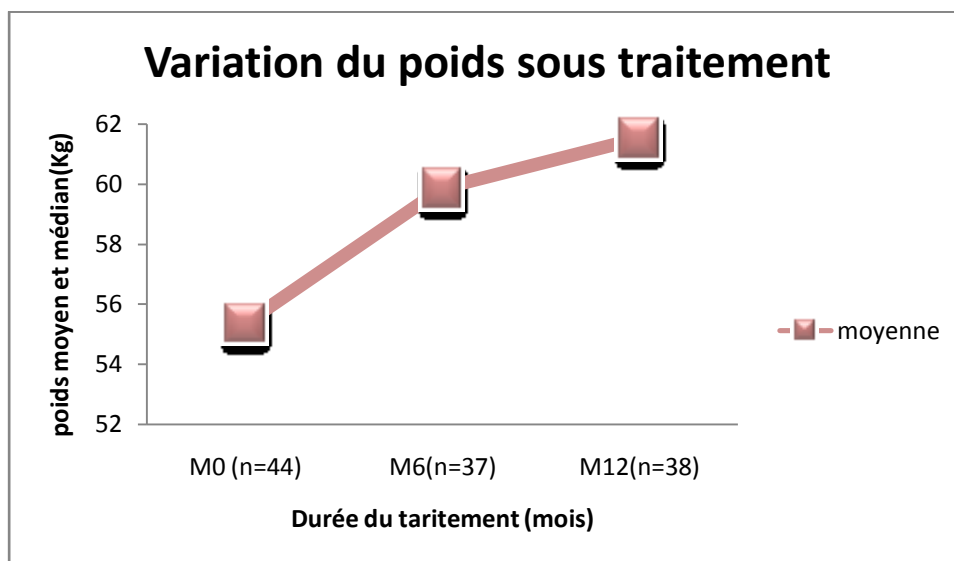
ALAT en UI/L	Effectif	Pourcentage (%)
N*	37	84,09
2N	7	15,91
Total	44	100

\* : 40UI/L.

A M0, 15,91% des patients avaient un taux d'ALAT supérieur à deux fois la normale. La médiane des ALAT était de 21 UI/l (IQR : 13-36) et la moyenne était de 24,29 UI/l (Tableau VIII).

### 5.4- Suivi des patients sous traitement ARV

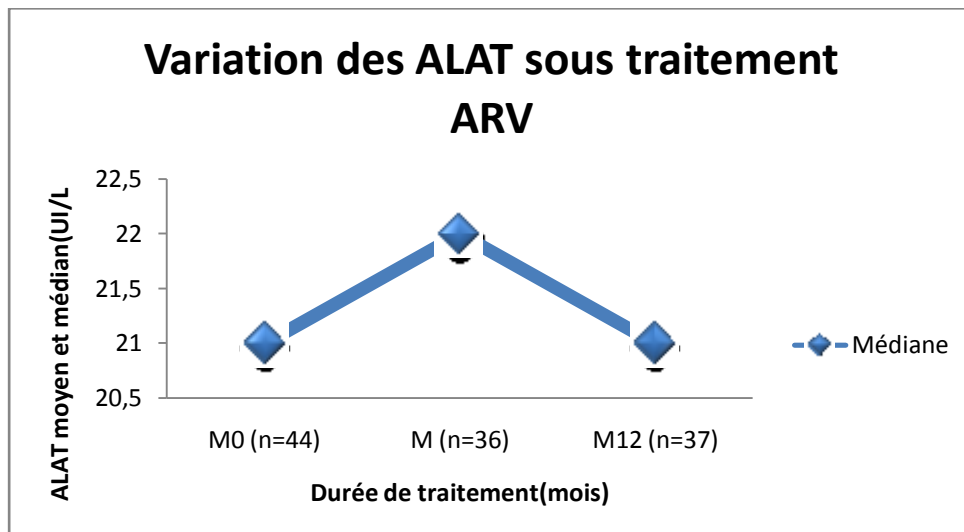
#### 5.4.1- Evolution du poids des patients sous traitement



**Figure 18 : Variation du poids des patients sous traitement ARV**

Le poids des patients a augmenté au cours du traitement avec un gain moyen de 5,4kg observé entre M0 et M12. Le poids moyen de 55,36kg initialement observé est passé à 59,86kg à M6 et à 61,52 kg à M12 (figure18).

### 5.4.2- Evolution des ALAT sous traitement

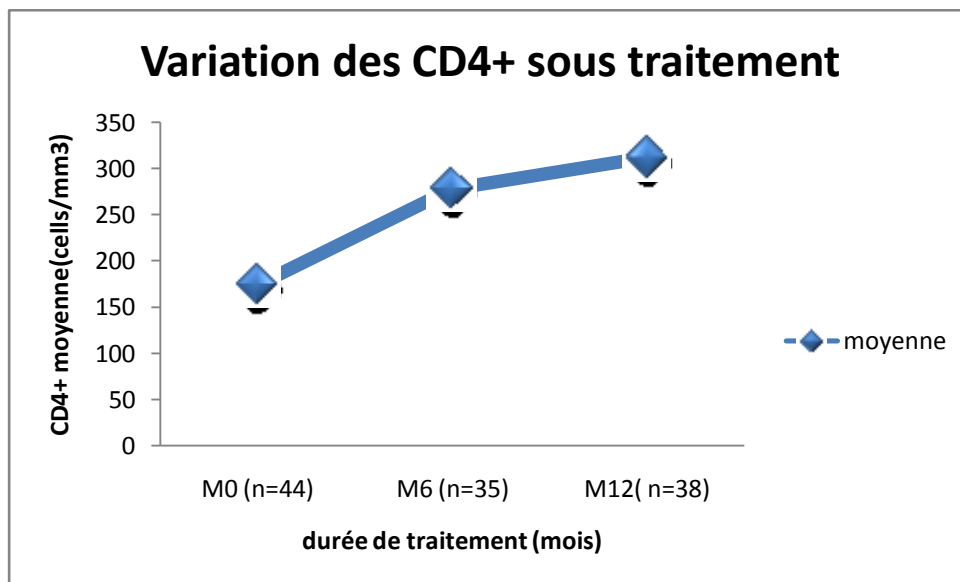


**Figure 19: Variation des ALAT sous Traitement ARV**

Entre M0 et M12 une augmentation des ALAT >2N a été observé chez 4 patients dont 2 à M6 et 2 à M12 (figure 19).

