

Ministère de l'Enseignements
Supérieure et de la
Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi



Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie
Année universitaire 2009-2010

N°

Titre

***Prévalence de la co-infection
Virus de l'immunodéficience
humaine/Virus de l'hépatite B
au CESAC de Bamako et à
l'USAC de la commune V***

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le---/---/ 2010 à la Faculté de
Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie

Par : Mlle KONE KADIDIA

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Jury

Président :	Pr MAIGA	Ibrahim I
Membre :	Dr DIALLO	Fodé
Co-Directeur :	Dr CISSÉ	Mamadou
Directeur de thèse :	Pr DAO	Soukalo

DEDICACES
REMERCIEMENTS

Dédicaces

Je dédie ce travail

A ALLAH, le tout puissant miséricordieux qui par grâce, sa générosité, sa bonté, sa clémence m'a permis de réaliser ce travail, je te prie de continuer à me donner la force de t'adorer, de te rendre grâce jusqu'à la fin de mes jours.

Paix et Salut sur le prophète Mohamed (Paix et Salut sur Lui), ses compagnons et sa famille. Amen!

A mon père (in memorium),

Papa chéri, tu n'es pas là aujourd'hui pour jouir des fruits de tes incessants efforts car Dieu en a décidé autrement. Tu es dans mes pensées et tu y demeureras toujours. Je n'étais qu'une petite fille lorsque tu nous as quitté mais je garde de toi le souvenir d'un père tendre, attentionné, obstiné par l'éducation et la réussite de ses enfants. Par toi, j'ai appris la crainte de Dieu, le pardon, la générosité. J'aimerais tellement devenir comme toi. J'espère qu'aujourd'hui tu es fier de moi. Reçois ici tout l'amour, le respect que je n'ai pas eu le temps de te témoigner.

Que ton âme repose en paix et que Dieu t'accueille en son paradis ! Amen !

Remerciements

A ma mère adorée Haby Traoré

Tu t'es toujours sacrifiée pour tes enfants, nous te serons toujours reconnaissants. Pour moi Maman tu restes une source inépuisable, un exemple à suivre, un modèle à imiter. Si j'en suis là aujourd'hui c'est à toi que je le dois. Tu m'as appris le respect, l'amour du prochain, la dignité, la droiture et l'honnêteté. Ce travail est en ton honneur. Merci pour ton soutien moral et financier, tes conseils, et toute ton affection. Mon amour pour toi est immense, je prie Dieu pour qu'il te donne longue vie au cours de laquelle je te couvrirais de bonheur inchallah. Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon sincère attachement.

A mes frères, Moussa V, Abdrahamane, Lamine, Adama, Drissa

Grace à votre confiance, à votre soutien ce travail à abouti.

Merci pour vos sages conseils. Puisse l'unité, la solidarité, l'entente règnent dans notre famille. L'amour fraternel est sacré, préservons le !

A mes grands parents (in memoriam)

J'espère que vous êtes fiers de moi, être votre petite fille est un immense honneur. Si notre éducation est exemplaire aujourd'hui, c'est grâce à vous.

Que vos âmes reposent en paix pour l'éternité.

A tous mes oncles, toutes mes tantes

Vous m'avez aidé à supporter mon orphelinat.

Vous n'avez ménagé aucun effort pour voir l'aboutissement du travail de votre nièce, vous avez toujours été à mes côtés. Que Dieu vous récompense pour tout ce que vous avez fait pour moi et renforce nos liens familiaux.

A tous mes cousins, neveux

Vous m'avez accompagné tout au long de ce travail. Ces mots sont insuffisants pour vous remercier, vos encouragements, vos conseils n'ont jamais manqué.

Au Dr Madani Diallo

Voilà cher tonton le travail est fait, comme vous l'avez toujours souhaité. Je n'ai pas les mots appropriés pour vous remercier de votre soutien financier inconditionnel. Vous avez été comme un père pour moi. Que Dieu vous donne une longue vie plein de bonheur.

A mon groupe d'étude, Akoua, Nina, Kady, Asso, Yossi, Seytang, Issouf nous avons tellement partagé, dans notre vie estudiantine des moments agréables et difficiles, grâce à vous mon sens du partage s'est amélioré, j'ai appris aussi à cultiver l'esprit d'équipe. Je vous souhaite tous le bonheur du monde, que nos liens soient toujours perpétués.

Aux Dr Traoré Boubacar, Coulibaly Boubacar, Maiga Issa B, vous avez toujours été là pour moi en temps qu'amis et confidents, vous m'avez toujours montré que je n'étais pas différente, que j'étais capable de réussir comme les autres, merci pour votre soutien et affection inconditionnelle, merci de m'avoir fait confiance, je vous souhaite plein de succès dans vos carrières.

A mes cadets, soyez courageux et déterminés, que la chance vous accompagne !

A ma très chère patrie le Mali, malgré que tu sois un pays en voie de développement tu as pu m'assurer une éducation sereine. Je ne cesserai jamais de te remercier, j'espère être à la hauteur de tes attentes.

Au corps professoral de la FMPOS pour la qualité de l'enseignement reçu

A tout le personnel du CESAC

A tout le personnel de l'USAC de la commune V

A tous ceux qui m'ont souris, encouragé, réconforté, partagé mes peines...
ou qui ont de près ou de loin contribué à la réalisation de ce travail...

A notre Maître et Président du jury

Pr MAIGA. Ibrahim I

- Maître de conférences en Bactériologie et Virologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie.
- Chef de service de laboratoire d'analyse médicale et d'hygiène hospitalière du Centre Hospitalier et Universitaire du Point « G »
- Responsable des cours de Bactériologie et Virologie à la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Cher Maître, nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Vous avez contribué à notre formation par la qualité de votre de enseignement et vos critiques objectives. Vos qualités d'homme de science, votre rigueur dans le travail, votre modestie et votre disponibilité pour vos collègues et vos étudiants ont forcé l'admiration de tous.

Recevez, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre estime.

A notre maître et juge Dr DIALLO. Fodé

➤ Coordinateur de l'USAC de la commune V

Cher Maître, Immense est l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury.

Votre disponibilité, votre simplicité, votre sympathie nous ont beaucoup touchées et font de vous un homme exemplaire.

Permettez-nous cher Maître de vous exprimer notre profonde gratitude.

A notre Maître et co-directeur de thèse, Dr CISSE. Mamadou

➤ Coordinateur du CESAC de Bamako

Cher Maître, les mots nous manquent pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais aussi, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de le diriger. Notre séjour dans votre service nous a permis d'apprécier en vous vos imminentes qualités humaines et scientifiques. Votre rigueur dans la démarche scientifique, et votre souci du travail bien fait.

Veillez accepter cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude et notre considération.

A notre Maître et Directeur de thèse, Pr DAO. Sounkalo

- Maître de conférences en maladies infectieuses et tropicales,
- Spécialiste des Maladies Infectieuses et Tropicale au centre hospitalier universitaire du Point G
- Responsable des cours d'infectiologie à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie
- Chercheur au centre de recherche et de formation pour le VIH et la Tuberculose (SEREFO)

Grand Maître, vous vous faites distinguer par votre modestie aussi bien aux services, qu'à la Faculté.

Votre abord facile et agréable, votre disponibilité nous ont permis de réaliser ce travail avec un minimum de difficultés. . Vos connaissances scientifiques ainsi que vos qualités humaines forcent le respect, font de vous un exemple à envier et à suivre.

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

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AES : Accident d'Exposition au Sang
Ag : Antigène
Ag HBc : Antigène central 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
ALAT : Alanine aminotransférase
ASAT : Asparate aminotransférase
API : Agglutination Passive Inversée
ARN: Acide Ribonucléique
ARV: Anti-Rétro-Viral
CDC: Centers for Disease Controls
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CHC : Carcinome Hépatocellulaire
CESAC : Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseils
CSREF : Centre de Santé de Référence
CV : charge virale
EDS : Enquête Démographique et Sanitaire du Mali
EIA: Enzyme Immuno Assay
EID: Electro-Immunodiffusion
ELFA: Enzyme Linked Fluorescent Assay
ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay
HAPI: Hemagglutination Passive Inverse
ID: Immunodiffusion
IFA: Immunofluorescence Assay
IgG: Immunoglobulines G
IgM: Immunoglobulines M
INF: Interféron
IST: Infection Sexuellement Transmissible
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LDH : Lactico-déshydrogénase

NFS : Numération Formule Sanguine

OCT : Ornithine-Carbamyl-Transférase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU SIDA : Organisation des Nations Unies pour le SIDA

PCR : Polymerase Chain Reaction

PTME : Prévention de la Transmission Mère-Enfant

PHA : Phytohemagglutinine

RFC : Réaction de Fixation du Complément

RFV: Relative Fluorescence Value

RIBA: Recombinant Immunoblot Assay

RIPA : Radio Immunoprecipitation Assay

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

USAC : Unité de Soins, d'Animation et de Conseils pour les personnes infectées par le VIH

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine 1

VIH-2 : Virus de l'Immunodéficience Humaine 2

VIS_{cpz} : Virus d'immunodéficience du chimpanzé

VIS_{gor} : Virus d'immunodéficience du gorille

SOMMAIRE

1-Introduction/ Objectifs

2- Généralités

2.1. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

2.1.1. Historique :

2.1.2. Epidémiologie

2.1.3. Pouvoir pathogène

2.1.4 Histoire naturelle de l'infection par le VIH

2.1.5 Diagnostic de l'infection à VIH

2.1.6 Traitement antirétroviral

2.2 Le virus de l'hépatite B

2.2.1. Historique

2.2.2. Epidémiologie

2.2.3. Physiopathologie

2.2.4. Histoire naturelle et manifestations cliniques

2.2.5. Diagnostic

2.2.6 Évolution

2.2.7 Traitement de l'hépatite B

2.3 Co – infection VIH et virus de l'hépatite B

2.3.1. Interactions VIH/VHB

2.3.2 Traitement des co-infections VIH/VHB/

3. Méthodologie

4. Résultats

5. Commentaires et Discussions

6. Conclusion et Recommandations

7. Références bibliographiques

8. Annexes

1-INTRODUCTION

OBJECTIFS

1-Introduction

L'épidémie du VIH/SIDA représente de nos jours un grand fléau pour le monde en raison du nombre croissant de personnes atteintes et de son impact sur le développement socio-économique des pays.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'homme et responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (Sida), qui est un état affaibli du système immunitaire le rendant vulnérable à de multiples infections opportunistes [62].

La co-infection est définie par l'infection simultanée d'un organisme (chez le même individu) par différents microbes (virus bactéries...).

Les co-infections virus hépatotropes et VIH sont assez fréquentes, en particulier le VHB et le VHC qui partagent des modes de transmission communs.

Dans le monde on enregistre plus de 30-33 millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en 2008 [43].

L'immense majorité des infections dues au virus VIH intéresse la plus part des pays en développement qui sont situés en région tropicale.

En 2009, on estimait à 33,4 millions [31,3 millions-35,8 millions] le nombre de personnes vivant avec le VIH, dont 67 % en Afrique Sub-Saharienne, soit plus de 22,4 millions [20,8 millions-24,1 millions]. Pour cette seule année, les nouveaux cas d'infection étaient de 1,9 millions [1,6 millions-2,1 millions], et 75% de tous les décès dus au SIDA se sont produits dans cette région. [44]

Au Mali cette prévalence était de 1,3 % (EDS IV) [38]. Les femmes sont les plus touchées avec 61% des cas. La prévalence chez les femmes est de 1, 2 % dans la tranche d'âge de 15-45 ans [46].

Deux types de virus sont le plus souvent retrouvés en Afrique : VIH 1, VIH 2.

Le principal mode de transmission du VIH en Afrique est hétérosexuel ; on estime que 10% des cas d'infections sont dus à des transfusions

sanguines ou à l'usage de matériels non stérilisés. La transmission mère enfant est possible soit pendant la grossesse ou l'allaitement avec un risque de 25-50% **[11]**.

L'hépatite B est une hépatite virale due à une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et entraînant une inflammation du foie.

Il s'agit d'une maladie très contagieuse.

La co-infection par les virus de l'hépatite (VHB) et le VIH, qui concernait 40000 à 50000 patients en France en 2009, présente de nombreuses spécificités **[2]**.

Le virus de l'hépatite B (VHB) est répandu dans le monde. Le nombre de porteur chronique atteint 350 millions, et celui des personnes infectées est évalué à 2 milliards, avec 500 000 décès par an et une responsabilité dans 75% des cas d'hépatocarcinome **[21]**.

L'Afrique Sub-saharienne est une zone de forte endémicité, le taux de porteurs chroniques dépasse 5% **[30]**.

La prévalence au Mali est de 14,8% **[13]**.

Environ 10% des patients infectés par le VIH sont également porteurs de l'Ag HBs, témoin d'une hépatite B chronique **[36]**.

Du fait des modes de transmission communs au VIH et au virus de l'hépatite B (voie sanguine, sexuelle ou de la mère à l'enfant), la prévalence de la co-infection par le VHB dans la population des personnes infectées par le VIH est élevée. En 2004 on estimait en France que 37,6% de la population atteinte par le VIH présentaient des marqueurs sérologiques témoignant d'une infection ou d'un contact ancien avec le VHB. Cependant la sérologie du VHB restait inconnue chez 26,3% des patients infectés par le VIH **[14]**.

Le risque de chronicité, de passage à la cirrhose hépatique et au cancer du foie fait de l'hépatite B une pathologie grave. Ce risque est augmenté en cas de co-infection avec le VIH **[19]**.

Ces atteintes hépatiques sont responsables d'une mortalité considérable chez les séropositifs. En 2000, une maladie hépatique était responsable

de près de 1/3 des décès survenus chez les patients infectés par le VIH en France **[30]**.

Les données de la littérature sont rares sur cette double infection au Mali. La présente étude a été initiée dans le but d'évaluer la co-infection VIH/VHB dans deux centres de soins ambulatoires des PVVIH au Mali.

Pour atteindre ce but, les objectifs suivants ont été fixés.

Objectif général

Évaluer la prévalence de la co-infection VIH/VHB dans la population de séropositifs suivie au CESAC et à l'USAC de la commune V

Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence de la co-infection VIH/VHB.
- Déterminer le taux CD4 dans cette population.
- Déterminer la charge virale VIH dans cette population.

2-GENERALITES

2-Généralités

2.1. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

2.1.1. Historique [30] :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été isolé en 1983 par l'équipe du Professeur Luc Montagnier, chef de service chef de service du laboratoire des rétrovirus à l'institut Pasteur de Paris. Ces virus responsables du SIDA identifiés pour la première fois en 1983 chez des patients homosexuels à l'occasion d'une épidémie de pneumopathies à *Pneumocystis Carinii* en Amérique.

Un deuxième virus, appelé HIV-2, a été identifié en 1985 puis isolé en 1986. Ce second virus est présent essentiellement en Afrique de l'Ouest et est également associé au SIDA.

Le mode de transmission de ces 2 virus est identique. La transmission serait légèrement plus difficile pour le VIH2 et l'évolution vers le SIDA plus lente.

2.1.2. Epidémiologie

Connue depuis les années 80, l'infection par le VIH est devenue la pandémie du siècle.

Dans le monde en 2007, le nombre de personnes atteintes était de 33.2millions [43]. Le nombre de personnes décédées s'élevait à 2.1millions pour la même année.

L'Afrique est la région la plus touchée avec 68% des cas de SIDA, 76% des décès de SIDA.

Le nombre total de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a grimpé surtout en Afrique Subsaharienne où les femmes sont les plus touchées.

Ici le VIH et le SIDA sont la principale cause de décès des adultes. D'ici 2010, 106 millions d'enfants âgés de moins de 15 ans auront perdu leur mère où leurs deux parents [27].

La prévalence au Mali était de 1,3% de la population totale en 2006.

Il existe une prédisposition socioculturelle et régionale : femmes 2,5% contre homme 1,8%.

La population à risque : professionnels du sexe, routiers, toxicomanes, personnel médical...

Le VIH-1 est présent dans le monde entier. Il se subdivise en groupe O, M et N. Le groupe M se rencontre dans le monde entier. Les groupes O et N sont identifiés au Cameroun. Le groupe M est subdivisé en sous-types dont la répartition mondiale est très variée.

L'infection par le VIH-2 est la plus courante en Afrique de l'Ouest, mais elle se rencontre aussi en Afrique Orientale, en Europe, en Asie et en Amérique latine [24].

2.1.2.1 Données virologiques

2.1.2.1.1 Classification et structure

➤ **Classification :**

Le VIH appartient à la famille des Rétroviridae, à la sous-famille des Orthoretrovirinea, au genre Lentivirus.

Deux types de VIH ont été découverts :

- le type 1 découvert en 1983 est classé en trois groupes : M (subdivisé en dix sous-types de A à J), N et O ;
- le type 2 découvert en 1986 avec 7 sous types nommés de A à G

➤ **Structure**

Le virus de l'immunodéficience humaine est constitué, de l'extérieur vers l'intérieur, d'une enveloppe issue de la membrane de la dernière cellule qu'il a infectée, d'une capsid, et d'un matériel génétique sous forme de deux brins d'ARN séparés, associés notamment à des molécules d'une enzyme appelée transcriptase inverse.

L'enveloppe du VIH porte des glycoprotéines 120 (gp 120) qui sont des molécules de surface permettant la reconnaissance et la fixation du VIH à ses cellules cibles (lymphocytes TCD4 et macrophages), par

l'intermédiaire des récepteurs CD4 de celles-ci. Les glycoprotéines 41 (gp 41) qui traversent l'enveloppe de part en part, permettent quant à elles, après la fixation, à l'enveloppe du VIH de fusionner avec la membrane de la cellule cible.

Le complexe d'intégration qui est en fait la capsid virale est la partie qui englobe et protège le matériel génétique du virus. C'est cette partie qui s'ouvre lors de la fusion du virus avec sa cellule cible, pour libérer le génome viral dans le cytoplasme de cette dernière.

À l'intérieur de la capsid, les deux brins d'ARN qui constituent le matériel génétique du virus sont associés à une enzyme, la transcriptase inverse (P66/P51). Cette enzyme a pour fonction, après infection de la cellule cible, de transcrire l'ARN viral en ADN, qui est ensuite intégré à l'ADN de la cellule infectée. Les autres protéines du virus sont des protéines de structure. **[37]**

À l'intérieur de l'enveloppe, se trouve une matrice protéique composée de protéines p17 et, encore à l'intérieur, la capsid composée de protéines p24. C'est ce dernier type de protéines qui, avec gp41 et gp120, sont utilisées dans les tests VIH western blot. **[4]**

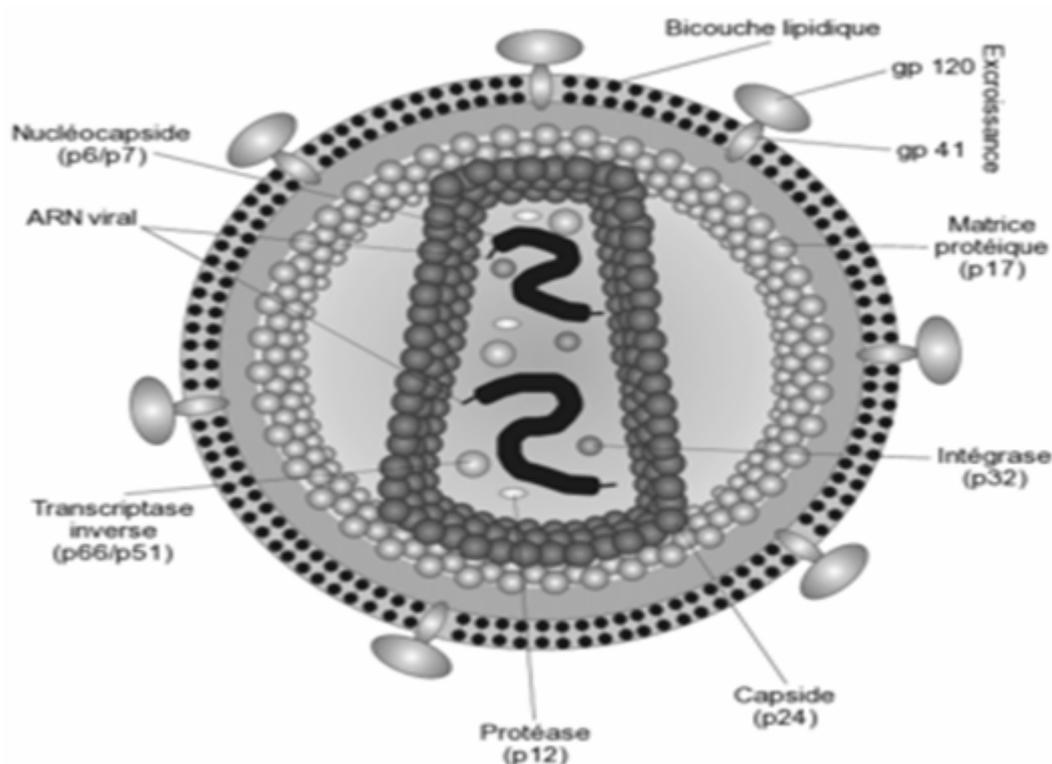


Figure 1 : Coupe schématique du virus de l'immunodéficience humaine [62]

Le génome du virus du SIDA se compose d'un ARN simple brin de 9181 nucléotides. Il comporte trois gènes principaux (Gag, Pol, et Env.), ainsi que quelques gènes de régulation, de petite taille. Il comporte de plus des séquences spécifiques, situées à ses extrémités (5'UTR et 3'UTR - UTR = région non transcrite "UnTranscribed Région").

Une fois rétro transcrit sous la forme d'un ADN double brin (voir cycle), il s'exprime par le biais de deux ARN messagers, qui aboutissent à la synthèse de trois protéines. Ces protéines sont ensuite clivées par des protéases, pour aboutir aux différentes protéines virales :

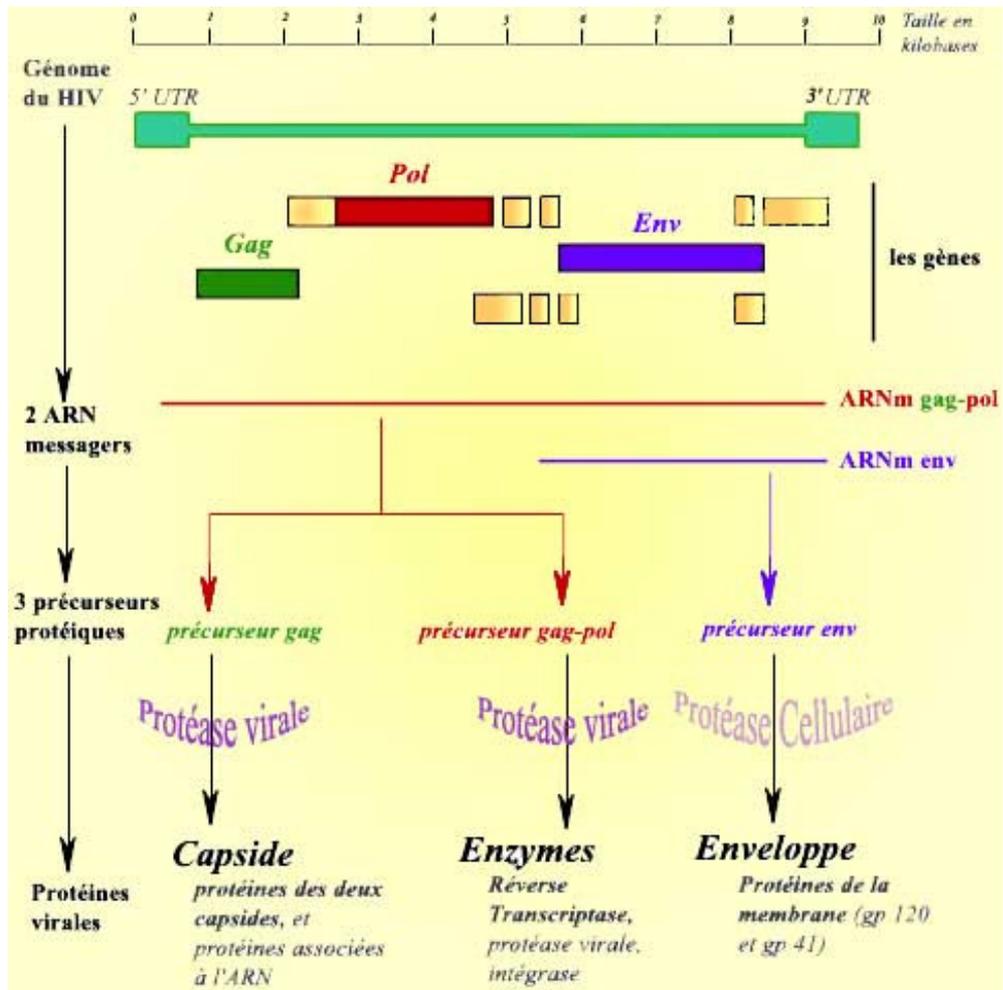


Figure 2 : structure génomique du virus du SIDA [23]

Remarque : en plus des trois gènes "de structure" (gag, pol et env), le virus du SIDA possède six gènes codant pour des protéines régulatrices. Ces protéines sont particulièrement importantes dans l'accomplissement de la réplication, de la transcription, de l'export des ARN viraux du noyau, etc. Leur expression est complexe. Ces six gènes sont caractéristiques de la famille des lentivirus, à laquelle appartient le VIH.

