



Article Original

Évaluation du Traitement de l'Hépatite Virale B par les Analogues Nucléotidiques à Brazzaville

Evaluation of nucleoside analogues in the treatment of viral hepatitis B in Brazzaville

Ahoui Apendi C⁽¹⁻²⁾, Itoua-Ngaporo NA⁽¹⁻²⁾, Mongo-Onkouo A⁽¹⁻²⁾, Mimiesse Monamou JF⁽¹⁻²⁾, Ibara Kolo L⁽²⁾, Ngami RS⁽¹⁻²⁾, Itoudi Bignoumba PE⁽³⁾, Ngalessami Mouakosso M⁽¹⁾, Deby Gassaye⁽¹⁻²⁾, Atipou Ibara BI⁽¹⁻²⁾, Ibara JR⁽¹⁻²⁾.

RÉSUMÉ

(1) Service de Gastroentérologie et Médecine Interne, CHU de Brazzaville, Congo

(2) Faculté des Sciences de la Santé, Université Marien Ngouabi de Brazzaville, Congo

(3) Faculté de médecine, Université de Libreville, Gabon.

Auteur contact : Ahoui Apendi
C email :

madamemikolele@gmail.com
tel : 00242 05 521 36 10

Mots clés : hépatite virale B – analogues nucléos(t)idique – traitement - Brazzaville

Keywords : Viral hepatitis B – nucleoside analogues – treatment - Brazzaville

Introduction. L'arrivée des analogues nucléotidiques a modifié la prise en charge de l'hépatite virale B dans le monde. Depuis le début d'utilisation de ces molécules à Brazzaville, l'évaluation du traitement n'a encore jamais été réalisée. **Patients et méthodes.** Il s'est agi d'une étude rétrospective et descriptive réalisée dans le service de Gastro-Entérologie et Médecine Interne du CHU de Brazzaville sur une période de huit ans, allant du 1^{er} janvier 2010 au 31 août 2018. Les malades régulièrement suivis, et mis sous traitement par analogues, depuis au moins deux ans ont été inclus. Les patients ayant un CHC et ceux perdus de vue ont été exclus du travail. Les variables étudiées concernaient les modalités thérapeutiques, l'observance et le résultat du traitement à six, 12 puis 24 mois. **Résultats.** Nous avons colligé 373 patients suivis, dont 59 aux critères d'inclusion, dont 40 hommes et 19 femmes. L'âge moyen était de 35,7ans. Les patients étaient repartis en trois groupes par rapport à la positivité de l'AgHBe. L'AgHBe était négatif chez 64% des patients, 91% avaient des transaminases normales. La charge virale moyenne au début du traitement était de 3,02 log. Les molécules utilisées étaient la Lamivudine et le Tenofovir.

La charge virale a été indétectable chez 74,7% des patients avec le Tenofovir et de 69,6% avec la Lamivudine. La séroconversion de l'Ag HBe était survenue chez 2/5 des cas traités par le Tenofovir avec un développement de l'Ac anti HBe chez 4/5 patients. Il n'y avait pas eu de séroconversion HBe chez les patients sous Lamivudine ; mais 1/3 patient avait développé l'Ac anti HBe. La séroconversion de l'Ag HBs était survenue chez 1/31 de cas de patient par le Tenofovir et 1/28 pour la Lamivudine. Aucune percée virologique n'était survenue chez les patients traités par le Tenofovir, mais 24,5% des patients avaient présenté une percée virologique sous traitement par Lamivudine. **Conclusion.** Les résultats du traitement par les analogues étaient satisfaisants. L'efficacité démontrée du Tenofovir sur la Lamivudine a été retrouvée dans notre population. Les difficultés d'accès au traitement et aux examens empêchent le suivi régulier des patients.