### 5.4.3 Evolution immuno-virologiques des patients sous traitement

#### 5.4.3.1- Evolution des lymphocytes TCD4 :



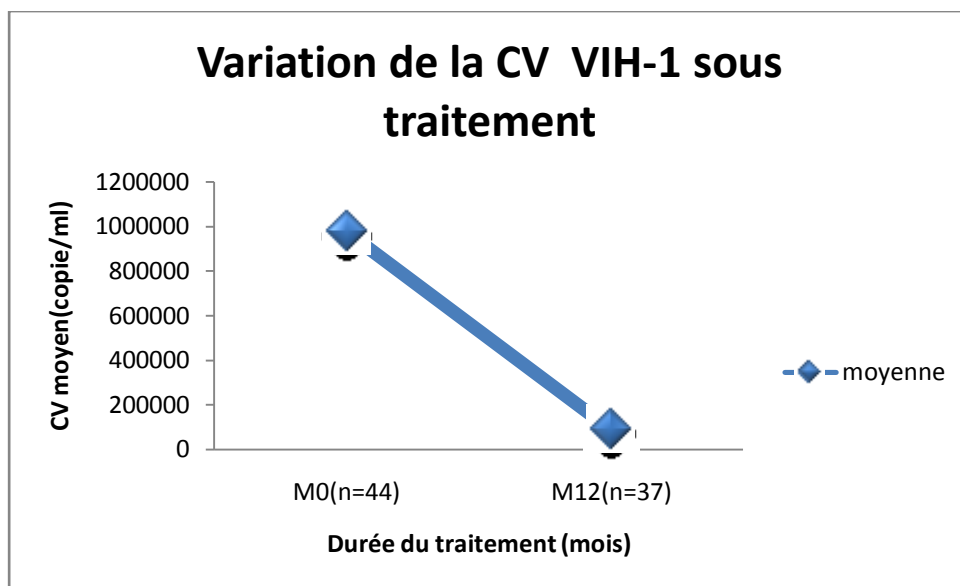
**Figure 20 : Variation des lymphocytes TCD4+ sous traitement ARV**

Le taux moyen de CD4 a évolué au cours du traitement. Le gain moyen était de 132,23 cellules/mm<sup>3</sup> à M12. A M6, la moyenne des LTCD4+ était 278,08 cellules/mm<sup>3</sup> (E.T : 167,7). A M12, elle était de 311,92 cellules/mm<sup>3</sup> (E.T : 200,31) (figure 20). Un échec



immunologique était observé chez 2 (5,26%) patients avec une baisse moyenne de -100 cellules/mm<sup>3</sup> à M12

#### 5.4.3.2 La charge virale VIH-1 soustraitemment ARV

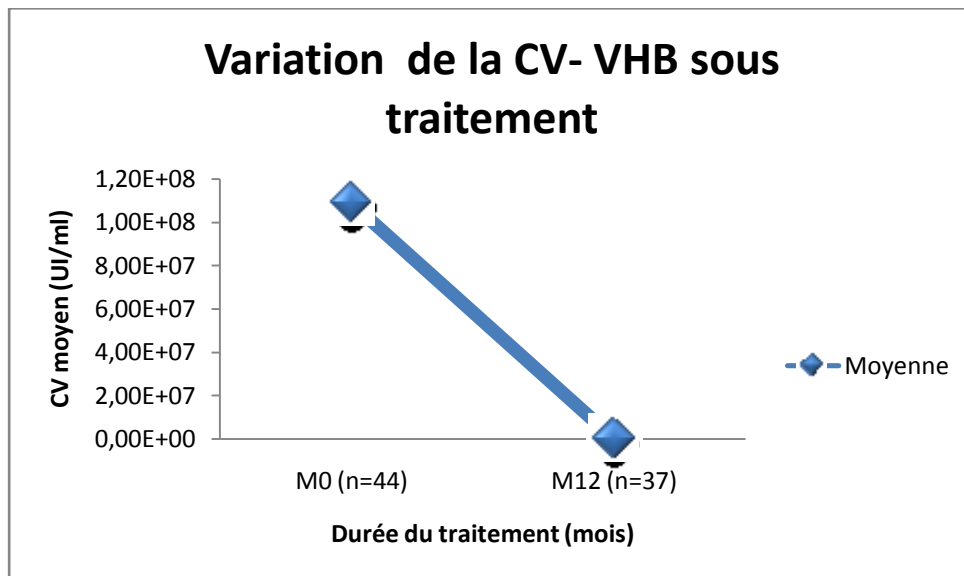


**Figure 21 : variation de la charge virale (CV-VIH-1) sous ARV entre M0 et M12**

La charge virale de nos participants a évolué sous traitement. Une baisse moyenne de -763574,5 copies/ml soit 5,88 log<sub>10</sub> était observée à M12. La charge virale moyenne était de 88748,27 copies/ml (E.T :507674,8) soit 4,9log<sub>10</sub> (E.T :5,7) à M12 (figure 21)

Au regard de cette baisse de la charge virale témoin d'une bonne réponse au traitement, la proportion des patients qui avaient une charge virale indétectable (<40 copies/ml) à M12 était de 81,08% (30/37) ; parmi les patients détectables, 4(10,81%) avaient une CV-VIH-1<200 copies/ml et 3(8,11%) une CV-VIH-1>1000 copies/ml ; 2 (5,41%) patients étaient en échec virologique à M12.

### 5.4.3.3 La charge virale VHB sous traitement ARV



**Figure22 : Variation de la charge virale VHB (CV-VHB) sous ARV entre M0 et M12**

Entre M0 et M12, la charge virale du VHB a fortement diminué. La diminution moyenne du taux d'ADN-VHB était de  $- 6,82 \times 10^7$  UI /ml soit  $7,83 \log_{10}$ . Par rapport à M0 la moyenne de la charge virale était de  $151,32$  UI/ml (E.T : $860,55$ ) soit  $2,17 \log_{10}$  (E.T : $2,9$ ) à M12 (figure22).

A cette variation, le pourcentage de patients ayant obtenu une charge virale indétectable (ADN-VHB $<10$  UI/ml) à M12 était de  $62,16\%$  ( $23/37$ ). Parmi les patients qui avaient encore l'ADN-VHB détectable  $13$  ( $29,73\%$ ) avaient une charge virale comprise entre  $10$  et  $104$  UI/ml et  $1$  ( $2,70\%$ ) avaient un niveau d'ADN $>2000$  UI/ml.

### 5.4.3.4- Suppression de l'ADN-VHB selon le statut sérologique AgHBe initial

**Tableau IX : Suppression de l'ADN-VHB selon le statut sérologique de l'AgHBe initial**

ADN-VHB	AgHBe+	AgHBe-	Total
Détectable	5 (55,56%)	5 (23,81%)	10 (33,33%)
Indétectable	4 (44,44%)	16 (76,19%)	20 (66,67%)
Total	9 (100%)	21 (100%)	30 (100%)

P=0,115

Pour les patients qui avaient l'AgHBe positif (AgHBe+) à M0, le taux de suppression l'ADN-VHB à M12 était de  $44,44\%$  ( $4/9$ ) et  $76,19\%$  ( $16/21$ ) chez les patients à AgHBe négatif

(AgHBe-)  $p=0,115$ . La différence n'était pas statistiquement significative. Le portage de l'AgHBe n'a pas influencé la suppression de l'ADN-VHB dans notre étude (tableau 8).