Cycle de réplication [39]

Le cycle de réplication du VIH peut être décomposé en plusieurs étapes, de la fixation à la cellule cible jusqu'à la libération de nouveaux virions par cette dernière (figure 4: Cycle de réplication du VIH-1).

- **Fixation du VIH à la cellule cible [54]**

Des glycoprotéines de l'enveloppe du VIH, la gp120, sont attirées par des récepteurs cellulaires spécifiques des cellules cibles, les CD4. Les CD4 sont des motifs protéiques portés par les lymphocytes T4 (ou CD4+ ou auxiliaires), les lymphocytes B, les lymphocytes tueurs, les cellules dendritiques (cellules de Langerhans, cellules dendritiques), les cellules du système hématopoïétique, les cellules endothéliales, certains macrophages présents dans les ganglions lymphatiques, des cellules souches de la moelle osseuse, des cellules épithéliales gastro-intestinales, et certaines cellules souches du système nerveux. Le VIH infecte principalement les cellules présentant des CD4 cependant, certaines cellules ne possédant pas le récepteur CD4 (comme les fibroblastes) peuvent également être infectées. D'autres récepteurs du VIH, le CXCR4 (fusines, Fc), et le CCR5, ont été identifiés. Il s'agit de récepteurs aux chémokines que le VIH utilise en même temps que la molécule CD4 pour pénétrer dans les cellules cible. Les fusines sont utilisées par les souches de VIH-1 à tropisme lymphocytaire, tandis que les CCR5 sont utilisés par les souches à tropisme macrophagique.

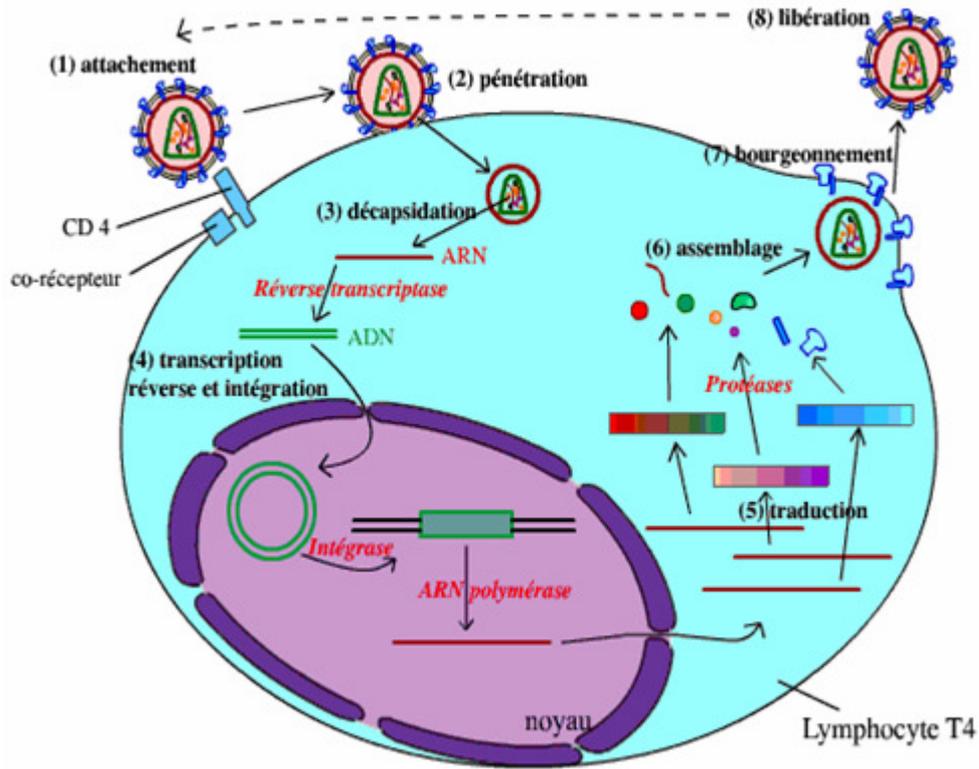


Figure 3 : Cycle de réplication du VIH [22]

Source : <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/3cycle.htm>

Variantes génétiques

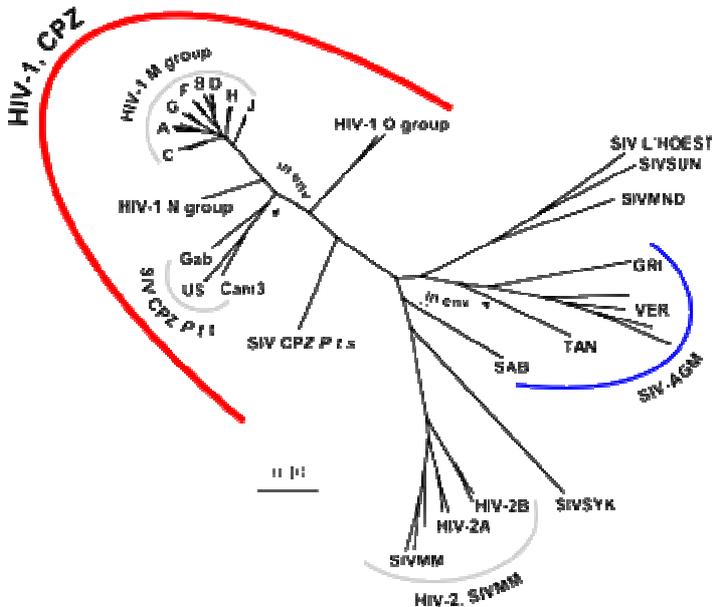


Figure 4 Arbre phylogénétique du VIH et du VIS [61]

Le VIH est un virus qui a une très importante variabilité génétique et présente ainsi une très grande diversité. Deux types ont été découverts :

- VIH-1, le plus présent dans le monde
- VIH-2, moins contagieux que VIH-1. Il sévit principalement en Afrique de l'Ouest. Il comprend le VIH-2A et le VIH-2B.

Au sein de chaque type existent plusieurs groupes qui, à leur tour, comportent des sous-types.

Depuis 1998, le VIH-1 est classé en trois groupes auxquels s'ajoute un quatrième découvert en 2009 :

- groupe M (pour *major group*)
- groupe O (pour *outlier group*)
- groupe N (pour *non-M, non-O group*)
- groupe P récemment

Les trois premiers groupes (les M, O et N) sont proches du VIS infectant le chimpanzé et correspondraient chacun à une transmission indépendante du chimpanzé à l'Homme. Le dernier groupe (le P) cependant est proche du VIS infectant le gorille (VIS_{gor}) .

Le groupe M prédomine largement avec plus de 40 millions de personnes contaminées, contre un peu plus de 500 pour le groupe O et seulement 7 pour le groupe N. Non seulement le groupe M est de loin le groupe le plus important en nombre de personnes contaminées, mais il est également celui qui est le plus répandu de par le monde, en étant présent sur tous les continents, alors que les autres groupes sont uniquement présents en Afrique Centrale.

Le groupe M comprend neuf sous-types ou clades (de A à D, de F à H, J et enfin K) auxquelles s'ajoutent plusieurs formes recombinantes (en anglais *circulating recombinant form* ou CRF), qui ont pour origine la multiple infection d'une cellule par des sous-types différents, ce qui entraîne des mélanges dans le génome viral.

Les sous-types et formes recombinantes du groupe M ne sont pas réparties uniformément sur toute la planète. Ainsi, en Europe, dans les Amériques et en Australie, c'est le sous-type B qui est le plus présent, alors qu'en Afrique c'est selon les régions, le A et le C et, en Asie, toujours selon les régions, les groupes C et E.

Bien que la variabilité génétique au sein d'un même groupe ne semble pas modifier de manière significative la pathogénicité ni la progression de l'infection, elle pose tout de même de sérieux problèmes pour la mise au point d'un vaccin efficace sur tous les groupes et souches du VIH, pour les mesures de la charge virale et dans certains cas particuliers de test VIH. Dans ce dernier cas, c'est ainsi que les tests de dépistage basés sur des antigènes du VIH-1 de sous-type B et du VIH-2 de sous-type A, peuvent présenter une sensibilité moindre pour la reconnaissance des autres sous-types, particulièrement lors de la primo-infection ou d'une infection par des variants comme les VIH-1 du groupe O.

Origine de la variabilité

L'apparition de nouvelles variantes génétiques est due à un processus d'évolution, dont les mécanismes sont semblables à ceux qui expliquent l'évolution de toute espèce vivante. La seule différence est que l'évolution du VIH est extrêmement rapide, ce qui a conduit au grand nombre de variantes actuelles. On explique cette grande variabilité génétique du VIH par plusieurs causes :

des mutations aléatoires fréquentes

Chez les VIH, le taux de mutations est très important : plus de mille fois plus important que dans le génome d'un humain. En voici les raisons :

- la transcriptase inverse qui permet au VIH de se répliquer - est une enzyme ne possédant pas de mécanisme de détection des erreurs de transcription. Les erreurs sont donc fréquentes et ont été estimées à une fois tous les 1 700 à 10 000 nucléotides produits. Comme le génome

du VIH est composé d'un peu moins de 10 000 nucléotides, il y a approximativement entre une et 10 mutations à chaque cycle viral,

- le nombre important de virions produits, qui est de l'ordre de 10 000 par jour pour chaque virion infectant une cellule. Au sein de l'organisme entier, tous les deux jours, de 10^9 à 10^{10} virions sont renouvelés. En théorie, on peut donc prévoir que chacun de ces nouveaux virions portent des mutations différentes.

Ainsi, dans un seul organisme infecté, il y a déjà plusieurs variantes génétiques, représentant ainsi une quasi-espèce virale.

La variabilité du génome viral n'est pas la même pour tous les gènes, certains sont plus enclins à varier que d'autres. C'est ainsi que le gène *env* est le plus variable (c'est justement lui qui code les protéines de surface gp41 et gp120), alors que le gène *pol* est le plus conservé.

Les recombinaisons génétiques

Lorsqu'une cellule est infectée par deux virions génétiquement différents, les séquences peuvent se recombiner, ce qui donne naissance à des formes recombinantes. Ce processus, aléatoire, est favorisé par les comportements à risque, parce qu'ils augmentent la probabilité de contaminations multiples chez une même personne.

Sélection

Il y a ensuite un processus de sélection naturelle. Les erreurs de transcription et les recombinaisons produisent de nombreux virions différents les uns des autres. La plupart de ces mutations entraînent la production de virions incapables de se répliquer correctement, ce qui les destine à disparaître. Cette importante disparition de virions est compensée par le grand nombre de virions produits. Parmi les virions survivants, certains ont pour particularité d'être plus résistants aux attaques des défenses immunitaires. Cela a pour conséquence de les rendre mieux adaptés à leur milieu et, finalement, seuls les virions

résistants sont présents dans l'organisme. Cela mène, à plus ou moins court terme, à une inefficacité des défenses immunitaires, provoquant l'état immunodéprimé trop bas.

La de l'organisme si le taux de lymphocytes CD4+ est prise d'un traitement médicamenteux par les patients infectés par le VIH entraîne également une sélection au sein de la population virale. Ceci favorise la transmission des virions mutants les plus résistants aux médicaments. Pour contrer cette adaptation des VIH, les multithérapies visent à « attaquer » le VIH sur plusieurs facettes à la fois, et ainsi à limiter les possibilités du virus de s'adapter à son milieu.

Origines multiples

La multiplicité temporelle des passages du VIS_{cpz} à l'Homme est la raison de l'existence des différents groupes du VIH-1. Il en est de même pour le VIH-2, dont l'ancêtre est le VIS_{smm}.

2.1.2.2. Modes de transmission

Si le VIH a été isolé dans la plupart des liquides sécrétés par l'Homme, seuls le sang, les produits sanguins, le sperme et les sécrétions cervico-vaginales ont été incriminés dans sa transmission.

2.1.2.2.1. Transmission sexuelle

Elle constitue le principal mode de transmission de la pandémie.

Le VIH se transmet par relations homo et hétérosexuelles.

La transmission hétérosexuelle est celle qui domine dans les pays en voie de développement. Cela est dû à des facteurs socioéconomiques tels que [42]:

- la multiplicité des partenaires,
- l'existence de lésions génitales,
- les relations sexuelles occasionnelles non protégées,
- la pratique de la sodomie,
- les relations sexuelles pendant les menstrues,

- la pauvreté.

Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales, ou rectales lorsqu'elles rentrent en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. Lors d'une pénétration vaginale, le risque de transmission est supérieur d'un homme séropositif vers une femme séronégative à celui qui existe d'une femme séropositive vers un homme séronégatif.

La pénétration anale multiplie ce risque par trois. La contagiosité d'un porteur du VIH est variable dans le temps, car la quantité de virus présente dans les sécrétions sexuelles est fonction de l'état latent ou non de ce dernier. Cela explique qu'un porteur du virus peut contaminer plusieurs personnes dans un laps de temps, à l'inverse d'autres porteurs ne contaminent pas leur partenaire, malgré une vie sexuelle sans protection pendant des mois, des années. C'est ce qui expliquerait la forte contagiosité du VIH-1 par rapport au VIH-2 [60]

2.1.2.2.2. Transmission sanguine :

C'est la voie la plus directe de transmission. On distingue deux modes :

a) Transmission par des objets souillés (aiguilles lames, seringues, couteaux...) [25]

Le partage de seringue entre les toxicomanes est l'un des facteurs essentiels de l'extension de l'épidémie du VIH dans plusieurs régions du monde : Russie et Europe orientale, Inde et Indonésie, Chine, les Etats - Unis, le Proche et le Moyen Orient.

Cette transmission est surtout retrouvée chez les toxicomanes par voie intra veineuse.

Elle représente aux Etats Unis la deuxième voie de contamination après celle des relations sexuelles entre homosexuels [60].

Ce mode de transmission est également incriminé en Afrique par l'utilisation de seringues, d'aiguilles ou de lames usées lors des scarifications, des circoncisions et d'excisions [49].

Bien que rares, les contaminations professionnelles (infirmiers, médecins, biologistes, etc.) par inoculation accidentelle de sang contaminé par le VIH sur une peau lésée ou une muqueuse saine, les piqûres accidentelles avec des aiguilles contaminées par le sang frais existent également [51].

b) Transmission par transfusion sanguine [11]

La contamination se fait par transfusion sanguine ou par injection de dérivés sanguins, non contrôlés (sang total, plasma frais, concentré globulaire).

La contamination par transplantation d'organe est également possible.

2.1.2.2.3. Transmission verticale :

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à différentes étapes de la grossesse :

- in utero : dans les semaines précédant l'accouchement dans un tiers des cas ;
- intra partum : au moment de l'accouchement dans deux tiers des cas.
- la période d'allaitement présente également un risque d'infection pour l'enfant estimé entre 5 et 7% [11].

Le taux de transmission materno-fœtal du VIH-1, en absence de traitement ARV est de 18 à 25% et ce quelque soit le mode de contamination de la mère ou son origine géographique ; contrairement au VIH-2 où le risque de transmission de la mère à l'enfant serait de l'ordre de 1% [11].

2.1.2.2.4 Autres modes de transmission :

Même s'il a été retrouvé dans la salive, les urines, les larmes le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le liquide broncho-pulmonaire, la transmission du VIH n'est cependant pas automatique à cause de la faible concentration de virus présent dans ces liquides et de la présence éventuelle de composants inactivant les virus.

Pour ces liquides le risque de transmission est théorique et les cas anecdotiques publiés ne permettent jamais d'écarter la possibilité de souillure du liquide impliqué par le sang.

La possibilité de transmission par les insectes hématophages a été écartée [29].

2.1.3. Pouvoir pathogène [56]

Le VIH est un virus fragile ; isolé, la particule virale est inerte. Après sa pénétration dans l'organisme, le VIH infecte en priorité les cellules porteuses sur leur membrane de surface, de la molécule CD4, les plus nombreuses étant les lymphocytes T helper. D'autres cellules possédant à des degrés plus ou moins grands des molécules CD4 sont aussi infectées notamment les cellules de la lignée monocyte macrophage, les lymphocytes B transformés par le virus d'Epstein Barr, les cellules tumorales exprimant des marqueurs premonocytaires, les cellules de Langerhans dans la peau...

Les cellules micro gliales du cerveau et les cellules folliculaires dendritiques des ganglions sont touchées. La GP 120 du VIH se lie spécifiquement à la molécule CD4 qui agit comme un récepteur. Après la liaison, le virus fusionne avec la membrane cellulaire et perd ainsi son enveloppe : l'ARN viral pénètre dans la cellule, il est transcrit en ADN par la transcriptase inverse. Une partie de l'ADN viral nouvellement formé est intégrée dans l'ADN cellulaire grâce à l'intégrase et devient un provirus. Une quantité importante d'ADN restant demeure non intégrée dans le cytoplasme cellulaire. La réplication du VIH dans la cellule est limitée à

cette étape jusqu'à ce que la cellule infectée soit activée par des stimuli d'origine virale, bactérienne ou immunologique (cytokine comme interleukine 6, les facteurs de stimulation des granulocytes macrophages, facteur alpha de nécrose tumorale).

Une fois activée, la séquence pro virale dans le noyau cellulaire peut transcrire l'ARN messenger et celui du génome, menant à la synthèse de nouvelles protéines virales ; cela se fait grâce à la protéase. Les protéines virales et l'ARN se rassemblent à la surface de la cellule et sont expulsés comme des virions matures par bourgeonnement.

La cellule reste infectée à vie porteuse de l'ADN viral dans son génome ; et à chaque fois qu'elle se réplique et se divise, elle produit des cellules progéniques qui contiennent également la séquence virale.

Une cellule infectée peut rester intacte avec une production latente de virus ou de faible niveau pendant une longue période. Les cellules peuvent contrôler la réplication virale au début de l'infection. Cette réponse cellulaire est instable et n'est pas durable. Elle va être vite débordée par le VIH qui continuera à progresser. La réplication aura pour conséquence une évolution vers un déficit immunitaire, des infections opportunistes, SIDA, disparition progressive des T CD4 et hyper activité des TCD8. Quand un stimulus active la cellule, il y a une production massive de virus qui contribue à la destruction rapide de cellules T4 infectées.

La transcription des pros virus se traduit également par l'expression de protéines virales comme la GP120 à la surface cellulaire ; ce qui permet la formation de syncytium ou cellule géante multi nucléaire issue de la fusion entre cellules infectées et cellules saines ayant le récepteur CD4. Les cellules qui constituent le syncytium développent un cytoplasme ballonnant et meurent rapidement.

On a décrit également des phénomènes d'apoptose ou programmation de mort cellulaire à distance. Des cellules T4 non infectées cultivées à coté d'une cellule T4 infectée présentent des signes de mort cellulaire

sans qu'il y ait eu contact entre les cellules saines et la cellule infectée. Des médiateurs de type cytokine interviendraient dans ce mécanisme d'interaction à distance.

2.1.4 Histoire naturelle de l'infection par le VIH

Dans les quelques jours qui suivent l'introduction du virus dans l'organisme, on observe un pic de virémie marqué par l'apparition de l'antigénémie P24 et de l'ARN viral plasmatique qui peut atteindre plusieurs centaines de milliers de copies/ml [45].

La pathologie évolue en trois phases successives :

- la phase de primo-infection ou phase aigue, traduit le premier contact infectant du virus avec l'organisme. Elle survient chez 50% des malades. Dans un délai de 5-10 jours, peut aller au-delà. Les manifestations cliniques sont semblables à celle de la grippe ou de la mononucléose, asthénie, éruptions cutanéomuqueuses, paralysie faciale, adénopathies...peuvent être observées.
- la phase de latence ou de lymphoadénopathie chronique : résulte de l'équilibre entre CD4 détruits et compensation en CD4. Dès que le virus s'introduit dans l'organisme, il attaque le système réticulohistiocytaire. IL se multiplie alors massivement et cette réplication peut atteindre 100 millions de virions par jour. Deux à trois semaines après cette invasion, le système immunitaire arrive à se débarrasser de la majeure partie de ces virions. C'est la phase de production d'anticorps ou de séroconversion et dès cette période, la détection des anticorps est possible par les tests biologiques. Cette phase de séropositivité qui est asymptomatique peut s'établir sur 8-12 ans selon une étude menée à SAN FRANCISCO. D'autres études ont démontré que cette incubation variait entre 6,5 et 13 ans avec une moyenne de 8-9 ans [28]. Durant toutes ces années de séropositivité, la lutte du système immunitaire contre le VIH ne s'atténue pas. IL s'en suit alors un épuisement du système

lymphoïde et la charge virale remonte de nouveau. Une fièvre à long cours et une angine persistante, peuvent survenir ; C'est la phase pré SIDA.

- La phase terminale ou SIDA : diverses manifestations cliniques (manifestations pulmonaires, neurologiques, digestives, dermatologiques...) sont possibles. La phase terminale se manifeste essentiellement par un amaigrissement, des diarrhées, des candidoses, une baisse sévère du taux de CD4 et la mort devient alors un processus irréversible [50].

Définitions cliniques du SIDA

- Chez l'adulte

La définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique dite de Bangui a été élaborée en 1986 (tableau III). Sont définis les critères majeurs, les critères mineurs et les critères d'exclusion. Le diagnostic du SIDA exige la présence d'au moins deux critères majeurs et d'un critère mineur ou alors la présence d'une maladie de Kaposi ou d'une méningite à cryptococque prouvée.

Tableau I : Définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique [49]

DEFINITION CLINIQUE DU SIDA DE L'ADULTE EN AFRIQUE
--

<p>CRITERES MAJEURS</p> <ul style="list-style-type: none">• Amaigrissement > 10%• Diarrhée > 1 mois• Fièvre > 1 mois (continue ou intermittente) <p>CRITERES MINEURS</p> <ul style="list-style-type: none">• Toux > 1 mois• Dermatite prurigineuse généralisée

- Zona récidivant
- Candidose oropharyngée
- Herpès (virose chronique)
- Lymphoadénopathie généralisée

CRITERES D'EXCLUSION

- Cancer
- Malnutrition sévère
- Autre étiologie

LA PRÉSENCE

- d'au moins deux critères majeurs et
- d'au moins un critère mineur permet de poser le diagnostic de SIDA, de même que la présence
- d'une maladie de Kaposi agressive
- d'une méningite à cryptocoque prouvée

- Chez l'enfant

La définition clinique du SIDA de l'enfant en Afrique est aussi une définition clinique de Bangui (tableau IV). Pareille à la définition de l'adulte, elle comprend des critères majeurs, des critères mineurs et des critères d'exclusion. On note toutefois parmi les critères mineurs la confirmation de l'infection à VIH chez la mère. Le diagnostic du SIDA exige la présence d'au moins deux critères majeurs et d'au moins deux critères mineurs.

Tableau II : Définition clinique du SIDA de l'enfant en Afrique [49]

DEFINITION CLINIQUE DU SIDA DE L'ENFANT EN AFRIQUE
<p>CRITERES MAJEURS</p> <ul style="list-style-type: none">• Amaigrissement > 10%• Diarrhée > 1 mois• Fièvre > 1 mois (continue ou intermittente)
<p>CRITERES MINEURS</p> <ul style="list-style-type: none">• Toux persistante• Dermatite prurigineuse généralisée• Candidose oropharyngée• Infections banales récidivantes (otite, pharyngite,...)• Infection à VIH confirmée chez la mère• Lymphadénopathie généralisée
<p>CRITERES D'EXCLUSION</p> <ul style="list-style-type: none">• Cancer• Malnutrition sévère• Autre étiologie
<p>LA PRESENCE</p> <ul style="list-style-type: none">• d'au moins deux critères majeurs et• d'au moins deux critères mineurs permet de poser le diagnostic de SIDA

Les connaissances actuelles sur le VIH ont permis de proposer d'autres définitions.

Ainsi, en plus de la définition de Bangui, on distingue :

- La classification des CDC en 4 groupes cliniques I, II, III et IV.
- La classification européenne en 3 catégories clinique A, B et C, subdivisées chacune en 3 sous-catégories 1, 2 et 3, selon que le taux de lymphocytes TCD4+ est supérieur à 500, compris entre 200 et 499, ou inférieur à 200 par mm³.
- La classification de l'OMS en 4 stades cliniques 1, 2, 3 et 4.