ABSTRACT

Introduction. The introduction of nucleoside analogues has changed the management of viral hepatitis B worldwide. Since their introduction as a treatment in Brazzaville, the use of these molecules has never been evaluated. **Patients and methods.** This was a retrospective and descriptive study carried out in the Gastroenterology and Internal Medicine department of the Brazzaville University Hospital over a period of eight years, (-going enlever) from January 1, 2010 to August 31, 2018. We included patients who had been under regular follow-up and undergoing treatment by analogues, for at least two years. Patients with HCC, patients lost to follow-up, and untreated patients were excluded. The variables studied related to therapeutic modalities, compliance and treatment outcome. Evaluation was done at six months, 12 months and then 24 months. **Results.** At the end of our survey, out of 373 patients followed, only 59 patients met the inclusion criteria, including 40 men (68%) and 19 women (32%). The mean age was 35.7 years with extremes of 20 to 63 years. Patients were divided into three groups based on the HBeAg positivity. The majority of patients were HBeAg negative (n = 38; 64%) and had normal ALT (n = 54; 91.5%). The molecules used were Lamivudine and Tenofovir. The average viral load at the start of treatment was 3.02 log. The average viral load undetectability rate was 74.7% with Tenofovir and 69.6% with Lamivudine. HBeAg seroconversion occurred in 2/5 of the cases treated with Tenofovir with development of anti HBeAc in 4/5 patients. HBeAg seroconversion did not occur in any patient treated with Lamivudine, 1/3 of patients developed anti HBeAc. HbsAg seroconversion occurred in 1/31 of patients with Tenofovir and 1/28 with Lamivudine. No virological breakthrough occurred in patients treated with Tenofovir, however 24.5% of patients experienced a virological breakthrough while receiving Lamivudine. **Conclusion.** The results of treatment with analogues are satisfactory. The demonstrated efficacy of Tenofovir on Lamivudine has been found in our population. Our survey shows that difficulty in accessing treatment and examinations prevents regular follow-up of patients.

INTRODUCTION

L'hépatite virale B est un problème mondial de santé publique. En effet, il s'agit d'une affection fréquente, touchant environ 350 millions de personnes dans le monde, et ayant des complications graves, notamment la cirrhose et le cancer primitif du foie [1-2]. Sa prise en charge et son pronostic se sont considérablement améliorés ces dernières années dans le monde, grâce à l'arrivée des analogues nucléos(t)idiques qui sont caractérisées par une bonne tolérance et une grande efficacité antivirale [2]. A Brazzaville au Congo, leur commercialisation encore récente n'a jusqu'alors pas fait l'objet d'une évaluation. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé ce travail, afin d'évaluer le traitement de l'HVB par les analogues au CHU de Brazzaville.

MÉTHODOLOGIE

Il s'est agi d'une étude descriptive rétrospective, réalisée sur la période allant du 1^{er} janvier 2010 au 30 septembre 2018. Elle a porté sur les patients suivis dans le service de Gastro-Entérologie et Médecine Interne du CHU de Brazzaville, au cours de la période d'étude. Avant la réalisation de cette étude, nous avons obtenu l'autorisation du comité d'éthique et avons garanti la confidentialité des données. Nous avons inclus dans l'étude les patients âgés de 18 ans et plus, suivis dans le service pour une HVB et ayant été mis sous traitement par analogues depuis au moins deux ans. Nous avons exclu les patients porteurs d'un CHC, les patients non traités (porteurs inactifs), les patients perdus de vue et ceux n'ayant réalisé aucun examen du bilan de suivi, de même que les patients perdus de vue.

La collecte des données s'est basée sur les dossiers des malades, permettant d'analyser les variables épidémiologiques (âge, sexe, situation matrimoniale, activité professionnelle), les données cliniques (stade du diagnostic : hépatite chronique ou cirrhose), les données thérapeutiques (le traitement institué, les résultats du bilan de suivi et la réponse thérapeutique). L'évaluation de la réponse thérapeutique sur le plan virologique, a été basée sur les recommandations de ...définissant les différents types de réponses [3].

RÉSULTATS

Nous avons répertorié 373 dossiers de patients porteurs du VHB suivis dans le service de GEMI et traités par les analogues. Seuls 59 patients ont répondu à nos critères d'inclusion, les autres ayant un suivi et une observance thérapeutique intermittents.