## 6- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

### 6.1- Limites de l'étude

En plus de son caractère rétrospectif, notre étude a présenté quelques limites. En effet, le dosage des immunoglobulines IgM anti-HBc et IgG anti-HBc aurait pu nous permettre de faire un diagnostic différentiel entre hépatite aiguë et chronique. De plus, les marqueurs de l'hépatite B autres que l'ADN n'ont pas été recherchés au cours du traitement ; cela nous aurait permis d'évaluer la séroconversion HBe et HBs après 12 mois de traitement. Une autre limite est que nous n'avons pas pu prendre en compte les effets indésirables associés au traitement. Cependant, notre étude demeure une première au Burkina Faso à évaluer l'efficacité de la combinaison TDF+FTC/3TC chez les patients co-infectés VIH/VHB.

### 6.2 Population d'étude

L'objectif de ce travail était d'évaluer la réponse immunologique et virologique des patients co-infectés VIH/VHB sous traitement à base de la combinaison TDF+FTC/3TC recommandée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour les patients vivant avec le VIH co-infectés par le VHB [10].

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective allant d'août 2013 à septembre 2015 au sein de l'hôpital de jour du centre hospitalier universitaire de Bobo-Dioulasso. Sur 359 PvVIH, 46 étaient co-infectés soit une fréquence de 12.8%. Quarante-quatre (44) sur les 46 patients co-infectés VIH/VHB répondants aux critères d'inclusion ont été colligés dans notre étude et la durée de suivi des patients s'étendait sur 12 mois.

La taille de notre échantillon était supérieure à celle d'Engell et al. [58] aux USA qui ont évalué l'efficacité de la combinaison TDF+FTC/3TC en 2011 chez 31 patients co-infectés VIH/VHB dont 12 naïfs et 19 déjà traités à la 3TC. Notre échantillonnage était aussi plus important que celui de Dore et al. [59] en Californie qui ont évalué dans une étude randomisée l'efficacité du TDF+3TC+EFV chez 5 patients co-infectés VIH/VHB.

Cependant, notre échantillon était inférieur à celui de Wu et al. [60] qui en 2016 en Chine ont travaillé sur un total de 100 patients co-infectés VIH/VHB et ont évalué l'efficacité et la tolérance de la combinaison TDF+3TC+EFV et de Price et al. [61] qui en 2013 à Londres dans une étude méta-analyse ont évalué l'efficacité du TDF+FTC/3TC chez 174 patients naïfs co-infectés VIH/VHB.

La taille réduite de notre échantillon pourrait s'expliquer non seulement par la période réduite de l'étude mais surtout par la qualité de la prise en charge des PvVIH. En effet, l'hôpital de jour de Bobo-Dioulasso est une référence dans la prise en charge et le suivi des PvVIH avec un accompagnement psycho-social, des séances d'éducation thérapeutique et des activités de sensibilisation dirigées par des médiatrices formées à cet effet. Ce qui contribue à une meilleure qualité de vie des patients qui sont informés des mesures de prévention des autres infections sexuellement transmissibles comme l'hépatite B.

Dans cette population de 44 patients VIH/VHB, le sexe féminin était le plus représenté soit 68,18% de la population. Cette prédominance féminine a été aussi observée par Ilboudo au Burkina Faso [15], Attia et al. en Côte d'Ivoire [62], Ocama et al. en Uganda [63], Sagoe et al. au Ghana [64] et Traoré au Mali [5] avec respectivement 70,9%, 73,3%, 74,7%, 61% et 56,2%. Ces résultats sont non seulement le reflet de la situation démographique mais aussi de l'épidémiologie du VIH dans ces pays à ressources limitées où la pandémie VIH est très féminisée. Ces résultats témoignent également de la forte fréquentation des femmes dans les structures de santé et de leur vulnérabilité vis-à-vis de l'infection à VIH en Afrique. Toutefois, nos résultats sont contraires à ceux de WU et al.[60] en Chine et Engell et al. aux USA [58] qui ont trouvé une prédominance masculine dans leurs études avec respectivement des fréquences de 77% et 83%. Cette différence pourrait s'expliquer par le mode de transmission du VIH dans ces deux pays. Dans les pays du Nord la transmission du VIH s'observe le plus souvent à l'âge adulte avec une forte exposition des hommes ayant des rapports avec d'autres hommes. Dans l'étude chinoise, le taux de transmission du VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) était de 30%[60].

Dans notre population à prédominance féminine, les tranches d'âge [35-45[et [25-35[étaient les plus représentées avec respectivement 38,64% et 34,09% des cas. L'âge médian était de 36 ans (IQR : 31,5- 44). Ces résultats sont comparables à ceux de WU et al. en Chine [60], Sagoe et al. [64] au Ghana et Attia et al.[62] en Côte d'Ivoire qui avaient trouvé respectivement dans leurs études un âge médian de 36 ans (IQR : 29-41) ; 36,5 ans (IQR : 33,8-41,5) et 35ans (IQR : 30-41). Ilboudo dans son étude avait observé une prédominance de la tranche d'âge de 36-45 (37,6%) [15]. Ces résultats montrent que la population active est la principale cible du VIH avec pour conséquence la baisse de la productivité et l'augmentation du taux de pauvreté surtout dans les pays à ressources limitées.

La majorité soit 59,09 % de la population était mariée. Le même constat a été fait par Ilboudo au Burkina Faso[15]soit une fréquence de 51,3%. Kerubo et al. au Kenya [65] avaient

également observé dans leur étude une forte prédominance des marié(e)s avec une fréquence de 61%. Par contre Diombana au Mali [66] dans son étude avait trouvé une faible proportion de marié(e)s (19,52%). Cette différence pourrait s'expliquer par les critères d'inclusions de l'étude de Diombana qui prenait en compte les enfants. Dans notre étude, 64% des patients étaient non scolarisés et seulement 16% avaient atteint le niveau secondaire ; ces résultats sont contraires à ceux de Attia et al. [62] qui ont observé dans leur étude 20% de non scolarisés et 45,2% de patients ayant un niveau secondaire. Cette différence pourrait s'expliquer par la faiblesse du taux de scolarisation au Burkina Faso mais aussi par le fait que les centres de suivi sont fréquentés par les populations démunies. Ce faible taux de scolarisation se reflète au niveau professionnel surtout dans le genre. Ainsi, dans notre série, nous avons noté une fréquence de 56,8% de femmes ménagères. Cette prédominance des femmes ménagères avait aussi été observée au Mali par Traoré [5] dans son étude avec une fréquence de 38,4%. La prédominance des femmes ménagères pourrait s'expliquer par le fait que dans nos sociétés africaines en particulier celle du Burkina Faso, la femme est destinée aux travaux domestiques pour prendre soin de la maison et des enfants. Les jeunes filles sont alors moins scolarisées ce qui limite leur niveau d'information et de compréhension sur les mesures de prévention et de dépistage des maladies comme le VIH/SIDA. Selon l'agence onusienne seulement 38% de jeunes femmes dans le monde sont capables de décrire les principaux moyens d'éviter le VIH [5]. De plus la dépendance financière des ménagères est un facteur favorisant la prédominance de l'infection dans cette tranche de la population.