2.1.5 Diagnostic de l'infection à VIH

2.1.5.1- Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique se fait sur la base des différentes classifications citées précédemment :

- Classification de Bangui.
- Classification des CDC en 4 groupes cliniques I, II, III et IV.
- Classification européenne en 3 catégories clinique A, B et C.
- Classification de l'OMS en 4 stades cliniques 1, 2, 3 et 4.

2.1.5.2 Diagnostic biologique de l'infection par le VIH

On distingue deux types de méthodes pour le diagnostic biologique de l'infection à VIH :

Le diagnostic indirect ou sérologique, fondé sur la détection des anticorps et reste dans la majorité des cas l'approche diagnostic la plus pertinente et la plus accessible. Le diagnostic direct, fondé sur la mise en évidence du virus par multiplication en culture cellulaire, par détection immunologique ou moléculaire [21]. Il est surtout indiqué dans les cas d'échec du diagnostic indirect en particulier pendant la fenêtre sérologique de la primo-infection.

Les méthodes de référence pour la visualisation de la réaction antigène-anticorps sont actuellement les méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA. La méthode ELISA dure seulement quelques heures et donne des résultats reproductibles, il est automatisable. Il existe aussi des tests rapides, facilement réalisables et qui ne demandent pas de moyens

sophistiqués : les résultats sont obtenus plus rapidement que l'ELISA par simple lecture à l'œil.

Cependant, aussi performants qu'ils sont pour les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 au cours de la phase chronique de l'infection, ils n'offrent pas d'une manière générale le même niveau de sensibilité que les tests ELISA de troisième et quatrième génération au cours de la primo-infection. Leur avantage est leur usage dans les situations d'urgences et, du fait qu'ils différencient généralement les VIH-1 et VIH-2.

La plupart des tests de dépistage comportent le risque de résultats faussement positifs, un risque qui persiste en dépit des progrès les plus récents. Cette limite impose, en cas de positivité ou de discordance, le recours à des tests de confirmations, notamment le Western blot [17].

2.1.5.2.1- Diagnostic indirect [17]

a) Immunofluorescence indirecte.

Principe :

Des cellules lymphocytaires infectées par le virus sont déposées et fixées sur des lames de microscope. Des cellules identiques non infectées servent de témoins et permettent d'éliminer les fixations non spécifiques. Le sérum à analyser est mis à l'incubation, puis les anticorps présents se fixent sur les cellules et sont révélés par une anti globuline humaine marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine. Une réaction positive se traduit par une fluorescence observée également sur le témoin signe une fixation non spécifique d'anticorps reconnaissant les éléments cellulaires et non le virus.

b) Techniques immuno-enzymatiques

La technique actuellement la plus utilisée pour la recherche des anticorps anti- VIH est une technique immuno-enzymatique : ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). C'est une technique simple, destinée au dosage des anticorps anti-VIH dans les sérums. Elle consiste

à fixer dans un premier temps l'antigène par adsorption physique sur un support solide (microplaque ou bille de polystyrène). On distingue quatre grandes variantes de la technique ELISA, dont nous citerons en exemple :

- **L'ELISA indirecte**

Principe :

Le sérum à étudier est mis d'abord en incubation en présence du support sensibilisé (microplaque ou bille) ; des complexes anticorps-Ag se forment et leur présence est révélée dans un second temps par l'adjonction d'un sérum anti globuline humaine marqué par une enzyme. Des témoins positifs et négatifs utilisés dans chaque réaction permettent de déterminer la valeur seuil ou limite. Les sérums dont la densité optique lue au spectrophotomètre est supérieure à cette valeur sont considérés comme positifs.

- **L'ELISA par compétition**

Principe :

Les anticorps anti-VIH de l'échantillon à tester entrent en compétition avec les anticorps du conjugué (sérum anti-VIH marqué par une enzyme). Vis à vis des antigènes viraux fixés sur le support solide. Plus la concentration d'anticorps dans l'échantillon est élevée, moins l'antigène conjugué se fixera. Le substrat chromogène donnera une réaction colorée qui sert inversement proportionnelle à la concentration en anticorps. Les témoins permettent de calculer une valeur seuil. Les sérums dont la densité optique est inférieure à cette valeur sont considérés comme positifs.

c) Les tests rapides

- **La technique d'agglutination [10]**

Principe :

Cette méthode est basée sur le principe d'agglutination passive des billes de polystyrène ou des hématies humaines servant de support aux protéines virales du VIH (naturelles ou produits de génie génétique). En présence d'anticorps anti-VIH, elles forment un réseau d'agglutination

visible à l'œil nu. Ces tests peuvent être effectués sur une lame (test au latex) ou sur plaque de micro-agglutination (hémagglutination passive avec lecture de culot de sédimentation des hématies). Ils présentent un atout supplémentaire sur l'ELISA car leur exécution très simple ne nécessite aucun appareillage. L'amélioration de leur spécificité pourrait entraîner leur expansion.

- **La technique d'immuno-filtration ou DOT BLOT [39]**

Principe : Elle utilise une membrane en papier ou de nitrocellulose comme support solide. L'antigène est fixé sur un support solide et prend la forme d'un petit cercle ; il s'agit le plus souvent d'un peptide synthétique ou recombinant. Une pièce en plastique soutient en général le support solide et contient des tampons hydrophiles sous le papier pour recueillir le sérum et les réactifs après addition. Il existe deux types d'« Immunodot » en phase solide.

- **Immunodot sur carte.**

Les cartes plastifiées ont la forme d'un peigne dont les dents sont sensibilisées par des antigènes peptidiques de synthèse du VIH-1 et VIH-2 au niveau de deux tâches séparées. Le principe du test consiste à introduire la carte successivement dans les échantillons du sérum (disposés dans les puits d'une plaque contenant tous les réactifs nécessaires déposés dans différents compartiments de la plaque) dans une solution de lavage, dans le conjugué marqué par une enzyme, une nouvelle fois dans une solution de lavage et enfin dans le substrat chromogène. Il se forme une réaction colorée caractéristique d'un résultat positif.

- **Immunodot sur membrane.**

Les antigènes du VIH-1 et VIH-2 immobilisés sur une membrane sont soit sous forme d'une tâche unique, soit sous forme de deux tâches distinctes. Le sérum dilué ou non dilué est ajouté directement sur la

membrane. Les anticorps anti-VIH du sérum se lient aux antigènes présents sur la membrane. Le complexe immun formé est traité au moyen d'un conjugué marqué à une enzyme. Un substrat ajouté donne une tâche colorée caractéristique d'une réaction positive.

d) Tests de confirmations.

• **La radio – immuno-précipitation (RIPA) [10]**

Principe :

Utilise un virus marqué par un isotope radioactif (en général la cystéine 35). Le lysat viral contenant les antigènes à l'état natif est incubé avec le sérum à tester. Les complexes immuns formés sont alors captés sur un support d'affinité tel que des billes de protéine A-sepharose. Les antigènes viraux retenus par les anticorps spécifiques sont ensuite élus et séparés en fonction de leur poids moléculaire sur le gel de polyacrylamide. La révélation est effectuée par autoradiographie. Cette technique met en évidence préférentiellement des anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe et de ce fait elle constitue un apport complémentaire d'informations pour les échantillons sériques d'interprétation délicate en Western Blot. La RIPA est un test de confirmation très sensible, réservé à des laboratoires agréés.

• **Le Western Blot [41].**

C'est la technique la plus utilisée. Cette technique consiste à faire migrer les protéines virales dénaturées sur un gel de polyacrylamide. Ces protéines sont séparées selon leur poids, puis transférés sur une feuille de nitrocellulose qui sera découpée en bandelettes. Chaque bandelette est incubée avec le sérum à étudier. La fixation des anticorps sur les protéines spécifiques sera mise en évidence par une anti globuline conjuguée à une enzyme, révélée par un substrat chromogénique. Une bande colorée sera présente au niveau de chaque protéine spécifique du virus contre laquelle le sérum possédait des anticorps.

Le western Blot doit toujours être effectué sur un sérum différent de celui qui a permis le dépistage des anticorps en vue d'éliminer toute erreur possible de sérum. Le test est dit positif lorsque le sujet présente des anticorps dirigés contre deux protéines d'enveloppe GP 160, GP 120 ou GP 41 et une protéine gag (P 24 ou P 55) ou une protéine Pol (P 66, P 52, P 31). Lorsque les anticorps détectés au Western Blot sont seulement des anticorps de core il est bon de réaliser un Western Blot anti-VIH 2.

Des sérums négatifs ne donnent aucune bande.

Chez les sujets infectés depuis longtemps, les anticorps dirigés contre les protéines des gènes gag ont tendance à disparaître.

L'agence du médicament publie régulièrement la liste des réactifs pour le diagnostic des infections par les rétrovirus humains, avec leur date d'attestation et leur indication.

Western blot confirmed positive

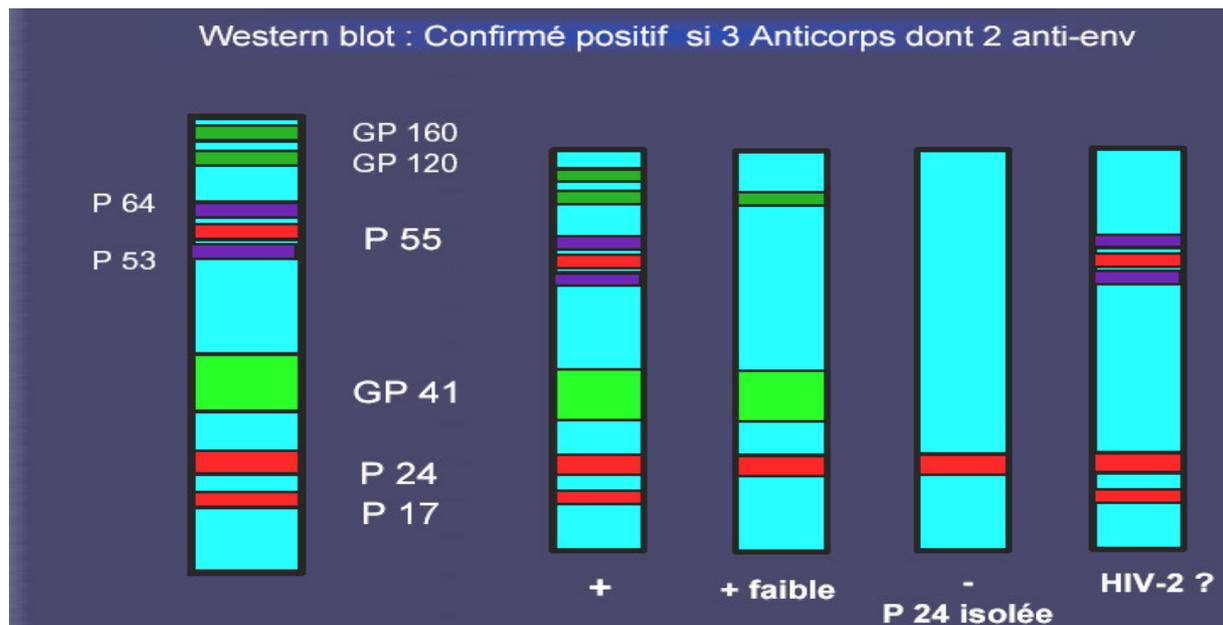


Figure 5 **Source:** Western blot bannerette HIV. Pdf

Chaque anticorps qui se fixe sur la bandelette correspond à une protéine spécifique du virus.

2.1.5.2.2- Diagnostic direct :

a) La détection de l'antigène du virus

La réplication virale par les lymphocytes CD4 produit des particules virales complètes et des antigènes du virus dans le sang circulant, antigène P 24 notamment [41].

Principe :

C'est une méthode ELISA. Les anticorps d'un sérum polyclonal fixés sur le fond des puits d'une microplaque ou sur des billes de polystyrène sont mis en présence du sérum à tester et se lient à l'antigène viral au cas où il serait présent. On réalise plusieurs lavages. La présence de l'antigène est révélée par des anticorps anti-VIH de lapin ou de chèvre marqués par une enzyme. On dit que l'antigène est pris en sandwich. La présence de la coloration spécifique du produit de la réaction enzymatique et l'intensité de la coloration permet une quantification de cet antigène. En pratique c'est essentiellement la protéine p24 qui est mise en évidence. La sensibilité est faible mais utile pour la mise en évidence précoce du virus [17].

b) culture du virus : [41]

L'isolement du VIH peut se faire par mise en culture des lymphocytes périphériques en présence de lymphocytes sains stimulés par la phytohémagglutinine (PHA). La production du virus pourra être mesurer dans le surnageant de cultures en recherchant de l'antigène P 24 qui a une activité RT.

Cet isolement à comme indication principale le diagnostic des infections VIH dans le cadre de la transmission materno-foétale, mais aussi chez les sujets séronégatifs à risque ou chez les patients sur lesquels le western blot est indéterminé.

Actuellement, le virus est isolé à partir de lymphocytes sanguins chez 100% des sujets séropositifs, quelque soit leur stade clinique.

La recherche quantitative est réservée à l'évaluation de la charge virale, approche pour la surveillance de l'efficacité thérapeutique antivirale.

L'isolement du virus (technique de référence) a quelques inconvénients, dont le coût et la nécessité de pratiquer dans les laboratoires de types P3 selon la classification du CDS : ce sont des lieux à entrée contrôlée, précédé d'un sas où l'atmosphère est en dépression et où le travail s'effectue avec le port de surblouse, gants, masque, lunettes, dans des hottes à flux laminaire, avec décontamination de tous les déchets matériels souillés avant leur incinération.

c) Détection des acides nucléiques viraux : [24]

Les deux techniques les plus couramment utilisées pour cette détection sont :

- l'hybridation qui utilise l'ARN du VIH radio-marqué ou marqué par une enzyme pour sonder les cellules mononuclées à la recherche de l'ADN viral,
- la technique d'amplification des séquences appelée PCR (polymérase Chain réaction) : elle se fait à partir de l'ADN. On recherche directement la présence de l'ADN pro viral intégré dans l'ADN cellulaire ou la présence des ARN génomiques ou messagers, en faisant précéder l'amplification d'une étape de transcription inverse qui transforme l'ARN en ADN (RT-PCR).

2.1.6 Traitement antirétroviral

Les antirétroviraux sont des médicaments qui inhibent la réplication virale.

L'objectif du traitement est de rendre indétectable la charge virale en dessous du seuil de détection (200 ou 50 ou 25 copies/ml), favoriser la restauration immunitaire par l'augmentation du taux de CD4.

Ainsi sera observé :

- une amélioration de la qualité de vie,
- un accroissement de l'expérience de vie,
- une diminution de la morbidité et de la mortalité due à la réduction des infections opportunistes.

Les ARV agissent en bloquant l'action des enzymes importantes pour la réplication virale et le métabolisme du VIH. On peut les utiliser en associations standardisées (de 3 médicaments en général). On déconseille la monothérapie en raison du développement inévitable des pharmaco-résistances. On ne conseille pas non plus les bithérapies nucléosidiques car elles n'entraînent pas de diminution générale de la mortalité liée au VIH dans les populations.

Contre indication de la trithérapie : insuffisance rénale et hépatique sévère, maladie incurable concomitante **[24]**.

Le traitement ARV n'est pas systématique. Son indication sera fonction du taux de lymphocytes CD4, de la CV, de l'existence ou non de symptomatologie.

- Les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivant de la catégorie B de la classification CDC 1993, ou ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³, il est recommandé de débiter un traitement ARV sans délai en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles.
- Chez les patients asymptomatiques il est recommandé de débiter un traitement ARV dès que le taux de lymphocytes CD4 atteint 350/mm³ et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels pour cela, en particulier si le patient exprime qu'il est prêt.
- Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, l'introduction d'un traitement ARV peut s'envisager dans certaines circonstances en

particulier lorsque la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies/ml, lorsque la baisse des lymphocytes CD4 est rapide ou lorsque le pourcentage de lymphocytes CD4 est inférieur à 15%, en cas de coïnfection par le VHC ou par le VHB, en cas de néphropathie liée au VIH, chez les sujets de plus de 50 ans et/ou ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire.

- Il n'existe pas suffisamment de données permettant de recommander d'instaurer systématiquement un traitement ARV chez les patients asymptomatiques ayant plus 500 CD4/mm³.
- Dans tous les cas, l'instauration d'un traitement ARV doit être préparée au besoin par une équipe multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement et aux soins **[3]**.

Aucune molécule n'est virucide à ce jour. Toutes ne sont que virostatiques, c'est-à-dire qu'elles bloquent la multiplication du virus, mais ne les tuent pas. **[31]**

Différentes classes thérapeutiques ont été développées :

Les inhibiteurs de la reverse transcriptase

Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la reverse transcriptase (INRT) ; ce sont des prodrogues qui agissent sur le VIH1 et VIH2 en bloquant l'ADN viral en ARN proviral. Les principales molécules commercialisées sont :

- Zidovudine ou AZT (RETROVIR®)
- Didanosine : ddI (VIDEX®)
- Lamivudine : 3TC (EPIVIR®)
- Stavudine : d4T (ZERIT®)
- Zalcitabine : ddC (HIVID®)
- Abacavir : ABC (ZIAGEN) **[4]**

Un inhibiteur nucléotidique de mode d'action analogue, le ténofovir ou TDF (VIREAD®), a été aussi développé

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNRT)

Ce ne sont pas des prodrogues, ils sont directement actifs. Ils n'agissent pas sur le VIH2 et VHI1 du groupe O. ils sont utilisés dans la PTME à cause de leur bonne diffusion cérébrale et placentaire. Les INNRT actuels sont :

Première génération

- Névirapine : NVP (VIRAMUNE®)
- Delavirdine : DLV (RESCRIPTOR®)
- Efavirenz : EFV (STOCRIN, SUSTIVA®) [4].

Seconde génération

- Etravirine (Intelence TMC)

Les inhibiteurs de protéases (IP)

Ils inhibent la protéase → formation de particules virales immatures (virions) incapables d'infecter d'autres cellules, ils sont directement actifs.

Les anti protéases à ce jour sont :

- Indinavir: IDV (CRIXIVAN®)
- Nelfinavir :NFV VIRACEPT®
- Ritonavir : RTV (NORVIR®)
- Saquinavir :SQV(INVIRASE®)
- Saquinavir : SQV (FORTOVASE®)
- Amprénavir Agenerase®
- Atazanavir (Reyataz®)
- Fosamprénavir (Telsir®)
- Darunavir Prezista® [4]

Nouveaux ARV

Les inhibiteurs de l'intégrase

Raltégravir (Isentress MK-0518) comprimés 400 mg

Les inhibiteurs de fusion (IF)

De nouveaux médicaments qui visent à bloquer une nouvelle étape du cycle viral en empêchant la pénétration du virus dans la cellule sont actuellement en cours de développement. Il s'agit entre autre des inhibiteurs de fusion.

Une molécule est en phase finale de développement : le T20 (PENTAFUSIDE) FUSEON® : c'est un polypeptide de 36 acides aminés qui se fixe sur la gp41 et bloque son activité fusiogène. Le T20 est spécifique du VIH1. Il existe d'autres inhibiteurs de fusion en cours de développement ainsi que des molécules bloquant d'autres étapes de la pénétration du virus dans la cellule.

Les inhibiteurs ou antagonistes des CCR5

Maravico (celsentri) comprimés 150 et 300mg [57]

Tableau III : doses et précautions d'emploi des ARV en 2008 [3]

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Abacavir Ziagen®	300 mg × 2/j ou 600 mg × 1/j	Il est contre-indiqué chez les patients porteurs de l'allèle B57*01 Le risque d'hypersensibilité, quoique faible, chez les patients non porteurs du HLA-B57*01, impose toujours une vigilance particulière en début de traitement En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas d'intolérance
Emtricitabine Emtriva®	200 mg × 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg × 1/j < 60 kg : 250 mg × 1/j À jeun	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Surveillance lipase
Lamivudine EpiVir®	150 mg × 2/j ou 300 mg × 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Stavudine Zerit®	30 mg × 2/j	Risque de neuropathie, risque de lipo-atrophie Pas d'indication dans un premier traitement antirétroviral
Zidovudine Retrovir®	300 mg × 2/j	Surveillance NFS (hémoglobine, neutrophiles)
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse		
Ténofovir Viread®	245 mg × 1/j Au cours d'un repas	La surveillance de la fonction rénale (par la clairance de la créatinine) et de la phosphorémie est recommandée avant l'initiation du traitement par le ténofovir, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes Le risque de néphrotoxicité à long terme (> 3 ans) ne peut pas être précisé actuellement
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Efavirenz Sustiva®	600 mg × 1/j Au coucher	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement Risque d'éruption cutanée Inefficacité sur le VIH-2 et les VIH-1 du groupe O Contre-indication chez la femme enceinte ou n'utilisant pas de contraception efficace L'introduction conjointe d'abacavir et d'efavirenz expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas d'intolérance

Suite du tableau page suivante ▶

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Névirapine Viramune®	200 mg × 1/j pendant 14 jours, puis 200 mg × 2/j	Risque d'éruption cutanée et d'hépatite Inefficacité sur le VIH-2 et les VIH-1 du groupe O Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque de toxicité Surveillance des transaminases tous les 15 jours au cours des 16 premières semaines de traitement L'introduction conjointe d'abacavir et de névirapine expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas d'intolérance
Inhibiteurs de protéase		
		Toxicité fréquemment rencontrée avec tous les médicaments de la classe : – dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie – interactions médicamenteuses multiples – troubles digestifs
Atazanavir/r Reyataz®/Norvir®	300/100 mg × 1/j Au cours des repas	Hyperbilirubinémie non conjuguée Dyslipidémie moins fréquente qu'avec les autres IP/r Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons
Indinavir/r Crixivan®/Norvir®	400/100 mg × 2/j	Risque de colique néphrétique : nécessité d'une hydratation abondante Effets rétinolite-like (xérodémie, ongles incarnés)
Fosamprénavir/r Telzir®/Norvir®	700/100 mg × 2/j	Risque de rash
Lopinavir/r Kaletra®	400/100 mg × 2/j	Troubles digestifs fréquents, mais habituellement d'intensité modérée Hypertriglycémie, parfois importante
Saquinavir/r Invirase®/Norvir®	1 000/100 mg × 2/j	Dyslipidémie moins fréquente qu'avec les autres IP/r
Tipranavir/r Aptivus®/Norvir®	500/200 mg × 2/j	Hyperglycémie Cytolyse hépatique
Darunavir/r Prezista®/Norvir®	600/100 mg × 2/j au cours des repas	Risque de rash
Inhibiteur de fusion		
Enfuvritide (T-20) Fuzeon®	90 mg × 2/j SC	Réactions au point d'injection Myalgies, pneumonies
Inhibiteur du CCR5		
Maraviroc Celsentri®		Vérifier le tropisme exclusivement R5 du virus Interactions médicamenteuses : adaptation posologique en fonction des médicaments associés (de 150 mg × 2/j avec des inhibiteurs du CYP3A4 à 600 mg × 2/j avec des inducteurs du CYP3A4) Adapter en cas d'insuffisance rénale Troubles digestifs, cytolysse hépatique Se référer aux RCP

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteur d'intégrase		
Raltégravir Isentress®		Pas d'interaction avec CYP450 Interaction avec les substrats de l'UGT1A1 Vertiges, troubles digestifs, cytolysse hépatique Se référer aux RCP

Depuis 2008, pour un premier traitement, il convient de recourir à une association de trois antirétroviraux (trithérapie), en faisant appel à l'un des schémas « classique » suivants :

Deux INTI + un IP potentialisé par le ritonavir (IP/r) ;

Deux INTI + un INNTI [3].

Le ritonavir ne s'utilise plus pratiquement qu'à la dose 100mg X 2/24 heures pour accroître les concentrations- et en association avec- d'autres IP (booster) [45]

2.2 Le virus de l'hépatite B

L'hépatite est définie par une inflammation du parenchyme hépatique associée à une nécrose hépatocytaire par fois à une cholestase [20].

2.2.1. Historique

Concernant le VHB :

Plusieurs faits importants se sont produits :

- La découverte, survenue par hasard, mais d'une très grande utilité, de l'« antigène Australia » (antigène de surface du VHB), faite par Blum Berg, Alter et Visnich (1965) après une épidémie en 1942 qui avaient frappé 330000 soldats américains;
- Le fait que l'on soit parvenu à distinguer la maladie causée par le virus de l'hépatite A de celle causée par le VHB ;
- En 1975, l'équipe de P. Maupas, de Tours, publie les premiers résultats de vaccination contre le VHB utilisant comme source vaccinale l'Ag Australia (désigné sous le sigle Ag HBs) purifié à partir de plasmas de porteurs chroniques [15].

- En 1986, le premier vaccin mondial obtenu par génie génétique et commercialisé est un vaccin contre l'hépatite B [15].

Les percées subséquentes dans les domaines de la virologie et de la sérologie ont permis une compréhension de plus en plus approfondie du VHB, de l'infection à VHB et de ses manifestations cliniques.