Caractéristiques de la population

L'âge moyen des patients était de 35,7 ans avec des extrêmes de 20 ans et 54 ans. Il s'agissait de 40 hommes (68 %) et 19 femmes (32%), soit une *sex ratio* de 2,1. Ils avaient des professions variées, allant de l'étudiant, à l'administrateur, incluant les ouvriers et les sans emploi, sans différence significative sur la représentativité de chaque catégorie. Le statut matrimonial et l'activité étaient non précisés chez 40 patients soit 67,8%. Des antécédents de maladie hépatique, de portage de

l'AgHBs, de consommation d'alcool ont été retrouvés chez une faible proportion de patients.

Le diagnostic était posé chez un patient asymptomatique dans 47 cas, tandis que 12 patients étaient symptomatiques, dont deux au stade de cirrhose.

Dans 91,5% des cas les transaminases étaient normales avant la mise en route du traitement. L'AgHBe était positif chez huit patients, négatif chez 13 patients et indéterminé chez 38 patients. Avant le début du traitement seul 58/59 patients ont réalisé la charge virale. La proportion des patients compris entre [0-3,9log] représentait 39 cas soit 68%, [4-6,9log] représentait 14 patients soit 24%, [≥ 7 log] représentait quatre cas soit 7%. Vingt patients sur 59 (33,9%) ont réalisé un test de fibrose. Dans sept cas la fibrose était classée F0, dans neuf cas elle était classée F1-F2 et dans quatre cas elle était classée F3-F4. Quatre patients (21%) avaient une activité nécrotico-inflammatoire A0-A1 et 16 patients (79%) avaient une activité nécrotico-inflammatoire A2-A3.

Aspects thérapeutiques :

Au cours du suivi des patients de notre étude, deux molécules ont été utilisées, la Lamivudine (n= 31) et le Ténofovir (n= 28). Le tableau ci-dessous représente la synthèse des résultats du traitement en fonction de la molécule utilisée.

Le contrôle d'évolution du degré de fibrose n'était évalué que chez un seul patient de chaque groupe thérapeutique.

Aucun effet secondaire n'a été observé sous traitement par Ténofovir ; sous traitement par Lamivudine quelques cas de céphalées ont été signalés, mais aucun cas d'arrêt du traitement lié aux effets secondaires.

Tableau 1 : récapitulatif des caractéristiques de la réponse thérapeutique

Variables	Tenofovir			Lamivudine		
	6	12	24	6	12	24
Période (mois)	6	12	24	6	12	24
AgHBe +						
CV indétectable	3/5	5/5	1/5	3/3	3/3	1/3
Séroconversion AgHBe	1/5	3/5	-	-	-	-
Apparition Ac antiHBe		1/5	1/4			
Normalisation ALAT	20%	-	-	1	-	-
AgHBe -						
CV indétectable	19/20	20/20	1/20	16/18	14/18	-
Normalisation transaminases	5%	-	-	-	-	-
AgHBe indéterminé						
CV Indétectable	6/6	6/6	4/6	4/7	7/7	-
Séroconversion AgHBs	-	-	1/31	-	-	1/28
Percée virologique	-	-	-	-	2/18	8/16

DISCUSSION

Le caractère rétrospectif de notre étude a constitué un facteur limitant pour notre travail, expliquant la rareté de

certaines données de suivi. D'autre part, les examens du suivi étant à la charge des patients, la réalisation de ces derniers se fait de façon irrégulière, rendant difficile l'exploitation des résultats des examens en raison de leur retard de réalisation.

Données épidémiologiques

La population d'étude est majoritairement jeune. La moyenne d'âge a été 35,7 ans dans notre étude. Cette constatation est compatible avec les données de la littérature notamment Bossali et al [4] au Congo, Sombié au Burkina Faso et Karacer en Turquie qui ont rapporté respectivement 40 ans, 41,2 ans et 24,5 ans. Le fort portage de l'AgHBs dans la population jeune pourrait s'expliquer par une insuffisance de sensibilisation concernant l'infection VHB, la précocité des rapports sexuels, des scarifications rituelles mais aussi par un faible taux de vaccination contre le VHB [4, 5, 6].