Concernant la répartition de notre population selon la classification de l'OMS, 73% des patients étaient au stade 3 et 4 et 27% étaient asymptomatiques (Stade 1 et 2). Attia et al. [62] dans leur étude ont trouvé des résultats contraires au notre. Dans leur étude 40% de la population étaient aux stades 3 et 4 contre 60% d'asymptomatiques. Cette différence pourrait être liée à la méthodologie de notre étude qui ne prenait en compte que les patients naïfs et éligibles au TARV selon les recommandations 2010 de l'OMS qui définissait l'éligibilité au traitement chez tout patient VIH+ par un taux de  $CD4 < 350$  cellules/mm<sup>3</sup> [10].

### **6.3- Aspects biologiques à l'initiation du traitement**

A l'initiation du traitement, la majorité de nos participants soit 65,9% avaient un taux de  $CD4 < 200$  cellules/mm<sup>3</sup>. Ces résultats soutiennent ceux rapportés précédemment concernant la classification de l'OMS. Le nombre de CD4 médian était de 129 (IQR : 45,5-269) cellules/mm<sup>3</sup> avec une moyenne de 174 cellules/mm<sup>3</sup>. Nos résultats sont comparables à ceux

trouvés par Sagoe et al.[64] au Ghana, WU et al.[60] en Chine. Dans l'étude de Sagoe et al. le nombre de CD4 médian était de 137(IQR : 35-262).

Quant à WU et al. dans leur étude, ils ont rapporté un taux de CD4 médian de 186 (IQR : 43-262) cellules/mm<sup>3</sup>. Ces résultats pourraient s'expliquer par les critères d'inclusions des différentes études qui prenaient en compte que les patients éligibles au traitement ARV du moment. Aussi, dans une étude menée au Nigeria, il a été rapporté que les patients co-infectés VIH/VHB avaient statistiquement un nombre de lymphocytes TCD4 significativement plus faible à l'initiation du traitement [67].

Le faible taux de CD4 à l'initiation du traitement concordait avec des niveaux de CV-VIH-1 élevés à l'initiation du traitement. La majorité soit 79,55% de nos patients avaient une CV-VIH-1  $\geq 100\ 000$  copies/ml soit 5log<sub>10</sub>. La moyenne de la charge virale était de 976239,1 copies/ml soit 5,9log<sub>10</sub>. Nos résultats sont légèrement supérieurs à ceux d'Engell et al. aux USA dans leur étude ont rapporté une moyenne de 4.77log<sub>10</sub> [58]. Ces résultats confirment l'état d'immunodépression des patients co-infectés à l'initiation du traitement.

La charge virale VHB était également élevée à l'initiation du traitement ARV. Près de la moitié soit 43.18% des patients avaient une CV-VHB  $\geq 100\ 000$  UI/ml soit 5log<sub>10</sub> considérée comme élevée. La charge virale moyenne était de 1,1x10<sup>8</sup> UI/ml soit 8log<sub>10</sub> UI/ml. Des résultats similaires ont été observés en Californie par Dore et al.[59] qui ont trouvé une charge virale moyenne de 8,3log<sub>10</sub> UI/ml. De même, Engell et al. aux USA dans leur étude ont mentionné une moyenne de 7,7 log<sub>10</sub> UI/ml [58].

### **6.3- Réponse au traitement ARV**

Un objectif clé du traitement ARV est d'obtenir une suppression virale durable et une augmentation du nombre de CD4 pour améliorer la qualité de vie des patients infectés par le VIH. Dans la présente étude la trithérapie antivirale a été initiée chez les personnes co-infectées VIH/VHB avec comme molécules de base actives à la fois sur le VIH et le VHB le TDF et le FTC/3TC. Après 12 mois de traitement ARV, la charge virale VIH-1 des patients a considérablement baissé. La baisse moyenne était de -763574,5 copies/ml soit 5,88 log<sub>10</sub>. Plus de 91% des patients avaient des niveaux d'ARN-VIH-1 < 200 copies/ml dont 81,08% étaient indétectables (ARN-VIH-1 < 40 copies/ml). Wu et al [60] en Chine ont trouvé des résultats semblables aux nôtres. Dans leur étude 91% des participants avaient atteint après 12 mois de traitement ARV des niveaux d'ARN-VIH-1 < 400 copies/ml. La baisse du niveau d'ARN-VIH-1 a été marquée par une évolution du taux moyen de CD4+ sous traitement. Le

gain moyen était de 132,23 cellules/mm<sup>3</sup>. Les cellules LTCD4+ médianes étaient passées de 129 cellules/mm<sup>3</sup> au départ à 260 cellules/mm<sup>3</sup> (IQR : 169- 439) à M12. Cette bonne concordance des paramètres immuno-virologiques avait également été observée par Wu et al.[60] en Chine. Par contre, ils ont observé un gain moyen de CD4 de 107 cellules/mm<sup>3</sup> à 12 mois ce qui est inférieur au nôtre.

Dans cette étude, 4 patients ont manifesté un échec immunologique et virologique au cours du traitement. En effet, 2 patients avaient un échec immunologique avec une baisse moyenne de - 100 cellules/mm<sup>3</sup> à M12. L'âge avancé de l'un de ces 2 patients et une infection opportuniste pourrait expliquer cet effondrement immunitaire de ces patients en dépit du traitement. Les 2 autres patients étaient en échec immuno-virologique. L'un avait un taux d'observance <80% et l'autre un taux <93%. Dans le cadre de notre étude, l'observance est considérée bonne lorsque le nombre de comprimé ARV pris par le patient entre deux visites est >95% ; ceci pourrait expliquer l'échec immuno-virologique de ces 2 patients sous traitement.

En ce qui concerne la réponse du VHB au traitement, après 12 mois de traitement la réduction moyenne de la charge virale de - 6,82 x10<sup>7</sup> copies /ml soit 7,83 log<sub>10</sub> et 62,16% des patients avaient une charge virale indétectable (ADN-VHB<10 copies/ml). Nos résultats sont comparables à ceux d'Engell et al.[58] aux USA. Dans leur étude 60% des participants avaient une charge virale indétectable après 12 mois de thérapie ARV. Cependant, nos résultats sont inférieurs à ceux de Dore et al.[59] en Californie et de Wu et al.[60] en Chine qui ont observé respectivement un taux de suppression de 80% et 71% après 12 mois de traitement. Ces résultats témoignent de l'efficacité de la combinaison TDF+FTC/3TC dans la suppression de l'ADN-VHB malgré une forte virémie à l'initiation du traitement. Dans cette étude, 32,43% des patients avaient un ADN-VHB détectable après 12 mois de thérapie antivirale. Ce taux pourrait se voir en baisse avec le prolongement de thérapie antivirale. En effet, des études ont montré que le niveau de réduction de l'ADN-VHB augmentait avec la durée de traitement à base de TDF+FTC/3TC. Ainsi, Price et al.[61] ont rapporté des taux de réduction de l'ADN- VHB respectivement de 57,4%, 79,0% et 85,6% à 12 mois, 24 mois, 36 mois. De même, Kosi et al.[68] ont rapporté sur une période médiane de 83 mois, une réduction de l'ADN-VHB de 91%.