2.2.2. Epidémiologie

2.2.2.1. Données virologiques

2.2.2.1.1. Classification et structure

➤ Classification

Il s'agit d'un virus à ADN enveloppé appartenant à la famille des Hepadenaviridae, au genre Orthohépadnavirus, l'espèce type virus hépatite B (HVB).

➤ Structure

De forme cubique mesurant 22 à 25 nm de diamètre, le VHB est schématiquement formé d'une capsidite et d'une enveloppe lipoprotéine.

La capsidite est essentiellement formée par la protéine Ag HBc, l'enveloppe porte le motif antigénique Ag HBs.

Le génome est constitué en partie d'ADN double brin et code pour 4 gènes principaux :

- le gène pré S/S code pour la protéine de surface
- le gène pré C/C code pour 2 protéines : AgHBe qui excrète et l'Ag de capsidite HBc présent dans la particule virale mais pas directement détectable dans le sang.
- le gène Pol qui code pour la polymérase virale. La polymérase du VHB a une activité reverse transductase.
- le gène X code pour une protéine transactivatrice, la particule virale complète (particule de DANE) qui mesure 42 nm et présent dans le sang des sujets infectés.

A coté des particules virales complètes on trouve dans le sang des malades l'AgHBs, l'AgHBe forme soluble de l'Ag HBc dont la présence dans le sang témoigne d'une forte prolifération virale.

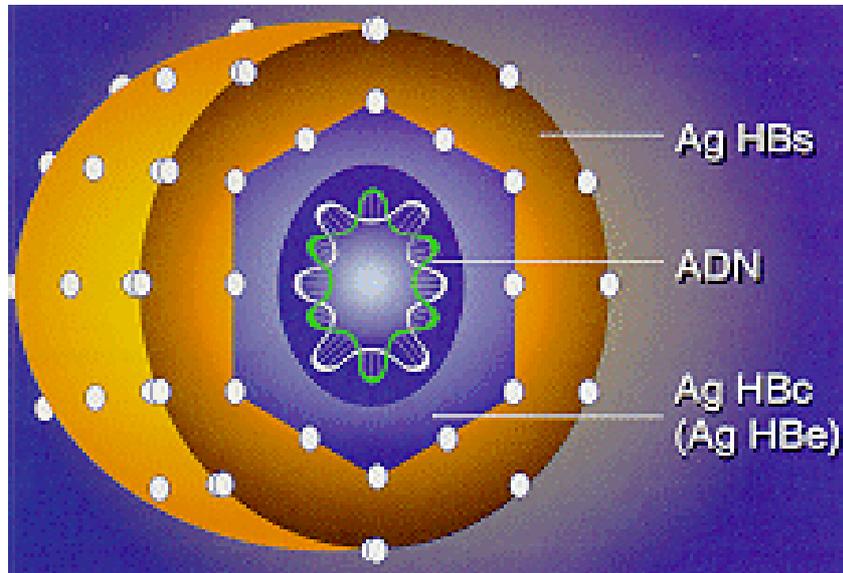


Figure. 6 : structure du VHB [59]

➤ Cycle de réplication [11]

Elle comprend diverses étapes

L'étape de la transcription inverse : la réplication du VHB comporte une étape de réplication transcription inverse d'un ARN par une transcription inverse virale. Cette étape explique que l'ADN du VHB puisse avoir un taux de mutation plus élevée que les autres virus à ADN. Les étapes de la réplication sont les suivantes :

- la formation d'un ADN circulaire fermé. Une fois capté par l'hépatocyte, l'ADN est libéré et gagne le noyau de la cellule. L'ADN asymétrique ouvert est alors transformé en un ADN double brin circulaire de façon covalente (molécule d'ADN double brin super enroulée), servant de modèle à la transcription ;
- synthèse d'un ARN pro génomique
- synthèse du brin long

- synthèse du brin court.

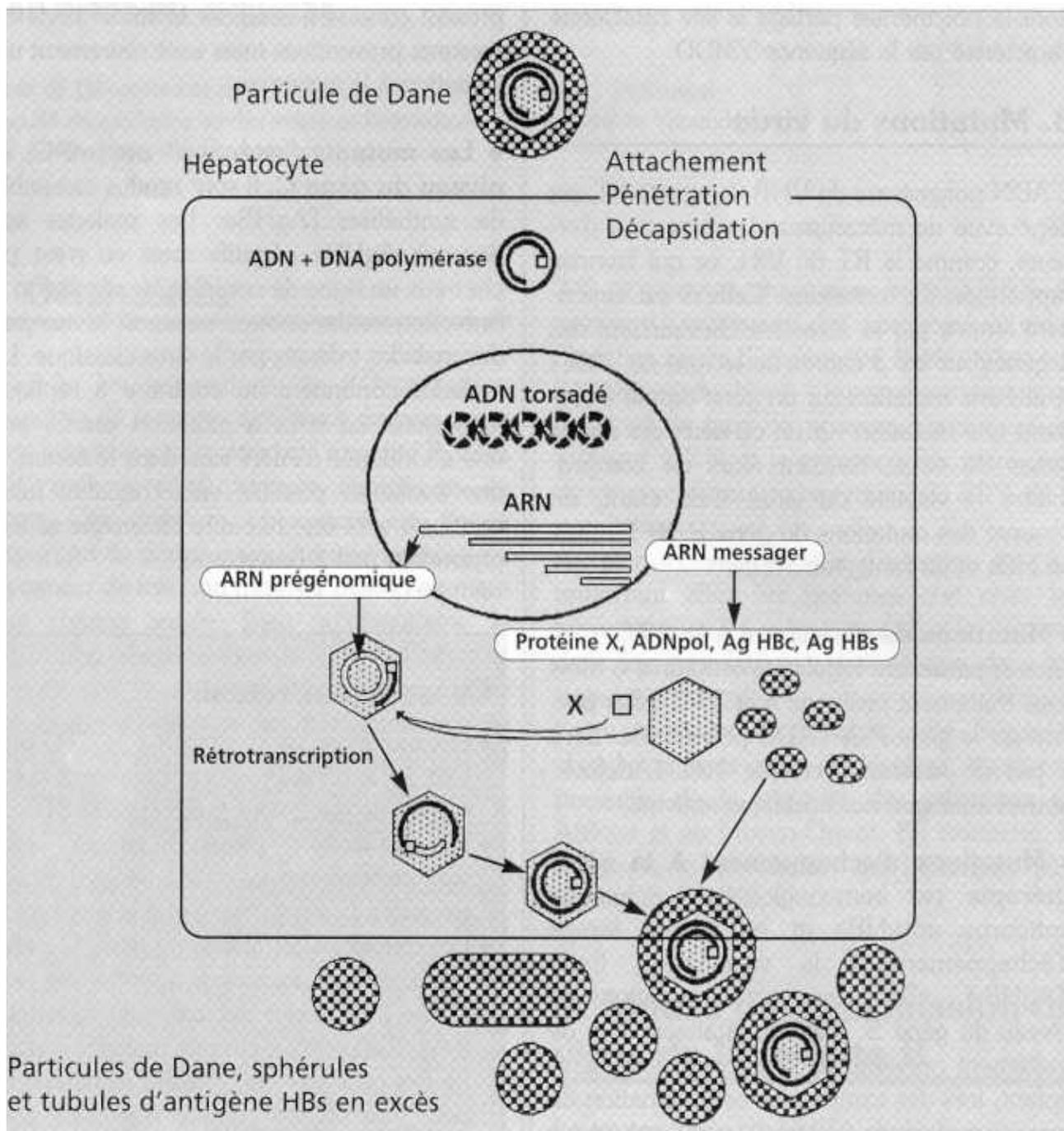


figure. 7: Cycle de multiplication du VHB dans l'hépatocyte

In [http:// www.documentation.ledmed.org](http://www.documentation.ledmed.org)

2.2.2.2. Mode de transmission

Le virus de l'hépatite B se transmet directement ou indirectement par les liquides biologiques provenant d'individus infectés. Ces liquides sont : le sang, les sécrétions sexuelles (spermes, sécrétions vaginales) [57].

La salive est suspectée d'être une voie de transmission de ce virus [26].

Les larmes, les urines, le lait maternel, les selles bien que contenant de faibles quantités de virus ne transmettent pas le virus. La contagiosité de ces liquides n'est pas démontrée car la charge virale y est 100 à 1000 fois plus faible que dans le sang.

Le VHB est 100 fois plus infectieux que le VIH et 10 fois plus que le VHC [11].

2.2.2.2.1. La voie sanguine

La transmission se fait par le sang ou les dérivés sanguins surtout en pratique médicale.

Elle est favorisée par :

- le partage d'aiguilles, de seringues,
- la transfusion sanguine,
- le partage de matériels tels que : brosses à dents, rasoirs, coupe-ongles,
- suite à un AES : après exposition professionnelle au VHB par piqûre, le taux de transmission après AES varie de 2 à 40 % en fonction de la présence ou non de l'Ag HBe [27]. Le taux de transmission est environ 10 fois plus faible après exposition sur muqueuse ou sur peau lésée ; par partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues IV. (Site VHB)

De même des contaminations lors d'actes dentaires, de tatouages, et de percée d'oreilles sont possibles en cas de non-respect des normes de stérilisation.

2.2.2.2.2. La voie sexuelle

La présence du VHB dans le liquide séminal et les sécrétions vaginales explique que l'hépatite B soit une maladie sexuellement transmissible. Elle survient lors du contact avec des muqueuses fragiles, du sperme, des sécrétions vaginales ou des menstruations des porteurs du virus de l'hépatite B.

A l'heure actuelle le VHB semble se propager plus facilement par contact sexuel que le virus de l'immunodéficience humaine ou le virus de l'hépatite C [18].

Le taux de transmission est de 30 % à 80 % lors des rapports de pénétration anale ou vaginale, des rapports bucco-génitaux.

Le nombre de partenaires, le nombre d'années d'activité sexuelle et l'existence d'antécédent d'autres IST sont des facteurs qui augmentent le risque chez les homosexuels et les prostituées qui constituent des sources de propagation de la maladie.

2.2.2.2.3. Transmission verticale :

La transmission materno-fœtale existe (entre 25 et 90 % en fonction de la virémie chez la mère et en l'absence de séroconversion à la naissance) [61].

Les enfants nés de mère antigènes HBs positifs sont exposés à un risque particulier de contamination par voie sanguine, car le virus de l'hépatite B franchit la barrière placentaire du fait de sa petite taille. Ces nouveau-nés sont particulièrement exposés à un risque de portage chronique, une fois infectés. Ils constituent un réservoir de virus. Mais 95% des enfants sont contaminés au moment de la délivrance, par contact direct avec le sang et les sécrétions de la filière génitale maternelle ; 5% semblent déjà avoir été contaminés in Utéro.

La transmission se fait par voie placentaire (communication entre les circulations fœtale et maternelle), soit au décours d'une excoriation cutanée, par pénétration du virus à travers des muqueuses, par injection de sang maternel au cours d'une césarienne. [58]

2.2.2.2.4. Transmission horizontale : [9]

Cette voie est fréquente chez les jeunes enfants et les adolescents, mais peu exister à tout âge. Elle est fréquente dans la vie quotidienne d'une famille. La moindre excoriation cutanée ou muqueuse libérant du

sang peut assurer la contamination du virus B soit directement par contact, soit par une brosse à dent, un rasoir, des linges de toilette (0,0001 ml de plasma peut assurer la transmission).

Le terme le plus approprié pour décrire la dissémination intra familiale non sexuelle est celui de transmission parentérale inapparente [18].

2.2.2.2.5. Cas exceptionnels :

- Par le baiser, à condition qu'il y ait une effraction cutanée susceptible de favoriser la pénétration du virus (maladie de la muqueuse, brûlure etc....)

- Par partage de vaisselle, de verre (le fait de manger avec les couverts d'une personne atteinte d'hépatite B aiguë, de boire dans le verre ou au goulot de la même bouteille, etc....)

- Par une morsure de personne à personne. [55]

2.2.2.2.6. Transmission non prouvée :

La transmission par des insectes hématophages tels que les moustiques et les punaises est incertaine, malgré l'existence de l'antigène HBs chez ces derniers [32]. Certains helminthes (Anguillules, Ankylostomes, Schistosomes) ont été soupçonnés de favoriser l'infestation par le VHB par les microlésions qu'ils provoquent lors de leur pénétration transcutanée dans l'organisme. Cependant, là aussi aucune preuve n'a été apportée [60].

2.2.3. Physiopathologie [11]

L'effet cytopathogène du VHB est faible.

Les lésions sont secondaires à des réactions immunologiques à médiation surtout cellulaire. Le degré de cette réponse immunitaire est très déterminant dans l'évolution de la maladie.

Cette physiopathologie explique la possibilité des lésions hépatiques de gravité très variables suivant les individus. Il faut distinguer des facteurs viraux et des mécanismes immunologiques.

- facteurs viraux : il existe deux phases dans l'infection par le VHB :
 - ✓ la réplication virale complète marquée par la présence de l'ADN virale B et de l'AgHBe,
 - ✓ la phase d'intégration de l'ADN du VHB à l'ADN cellulaire marquée par une normalisation de transaminases, l'apparition de l'Anticorps anti Hbe et une baisse du titre d'AgHBs.
- mécanismes immunologiques : l'hépatite aiguë bénigne reflète une réponse immunitaire adaptée qui entraîne la nécrose des hépatocytes infectés et l'élimination du virus. Il y a un rejet immunologique des hépatocytes infectés. Les cellules impliquées sont LT, NK (naturel killer). La cytotoxicité T va de paire avec l'expression d'Ag de classe I du complexe majeur de l'histocompatibilité par les hépatites. Une cytotoxicité humorale dépendant du complément semble également possible. L'hépatite aiguë fulminante est témoin d'une réponse immunitaire trop forte et inadaptée qui induit une nécrose hépatocytaire massive. L'Ag HBs est faible car rapidement éliminé, l'apparition de l'Ac anti HBs est précoce. La réponse immunitaire peut être faible et adaptée se traduisant par une infection asymptomatique évoluant vers la guérison. Le portage asymptomatique correspondant à un phénomène de tolérance immune sans nécrose hépatocytaire, le portage chronique du virus avec hépatite chronique où la réponse immunitaire existe mais insuffisante pour éliminer le virus.

2.2.4. Histoire naturelle et manifestations cliniques

Après un délai d'incubation variant de 24 à 180 jours, apparaît :

Hépatite aigue :

- soit symptomatique (20 %) avec cytolyse (ictère des conjonctives et des muqueuses, asthénie...), de gravité variable pouvant aller jusqu'à l'hépatite fulminante (1% des hépatites cliniques) ;
- soit asymptomatique (80%) avec modifications biologiques du bilan hépatique [61].

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le virus B évolue en quatre phases. La première phase de tolérance immunitaire est caractérisée par un taux de transaminases bas ou normal et un taux d'ADN sérique du virus B élevé (réplication virale intense). Elle est suivie d'une deuxième phase d'hépatite chronique (ou clairance immunitaire) avec une réplication virale diminuée et un taux de transaminase élevé par réaction immunitaire. C'est à cette phase que le traitement antiviral doit être institué. La troisième phase dite de portage inactif de virus B ou de rémission est soit spontanée (5% par an), soit induite par le traitement. Elle comporte une phase de séroconversion anti HBe, une diminution de l'ADN viral et une normalisation des transaminases. Les lésions hépatiques s'améliorent mais le génome viral du virus B peut être intégré dans les hépatocytes : cette intégration peut être à l'origine du processus d'oncogenèse. A cette phase une réplication virale est possible, soit sous forme de virus sauvage, soit sous forme de virus mutant. La réactivation ne nécessite pas une intégration du virus dans le génome.

La quatrième phase est caractérisée par la clairance de l'antigène Hbs qui va se négativer avec apparition d'anti HBs [21]

Le portage chronique du VHB n'est pas constamment synonyme d'hépatite chronique. Environ 30% des porteurs chroniques sont des porteurs « sains », c'est-à-dire n'ayant pas d'hépatomégalie histologique. L'absence d'histologie hépatique ne permet qu'un diagnostic de présomption du portage sain : 10 à 20% des patients ayant les

caractéristiques biologiques et virologiques du portage sain ont une hépatite chronique [8].

Soixante-dix pour cent des porteurs chroniques du VHB développeront une hépatite chronique dont 20% évolueront vers la cirrhose. Celle-là expose, particulièrement chez le sexe masculin, un risque nul de développement d'un carcinome hépatocellulaire de l'ordre de 3% à 5%. Après la phase de multiplication active du VHB durant 5 à 20 ans, la multiplication cessera spontanément : une séroconversion d'anticorps anti-HBc contemporaine d'une disparition de L'ADN du VHB sérique survient avec une probabilité de 5% par an chez un porteur chronique [9]. Cette séroconversion spontanée, parfois bruyante voire fulminante, coïncide généralement avec la constitution de la cirrhose. La maladie deviendra inactive avec possibilité de la clairance de l'AgHBs, des « réactivations », comme des reprises de la multiplication virale sont possibles, spontanées ou favorisées par une immunosuppression [34]. Après plusieurs années d'inactivité de la maladie virale, une clairance de l'AgHBs est observée chez la moitié des patients qui ont alors un profil sérologique de guérison de l'hépatite (anti-HBs et anti-HBc détectables, AgHBs et ADN du VHB négatifs) malgré l'existence habituelle d'une hépatopathie cirrhotique qui expose au risque de carcinome hépatocellulaire [47].

2.2.5. Diagnostic

2.2.5.1. Diagnostic clinique

L'examen clinique, chez un porteur chronique de l'hépatite B, est normal, si ce n'est l'existence d'une asthénie modérée dans certains cas. Dans le cas d'une hépatite chronique active, certains symptômes peuvent apparaître. Ce sont une petite fièvre, une augmentation du volume du foie et/ou de la rate (hépatomégalie et/ou splénomégalie), des poussées ictériques (symptômes d'allure pseudo-grippale : céphalées, douleurs articulaires et musculaires, mais aussi nausées, diarrhée, urines foncées)

et des manifestations extra-hépatiques, dues aux dépôts de complexes immuns (ex : péri artérite noueuse).

En cas de cirrhose, on peut retrouver des signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale [63].

2.2.5.2. Diagnostic biologique

2.2.5.2.1. Diagnostic non spécifique

Le foie est un organe essentiel très important car il assure de nombreuses fonctions biologiques notamment :

- la fonction biliaire,
- la fonction métabolique (glucides, lipides, protides),
- la coagulation,
- la fonction enzymatique,
- l'épuration (hépatique et éventuellement la sécrétion biliaire).

Les lésions anatomiques, plus particulièrement celles résultant d'une atteinte inflammatoire d'étiologie virale, peuvent affecter le foie et entraîner diverses perturbations.

La mise en évidence de ces perturbations peut se faire par des tests histologiques dont certains sont spécifiques de syndrome histo-biologique et d'autres permettant une exploration globale d'une ou de plusieurs fonctions hépatiques.

Cependant, cliniquement, il est important de limiter les épreuves à celles qui sont vraiment indispensables [5].

2.2.5.2.1.1. Transaminases sériques :

Ce sont des enzymes ayant pour coenzyme le phosphate de pyridoxal. Elles assurent le transfert du radical NH₂ d'un acide aminé sur un acide alpha cétonique. Les transaminases permettent ainsi au cours de la dégradation oxydative des acides aminés, le transfert du radical aminé vers l'uréogénèse.

Leur élévation, même mineure, traduit une cytolyse plus ou moins importante.

Leur élévation est un signe présomptif d'une hépatite virale.

La TGP (ALAT) qui est essentiellement cytoplasmique apparaît plus vite, en plus grande quantité et plus spécifique du foie.

La TGO (ASAT), son taux augmente moins que celui de la TGP, en cas de lésions légères, cependant devient plus, élevé en cas de lésions sévères atteignant les mitochondries.

La TGP est spécifiquement présente dans le foie, son augmentation est le signe d'une cytolyse tandis que la TGO se trouve dans d'autres organes (cœur, rein, muscles...) et est moins spécifique du foie.

La cinétique du taux des transaminases permet d'apprécier l'évolution de la maladie.

Hépatite aiguë : une nette élévation des transaminases avant l'apparition de l'ictère. Ce qui constitue le seul signe des hépatites anictériques. Cette élévation est très importante (TGO =400 M UI /ml, N = 5 à 25 et TGP = 600 M UI / ml, N = 5 à 25) et permet de distinguer l'évolution vers la guérison ou la chronicité.

Hépatite chronique : une élévation des transaminases est un signe constant, mais avec des valeurs inférieures significatives (40 à 60 M UI / ml).

2.2.5.2.1.2. Autres tests sanguins :

D'autres tests de cytolyse hépatique (OCT, LDH) et des tests d'insuffisance de synthèse hépatique (estérases, protides totaux, sérum albumine, cholestérol estérifié, fibrinogène et prothrombine) peuvent compléter l'exploration biochimique des hépatites virales. On note également une inversion de la numération formule sanguine (NFS) et une accélération de la vitesse de sédimentation (VS).

2.2.5.2.1.3. Ponction biopsique du foie :

Histologiquement, l'existence d'une réaction inflammatoire généralisée associée à un degré variable de nécrose hépatocytaire traduit l'atteinte hépatique.

On définit deux formes d'hépatites à savoir : l'hépatite aiguë et l'hépatite chronique.

Tableau IV : classification histologique des hépatites [48]

Aspects histologiques Classes d'hépatites	Infiltration inflammatoire portable	Nécrose	Fibrose
Hépatite aiguë	+	+	-
Hépatite chronique persistante	++	±	±
Hépatite chronique active de grade A	+++	+	+
Hépatite chronique active de grade B	+++	++	+

2.2.5.2.2 Diagnostic spécifique

2.2.5.2.2.1. Détection du virus et des séroconstituants

2.2.5.2.2.2. Marqueurs du virus de l'hépatite B

On appelle marqueur, tout élément qui signale la présence ou le passage

du virus dans l'organisme

Le virus est constitué de plusieurs systèmes antigéniques auxquels correspondent plusieurs anticorps.

a. Antigène HBs-Anticorps anti-HBs [6]

- L'antigène HBs (Ag HBs) : c'est le 1^{er} marqueur viral à être mis en évidence, peut être présent dans le sérum et le cytoplasme de l'hépatocyte.

C'est le marqueur d'une infection non guérie ; son portage peut être aigu (AgHBs <6 mois) ou chronique (AgHBs >6 mois)

- L'anticorps anti-HBs (Ac anti-HBs) : c'est le marqueur d'une infection guérie ou d'une vaccination ; sa présence confère une immunité protectrice

b. Antigène HBc-Anticorps anti-HBc [6]

- L'antigène HBc (Ag HBc) : non détectable dans le sérum, mais présent dans les hépatocytes et alors détectable par immunohistochimie (faible intérêt pratique)

- L'anticorps anti-HBc (Ac anti-HBc) : c'est le marqueur quasi-constant d'un contact avec le virus complet récent (IgM anti-HBc présents) ou ancien (IgM anti-HBc absents). Rarement, en cas de contact très ancien, les Ac anti-HBc peuvent disparaître.

- Les IgM anti-HBc à un taux élevé signent dans la très grande majorité des cas une infection aiguë. Mais ils peuvent également se voir lors d'une réactivation virale chez un patient ayant une hépatite chronique virale B.

- L'anticorps anti-HBc reste positif dans la période du trou sérologique d'une hépatite aiguë en cours de guérison. Ce trou correspond à la période entre la disparition de l'antigène HBs et l'apparition de l'anticorps HBs

c. Antigène HBe-Anticorps anti-HBe et ADN viral [6]

- L'ag HBe est un marqueur de réplication virale, présents en cas :
 - d'hépatite aiguë (sa recherche est inutile dans ce cas)

- d'hépatite chronique, témoignant d'une hépatite chronique en phase de réplication virale
 - L'Ac anti-HBe est :
 - absent en cas d'hépatite aiguë (sa recherche est inutile dans ce cas)
 - présent en cas d'hépatite chronique. Sa présence n'élimine pas une réplication virale
 - L'ADN-HVB sérique est un indice de réplication virale qui est seulement utile, comme le système HBe en cas d'hépatite chronique :
 - sa présence est bien corrélée à celle de l'Ag HBe
 - une exception importante à cette règle est la mutation virale dite pré-C, pour laquelle il n'y a pas de production d'Ag Hbe malgré la réplication virale et la positivité de l'ADN-HVB sérique

d. ADN viral

- L'ADN du virus de l'hépatite B peut être détecté par 2 techniques :
 - l'hybridation spécifique
 - la PCR beaucoup plus sensible
- Le test à utiliser pour l'évaluation initiale du DNA HBV n'est pas connu. Une valeur arbitraire de DNA HBV supérieur à 10⁵ copies/ml a été fixée comme critère de réplication virale. En dessous ; la technique de PCR est trop sensible, et la présence du DNA HBV ne correspond pas forcément à une réplication virale ayant des conséquences hépatiques

3.2.5.2.2.3. Méthodes de détection

➤ **Tests de première génération :**

- Immunodiffusion en gel (ID)

➤ **Tests de deuxième génération :**

- EID (électroimmunodiffusion) ou électrophorèse
 - Agglutination passive inversée (API) de particules de latex
 - Rhéophorèse

- RFC (réaction de fixation du complément).

➤ **Tests de troisième génération :**

- Hémagglutination passive inversée (HAPI)

- RIA (Radio Immuno Assay)

- ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) : il faut noter ici que dans le cas de la recherche d'antigène dans le sérum, on utilise un ELISA de type « sandwich » où un anticorps est fixé au support et prend en « sandwich » l'antigène entre lui et un autre anticorps accroché à une enzyme de révélation.

- Synthèse d'ADN radioactif : l'activité de l'ADN polymérase est évaluée par la capacité du sérum à induire la synthèse d'un ADN radioactif à partir du substrat. Par contre les anticorps anti ADN polymérase sont détectés par l'inhibition de cette synthèse.

- Hybridation moléculaire in situ et sur membrane [13].

2.2.5.3.1.3. Interprétation des résultats

Les différentes situations sériques de l'infection par le VHB sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau V : Sérologie de l'hépatite B [50]

Marqueurs	Significations
Ag HBs+, anti Hbe+, anti HBs-	Hépatite aiguë B ou porteur chronique
Ag HBs-, anti Hbe+, anti HBs-	Hépatite virale aiguë en voie de guérison avant l'apparition d'anticorps anti HBs ou porteur chronique du virus B (taux faible) ou très rarement infection passée à virus B
Ag HBs-, anti Hbe+, anti HBs+	Contact antérieur avec le virus B et immunisation naturelle
Ag HBs-, anti Hbe-, anti HBs+	Immunisation par vaccination, contact très ancien avec le virus B (rare)
Ag Hbe+, anti Hbe-, AND+	Réplication virale B active
Ag Hbe-, anti Hbe+, AND-	Absence de réplication virale B
Ag Hbe-, anti Hbe+, ADN+	Infection probable par un virus B

	mutant
Ag : Antigène, Anti : Anticorps, ADN : ADN du virus, - : Absent, + : Présent	

Plusieurs cas cliniques peuvent être envisagés selon les résultats :

➤ **Hépatite B aiguë** : apparition de l'antigène HBs 2 à 6 semaines avant le début clinique de la maladie et persistance 1 à 4 semaines après le début de l'ictère. Sa disparition signifie la guérison tandis que sa persistance traduit une évolution chronique de l'hépatite. Chez 75 % des sujets, l'hépatite aiguë ne s'accompagne pas d'ictère, est souvent asymptomatique et n'est pas diagnostiquée, alors que 25-30 % des sujets atteints ont un ictère et des symptômes cliniques. Ils ont les urines foncées, des selles normales ou décolorées... La maladie commence par une altération de l'état général, une légère fièvre, des douleurs mal systématisées, le tout évoquant un état grippal ainsi que des troubles digestifs, une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, l'ictère apparaît plus tard permettant d'affirmer le diagnostic. On note parfois un prurit comme dans toutes les formes d'hépatite dont il peut être le premier signe. La maladie dure quelques semaines, puis la plupart des personnes touchées présentent une amélioration progressive

Une minorité de cas ont une maladie fulminante conduisant rapidement vers le décès et sont candidats à une transplantation hépatique d'urgence (1 à 2%) des cas environ. Les patients présentent des taux de prothrombine <45% et des signes neurologiques d'insuffisance hépatique. Cette forme est létale dans 90% des cas [63].

Parmi les adultes infectés, environ 5 % demeurent des porteurs chroniques du VHB.

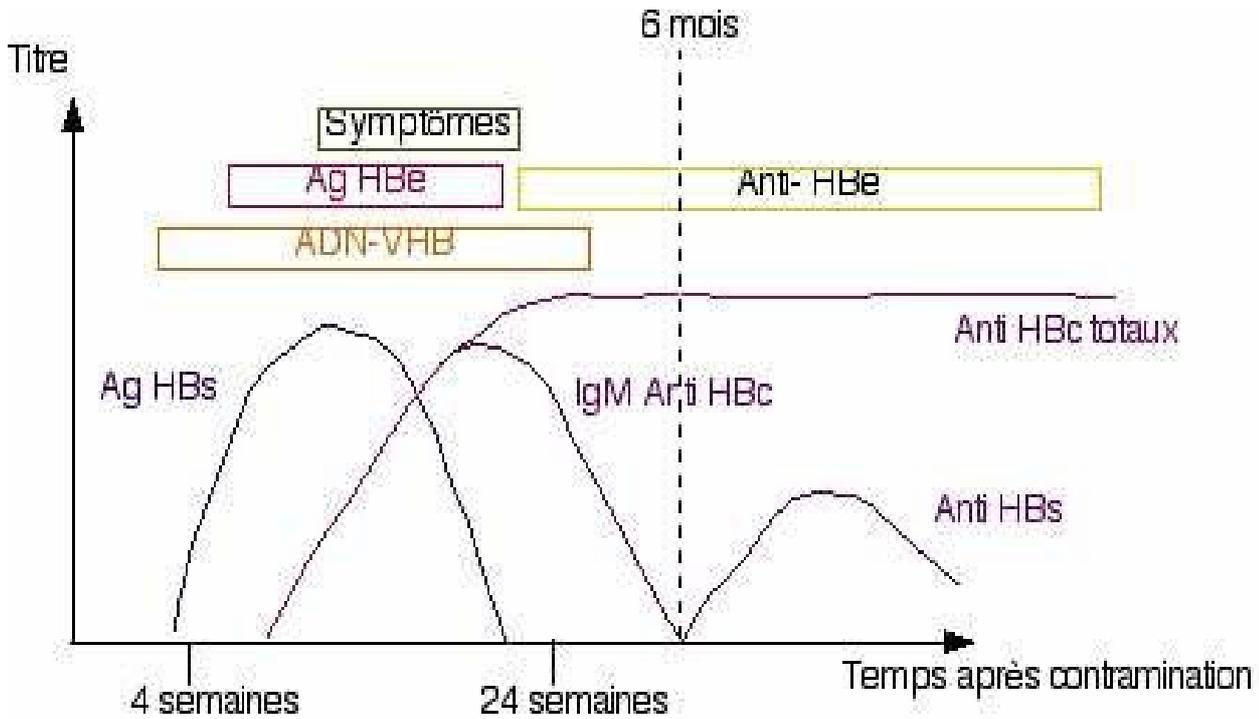


Figure 8 : Evolution typique des marqueurs au cours d'une hépatite aiguë [12].

Dans un contexte d'hépatite aiguë (c'est à dire ASAT et ALAT > 500-1000 U / L), c'est la présence d'un Ag HBs positif et d'IgM-anti-HBc qui permet d'établir un diagnostic d'hépatite B aiguë. Cependant, dans certains cas d'hépatite B chronique, les IgM-anti-HBc peuvent redevenir positifs lors de poussées d'activité de la maladie. Les IgM-anti-HBc ne sont donc pas entièrement spécifiques d'une infection aiguë et une poussée d'activité chez un porteur chronique peut engendrer une hépatite aiguë.

- **Hépatite B chronique :** A la suite d'une infection aiguë par le VHB, certains sujets sont incapables de développer une réponse immunitaire qui leur permette d'éliminer le virus, et deviennent porteurs chroniques du VHB. La proportion des sujets qui évoluent vers l'état de porteur chronique varie inversement avec l'âge ; les sujets chez qui l'infection initiale est asymptomatique ont également un risque plus élevé de devenir porteurs chroniques. Cependant, les mécanismes biologiques responsables de l'évolution vers la chronicité sont encore mal connus.

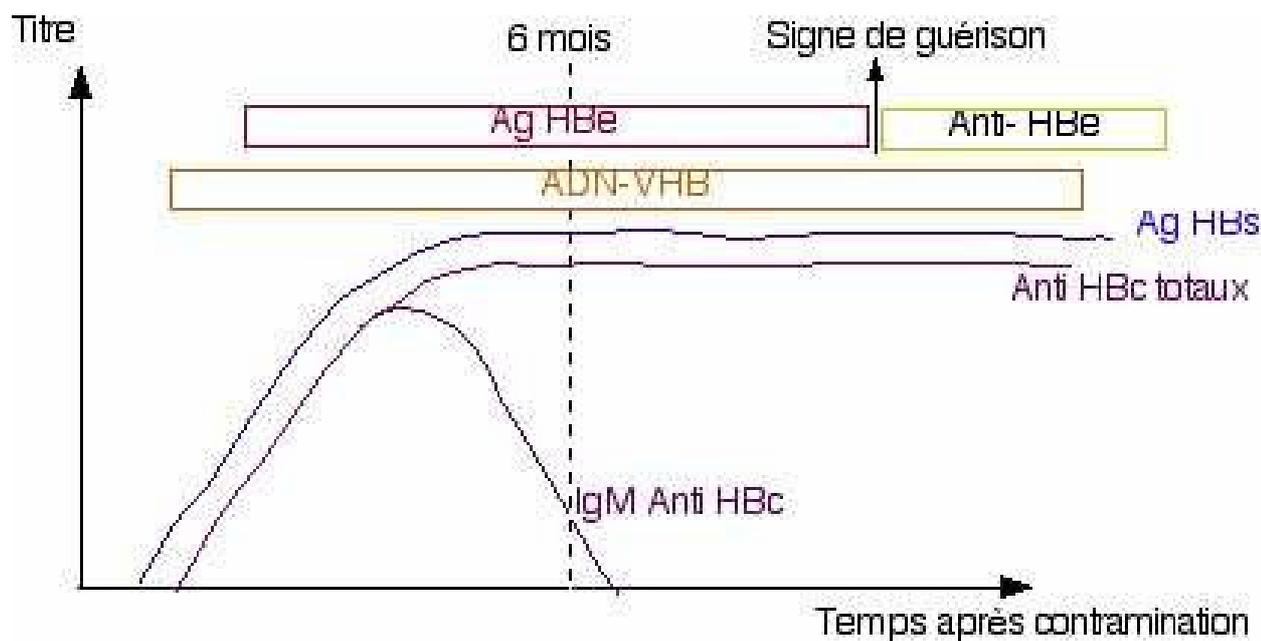


Figure 9 : Evolution typique des marqueurs au cours d'une hépatite chronique [12]

Chez les porteurs chroniques du VHB, deux phases évolutives de la maladie sont reconnues : une première phase répliquative et une seconde phase dite non répliquative ou faiblement. Durant la phase initiale, il y a évidence de réplication virale telle que démontrée par la présence dans le sang de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB. La réplication virale cause une nécrose et une inflammation de sévérité variable dans le foie, et les transaminases sont discrètement ou modérément élevées. Puis après plusieurs années d'évolution de la maladie, la réplication virale cesse ou diminue avec une disparition de l'Ag Hbe, apparition d'anticorps anti-Hbe, diminution de l'inflammation dans le foie et normalisation des transaminases. Le taux d'ADN-VHB diminue et devient mesurable par les essais conventionnels d'hybridation, mais demeure détectable par des techniques d'amplification génique (PCR). Les patients demeurent positifs pour l'Ag HBs, mais environ 1 % des porteurs perdront éventuellement l'Ag HBs annuellement après la séroconversion Ag Hbe /anti-Hbe.

Selon la durée et la sévérité de la phase initiale de réplication virale active, qui peut varier de quelques années à plus de 20 à 30 ans, on observe chez

les porteurs chroniques du VHB des lésions hépatiques allant du foie quasi-normal (porteur sain) jusqu'à la cirrhose sévère avec insuffisance hépatique grave et décès. On estime qu'environ 25 % des porteurs chroniques du VHB évoluent vers la cirrhose [13].

2.2.6 Évolution

Évolution vers la cirrhose

La cirrhose représente environ 20 % des évolutions naturelles des hépatites chroniques. Une forte consommation d'alcool, supérieure à 20 grammes par jour pour les femmes et supérieure à 30 grammes par jour pour les hommes, est un facteur de risque important dans le développement d'une cirrhose.

Évolution vers l'hépatocarcinome

Le virus de l'hépatite B est un puissant carcinogène. Le risque de développer un hépatocarcinome est multiplié par 100 chez les porteurs du virus de l'hépatite B.

Après vaccination contre le VHB, il a été démontré une diminution de la fréquence d'apparition de carcinomes hépatocellulaires.

Plusieurs mécanismes, directs et indirects, ont été suggérés pour l'induction de l'hépatocarcinogénèse par le VHB. Les mécanismes indirects incluent les lésions, comme la nécro-inflammation et la fibrose, induites par une infection du foie par le VHB.

Le génome du VHB ne renferme pas d'oncogène. L'intégration du génome viral peut parfois activer l'expression d'oncogènes cellulaires contrôlant la multiplication cellulaire, par mutagenèse insertionnelle. Dans des tumeurs hépatiques associées au VHB, l'activation de certains facteurs de croissance a pu être montrée. La dérégulation de facteurs suppresseurs de tumeurs a aussi été mise en évidence dans certains cas. Par exemple, une mutation ponctuelle dans le gène de p53 conduirait à une protéine mutée responsable de la prolifération des hépatocytes. Une intégration de la région X du génome viral du VHB dans le génome cellulaire peut également

être responsable de mécanismes de transformation cellulaire par trans-activation de gènes [63].

2 .2.7 Traitement de l'hépatite B

Il existe un traitement préventif et un traitement curatif.

○ **Traitement préventif :**

C'est la vaccination

Engerix B : 10Ug (nourrisson et enfant)

Engerix B20 Ug (adulte en injection sous-cutanée)

Genhevac B en injection intra musculaire [21].

Risque lié à la vaccination

Des cas ponctuels d'affections démyélinisantes (sclérose en plaque(SEP)) sont survenus au décours des vaccinations de l'hépatite B. plusieurs études épidémiologiques ne montrent pas une augmentation significative du risque relatif de SEP dans la population des sujets vaccinés dans l'année qui suit la vaccination. Pourtant en vertu du principe de précaution, les campagnes de vaccinations massives ont néanmoins été interrompues en France [40]

Traitement curatif :

But :

Prévenir et/ou guérir les complications.

- l'hépatite aigue :

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'hépatite B aigue.

Le traitement de l'hépatite aigue B est basé sur le repos, l'éviction de l'alcool, et des médicaments hépatotoxiques.

Une surveillance active clinique et biologique est nécessaire.

Des troubles neurologiques et/ou un TP inférieur à 50 % imposent l'hospitalisation.

En cas de forme grave fulminante (rare), une transplantation hépatique s'avère souvent nécessaire [11].

- **hépatite chronique :**

Ici le traitement est surtout antiviral.

Ce traitement inhibe la multiplication du virus en avançant la séroconversion entraînant la disparition des marqueurs de réplication, la normalisation des transaminases.

Il provoque une séroconversion celle-ci peut comme les séroconversions spontanées aggraver la maladie.

Il est donc contre indiqué en cas de décompensation de l'hépatite.

Le type de réponse au traitement :

- type I : réponse est caractérisée par la disparition de l'Ag HBe.
- type II : la réponse est caractérisée par la disparition de l'Ag HBs et de l'ADN viral B.
- type III : la réponse est caractérisée par la disparition de l'Ag HBs.
L'activité de la maladie disparaît complètement [11].

Les molécules utilisées : l'interféron, la lamivudine, la vidarabine phosphate.

➤ La vidarabine

La vidarabine (analogue de l'adénosine) est utilisée en France pas aux USA.

Elle inhibe l'activité d l'ADN polymérase.

Posologie :

- En hospitalisation : IV 15mg/kg par jour les 7 premiers jours, puis 7,5mg/kg par jour les 14 jours suivants.
- traitement ambulatoire : injection en intra musculaire toutes les 12 heures pendant 28 jours à la dose de 10 mg/kg par jour pendant les 5 premiers jours, puis 5mg/kg pendant les 23 jours suivants.

➤ L'interféron alpha

L'interféron alpha (mécanisme d'action antivirale et immunologique au cours du traitement de l'hépatite B chronique) inhibe les ARN viraux et active les enzymes ayant une action antivirale. IL entraîne une stimulation de la réponse cellulaire, une diminution de la réponse virale.

Différents types d'interféron sont utilisés : INF alpha 2a (Roferon), INF alpha 2b (Introna), INF alpha lymphoblastoïdes (Nellferon).

La posologie : 2,5 MU par m² (généralement 4,5 à 5 MU/j) en sous-cutanée 3 fois par semaine pendant 4-6mois).

Les facteurs de mauvaise réponse sont : coinfection VIH, coinfection VHD, cirrhose décompensée, la contamination avant la naissance.

➤ La lamivudine

La lamivudine inhibe la transcriptase inverse du VHB et stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN viral.

Posologie : lamivudine (Zeffix) comp 100mg 1comp/j, solution buvable 5mg/ml.

La posologie de la lamivudine de 300mg en cas de co-infection avec le VIH doit être maintenue.

La lamivudine est très bien tolérée, la durée de traitement est de 1 à 3ans.

Dans certains cas à la place de la vidarabine on utilise de l'adénofovir.

Il inhibe l'activité transcriptase inverse du VIH et du VHB.

L'adénofovir a une activité sur les polymérases virales mutées, résistantes à la lamivudine [11]

Des études ont montré que l'adénofovir était actif sur des souches sauvages et mutantes du VHB.

La dose quotidienne est de 10 mg (hepséra) [21].

La corticothérapie est souvent associée au traitement.

○ **Corticothérapie et thérapeutique antivirale :**

Cette association est la conséquence de la constatation suivante : lorsque l'on administre des corticoïdes à un porteur chronique du VHB, on note une baisse des transaminases, puis à leur arrêt une augmentation.

L'explication avancée est que les lésions hépatocytaires est la conséquence sont la conséquence d'un mécanisme immunologique et celui-ci est diminué par les corticoïdes d'où la baisse des transaminases (malgré une augmentation concomitante de la réplication virale).

Une corticothérapie brève de courte durée (de l'ordre de 4 semaines) a pour but d'entraîner un rebond immunitaire lors de son arrêt brutal et une augmentation de la lyse des cellules infectées [20].

2.3 Co – infection VIH et hépatite B

2.3.1. Interactions VIH/VHB [19]

Environ 80 à 90 % des sujets infectés par le VIH ont également été exposés au virus de l'hépatite B et environ 10 % des sujets infectés par le VIH sont porteurs de l'antigène HBs. Le pourcentage pourrait être en réalité supérieur si l'on considérait non plus la présence de l'Ag HBs, mais celle de l'ADN viral B.

Influence du VIH sur le VHB

L'immunosuppression liée à l'infection VIH modifie l'histoire naturelle de l'infection virale B.

- L'influence du VIH sur le VHB se caractérise par :
- Une augmentation de la prévalence;
- Une augmentation du passage à la chronicité (16 contre 10 %);
- Une modification de l'expression sérologique;
- Une augmentation de la virémie ;
- Une baisse des séroconversions spontanées et augmentation des réactivations;
- Une hépatopathie plus sévère :
 - ✓ Une augmentation de l'activité,
 - ✓ Une cirrhose plus fréquente,
 - ✓ Une de constitution plus rapide,
- Une augmentation de la mortalité de cause hépatique;
- Un double mécanisme de l'hépatotoxicité du VHB.

➤ Influence du VHB sur le VIH [5]

La très grande majorité des études ayant évalué l'impact de l'infection par le VHB sur la progression de la maladie VIH ont montré l'absence d'influence du VHB sur la survie ou la progression vers des stades

d'immunodépression sévère. Cependant, 3 études récentes semblent montrer soit un risque augmenté de progression vers le stade SIDA, soit une survie diminuée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB.

L'influence du VHB sur le VIH se caractérise par :

- Une accélération de la progression vers le SIDA,
- Une augmentation de la réplication VIH in vitro,
- Une séroconversion est deux fois plus rapide si VHB.

2.3.2 Traitement des co-infections VIH/VHB/ [19]

Pour les patients co-infectés par le VIH, il a été suggéré que les traitements classiques par interféron- α ou vidarabine étaient moins efficaces qu'en l'absence d'infection par le VIH. Cependant, une fréquence non négligeable d'arrêts de multiplication virale était obtenue chez des patients ayant souvent une hépatopathie sévère.

La situation a désormais totalement changé. En effet, les thérapeutiques antirétrovirales, et au moins la lamivudine et l'adénofovir, ont une puissante efficacité contre le VHB dont le mode répliatif inclut une étape de reverse transcription sur laquelle les analogues nucléotidiques inhibiteurs de la reverse transcriptase peuvent exercer leur efficacité. Parallèlement à cette efficacité antivirale croissante, la restauration immunitaire, autorisée par les multithérapies anti-VIH, devrait permettre un contrôle optimal des infections virales B des sujets co-infectés par le VIH et ainsi diminuer la morbidité et la mortalité liée à l'infection virale B. cependant, on ne méconnaîtra pas les risques :

- d'hépatites médicamenteuses possiblement accrues et notamment aux inhibiteurs de protéases en cas d'hépatites préexistantes, notamment d'hépatite chronique B ;
- d'une majoration des lésions hépatiques, liée à la restauration immunitaire autorisée par les multithérapies anti-VIH ;
- de réactivation, parfois sévères, en cas d'arrêt de la molécule efficace sur la multiplication virale B ;

- en cas de prolongation du traitement, d'un échappement lié à la sélection de souches mutées minoritaires en début de traitement et évoluant parfois sous une forme sévère, voire sous la forme d'une fibrose hépatique cholestasienne.

Le ténofovir est une molécule proche de l'adénofovir, c'est un analogue de la didésoxy-adénosine. Il inhibe la polymérase du VHB et du VIH, même dans les formes résistantes à la lamivudine. L'efficacité du ténofovir a été démontrée chez des sujets co-infectés par le VIH et le VHB.

D'autres molécules sont en cours d'évaluation clinique, on peut citer l'emtricitabine (structure proche de la lamivudine), la clévidine (analogue de pyrimidine), l'elvucitabine et la thymosine **[54]**.

3-METHODOLOGIE

3-Méthodologie

3.1-type et durée de l'étude :

Il s'agissait étude prospective et transversale

3.2- Durée de l'étude

Les patients ont été suivis pendant une période de 6 mois.

3.3- Lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée au CESAC (Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation pour le Conseil des personnes vivant avec le VIH) de Bamako et à l'USAC de la commune V.

Le CESAC est situé au centre commercial de Bamako dans les locaux alloués par le Ministère de la Santé sur la rue Louis Archinard, contiguë au Centre d'Accueil et d'Orientation des Enfants (CAOE), entre le Ministère de l'Administration Territoriale et des Collectivités Locales et la gare ferroviaire. Il comprend :

- Un secrétariat,
- Un bureau du coordinateur,
- Cinq bureaux de consultation,
- Une salle d'attente,
- Deux salles de pharmacie,
- Un bureau de conseil dépistage,
- Une salle pour les opérateurs de saisie
- Un bureau des archivages,
- Une infirmerie,
- Un laboratoire
- Un bureau de service social,
- Un magasin,
- Trois toilettes.

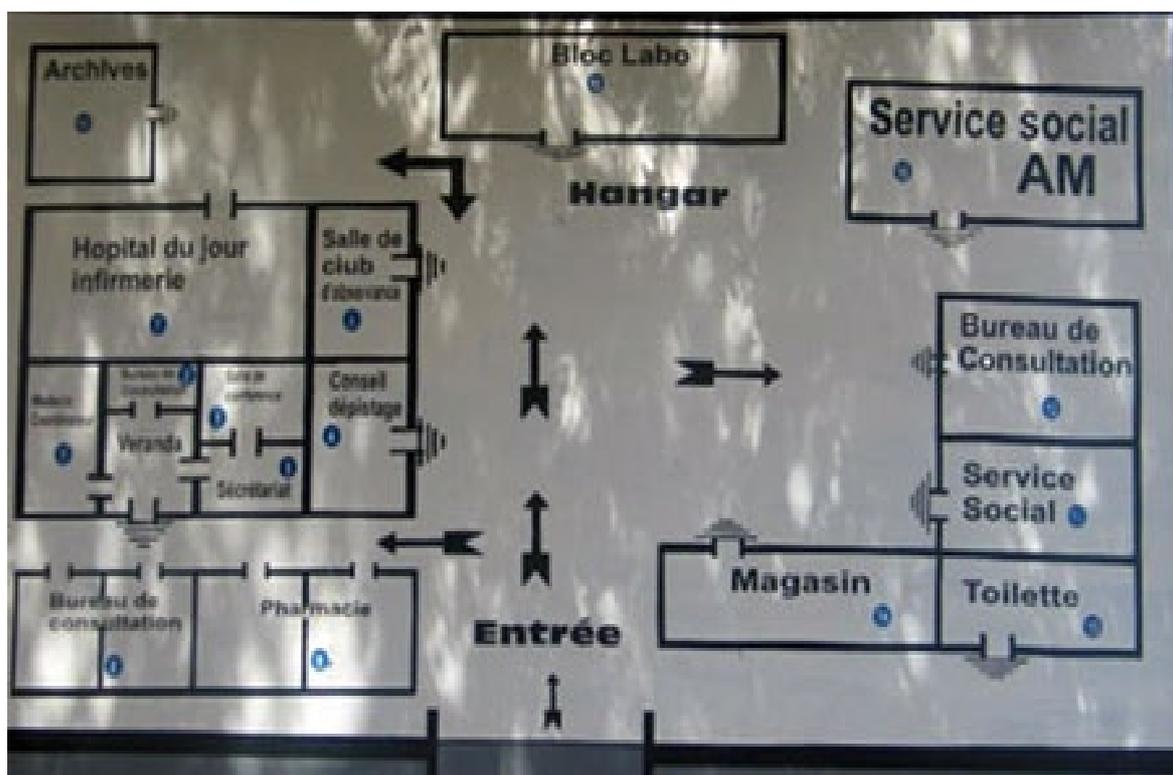


Figure 10 : Plan et Circuit du patient au CESAC de Bamako

L'USAC de la commune V se situe dans l'enceinte du CSRéf de la commune V

Il comprend :

- un secrétariat,
- un bureau du coordinateur,
- deux bureaux de consultation,
- une salle d'attente,
- une salle de pharmacie,
- un bureau de conseil dépistage,
- une infirmerie,
- un laboratoire
- un bureau de service social,
- un magasin,
- une toilette.