## **7-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **7.1 Conclusion**

Cette étude d'évaluation de l'efficacité de la combinaison TDF+FTC/3TC chez les patients co-infectés VIH/VHB a montré que plus de 90% des patients avaient obtenu une réduction de la charge virale plasmatique tant pour le VIH que pour le VHB à des niveaux inférieurs à 200 copies /ml après une thérapie antivirale de 12 mois malgré des fortes virémies à l'initiation du traitement. L'ARN-VIH-1 a été indétectable pour 81,08% des patients et 62,16% des patients avaient un ADN-VHB indétectable. Ces résultats étaient corrélés à une augmentation du nombre de CD4 et une amélioration de la fonction hépatique. Aussi, nous avons observé que le statut d'AgHBe n'était pas un facteur prédictif de la réponse virologique et immunologique. Nos résultats montrent l'efficacité de la combinaison TDF+FTC/3TC dans le traitement de la co-infection VIH/VHB et soutiennent les recommandations actuelles de traiter initialement toutes les personnes co-infectées VIH/VHB par deux agents actifs à la fois sur les deux virus notamment la combinaison TDF+FTC/3TC comme recommandée par l'OMS.

La disponibilité de telles combinaisons thérapeutiques dans les programmes de prise en charge des pays du sud devrait contribuer à dépister systématiquement l'hépatite B chez tous les PvVIH afin d'assurer une meilleure prise en charge de ces personnes ; au vu également des recommandations internationales de 2015 qui exigent de mettre sous traitement toute personne infectée par le VIH.

### **7.2 Recommandations**

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

#### **Aux autorités sanitaires**

- Doter les laboratoires des centres de suivi des PvVIH de matériels et de réactifs de laboratoire pour la recherche et le suivi virologique de l'hépatite B chez les PvVIH ;

#### **Aux prestataires des centres de suivi des PvVIH**

- Demander un dépistage systématique de l'hépatite B chez tout sujet infecté par le VIH ;
- Donner un traitement antirétroviral actif sur les deux virus (VIH et VHB) en cas de co-infection en respectant les recommandations de l'OMS (TDF+FTC/3TC) ;
- Etre rigoureux dans la prise en charge des patients et dans la tenue de leurs dossiers médicaux ;

- Accentuer les séances d'éducation thérapeutique et l'accompagnement psychologique afin d'aider le patient à renforcer son observance au traitement.

#### **Aux personnes vivant avec le VIH**

- Avoir une bonne hygiène de vie corporelle et sexuelle ;
- Etre observant, et de signaler tout changement survenu au cours de leur suivi thérapeutique.

## 8 - Références bibliographiques

- 1-ONUSIDA : le VIH en chiffre, 2015. Disponible sur <http://www.unaids.org>. Consulté le 09 juin 2016.
- 2-WHO: Hepatitis B.Fact sheet N°204 july 2012. Available at <http://www.who.int>. Accessed 06 november 2016.
- 3- Pilly E. Les hépatites virales In : Maladies infectieuses et tropicales.25<sup>e</sup> édition, CMIT 2016 : pp 629-43.
- 4- Alter MJ.Epidemiology of hepatitis and HIV co-infection.J Hepatol. 2006; 44(1): 6-9.
- 5- Traoré D. Co-infection VIH et virus des hépatites B et C chez les patients suivi au service des maladies infectieuses du CHU de point G. Thèse, Med, Bamako, 2014 ; 270.
- 6- Bado G, Penot P, N'Diaye M D,Amiel C, Hema A, Kamboulé EB, et al. Hepatitis B seroprevalence in HIV-infected patients consulting in a public day care unit in Bobo Dioulasso, Burkina Faso. Méd Mal Infect, 2013; 43(5):202-7.
- 7- Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G et Carosi G.Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. J Hepatol 2006; 44: 65-70.
- 8- Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E,Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals : a cohort study and meta-analysis. Clin Infect Dis 2009; 48 (12) :1763-71.
- 9- Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R,Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. Hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the multicenter cohort study. Lancet 2002; 360: 1921–26.
- 10- WHO: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach 2010 revision. Available at <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010>.accessed 13/11/2016
- 11- Lacombe K, Gozlan J, Boyd A,Bonnard P, Molina J, Mialhes P, et al.Hepatitis B virus blippers and rebounders under treatment with tenofovir in HIV/HBV coinfection. CROI, Montreal,February 8-11, 2009 [Abstract 100].
- 12- Lada O, Gervais A, Branger M, Peytavin G, Roquebert B, Collin G,et al. Long-term outcome of primary non-responders to tenofovir therapy in HIV/HBV co-infected patients: impact of HBV genotype G. Liver 2012; 32 (1):93-101.

- 13- Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, Amin J, Rerknimitr R, Petcharapirat P, et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand. *Hepatology* 2008 ;48 (4):1062-9.
- 14- Ilboudo D, Simpore J, Ouermi D, Bisseye C, Sagna T, Odolini S, et al. Towards the complete eradication of mother-to-child HIV/BBV coinfection at Saint Camille Medical Centre in Burkina Faso, Africa. *Braz J Infect Dis* 2010 ;14(3):219-24.
- 15- Ilboudo P. Aspect épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives de l'hépatite virale B chez les patients infectés par le VIH à l'hôpital de jour de Bobo-Dioulasso. Thèse, Med, Bobo-Dioulasso, 2013; 05.
- 16- Fleury HJA. Rétrovirus : HIV. In : Fleury HJA, Eds. *Abrégé de virologie humaine*. 5 éd. Paris :Masson, 2009. pp 160-79.
- 17- Pilly E. Infection par le VIH et le Sida. In : Pilly E, Eds. *Maladies infectieuses et tropicales*. 25 éd. Paris : CMIT et Alinéa plus, 2016. pp579-627.
- 18- Brun-Vézinet F, Wainberg M. HIV, Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H. *Traité de virologie médicale*. ESTEM , 2003. pp 319-76.
- 19- Google. Le virus de l'immunodéficience humaine disponible sur [https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus\\_de\\_l%27immunod%C3%A9ficience\\_humaine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l%27immunod%C3%A9ficience_humaine). Consulté le 06 juin 2016
- 20- Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet* 1996 ; 348 :31-35.
- 21- Mayaux M J, Blanche S, Rouzioux C. Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission: the French Cohort Study: 7 years of follow-up observation. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 1; 8(2):188-94.
- 22- Choisy M, Woelk CH, Guegan JF et Robertson D. Comparative study of Adaptive Molecular Evolution in Different Human Immunodeficiency Virus groups and subtypes. *J Virol*, 2004, 78 (4): 1962-1970.
- 23- Diaw P. Suivi biologique des patients VIH positifs au Sénégal. Thèse, Pharm, Dakar, 2001.