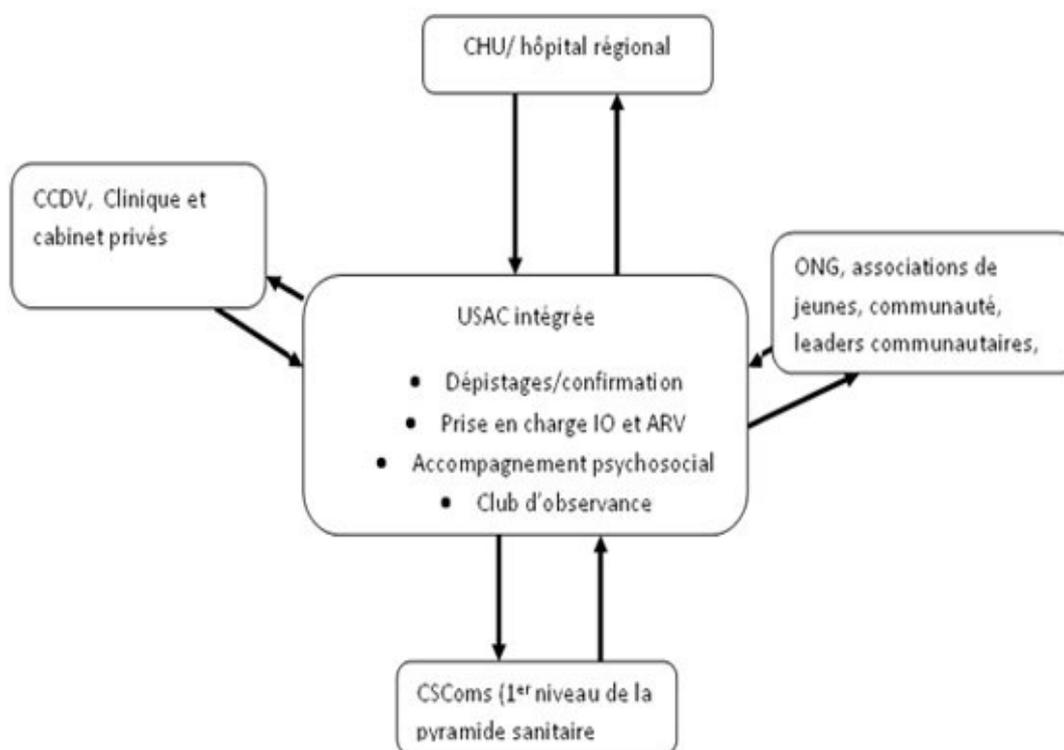


Figure 11 : Circuit du patient dans l'aire sanitaire d'une USAC (CSRéf)

3.4- Echantillonnage :

3.4.1- La population d'étude

La population d'étude était composée de :

- patients venus au CESAC ou à l'USAC pour le dépistage VIH,
- patients référés au CESAC ou à l'USAC pour la confirmation de test, et pour le suivi thérapeutique.

3.4.2-Critères d'inclusion

Étaient inclus dans notre étude :

- tout sujet séropositif au VIH (confirmé au moins par 2 tests rapides différents)
- tout sujet suivi au CESAC ou à l'USAC de la commune V
- tout sujet séropositif au VIH ayant subi un dépistage de l'AgHbs

3.4.3-Critères de non inclusion

- Sujet séropositif au VIH non suivi au CESAC, ou à L'USAC de la commune V.
- Sujet séropositif au VIH suivi au CESAC, ou à L'USAC de la commune V n'ayant pas subi un dépistage à l'AgHbs

3.4.4- Collecte des données

Les données ont été collectées à partir des dossiers du suivi clinique des patients sur une période de 6mois.

Nous avons recueilli les données à travers les fiches d'enquête individuelle qui portaient les renseignements nécessaires à notre étude.

Nous avons utilisé Excel 2007 pour l'élaboration des graphiques, World 2007 pour le traitement de texte.

L'analyse a été faite sur SPSS 12.0/Epi info 604 fr

3.4.5-Calcul de l'échantillonnage

$$I = \varepsilon \cdot a \cdot \sqrt{(p \cdot q) / N}$$

$$N = [(a \varepsilon)^2 \cdot p \cdot q / I^2]$$

$$I^2 = (\varepsilon a)^2 \cdot p \cdot q / N$$

$$N = [(1.96)^2 \cdot 0,22 \cdot 0,78] / (0,05)^2$$

$$N = [(a \varepsilon)^2 \cdot p \cdot q / I^2]$$

$$N = 264$$

$$P = 21,5\% \approx 22\%$$

$$P + q = 1 \quad q = 1 - p$$

$$I = \text{précision}$$

$$q = 1 - 0,22$$

$$P = \text{prévalence}$$

$$q = 0,78$$

$$N = \text{effectif total}$$

$$I = 0,05$$

$$\varepsilon = \text{écart réduit } \varepsilon \text{ à } 5\%$$

$$\varepsilon = 1,96$$

P correspond à la prévalence de la co-infection VIH/VHB en Afrique de l'ouest en 2007.

3.5- Aspects éthiques

Un code d'identification a été attribué à chaque participant assurant ainsi un anonymat.

3.6 Les techniques de dépistage

Nous avons utilisés Immunocomb II et Génie III pour le dépistage du VIH et la technique ELISA pour le dépistage de l'AgHBs.

A / Immunocomb II

Principe du test

La trousse immunocomb II HIV 1 et 2 BiSpot est un test immunoenzymatique indirect en phase (EIA). La phase solide est un peigne de 12 dents, chaque dent étant sensibilisée à sa surface en trois points ou spot de réaction :

Spot supérieur anticorps de chèvre anti-immunoglobulines humaines (contrôle interne).

Spot médian-peptides synthétiques VIH-2 (dérivés de la glycoprotéine d'enveloppe gp36 de VIH-2).

Spot inférieur-peptides synthétiques VIH-1 (dérivés des glycoprotéines d'enveloppe gp41 et gp120 de VIH-1).

Tous les réactifs nécessaires à la réalisation du test sont prêts à l'emploi et pré-distribués dans le bac de développement. Le bac de développement est divisé en 6 compartiments (A-F) de 12 puits chacun. Le déroulement du test consiste à transférer le peigne d'un compartiment à l'autre.

Le test débute par la distribution des échantillons de sérum ou de plasma dans les puits du compartiment A du bac de développement. Le peigne est alors introduit dans les puits des compartiments A. les anticorps anti-VIH éventuellement présents dans les échantillons se lient de façon spécifique aux peptides synthétiques VIH immobilisés à la surface des dents du peigne.

Parallèlement, les immunoglobulines humaines contenues dans les échantillons sont capturés au niveau du spot supérieur par les anticorps anti-Ig humaines (contrôle interne). Tout anticorps non fixé de façon spécifique lors de cette première étape est éliminé au cours d'une étape de lavage dans le compartiment B. Dans le compartiment C et D, les immunoglobulines humaines de classe fixées sur les dents du peigne sont

reconnues par des anticorps de chèvres antihumaines conjuguées à la phosphatase alcaline. Après une nouvelle étape de lavage dans le compartiment E, la phosphatase alcaline agit dans le compartiment F avec un composé chromogénique. Cette dernière réaction entraîne la visualisation des résultats sous forme de spots gris-bleu à la surface des dents du peigne.

La trousse comprend un contrôle positif (anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2) et un contrôle négatif, qui doivent être inclus dans chaque série. Une fois le test réalisé, trois spots gris-bleu doivent être visibles sur la dent du contrôle positif. Sur la dent du contrôle négatif, seul le spot supérieur de contrôle interne doit être visible. Enfin, le spot supérieur de contrôle interne doit être visible sur chaque dent correspondant à un échantillon testé, confirmant ainsi un dépôt correct de l'échantillon, le bon fonctionnement des réactifs, ainsi qu'une manipulation correcte.

Composition de la trousse

La trousse comprend :

3 peignes en plastique. Chaque peigne possède 12 dents en raison d'une dent par test. Chaque dent est sensibilisée en trois points ou spots de réaction : spot supérieur, spot médian, spot inférieur.

Les peignes sont protégés dans des pochettes en aluminium contenant un sachet dessicant.

Trois bacs de développement recouvert par un film d'aluminium. Chaque bac de développement contient les réactifs nécessaires à la réalisation du test. Un bac de développement est constitué de 6 compartiments (A-F) de 12 puits chacun.

Mode opératoire

Réaction antigène-anticorps (Compartiment A du bac de développement).

1. Prélever 50µl d'un échantillon à tester. Avec l'embout de la pipette ou le perforateur, perforer le film d'aluminium d'un puits du compartiment A. distribuer l'échantillon en aspirant et refoulant

plusieurs fois afin d'assurer une bonne homogénéité. Jeter l'embout de la pipette.

2. Répéter l'étape 1 pour les autres échantillons ainsi que pour le contrôle positif et le contrôle négatif fournis avec la trousse. Utiliser un nouveau puits du compartiment A et un nouvel embout de pipette pour chaque échantillon ou contrôle.
3. a. Insérer le peigne (face imprimée vous faisant face) dans les seuls puits du compartiment A contenant échantillon et contrôles. Homogénéiser : réinsérer plusieurs fois le peigne dans les puits.
b. Incuber pendant 10mn exactement. Homogénéiser 2 fois supplémentaires pendant l'incubation. A l'approche des 10mn, perforer le film recouvrant les puits du compartiment B à l'aide du perforateur en veillant à ne pas perforer plus de puits qu'il n'est nécessaire.
c. Au terme des 10mn, retirer le peigne du compartiment A. absorber le liquide résiduel : appliquer la pointe des dents du peigne sur du papier absorbant propre. Ne pas mettre la face réactive des dents au contact du papier absorbant.

Lavage (compartiment B)

4. Insérer le peigne dans les puits du compartiment B. agité : réinsérer plusieurs fois le peigne dans les puits pendant 10 secondes. Afin d'assurer un lavage correct, répéter l'agitation plusieurs fois. Perforer le film du compartiment C. au terme des 2 mn, retirer le peigne et absorber le liquide résiduel comme décrit dans le dans le paragraphe 3.

Conjugué (compartiment C)

5. Insérer le peigne dans les puits du compartiment C. Homogénéiser par le peigne plusieurs fois comme dans l'étape 3.a. Incuber pendant 10 minutes. Homogénéiser comme dans l'étape 3.b. perforer le film du compartiment D. au terme des 10 minutes, retirer le peigne et absorber le liquide résiduel.

Conjugué (compartiment D).

6. Insérer le peigne dans les puits des compartiments D. Agité comme dans l'étape 4. Incuber pendant 2 minutes, perforer le film du compartiment E. Au terme des 2 minutes, retirer le peigne et absorber le liquide résiduel.

Lavage (compartiment E)

7. Insérer le peigne dans les puits du compartiment E. Agiter comme dans l'étape 4. Incuber pendant 2 minutes. Perforer le film du compartiment F. Au terme des 2 minutes, retirer le peigne et absorber le liquide résiduel.

Révélation (compartiment F)

8. Insérer le peigne dans les puits du compartiment F. Homogénéiser par le peigne plusieurs fois comme dans l'étape 3.a. Au terme des 10 minutes, retirer le peigne.

Réaction d'arrêt (compartiment E)

9. Insérer le peigne dans le compartiment E. Après 1 minute retirer le peigne et laisser sécher à l'air.

Résultats

Validation

Pour confirmer le bon fonctionnement du test et valider le résultat, les trois conditions suivantes doivent être remplies.

1. Le contrôle positif doit présenter trois spots sur la dent.
2. Le contrôle négatif doit présenter uniquement le spot de contrôle interne (spot supérieur).
3. Tout échantillon testé doit présenter le spot de contrôle interne (spot supérieur), confirmant un dépôt correct de l'échantillon.

Si une de ces conditions n'est pas remplie, les résultats ne peuvent être validés. Dans ce cas, échantillon et contrôle doivent être retestés.

Lecture des résultats

Lorsqu'une dent affiche uniquement le spot supérieur de contrôle interne, l'échantillon correspondant n'est pas réactif pour les anticorps anti VIH-1 et anti VIH-2.

Un spot médian, circulaire et uniformément coloré, indique la présence d'anticorps anti VIH-2.

Un spot inférieur, circulaire et uniformément coloré, indique la présence d'anticorps anti VIH-1.

Certains échantillons contenant des concentrations élevées en anticorps anti VIH-1 ou anti VIH-2 peuvent occasionner des réactions croisées en affichant un spot secondaire faible associé à un spot principal plus intense correspondant à l'antigène homologue.

Important

Tout résultat indiquant la présence d'anticorps anti VIH-1 ou anti VIH-2 doit être obligatoirement confirmé à l'aide d'un test de confirmation.

Attention : toute trace sur le peigne doit être considérée comme une réaction positive et doit faire l'objet d'investigations complémentaires.

B/ Le Genie III

Principle of the test

Recombinant proteins representing the immunodominant regions of the envelope and gag proteins of HIV-1 and a synthetic peptide representing HIV-2 are immobilized at the test regions of the nitrocellulose strip and an antibody binding reagent dispensed at the control region of the strip. HIV-1 and HIV-2 proteins, linked to colloidal gold are impregnated on the gold pad, placed between the sample pad and the nitrocellulose strip.

The assay is initiated by applying the sample port of the test cassette.

The subsequent addition of two drops of wash Reagent facilitates the flow of the specimen into the cassette and onto the test strip. If antibodies specific to HIV-1 and/or HIV-2 proteins are present in the sample, they will react with the colloidal gold conjugate particles.

KIT contents

50 Genie™ III HIV-1/HIV-2 test cassettes.

Each test cassette contains a test strip comprising a sample pad, a gold pad impregnated with colloidal gold HIV protein conjugate, a nitrocellulose strip with immobilized synthetic HIV-1 and HIV-2 antigens separated into 2 test lines and an antibody-binding reagent as control line, an absorbent material to facilitate flow through the cassette.

1 Wash Reagent bottle (10ml).

Package Insert

Test procedure

Preparing the test

Read all Test Instructions carefully before starting the test.

Bring samples (as well as the Wash Reagent and the cassettes, if refrigerates) to room temperature (18-26°).

Test instructions

1. Using a precision pipette with disposable tips carefully apply 25 µl of specimen to the Sample Port. Discard the pipette tip as biohazard waste.
2. Immediately add 2 drops (approx. 70 µl) of Wash Reagent to Sample Port.
3. Run test at room at temperature (18-26°).
4. The results should be read at the end of the 15 minute incubation time.

The results are stable for an additional 10 minutes (25 minutes after the application of the sample).

Interpretation of the results

Validation

In order to confirm the proper functioning of the test and to demonstrate that the result are valid, the Control line should appear on all cassettes.

The absence of the internal control line (see fig 2,e,f,g,h) should be considered in invalid result and the test repeated.

Important

Any faintly colored test line must be suspected to represent a positive reaction and must be investigated further.

C/ Méthode D'ELISA

Elle repose sur l'utilisation d'un support solide (puits de microplaques, billes, microparticules). Celui est recouvert soit d'antigènes viraux pour la détection des anticorps, soit d'anticorps monoclonaux pour la détection des antigènes.

Le sérum du patient est mis au contact du support ainsi revêtu. Un complexe antigène-anticorps se forme alors. La révélation de ce complexe est effectuée par la fixation d'une enzyme transformant un substrat spécifique en un composé coloré ou émettant un signal.

La détection du signal est ensuite assurée par un spectrophotomètre, un fluorimètre ou un chimioluminomètre, selon le signal émit.

Les résultats sont habituellement exprimés par un ratio qui correspond au signal de l'échantillon sur le signal su seuil établi par chaque trousse utilisée. Le ratio est proportionnel ou inversement à la quantité de marqueur présente dans le sérum, selon qu'il s'agit de technique dite directe ou de technique par compétition.

De nombreux réactifs aux performances sensiblement équivalentes, pouvant être utilisés sur des automates ou de façon manuelle (avec toute fois un minimum d'équipement et beaucoup de soins) sont aujourd'hui disponibles pour la détection des marqueurs du VHB. Les techniques sont décrites de façon précise dans chaque type de coffret.

3.6 Difficultés rencontrées :

- Dossier incomplet
- Patient perdu de vue
- Problème financier limitant la réalisation de bilan biologique

4-RESULTATS

4-RESULTATS

CESAC=132

USAC=132

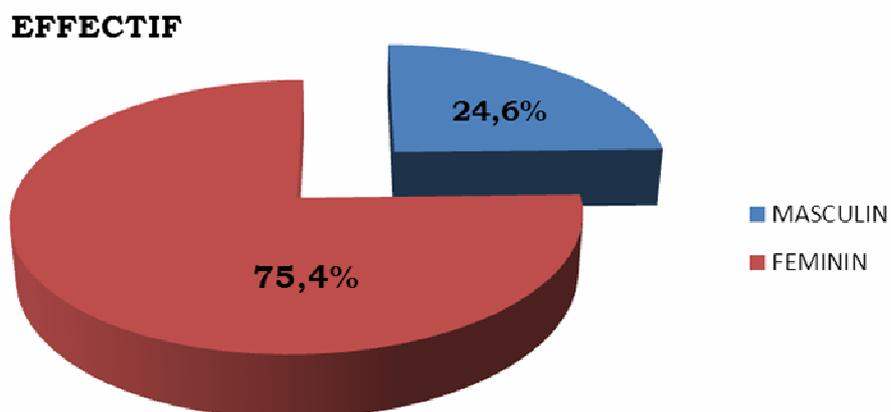


Figure 12: La répartition de la population d'étude selon le sexe

Le sexe féminin était le plus représenté avec 75,40%, le sexe ratio était de 3,11.

Tableau VI : La répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge

AGE	EFFECTIF	POURCENTAGE
0-15 ans	3	1,1
16-25 ans	37	14,0
26-35 ans	104	39,4
36-45 ans	84	31,8
46-55 ans	32	12 ,1
Plus de 55 ans	4	1,5
TOTAL	264	100

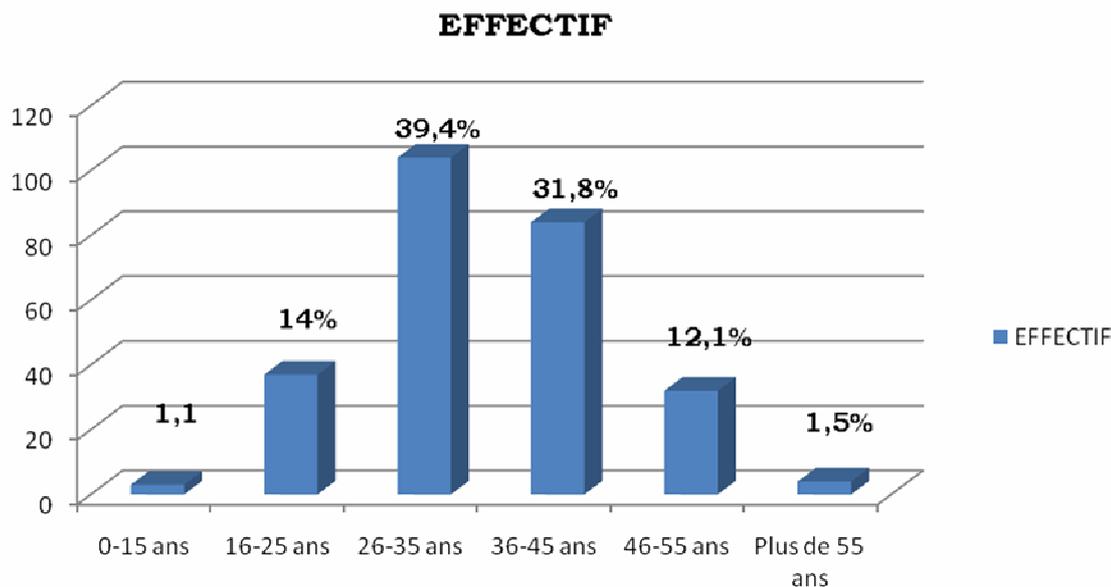


Figure 13 : La répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge

La tranche d'âge 26-35 ans était la plus représentée avec 39,4%. La moyenne d'âge était de 35,14.

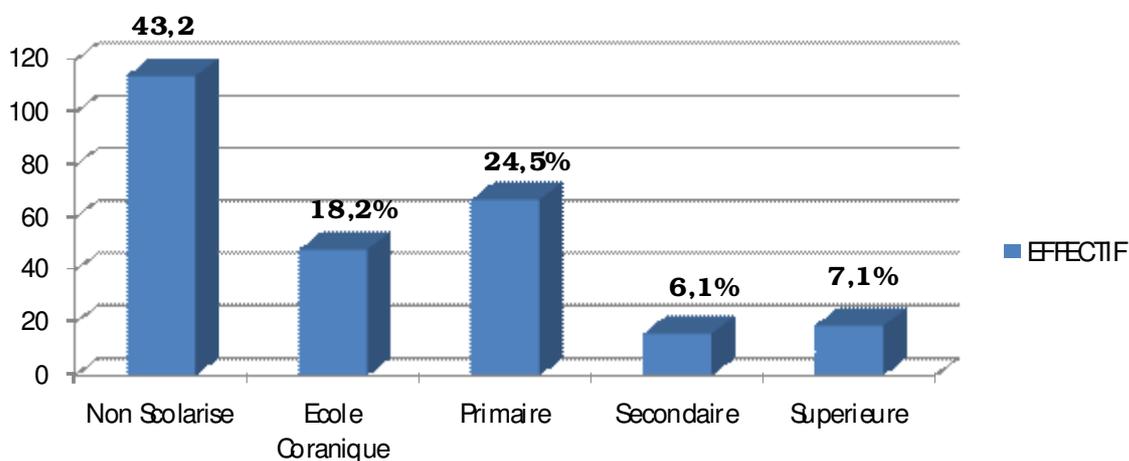


Figure 14 : La répartition selon le niveau d'instruction de la population d'étude

La grande partie de la population n'était pas scolarisée soit 43,2%.