- 24- Bado G. Implémentation de la PCR en temps réel pour la mesure de la charge virale plasmatique du VIH-1 au laboratoire de biologie moléculaire du CHU Yalgado Ouédraogo (CHUYO) de Ouagadougou, Burkina Faso. Thèse, Pharm, Ouagadougou, 2007 ; 087.
- 25- Hoen B. Traitement antiretroviral chez l'adulte, Recommandations du groupe d'experts septembre 2013. Disponible sur [www.corevih-fc.fr/documents/experts/dias\\_experts2013\\_arv.pdf](http://www.corevih-fc.fr/documents/experts/dias_experts2013_arv.pdf). Consulté le 04 novembre 2016.
- 26- Garrait V, Molina J M. Nouvelles stratégies de traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH. *Pathol Biol* 2000 ; 49 : 67-71.
- 27- Moutschen M, Léonard P, Vurlings F, et al. Traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte, nouvelles recommandations et nouvelles molécules. *Med hyg* 2004 ; 62 (2493) : 1626-31.
- 28- Anonyme. Traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent. Disponible sur [www.pathexo.fr/docfiles/guide\\_module5.pdf](http://www.pathexo.fr/docfiles/guide_module5.pdf) consulté le 18 octobre 2016.
- 29- Denis F, Thibault V, Alain S. Hepadnaviridae : virus de l'hépatite B (VHB) In : Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H. *Traité de virologie médicale*. ESTEM, 2003. pp293-306.
- 30- Sbai A. Epidémiologie, genotype et facteurs de risque de l'hépatite virale B au Maroc. Mémoire de virologie : Maroc; 2012.
- 31- Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *WJ Gastroenterol*.2007 ; 13: 14-21.
- 32- Rivière-Masurel J. Charges sériques significatives d'ADN du virus de l'hépatite B parmi les sujets ayant un profil sérologique << anti-HBc isolé >> : Role des mutants de l'antigène HBs. Mémoire de biologie médicale : Paris; 2006.
- 33-Bourlière M. Portage inactif du virus de l'hépatite B. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 369-373.
- 34- ÉMILE C. Actualités sur le VHB. *OptionBiol* 2009; 414: 16-17.
- 35- Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol Biol* 2010; 58: 273-277.

- 36- Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatology* 2010; 40:14-30.
- 37- Fleury HJA. Hépatite virale B In : Fleury HJA, Eds. *Abrégé de virologie humaine*. Masson, 2009. pp125-135.
- 38- Pol S. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Hépatogastro* 2008 ; 14 (5) : 6-15.
- 39- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127: 35-50.
- 40- Sulikowski M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatology* 2008;48: 353–367.
- 41- Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003;43:788-98.
- 42- Pawlotsky JM. Virologic techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B. *Gastroenterology Clin Biol* 2008; 32: 56-63.
- 43- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2017; 67: 370–398
- 44- Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clinical Microbiol Rev* 2007; 20:426-439.
- 45- Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: Protective efficacy and therapeutic potential. *Pathol Biol* 2010 ;58 : 288–295.
- 46- Pineau P, Tiollais P. La vaccination : atout majeur dans la lutte contre le cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B. *Pathol Biol* 2010 ;58 :444–453.
- 47-OMS: hépatite B. aide-mémoire n°204, avril 2017, disponible sur [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr) consulté le 9 juillet 2017.
- 48-Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- 49- Sanislas POL. Traitement de l'hépatite B : stratégies actuelles. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 :325-332.

- 50- Leung NWY, Lai CL, Chang TT. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis Be antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001 ; 33 : 1527-1532.
- 51- Werle B, Zoulim F, Nouveaux traitements de l'hépatite B et techniques d'étude de la résistance virale ; *Immunoanal Biol Spéc* 2001 ; 16 :158-168.
- 52-Dao B, Nacro B, Dahourou H, et al. HIV infection and hepatitis B co-infection: survey of prevalence in pregnant women in Bobo Dioulasso, Burkina Faso. *Rev Med Bruxelles* 2001; 22(2):83-6.
- 53-Kopopnicki D., Mocroft A., Wit S, Antunes A., Ledergerber B., Katlama C et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort for the EuroSIDA. *Group AIDS* 2005; 19(6): 893–601.
- 54 - Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR "Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study". *AIDS* 2004 ; 18(15) : 2039-45.
- 55- Anonyme. La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B. disponible sur <http://intranetreseau.rtss.qc.ca>. Consulté le 12 juin 2016.
- 56- Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J et al. Care of patients with chronic hepatitis and HIV coinfection: Recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS* 2005;19: 221-240.
- 57- Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B coinfection in HIV infected adults. *HIV Med* 2008; 9:82-98.
- 58- Engell CA, Pham VP, Robert S, Holzman RS, Aberg JA. Virologic Outcome of Using Tenofovir/Emtricitabine to Treat Hepatitis B in HIV-Coinfected Patients. *ISRN Gastroenterol* 2011;405390: 1-6.
- 59- Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Antiretroviral Therapy–Naive and –Experienced Patients Coinfected with HIV-1 and Hepatitis B Virus. *J Infectious Diseases* 2004; 189:1185–92.
- 60- Wu YS, Zhang WW, Ling XM, Yang L, Huang SB, Wang XC, et al. Efficacy and Safety of Tenofovir and Lamivudine in Combination with Efavirenz in Patients Co- infected with

Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus in China. *Chinese Med J* 2016; 129 (3):304-308.

61- Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by Tenofovir in HBV/HIV Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(7): e68152.

62- Attia KA, Eholié S, Messou E, Danel C, Polneau S, Chenal H, et al. Prevalence and virological profiles of hepatitis B infection in human immunodeficiency virus patients. *World J Hepatol* 2012; 4(7): 218-223.

63- Ocama P, Seremba E, Apica B et Opio K. Hepatitis B and HIV co-infection is still treated using lamivudine-only antiretroviral therapy combination in Uganda. *Af Health Sciences* 2015; 15(2): 329-333.

64- Sagoe KWC, Duedu KO, Ziga F, Agyei AA, Adiku TK, Lartey M, et al. Short-term treatment outcomes in human immunodeficiency virus type-1 and hepatitis B virus co-infections. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15(38):2-9.

65- Kerubo G, Khamadi S, Okoth V, Madise N, Alex Ezech A, Abdalla Z et al. Hepatitis B, Hepatitis C and HIV-1 Coinfection in Two Informal Urban Settlements in Nairobi, Kenya. *PLoS ONE* 2015 ;10(6) : e0129247.

66- Diombana S. Epidémiologie de la co-infection VIH/VHB à l'hôpital de Sikasso et au centre de référence kéné Dougou solidarité (CERKES). Thèse, Med, Bamako, 2010; 421

67- Idoko J, Meloni S, Muazu M, Nimzing L, Badung B, Hawkins C et al. Impact of hepatitis B virus infection on HIV response to antiretroviral therapy in Nigeria. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49(8) : 1268–1273.

68- Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, et al. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine, tenofovir and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J Viral Hepatol* 2012 ;19(11) :801-10.



Annexes

FICHE INITIALE

(A remplir pour tout patient éligible aux traitements antirétroviraux)

Nom ou numéro du centre : .....	
Numéro d'identification : <input type="text"/>	
Date de remplissage : <input type="text"/>	
<b>1 Caractéristiques sociodémographiques</b>	
- Age : <input type="text"/>	Date de naissance: <input type="text"/>
- Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin	
- Statut Matrimonial : <input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> Marié (e) <input type="checkbox"/> Union libre <input type="checkbox"/> Divorcé (e) <input type="checkbox"/> Veuf (ve)	
<input type="checkbox"/> Autre, Préciser .....	
- Niveau d'éducation :	
<input type="checkbox"/> Non scolarisé <input type="checkbox"/> Primaire <input type="checkbox"/> Secondaire (1 <sup>er</sup> cycle) <input type="checkbox"/> Secondaire (2 <sup>nd</sup> cycle) <input type="checkbox"/> Supérieur	
- Profession : .....	
- Nationalité : .....	
<b>2 Statut VIH</b>	
- Type VIH : <input type="checkbox"/> VIH-1 <input type="checkbox"/> VIH-2 <input type="checkbox"/> VIH-1&2	
- Tests utilisés : Test <sup>1</sup> ..... Test <sup>2</sup> .....	
- Date : <input type="text"/>	
<b>3 Antécédents</b>	
- Tuberculose : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	
Si oui :	
a] Type : <input type="checkbox"/> Pulmonaire <input type="checkbox"/> Extra pulmonaire <input type="checkbox"/> Ne sait pas	
b] Date de dernier épisode : <input type="text"/>	
- Zona : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Année de survenue <input type="text"/>	
- Diarrhée chronique : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Année de survenue <input type="text"/>	
- Maladie de Kaposi : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Année de survenue <input type="text"/>	
- Toxoplasmose cérébrale : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Année de survenue <input type="text"/>	

- **Transfusion sanguine :**  Oui  Non  Ne sait pas Année de survenue |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- **HTA :**  Oui  Non  Ne sait pas Année de survenue |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- **Diabète :**  Oui  Non  Ne sait pas Année de survenue |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- **Cancer :**  Oui  Non  Ne sait pas Année de survenue |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Si oui, préciser le type de cancer : .....

- **Autres :** Année de survenue |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**4** **Eligibilité aux antirétroviraux (ARVs)**

**Le patient est-il éligible aux ARVs ?**  Oui  Non

- Si oui, pourquoi ? .....

.....

- Dernier taux de CD4 : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| Date dernier CD4 : |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

- Stade clinique OMS :  1  2  3  4

- Catégorie CDC :  A  B  C

**FICHE BIOLOGIQUE**

N°

<b>Nom ou numéro du centre :</b> .....	
<b>Numéro d'identification :</b> <input type="text"/>	
<b>1</b>	<b>Timing de visite</b>
<input type="checkbox"/> M0	<input type="checkbox"/> M3
<input type="checkbox"/> M6	<input type="checkbox"/> M9
<input type="checkbox"/> M12	<input type="checkbox"/> HP
<b>2</b>	<b>Hématologie</b>
Date : <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Leucocytes	<input type="text"/> cellules/mm <sup>3</sup>
<input type="checkbox"/> PNN	<input type="text"/> cellules/mm <sup>3</sup> <input type="text"/> %
<input type="checkbox"/> Lymphocytes	<input type="text"/> cellules/mm <sup>3</sup> <input type="text"/> %
<input type="checkbox"/> Plaquettes	<input type="text"/> 10 <sup>3</sup> cellules/mm <sup>3</sup>
<input type="checkbox"/> Hémoglobine	<input type="text"/> g/dL
<input type="checkbox"/> VGM	<input type="text"/> fl
<b>3</b>	<b>Biochimie</b>
Date : <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> ALAT (SGPT)	<input type="text"/> UI/L
<input type="checkbox"/> ASAT (SGOT)	<input type="text"/> UI/L
<input type="checkbox"/> Créatininémie	<input type="text"/> mg/dL ou <input type="text"/> μmol/L
<input type="checkbox"/> Glycémie	<input type="text"/> g/dL ou <input type="text"/> mmol/l
<input type="checkbox"/> Cholestérol	<input type="text"/> g/dL ou <input type="text"/> mmol/l
<input type="checkbox"/> Triglycérides	<input type="text"/> g/dL ou <input type="text"/> mmol/l
<b>4</b>	<b>Immunologie</b>
Date : <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> CD4 (nombre absolu)	<input type="text"/> cellules/mm <sup>3</sup>
<input type="checkbox"/> CD4 (pourcentage)	<input type="text"/> %

**5 Virologie**

Date : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|

CV VIH |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| copies/ml     CV VIH |\_|\_|\_|\_|\_| log

CV VHB |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| UI/ml     CV VHB |\_|\_|\_|\_|\_| log

Nom du laboratoire : ..... Type de test utilisé :  
.....

**6 Sérologie VHB**

Date : |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|

	<b>Positif</b>	<b>Négatif</b>	<b>Non fait</b>
<input type="checkbox"/> AgHbs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> AgHbe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> AchBc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Achbs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Ac Hbe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**7 Autres examens biologiques réalisés**

Date : |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|

Libellé : ..... Résultat : .....

Libellé : ..... Résultat : .....

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Nom :** KANSONO

**Prénom :** Célestine Bégniagoua

**Contact :** tél. (00 223) 92 79 15 02/ (00226) 64 90 05 85 Email : [kansonoc@yahoo.fr](mailto:kansonoc@yahoo.fr)

**Nationalité :** Burkinabé

**Titre :** EVALUATION DE LA REPONSE IMMUNO-VIROLOGIQUE CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTES PAR LE VIH ET LE VHB SOUS TRAITEMENT A BASE DE TDF +FTC/3TC A L'HOPITAL DE JOUR DE BOBO-DIOULASSO (BURKINA FASO).

**Année académique :** 2016-2017

**Ville de soutenance :** Bamako/Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

**Secteur d'intérêt :** Santé publique, Sérologie - immunologie -Virologie, Maladies infectieuses.

### Résumé

**Introduction:** La co-infection VIH/VHB est une préoccupation majeure dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PvVIH) en Afrique en générale et au Burkina Faso en particulier compte tenu du dépistage non systématique de l'hépatite B chez les PvVIH. Depuis 2010, l'OMS recommande l'utilisation du Ténofovir et de la Lamivudine ou l'Emtricitabine en cas de co-infection VIH/VHB. Peu d'études ont été menées dans le contexte africain pour évaluer l'efficacité de ce traitement. L'objectif de cette étude est d'évaluer la réponse immuno-virologiques chez les patients co-infectées par le VIH et le VHB sous TARV de la combinaison TDF+FTC/3TC.

**Méthodes :** Il s'est agi d'une étude de cohorte rétrospective. Entre Août 2013 et Septembre 2015, 359 patients VIH+ adultes, éligibles au TARV ont été prélevés pour leur bilan biologique initial. Le profil sérologique a été réalisé à l'aide de deux tests rapides : Determine™(Alere®) AgHBs et le test Prechek®) pour la confirmation de l'AgHBs et la

détermination des autres marqueurs. Le Dosage des LTCD4 a été réalisé sur BD Facscount V1.5. Les charges virales VIH et VHB ont été faites par la technique ABBOTT Real-Time.