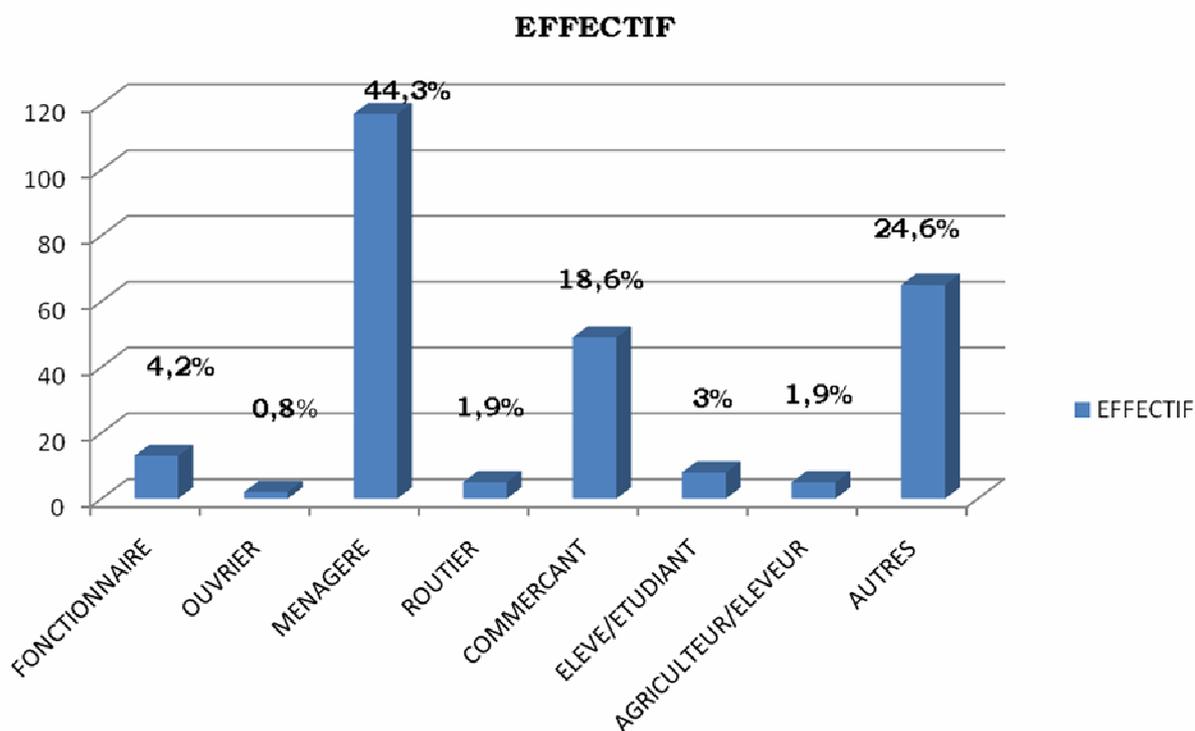


Figure 15: La répartition selon la profession de la population d'étude

Les ménagères étaient les plus représentées avec **44,30%**

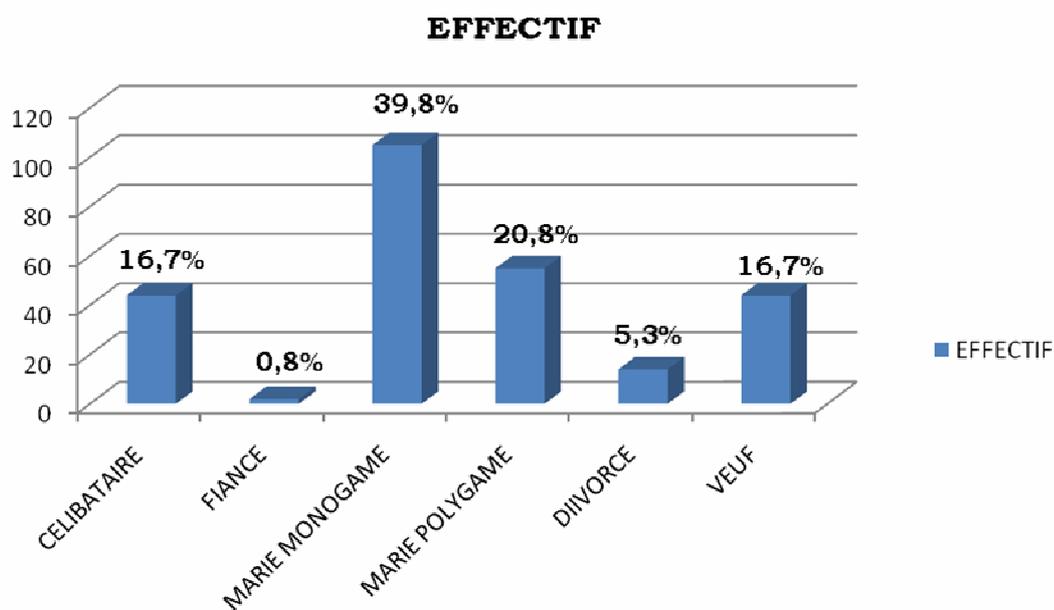


Figure 16 : La répartition selon le statut matrimonial de la population d'étude

Les mariés monogames étaient les plus nombreux avec **39,80%**

EFFECTIF

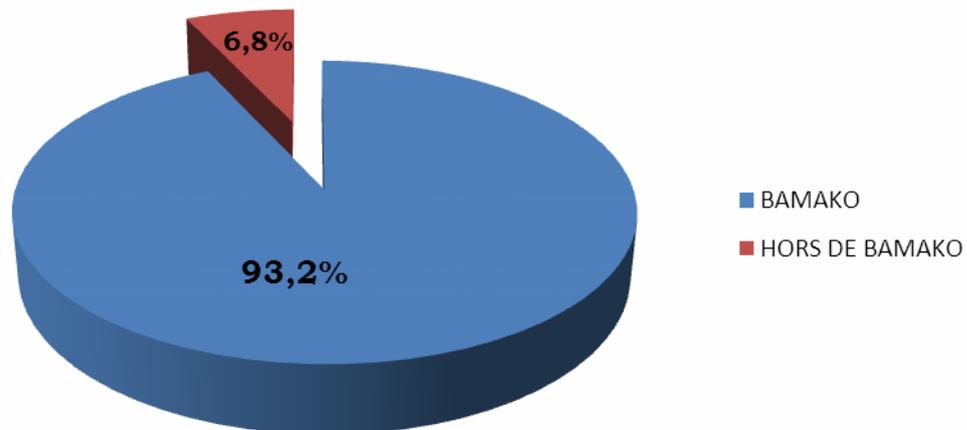


Figure 17 : La répartition selon la résidence de la population d'étude

Presque 93,8% de notre population d'étude résidait à Bamako
Seulement une minorité était hors de Bamako

EFFECTIF

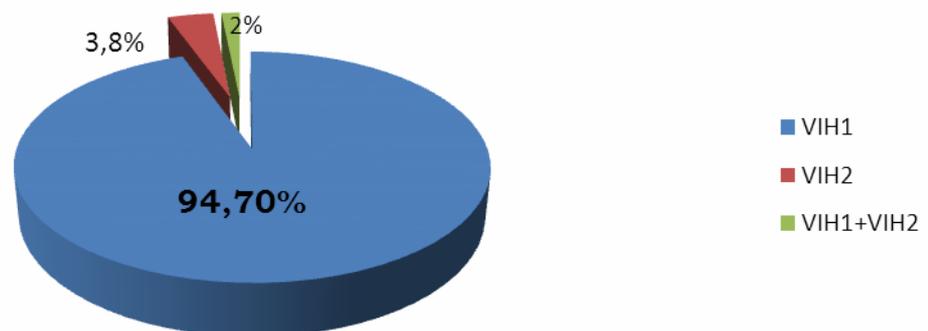


Figure 18 : La répartition selon le type de VIH de la population

Le VIH 1 était le plus représenté avec 94,70%, le VIH 2 3,80%, l'infection mixte VIH1+ VIH2 ne représentait que 1,50%

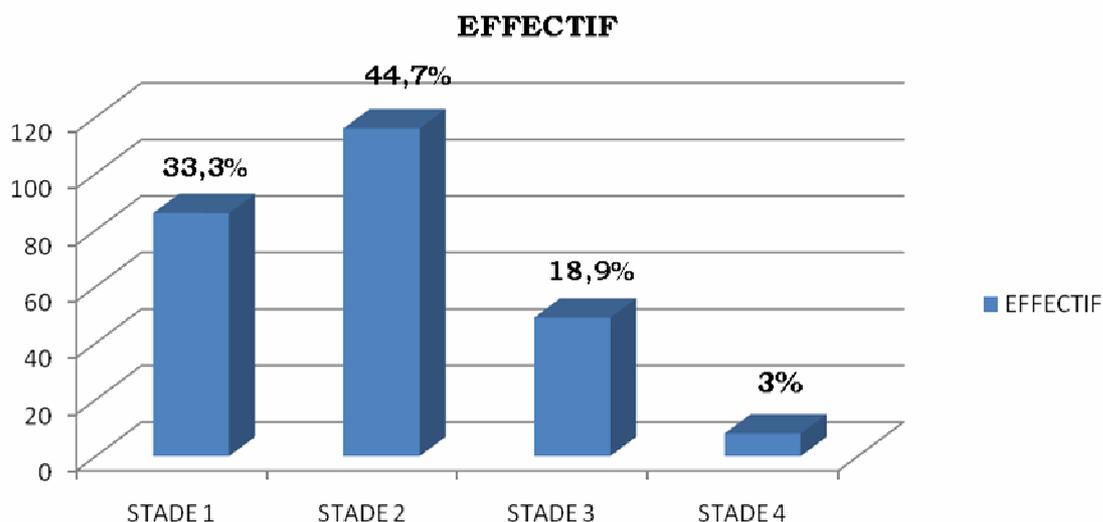


Figure 19 : La répartition selon le stade de la population

La majeure partie de la population d'étude a été diagnostiquée au stade 2 avec 44,7%,

Tableau VII : La répartition selon la co-infection VIH- AgHBs h

AgHBs	EFFECTIF	POURCENTAGE
POSITIF	42	15,9
NEGATIF	222	84,1
TOTAL	264	100

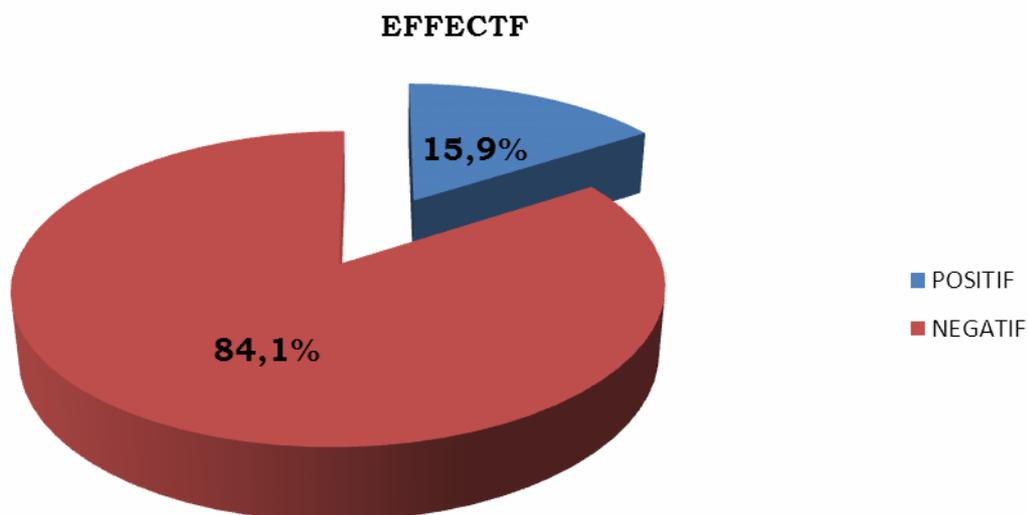


Figure 20 Répartition selon la co-infection VIH- AgHBs

La co-infection a été retrouvée chez 15,90% de la population d'étude

Tableau VIII : Répartition selon le taux de transaminases

ALAT MO	EFFECTIF	POURCENTAGE
Normal (≤ 37)	221	83,7
$\geq 3 \times$ Normal	43	16,3
TOTAL	264	100

Le taux de transaminases était normal chez 83,7% de nos patients.

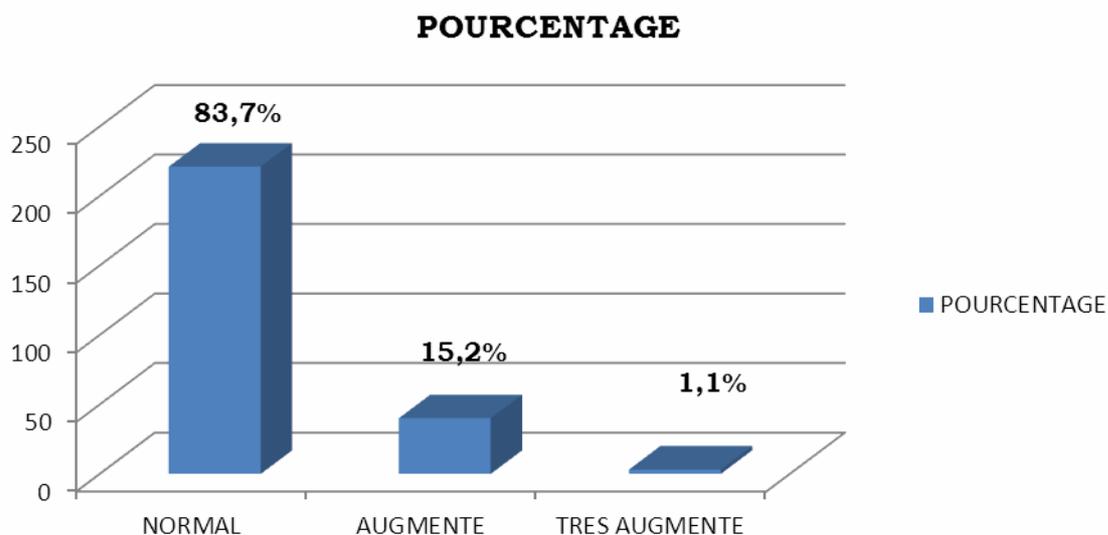


Figure 21 : répartition selon le taux de transaminases

Tableau IX : Répartition des patients selon le taux de CD4

CD4 MO	EFFECTIF	POURCENTAGE
< 200	102	38,6
200-350	52	19,7
>350	110	41,7
TOTAL	264	100

Le taux de CD4 était supérieur à 350 chez 41,7% de nos patients

Tableau X : La répartition de la population selon la charge virale

CHARGE VIRALE MO	EFFECTIF	POURCENTAGE
≥100 000	153	57,9
≤ 10 000	33	12,5
≤ 50	78	29,5
TOTAL	264	100

Les patients avec une charge très élevée étaient les plus nombreux avec 37,1%, suivi par ceux dont la charge était indétectable avec 29,5%.

Tableau XI : Répartition selon le schéma thérapeutique

Schéma	Effectif	Pourcentage
Sans schéma	61	23
1^{ère} ligne	176	67
2^{ème} ligne	27	10 ,3
Total	264	100

Le schéma thérapeutique le plus utilisé était le schéma de 1^{ère} ligne avec 67% des cas.

Tableau XII : co-infection selon le sexe

SEXE	AgHBs		Total
	Négatif	Positif	
HOMME	49 75,4%	16 24,6%	65 100%
FEMME	173 86,9%	26 13,1%	199 100%
Total	222 84,1%	42 15,9%	264 100,0%

Khi²=4,88 et P=0,027 ddl=1

Les hommes étaient les plus touchés par la co-infection avec **24,6%**.
Il y avait une variation significative de l'hépatite B selon le sexe

Tableau XIII : co-infection selon l'âge

AGE	AgHBs		TOTAL
	Négatif	Positif	
0-15	3(1,1%)	0 (0,0%)	3
16-25	34 (15,3%)	3 (7,1%)	37
26-35	88 (40%)	16 (38%)	104
36-45	62 (28%)	22 (52,4%)	84
46-55	31(14%)	1(3%)	32
+55	4 (1%)	0 (0,0%)	4
TOTAL	222 (84,1%) 100%	42 (15,9%) 100%	264 100,0%

Khi²=13,57 et P=0,019 ddl=5

La tranche d'âge 36-45 ans était la plus touchée par la co-infection avec **52,4%**.

La différence est significative selon l'âge

Tableau XIV: type de VIH selon la co-infection

VIH	AgHBs		Total
	Négatif	Positif	
VIH 1	211 (95%)	39 (93%)	250
VIH 2	9 (4%)	1 (2%)	10
VIH1+2	2 (0,9%)	2 (5%)	4
Total	222 (84,1%)	42 (15,9%)	264
	100%	100%	100%

Khi²=3,75 et P=0,153 ddl=2

Le VIH 1 était le plus en co-infection avec l'AgHBs avec **93%**.
La variation n'est pas significative

Tableau XV : stade clinique selon la co-infection

Stade diagnostic	AgHBs		Total
	Négatif	Positif	
stade1	74 (33%)	14 (33%)	88
stade2	98 (44%)	20 (48%)	118
stade3	45 (20%)	5 (12%)	50
stade4	5 (8%)	3 (7%)	8
Total	222 (84,1%)	42 (15,9%)	264
	100%	100%	100%

Khi²=4,18 et P=0,242 ddl=3

La co-infection a été diagnostiqué au stade 2 OMS chez **48%** des patients
Variation n'est pas significative

Tableau XVI : taux de transaminases ALAT selon la positivité de l'AgHBS

ALAT0	AgHBs		Total
	Négatif	Positif	
Normal (≤ 37)	190 (86%)	31 (74%)	221 (100%)
$\geq 3 \times$ Normal	32 (14%)	11 (26%)	40 (100%)
Total	222 (84,1%) 100%	42 (15,9%) 100%	264 (100%) 100%

Khi²=3,737 et P=0,154 ddl=2

Les transaminases ALAT étaient normales chez **74%** de nos patients AgHBs positifs.

La variation de la prévalence n'était significative selon le taux de transaminases

Tableau XVII : taux de CD4 selon la positivité de l'AgHBs

TCD4 0	AgHBs		Total
	Négatif	Positif	
0-200	83 (37%)	19 (45%)	102
200-350	46 (21%)	6 (14%)	52
+350	93 (42%)	17 (41%)	110
Total	222 (84,1%) 100%	42(15,9%) 100%	264 100%

Khi²=1,328 et P=0,516 ddl=2

Le taux de CD4 était inférieur à 350 chez 45% des patients AgHBs positif.
La différence n'est pas significative selon le taux de CD4

Tableau XVIII : la charge virale selon la positivité de l'AgHBs

CV0	AgHBs		Total
	Négatif	Positif	
> 100 000	129 (60%)	24 (57,1%)	153
≤ 10 000	30 (13%)	3 (7%)	33
≤ 50	63 (28%)	15 (36%)	78
Total	222 (84,1%)	42 (15,9%)	264
	100%	100%	100%

Khi²=6,33 et P=0,096 ddl=3

Parmi nos patients AgHBs positif, **57,1%** avaient une CV très élevée. Il n'y avait pas de variation significative selon la charge virale du VIH.

Tableau XIX Schéma thérapeutique selon la positivité de l'AgHBs

	AgHBs		
	Négatif	Positif	
Sans schéma	53 (24%)	8 (19%)	6
1^{ère} ligne	149 (67%)	27 (64%)	176
2^{ème} ligne	29 (13%)	7 (17%)	27
Total	222(84,1%)	42 (15,9%)	264
	100%	100%	100%

Parmi les patients co-infectés 64% étaient sous schéma thérapeutique de 2^{ème} ligne.

Khi² = 43,47 P=0,006 ddl= 3

5-COMMENTAIRES

DISCUSSIONS

5-COMMENTAIRES et DISCUSSIONS

Notre objectif était de connaître la prévalence de la co-infection VIH/VHB au CESAC et à l'USAC de la commune V.

Notre étude a concerné des patients qui ont été dépistés séropositifs au VIH au CESAC ou à l'USAC, des patients qui sont venus pour la confirmation de leur statut sérologique et leur suivi thérapeutique. Les échantillons de sang prélevés ont été traités au niveau des laboratoires du CESAC, de L'USAC et de la clinique ALGI.

Le dépistage, la confirmation de la sérologie HIV, le dosage des CD4 se faisaient au niveau du CESAC et de L'USAC.

Le dépistage de l'AgHBs, la charge virale, l'hématologie, la biochimie ont été fait au niveau de la clinique ALGI.

Prospective et transversale l'étude s'étendait d'Octobre 2009- Mars 2010.

Notre étude a porté sur un échantillon de 264 patients.

5.1- Données sociodémographiques

5.1.1 Sexe

Le sexe féminin était le plus représenté avec une prédominance de 75,40%, Ces résultats viennent confirmer ceux de l'EDS IV du Mali en 2006 qui trouvaient que les femmes étaient plus infectées par le VIH que les hommes [38].

5.1.2 Age

La tranche d'âge la plus représentative dans notre étude était les 26-35 ans avec 39,40%, suivie de la tranche d'âge 36-45 ans avec 31,8%.

5.1.3 Niveau d'instruction

Dans notre échantillon 43,2% n'étaient pas scolarisés, ceux avec un niveau d'étude supérieure ne représentait que 7,1 %. Ce qui pourrait nous amené à dire que le niveau d'instruction influe sur l'infection VIH.

5.1.4 Statut matrimonial

Dans notre étude les mariés(es) monogames avec 39,80%, les polygames avec 20,80% étaient les plus nombreux. Ces résultats sont comparables à ceux de Diallo A. qui avait trouvé des pourcentages respectifs de 45% pour les monogames et 23% pour les polygames à Mopti en 2009 [16].

Il y avait 5,3% de divorcés, la cause du divorce pouvant être le plus souvent la découverte de la séropositivité chez la femme.

5.1.5 Profession

Les ménagères ont eu la plus forte représentativité avec 44,30% de la population d'étude. Ces résultats sont inférieurs à ceux d'Adiza R. qui avait trouvé 88,8% au Niger en 2007 [1].

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des ménagères ont un niveau d'instruction bas, donc n'ont pas assez d'information sur 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 [43]. Cette situation limite leur capacité à se protéger, à accéder au dépistage et aux soins.

5.1.6 Résidence

La majorité de notre échantillon soit 93,20%, résidait dans la capitale. Seulement 6,80% étaient hors de Bamako. Cela pourrait s'expliquer par la décentralisation des unités de prise en charge du VIH/SIDA donc une réduction du déplacement des régionaux vers la capitale.

5.2-La séroprévalence du VIH,

LE VIH 1 était le plus représenté dans notre étude avec 94,70%, ce résultat confirme celui de Diawara A. qui avait trouvé un taux d'infection de 88,7% chez les donneurs de sang au CNTS et au service des maladies infectieuses du CHU Point G [17].

Le VIH 2 représentait 3,80%, l'infection mixte VIH1+VIH2 avait un pourcentage de 1,50%. Plus de la moitié de nos patients ont été diagnostiqués au stade 2 de l'OMS, seulement 3,1% était au stade 4.

La séroprévalence du VHB

La séroprévalence de l'AgHbs était de 15,90%. Cette séroprévalence est supérieure à celle de Coulibaly S. au CNTS de Bamako qui avait trouvé 10% en 2005 [13], et inférieure à celle trouvée par Ba A. (21,5%) en 2004 dans trois populations vues en milieu urbain [5]. Notre séroprévalence était très proche de celle trouvée par Aude Segond au Nigéria (16,7%) [52].

La Co-infection

La prévalence de la co-infection était beaucoup plus élevée chez les hommes soit 24,6% contre 13,1% chez les femmes. Ces résultats étaient comparables à ceux de Ba A. qui avait trouvé 21,5% chez les femmes et 21,4 % chez les hommes [5].

La tranche d'âge 36-45 ans était la plus touchée par la co-infection avec 52,4%, suivi des 26-35 ans avec 38%. Ce résultat est supérieur à celui de Diawara qui avait une prévalence de 35,5% dans la tranche d'âge 26-33ans [17].

La co-infection a été retrouvée chez 93% des patients infectés par le VIH 1, ceux infectés par le VIH 2 étaient moins touchés.

Le diagnostic de co-infection a été posé au stade 2 OMS chez 48% des patients AgHBS positif.

Le taux de transaminases ALAT était très élevé chez 26% des patients co-infectés, témoignant soit d'une hépatite aigue soit d'une surinfection hépatique.

Ce taux était normal chez 74% témoignant d'une hépatite chronique.

Faute de moyens on n'a pas pu faire le dosage des anticorps IgM et IgA, la recherche d'autres marqueurs pour une classification des hépatites.

Chez les patients dépistés positifs au VHB, 45% avaient un taux CD4 inférieur à 350, donc avaient été systématiquement mis sous un traitement antirétroviral qui était actif sur les deux virus. Parmi ces 45%, les patients qui avaient un traitement ARV antérieur ont bénéficié d'une modification du schéma thérapeutique tenant compte de la prise en charge des deux virus.

Le risque d'infection chronique est logiquement dépendant du statut immunitaire puisque les CD4 sont en moyenne de 352/mm³ chez les malades évoluant vers la chronicité [7]. De ce fait nous pouvons dire que plus de la moitié de nos patients ont été diagnostiqués à un stade chronique de l'hépatite.

La charge virale du VIH était très élevée chez 57,1% des patients co-infectés. Cette augmentation de la charge virale peut expliquer l'hypothèse de la chronicité de l'hépatite chez la majeure partie de nos patients ; donc on pourrait dire que l'infection VIH influe sur l'histoire naturelle du VHB [19].

La charge virale était indétectable chez 36% des patients co-infectés.

Cela peut être l'effet du traitement ARV actif sur les 2 virus.

Parmi les patients co-infectés 64% étaient sous schéma thérapeutique de 1^{ère} ligne associant un INRT, un INNRT et/ou un IP Boosté. Les molécules les plus utilisées étaient le ténofovir, la lamivudine et le ritonavir/IP.

5.3- Évolution

L'un de nos objectifs spécifiques était de suivre l'évolution des CD4 et de la charge virale pendant 6 mois, cela n'a pu être réalisé, par faute de moyens financiers.