**Résultats** :sur 359 patients VIH+, 46 étaient co-infectés VIH/VHB soit fréquence 12,8%. 44 ayant répondu à nos critères d'inclusions ont été inclus dans notre étude dont 14 hommes (31,82%) et 30 femmes (68,18%). A l'initiation du TARV, l'âge médian était de 36 ans (IQR : 31,5-44). La majorité des patients était mariée (59,09%) et non scolarisée (63,64%). Soixante-huit virgule dix-huit pour cent (68,18%) des patients étaient au stade OMS 3 de l'infection à VIH. Quinze virgule quatre-vingt-dix pour cent (15,91%) avaient des ALAT>2N. Le taux de TCD4+ médian était de 129 cells/mm<sup>3</sup> (IQR : 45,5 -269) et 65,91% avaient des CD4<200 cells/mm<sup>3</sup>. L'AgHBe était présent chez 24,32% des patients. Les charges virales (CV) initiales étaient élevées. Soixante-dix-neuf virgule cinquante-cinq pour cent (79,55%) des patients avaient un ARN-VIH-1 $\geq$ 100.000 copies/ml et un ADN-VHB $\geq$ 2000 UI/ml était observé chez 68,18% des patients. Après 12 mois de traitement, plus de 90% des patients recevant le traitement ARV avaient obtenu une réduction considérable de la CV. L'ARN-VIH-1 était indétectable chez 81,08% des patients et 10,81% avaient un ARN-VIH-1<200 copies/ml. En ce qui concerne l'ADN-VHB, la suppression était observée chez 62,16% des patients et 29,73% avaient un ADN-VHB compris entre 10 et 104 UI/ml. La suppression de l'ADN-VHB était observée chez 44,44% des patients AgHBe+ contre 76,19% des patients AgHBe-. Cette différence n'était pas statistiquement significative (P=0,115). La baisse de la CV concordait avec l'augmentation du nombre de LTCD+. Le gain moyen en lymphocytes TCD+ étaitde 132,23 cells/mm<sup>3</sup> à M12. La médiane basique de 129 cells/mm<sup>3</sup> est passée à 260 cells/mm<sup>3</sup> à 12 mois. Quatre patients ont présenté une augmentation des ALAT > 2N entre M0 et M12.

**Conclusion** :Ces résultats montrent l'efficacité de la combinaison TDF+FTC/3CT chez patients co-infectés VIH/VHB. La disponibilité de telles combinaisons thérapeutiques dans les programmes de prise en charge des pays du sud devrait contribuer à dépister systématiquement l'hépatite B chez tous les PvVIH afin d'assurer une meilleure prise en charge de ces personnes ; au vu également des recommandations internationales de 2015 qui exigent de mettre sous traitement toute personne infectée par le VIH.

**Mots clés**: co-infection VIH/VHB, traitement, réponses immuno-virologique, Bobo-Dioulasso

## IDENTIFICATION SHEET

**Last Name:** KANSONO

**First Name:** Célestine Bégniagoua

**Tel:** + (223) 92 79 15 02 /(00226) 64 90 05 85 **Email:** kansonoc@yahoo.fr

**Title of the Thesis:** EVALUATION OF THE IMMUNO-VIROLOGICAL RESPONSE OF PATIENTS CO-INFECTED WITH HIV AND HBV UNDER TDF+FTC/3TC TREATMENT AT THE BOBO-DIOULASSO DAY HOSPITAL (BURKINA FASO).

**Nationality:** Burkinabe

**Academic Year:** 2016 – 2017

**City of defence of thesis:** Bamako /Mali

**Place of deposit:** Library of Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology.

**Focus Area:** Public Health, Serology - Immunology - Virology and Infectious Diseases.

## ABSTRACT

**Introduction:** HIV / HBV co-infection is a major concern in the care of people living with HIV (PLHIV) in Africa in general and in Burkina Faso in particular given the non-systematic screening of hepatitis B PLWHA. Since 2010, WHO has recommended the use of Tenofovir and Lamivudine or Emtricitabine for HIV / HBV co-infection. Few studies have been conducted in the African context to evaluate the effectiveness of this treatment. The objective of this study is to evaluate the immuno-virological response in patients co-infected with HIV and HBV under HAART of the combination TDF + FTC / 3TC.

**Methods:** We conducted a retrospective cohort study of adult, naïve, and treatment-eligible HIV-1 + patients (WHO Recommendation 2010: CD4 <350) who had HBsAg + without prior treatment for chronic Hepatitis B. The serologic profile was performed using two rapid tests: Determine™ (Alere®) HBsAg and the Precheck® test) for confirmation of HBsAg and determination of other markers. Dosage of CD4 was performed on BD FACScount V1.5. The HIV and HBV viral loads were made by the ABBOTT Real-Time technique.

**Results:** Of 359 HIV+ patients, 46 were co-infected with HIV/HBV at a rate of 12.8%. forty-four (44) meeting our inclusion criteria were included in our study including 14 men (31.82%) and 30 women (68.18%). At initiation of ART, the median age was 36 years. The majority of patients were married (59.09%) and out of school (63.64%). 68.18% of patients were at the WHO stage 3 of HIV infection. 15.91% had ALAT > 2N. The median TCD4 + level was 129 cells / mm<sup>3</sup> (IQR: 45.5-269) and 65.91% had CD4 <200 cells / mm<sup>3</sup>. HBeAg

was present in 24.32% of patients. Initial viral loads (CVs) were high. 79.55% of patients had HIV-1 RNA  $\geq$  100,000 copies / ml and HBV-DNA  $\geq$ 2000 IU/ml was observed in 68.18% of patients. After 12 months of treatment, over 90% of patients receiving ARV treatment achieved a significant reduction in CV. HIV-1 RNA was undetectable in 81.08% of patients and 10.81% had HIV-1 RNA <200 copies / ml. With respect to HBV-DNA, suppression was observed in 62.16% of patients and 29.73% had HBV-DNA between 10 and 104 IU/ml). The suppression of HBV-DNA was observed in 44.44% of HBeAg + patients versus 76.19% of HBeAg-patients. This difference was not statistically significant (P = 0.115). Along with the decline in CV, the number of DBT + has increased. An average TCD + cell gain of 132.23 cells / mm<sup>3</sup> was observed at M12. The basic median of 129 cells / mm<sup>3</sup> increased to 260 cells / mm<sup>3</sup> at 12 months. Four patients showed an increase of ALT > 2N between M0 and M12.

**Conclusion:** These results show the efficacy of the TDF + FTC / 3CT combination in HIV / HBV coinfecting patients. The availability of such therapeutic combinations in care programs in southern countries should help to systematically screen for hepatitis B in all PLWHIV to ensure better care for these people; also in view of the 2015 international recommendations that require treatment of anyone infected with HIV.

**Key words:** HIV / HBV co-infection, treatment, immuno-virological responses, Bobo-Dioulasso



## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine,

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels,

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

Que je sois couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque !

Je le jure!