Au cours de notre étude, deux patients ont été transférés au niveau de leurs hôpitaux régionaux.

Le nombre de patients perdus de vue s'élevait à neuf, cela pourrait être due soit à des transferts non signalés, des problèmes financiers, ou encore des problèmes sociaux. IL y a eu deux patients qui ont désisté au profit d'un traitement traditionnel.

Le reste de l'échantillon suivi avait une évolution clinique favorable, une évolution biologique sans particularité.

Il n'y a pas eu de décès constaté au cours de l'étude.

Les patients suivis jusqu'à la fin de notre étude ont été observant.

6-CONCLUSION RECOMMANDATIONS

6-CONCLUSION

La co-infection VIH/VHB est fréquente à cause des modes de transmission qu'ils partagent. La séroprévalence de la co-infection s'élevait à 15,90%, avec une prédominance masculine.

La tranche d'âge la plus concernée était 26-45 ans.

Les transaminases ALAT étaient normales chez 74% des patients co-infectés, en faveur d'une hépatite chronique.

Parmi les patients AgHBs positifs, 45% avait un taux de CD4 inférieur à 350 et 57,1% avait une charge virale VIH très élevée.

Le passage à la chronicité de l'hépatite est significativement plus élevé chez les sujets VIH positif. L'immunodépression due au VIH induit une tolérance immunitaire qui favoriserait la réplication du VHB

Le pronostic est plus sévère, du fait d'un diagnostic souvent tardif de l'infection virale B (recherche d'une co-infection non systématique), à un stade avancé de l'infection VIH, lors de la mise en route des médicaments antirétroviraux.

La prise en charge est complexe et doit tenir compte de la présence des deux virus.

Les difficultés de la prise en charge de cette co-infection sont liées aux limites de la subvention des ARV qui ne prend en compte qu'un seul médicament actif sur le virus B (la lamivudine) dans le cadre de la trithérapie antirétrovirale.

La mise en route d'une multithérapie antirétrovirale améliore nettement le pronostic vital des patients co-infectés.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

Au Ministère de la santé

- Doter les CESAC et USAC de matériels de laboratoire et de réactifs de laboratoire pour la recherche sur le VIH/SIDA et les autres IST, de matériels pour le comptage des CD4, la charge virale
- rendre le dépistage de l'hépatite gratuit pour les sujets VIH positifs
- approvisionner régulièrement et correctement les centres en médicaments contre les infections opportunistes, en antirétroviraux
- organiser et faire participer le personnel de santé aux activités de lutte contre le VIH/SIDA et les autres IST.

Aux médecins

- Etablir une relation de confiance entre soignant/soigné afin de permettre au patient d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à son suivi thérapeutique.
- Demander un dépistage systématique des hépatites virales chez tout sujet séropositif au VIH.
- Assurer un suivi clinique, biologique, immunologique et virologique régulier comme recommandé par l'OMS.
- Donner un traitement antirétroviral actif sur les deux virus.

Aux pharmaciens

- apporter leur aide aux médecins en signalant toute inobservance remarquée chez un patient
- accentuer l'organisation des séances d'éducation thérapeutique afin d'aider le patient à renforcer son observance au traitement.

Aux patients

- être attentif, observant, et de signaler aux médecins et pharmaciens tout changement survenu au cours de leur suivi thérapeutique.

7-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

7- Bibliographie

1-ALI Ada Issa R.

Utilisation de la PCR en temps réel pour le diagnostic précoce de la transmission verticale du VIH ; Thèse Pharm, Bamako, FMPOS, 2008.

2-ANONYME. Ecoute et Soutien.

SOS hepatitis federations: «<http://www.soshépatites.org>» O5/04/10 à 10H

3-ANONYME. Traitement antirétroviral.

«[http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/05 Traitement anti retroviral.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/05_Traitement_anti_retroviral.pdf)» Consulté le 21 Décembre 2009.

4-ANONYME. Les trithérapies antirétrovirales.

«<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/trithérapie/02antiretroviraux.htm>» Consulté le 31-05-07.

5- BA A.

Evaluation de la co-infection VIH/hépatites B et C dans trois populations vues en milieu urbain au Mali. Thèse Pharm, Bamako, 2004.

6- BALIAN A.

Hépatito-gastro-enterologie medicale. Paris: vigot, 2004; 450 p.

7-BODSWORTH NJ, Cooper DA, Donovan B.

The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. J Infect Dis 1991; **163**:1138-40.

8- BRISSOT P, BOUCHER E, GUYADER D.

Epidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite virale B hors mutation : Journée d'actualités en hépato-gastrologie. Paris, 8 octobre 1999.

9- CANDRANEL JC. F., CARON C., GALLOT G., VANBATTEN C., DUNOUCHEL P. Hépatite B : Epidémiologie, histoire naturelle, biologie, surveillance du traitement. Pathol Biol (Paris). 1999 ; **47** (5) : 917-27.

10- CHABROLLE D. et AGUT H.

Diagnostic biologique de l'infection à VIH. In ROSENHEIM M. ET ITOUAN-NGOPRO. Sida-infection VIH : aspect en zone tropicale. èParis : Ellipses, 1989; 36-46.

11- CLAUDE E.

Hépatites virales. Paris : Masson. 2000 ; 226 p.

12- COLIMON et coll : Virus de l'hépatite B.

«<http://www.med.univ-rennes1.fr/resped/s/viro/hvb/hvb.html>» consulté le 20-03-09

13- COULIBALY S.

Evaluation d'un test de dépistage rapide VIH/VHB/VHC combiné d'un test VIH unique rapide (MIRAWELL). Thèse Pharm, Bamako, 2006.

14- DELGRAISSY J F.

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Paris, Flammarion, 2000 ; 83p.

15- DENIS F., THIBAUT V., et ALAIN S.

Hepadnaviridea : virus de l'hépatite B (HBV). In : HURAUX JM., NICOLAS JC., AGUT H., et PEIGUE-LAFEUILLE H., eds. Traité de virologie médicale. Paris : Estem, 2003 ; 293-306.

16- DIALLO A. M.

Etude de l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les patients suivis à Mopti. Thèse Med, Bamako, 2009.

17- DIAWARA A.

Analyse des marqueurs de l'hépatite B chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHB à Bamako. Thèse Pharm, Bamako, 2008.

18- DUSBEIKE G.

Hépatite B In Hépatites virales. In: BENHAMOU JP., BIRCHER J., MCLNTYRE N., RIZZETO M., RODES J., eds. Hépatologie clinique. Paris : Flammarion. 2002 ; 876-95.

19- FONTAINE. Co infection VIH-VHB; VIH-VHC.

In «www.chez.com/impatients/COINF/FOR04-coinf.htm» consulté le 09/04/09 à 22h 30mn

20- FREXINOS J.

hepato-gastro-enterologie clinique. Paris: Simep, 1983 ; 468p.

21- FREXINOS J, BRUSCAIL J.

Hepato-gasto-enterologie-proctologie pour le praticien, 5^{ème} édition Paris, Masson, 2003 ; 713p.

22- FURELAUD G., PAVIE B.

Cycle du VIH «<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/3cycle.htm>» consulté le 04/03/09

23- GLUMECK. N, MASCART- LEMOINE F, DE. MAUBEUGE J. Acquired immunodeficiency-syndrome in black Africans. Lancet 1983; ii: 642.

24- HARRIES A., MATHER D., GRAHAM S.

TB/VIH : Manuel Clinique. 2^{ème} édition. Genève : OMS, 2005 ; 221p.

25- Hépatite virales.

Dépistage, prévention, traitement./FNSERM.-
Paris: INSERM, 1997. 265p.

26- HEPATITE VIRALE B.

«<http://www.perso.wanado.fr.sos.hepatites/ou/hepb/transmit.htm>»
consulté le 09/04/2009 à 23h15mn

27-Institut national de recherche et de sécurité (accidents de travail, maladies professionnelles).

«<http://www.inrs.fr>» consulté le 05/03/2009 à 14h00

28- LA PORTE A.

Epidémiologie mondiale du VIH in Rosenbaum R. IME (ed.), Guide infection à VIH 2001, Baume-les-dames, Paris, 2000 ; **345** :15-9.

29- LAPORTE A, LOT F. Epidémiologie.

Situations actuelles et tendances IN : GIRARD P M., KATLAMA C., PIALOUX G., eds. VIH édition Paris : Doin, 2001; 55-8.

30- Le site de l'infectiologie française.

«<http://www.infectiologie.com>» consulté 05/03/09 à 14h56mn

31- Les médicaments du SIDA.

Isabelle Schrive, Sabine Sparfel, Françoise Ballereau

32- LINNEMAN C.C., GOLBERG S.

HBs Ag in break milk. Lancet.1974:1955.

33- LOCHER S.

Traitement de l'hépatite C après greffe hépatique par ribavirine-interferon alpha. Thèse med, Genève 2003, N° 10345.

34- MAIGA YI, MARJOLE T, Ag RHALLY A et PILLO TJ.

Transmission du VHB de la mère à l'enfant à Bamako au Mali.
Bull. Soc Path Exot 1992 ; **85** : 5-9.

35- Mémonto Thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique.

2009 (deuxième édition) : Paris : DOIN, 2009; 335p.

36- MEYOHAS M.-C., FERRERA-MENDES F.

Sida et infection par le VIH, In infections virales. In: Molinier A., Massol J., eds. Pathologie médicale et pratiques infirmières. Genève : Lamarre ; 2003 ; 326-29.

37- Microsoft ® Encarta ® 2006. © 1993-2005 Microsoft Corporation.
Tous droits réservés.

Le virus de l'immunodéficience humaine «www.encarta.com»

38- Ministère de la santé du Mali.

Enquête démographique de la santé Juin 2006 ; 400 p.

39- MODIELI AMADOU Z.

Surveillance épidémiologique du VIH/SIDA : cas de la surveillance sentinelle 2002 au Mali. Thèse Pharm, Bamako, 2004.

40- NAVEAU S. BALIAN A., PERLEMULER G.

Hepato-gastro-enterologie. Paris : Masson, 2003 ; 462p.

41- NICOLAS JC.

Hépatite à virus B (HVB ou VHB) : Infections virales hépatiques In : VAUBOURDOLLE M., AGNERAY J., BOURLIOUX P., DOUTREMEPUICH C., FARINOTTI R., PAYS M, eds. Infectiologie, Tome 5. Paris : Moniteur, 2005; 281-306.

42- ONU SIDA.

Rapport sur l'épidémie mondiale du VIH/SIDA, 2000 : 135p.

43-ONU SIDA.

Rapport sur l'épidémie mondiale du VIH/SIDA, 2008.

44-ONU/SIDA

Le point sur l'épidémie de l'infection par le VIH en décembre 2009 : 99p.

45- PICHARD E., BEYTOUT J., DELMONT J., MARCHOU B.

MalinTrop Afrique, Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2002 ; 589 p.

46- PNLs – CDC – INRSP – INFOSTAT :

« Surveillance sentinelle du VIH et de la syphilis chez les femmes enceintes » Décembre 2004 ; 4-35.

47- POL S, FONTAINE H.

Hépatites virales. Encycl. Med Chir, Maladies Infectieuses, 1998.

48- PRINCE A M., METDELAAR D KAFUGO G W., MUKWAYA L G., LING C M., OVERBY L R.

Hepatitis B antigen in wild caught mosquitoes in Africa. Lancet.1972; 442-50.

49- ROSENHEIM M, ITOUA –NGAPORO A.

SIDA. Infection à VIH, Aspects en zone tropicale. Paris Ellipses, 1989: 336p.

50- SANGARE D.B.

Identification d'un algorithme de dépistage du VIH par des tests rapides utilisables dans les centres de conseils et de dépistage volontaires (CCDV) au Mali. Thèse Pharm, Bamako, 2003.

51- SANOGO M. Enquête sero-epidemiologique sur l'infection par les VIH au CESAC de 2001 à 2003. Thèse Pharm, Bamako, 2004.

52 - SEEMA M., IDOKO J., MOHAMMED M., LADEP N., BITRUS B., CLAUDIA H., et al.

Impact of Hepatitis B Virus Infection on Human Immunodeficiency Virus Response to Antiretroviral Therapy in Nigeria: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; **49**: 1268-73.

53 -Site de l'agence nationale de la recherche sur le SIDA et les hépatites

«<http://www.anrs.fr/index>» consulté le 06/04/09 à 21h30mn.

54- SUAREZ S.

Les troubles cognitifs au cours de l'infection par le VIH-1 : université Paris VI- Doctorat traductions : original : Fr. : source
«<http://www.webmaster@memoireonline.com>» consulté 05/03/09 à 14h35mn.

55- TANGARA O. Coinfection hépatite B et hépatite C chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako. Thèse Pharm, Bamako, 2004.

56- TRAORE B. Résultats épidémiologiques de l'utilisation de cinq techniques de dépistage du VIH au CNTS de Bamako. Thèse Pharm, Bamako ; 2002.

57-TREPO C., CHOSSE GROS P., CHEVALIER P., SEPETJAN M. Nouvelle stratégie en vue de la détection et du contrôle des hépatites virales. Paris : Labo Abott ; 1982.

58- VIGNON D ; LEFRERE JJ. Contaminations virales par transfusion. Cours de virologie médicale. Institut Pasteur, 1990

59- VILLENEUVE J P., les hépatites virales :

«<http://www.hepatitisnetwork.com/hepbfr/qag.html>» consulté 10/08/09

60- VILLENEUVE J P.,

LE SIDA in «www.yahooencyclopedie.fr/sida» consulté 05/02/10

61-Virus de l'hépatite B (VHB)- Agent de l'hépatite B

«[http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCVHB?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCVHB?OpenDocument)» consulté le 05-03-09

62- Virus de l'immunodeficiency humaine-wikipedia

«<http://www.wikipedia.org>» consulté 20/03/09 à 21h32mn

63-virus de l'hépatite B

«[Http. //fr.wikipedia.org/wiki/Hépatite_B](http://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite_B)» consulté le 10/02/09

8-ANNEXES

Fiche signalétique

Nom : KONE

Prénom : KADIDIA

E-mail : kdiedia@yahoo.fr

Titre de la thèse : « Prévalence de la co-infection Virus immunodéficience humaine/Virus de l'hépatite B au CESAC et à l'USAC de la commune 5 de Bamako. »

Année : 2009 – 2010

Pays d'origine Mali

Ville de soutenance : Bamako

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

Secteur d'intérêt : Maladies infectieuses et de santé publique

Résumé :

Notre étude s'est déroulée au CESAC de Bamako et à l'USAC de la commune V, chez les personnes vivant avec le VIH.

L'objectif était de connaître la prévalence de la co-infection VIH/VHB dans ces différents centres.

Il s'agissait d'une étude prospective et transversale allant d'Octobre 2009 à Mars 2010 et ayant porté sur les anciens et les nouveaux patients.

Sur les 264 patients suivis régulièrement ; 15,90 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B.

Les hommes étaient les plus touchés par la co-infection avec 24,6% des cas. La tranche d'âge la plus concernée était les 26-45 ans.

Nous avons eu un taux de transaminases ALAT normal chez 74% des patients co-infectés, 45% avaient un taux de CD4 inférieur à 350 et 57,1 % avaient une charge virale très élevée.

La majeure partie de nos patients a été diagnostiquée au stade chronique de l'hépatite. La conduite à tenir a été la mise en place d'un traitement ARV actif sur les 2 virus. Les anciens patients qui étaient déjà sous traitement ARV ont bénéficié d'une modification thérapeutique.

Mots clés : VIH, VHB, AgHBs, Bamako.

Thesis descriptive notice

Name: KONE

First name: Kadidia

E-mail: kdiedia@yahoo.fr

Thesis title: "Prevalence of co-infection human immunodeficiency virus / hepatitis B virus in the USAC CESAC and the five common Bamako. "

Academic Year: 2009 - 2010

Country of origin Mali

City of defense: Bamako

Filing Location: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology.

Area of Interest: Infectious Diseases and Public Health

Abstract:

Our study took place in Bamako CESAC USAC and the common V, among people living with HIV.

The objective was to know the prevalence of co-infection HIV / HBV in these centers.

This was a prospective cross-sectional study ranging from October 2009 to March 2010 and has focused on old and new patients.

Of the 264 patients followed regularly, 15.90% were co-infected with hepatitis B. Men were most affected by co-infection with 24, 6% of cases. The age group most affected was the 26-45 years.

We had a normal ALT level of transaminases in 74% of coinfecting patients, 45% had a CD4 count less than 350 and 57, 1% had a very high viral load.

Most of our patients were diagnosed in the chronic stage of hepatitis. The action to be taken was the introduction of ARV treatment on two active viruses. The former patients who were already receiving ARV treatment have received a modified therapy.

Keywords: HIV, HBV, HBsAg, Bamako.

Fiche d'enquête

Fiche d'enquête : N° /...../

Date /..... /..... / 200

A- Caractéristiques sociodémographiques

N° d'identification:.....

- Sexe 1 Masculin Niveau d'instruction 1 Non scolarisé
2 Féminin 2 Alphabétisé (e)/Ecole coranique
Age 1 0-15 ans 3 Ecole primaire
2 16-25 ans 4 Ecole secondaire
3 26-35 ans 5 Ecole supérieure
4 36-45 ans
5 46-55 ans
6 56 ans et plus

- Profession 1 Fonctionnaire Statut matrimonial 1 Célibataire
2 ouvrier (ère) 2 Fiancé (e)
3 Ménagère 3 Marié (e) M
4 Routier 4 Marié (e) P
5 Commerçant (e) 5 Divorcé (e)
6 Elève/ Etudiant 6 Veuf (Ve)
7 Agriculteur/ Eleveur
8 Autre.....

- Résidence 1 Bamako
2 Hors de Bamako
3 Hors du Mali

- B-Antécédents** 1 IST 1 Oui 2 Non
2 Tuberculose 1 Oui 2 Non
3 Toxicomanie : 1 Oui 2 Non
4 Transfusion 1 Oui 2 Non
5 Autres 1 2 Non.....
6 Aucun

C- Examen clinique

Etat général	1 <input type="checkbox"/> Bon	2 <input type="checkbox"/> Altéré
Amaigrissement	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Asthénie	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Fièvre	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Nausées / Vomissement	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Diarrhée	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Ictère/Pâleur	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Peau/ Phanère	1 <input type="checkbox"/> Normal	2 <input type="checkbox"/> Anormal
Examen Ophtalmologique	1 <input type="checkbox"/> Normal	2 <input type="checkbox"/> Anormal
Bouche/ Dents	1 <input type="checkbox"/> Normal	2 <input type="checkbox"/> Anormal
Examen ORL	1 <input type="checkbox"/> Normal	2 <input type="checkbox"/> Anormal
Auscultation cardio-pulmonaire	1 <input type="checkbox"/> Normale	2 <input type="checkbox"/> Anormale
Hépatomégalie	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Circulation veineuse collatérale	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Ascite	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Appareil lymphatique	1 <input type="checkbox"/> Normal	2 <input type="checkbox"/> Anormal
Examen urogénital	1 <input type="checkbox"/> Normal	2 <input type="checkbox"/> Anormal
Examen neurologique	1 <input type="checkbox"/> Normal	2 <input type="checkbox"/> Anormal

Grossesse 1 Oui 2 Non Age gestationnel.....

Poids

Poids Normal	1 <input type="checkbox"/>
Perte de poids de moins de 10kg	2 <input type="checkbox"/>
Perte de poids de plus de 10kg	3 <input type="checkbox"/>
Surpoids/ Obésité	4 <input type="checkbox"/>

INDICE de KORSKOFSKI :

D-Infections VIH

VIH 1 VIH1	<input type="checkbox"/> Positif
2 VIH2	<input type="checkbox"/> Positif
3 VIH1+VIH2	<input type="checkbox"/> Positif

Stade de diagnostic	1 <input type="checkbox"/> Stade 1	3 <input type="checkbox"/> Stade 3
	2 <input type="checkbox"/> Stade 2	4 <input type="checkbox"/> Stade 4

Echographie abdominale 1 =Normale 4 nodule hépatique
 2 Epanchement liquidien péritonéal 5 Non faite
 3 Hypertension portale

Scanner 1 Oui 2 Non

Ponction biopsie hépatique 1 Oui 2 Non
 Stade d'hépatite : 1 aigue 2 chronique
 Stade cirrrose : 1 Oui 2 Non
 Stade CHC : 1 Oui 2 Non

F-Traitement :

-Patient sous traitement ARV 1 Oui 2 non
 -Patient sous traitement anti VHB/VHC 1 Oui 2 non

Si oui/non pourquoi ?.....

Schéma thérapeutique.....

G- Evolution

-Evolution clinique M1 : 1 Favorable 2 Défavorable 3 Décès

-Evolution para clinique M1

Hématies: 1 Normales 2 Augmentées 3 Diminuées
 Leucocytes: 1 Normaux 2 Augmentés 3 Diminués
 Hémoglobine 1 Normale 2 Augmentée 3 Diminuée

Hématocrite 1 Normale 2 Augmentée 3 Diminuée
 VGM : 1 Normal 2 Augmenté 3 Diminué
 Lymphocytes 1 Normaux 2 Augmentés 3 Diminués

PN : 1 Normaux 2 Augmentés 3 Diminués
 PE 1 Normaux 2 Augmentés 3 Diminués
 PB 1 Normaux 2 Augmentés 3 Diminués
 Plaquettes 1 Normales 2 Augmentées 3 Diminuées

Créatinémie : 1 Normale 2 Augmentée 3 Diminuée
 Transaminases : ALAT 1 Normal 2 Augmenté 3 Très augmenté 4 Diminué
 ASAT 1 Normale 2 Augmenté 3 Diminué

Imagerie

Echographie abdominale 1 =Normale 4 nodule hépatique
 2 Epanchement liquidien péritonéal 5 Non faite
 3 Hypertension portale

Scanner 1 Oui 2 Non

Ponction biopsie hépatique 1 Oui 2 Non
 Stade d'hépatite : 1 aigue 2 chronique
 Stade cirrhose : 1 Oui 2 Non
 Stade CHC : 1 Oui 2 Non

-Patient sous traitement ARV 1 Oui 2 non
 -Patient sous traitement anti VHB/VHC 1 Oui 2 non

Si oui/non pourquoi ?.....

Schéma thérapeutique.....

-Evolution clinique M2 : 1 Favorable 2 Défavorable 3 Décès

-Evolution para clinique M2

Hématies 1 Normales 2 Augmentées 3 Diminuées
 Leucocytes 1 Normaux 2 Augmentés 3 Diminués
 Hémoglobine : 1 Normale 2 Augmentée 3 Diminuée

Hématocrite 1 Normale 2 Augmentée 3 Diminuée
 VGM 1 Normal 2 Augmenté 3 Diminué
 Lymphocytes 1 Normaux 2 Augmentés 3 Diminués

PN : 1 Normaux 2 Augmentés 3 Diminués
 PE 1 Normaux 2 Augmentés 3 Diminués
 PB 1 Normaux 2 Augmentés 3 Diminués
 Plaquettes 1 Normales 2 Augmentées 3 Diminuées

Créatinémie : 1 Normale 2 Augmentée 3 Diminuée
 Glycémie : 1 Normale 2 Augmentée 3 Diminuée
 Transaminases ALAT 1 Normal 2 Augmenté 3 très augmenté 4 Dimunié

Cholestérolémie 1 Normale Amylasémie : 1 Normale

2 Augmentée

2 Augmentée

3 Diminuée

3 Très augmenté

Triglycérides

1 Normaux

2 Augmentés

3 Diminués

Imagerie

Echographie abdominale 1 =Normale

4 nodule hépatique

2 Epanchement liquidien péritonéal 5 Non faite

3 Hypertension portale

Scanner

1 Oui

2 Non

Ponction biopsie hépatique

1 Oui

2 Non

Stade d'hépatite :

1 aigue

2 chronique

Stade cirrhose :

1 Oui

2 Non

Stade CHC :

1 Oui

2 Non

-Patient sous traitement ARV

1 Oui

2 non

-Patient sous traitement anti VHB/VHC

1 Oui

2 non

Si oui/non pourquoi ?.....

Schéma thérapeutique.....

-Evolution clinique M6 :

1 Favorable

2 Défavorable

3 Décès

-Evolution para clinique M6

Hématies

1 Normales

2 Augmentées

3 Diminuées

Leucocytes

: 1 Normaux

2 Augmentés

3 Diminués

Hémoglobine :

1 Normale

2 Augmentée

3 Diminuée

Hématocrite

1 Normale

2 Augmentée

3 Diminuée

Prévalence de la co-infection de VIH/VHB au CESAC Bamako et à l'USAC de la commune V

Stade cirrhose : 1 Oui 2 Non

Stade CHC : 1 Oui 2 Non

-Patient sous traitement ARV 1 Oui 2 non

-Patient sous traitement anti VHB/VHC 1 Oui 2 non

Si non pourquoi ?.....

Schéma thérapeutique.....