La prédominance masculine retrouvée dans notre population est classiquement décrite dans la littérature [4-6]. Elle ferait supposer l'existence d'un gène protecteur contre le VHB chez les femmes. Cette prédominance masculine pourrait aussi s'expliquer par le fait que les hommes plus attirés par l'usage de drogues et à la pratique des tatouages dans notre contexte, seraient plus à risques pour le VHB que les femmes.

Le diagnostic a été porté majoritairement chez des patients asymptomatiques, dépistés pour diverses raisons. Selon les données de la littérature est la plus fréquente, car dans la majorité des cas l'HVB guérit spontanément, dans une faible proportion elle devient chronique (10%); c'est dans ce contexte que la découverte fortuite est prédominante [7].

Réponse thérapeutique

Patients traités par Tenofovir

Le Tenofovir comme traitement initial pour les patients porteurs chroniques du VHB est souvent associé à des taux de réponses virologiques favorables. Dans notre travail les patients traités par Tenofovir avaient de bonnes réponses virologiques, quel que soit le profil HBe initial. En effet, plus de 50% de patients avaient une charge virale indétectable. Celle-ci est demeurée indétectable au bout de deux années de suivi pour la majorité des patients. Les données manquantes à deux ans concernaient les patients n'ayant pas réalisé l'examen de contrôle. Les examens non réalisés sont liés d'une part, au fait que les examens assez onéreux, sont à la charge du patient; et d'autre part, au fait que les patients sont facilement perdus de vue en raison du fait qu'ils ne sont pas symptomatiques, et se montrent donc négligents face à la maladie. Sombié et Omerci trouvent des taux d'indétectabilité de la charge virale de 89% et de 78% [7-11].

La normalisation des transaminases a été très faiblement retrouvée dans notre population d'étude, dans 20% des cas. Contrairement aux données publiées par Omerci et Park, qui ont décrit une normalisation des transaminases dans plus de 60% [11-12]. Ce faible taux de normalisation des transaminases peut s'expliquer par le fait que la majorité des patients de notre population avaient des transaminases initialement normales. Cette faible réaction immunitaire est liée au fait que la

contamination dans notre contexte est souvent ancienne, dans l'enfance, surtout par voie verticale.

Aucune percée virologique n'a été observée dans notre étude. Cependant, la séroconversion HBe a été faible dans notre étude, de même que l'apparition de l'AcHBe qui a été observée dans 3/5 cas à six mois et 1/2 cas à un an. Soo Ahn en Corée avaient rapporté un taux de séroconversion chez 20/204 patients, une apparition de Ac antiHBe chez 16/204 cas après un an de traitement, Sombié au Burkina Faso et Omerci avaient rapporté respectivement une séroconversion chez 18/25 cas et 11/164 patients et al [7, 10-11].

La séroconversion HBs, objectif principal du traitement, n'est obtenu que très rarement. Dans notre population d'étude 1/31 cas de séroconversion a été observé. Sombié au Burkina Faso a rapporté 1/77 cas de séroconversion. Park au bout de deux ans n'a décrit aucun cas de séroconversion [7, 12].

L'évaluation de l'évolution de la fibrose demeure délicate, car celle-ci n'est pas réalisée par les patients conformément aux prescriptions du médecin. Cela est dû au coût élevé des examens.

Patients traités par Lamivudine

La réponse virologique a été satisfaisante dans les trois groupes de patients, classés en fonction du profil HBe initial; il était supérieur à 50% chez les patients ayant l'AgHBe indéterminé, tandis que chez les patients ayant l'AgHBe positif, la charge virale indétectable chez tous les patients à six mois.

La charge virale indétectable chez 69,6% en moyenne dans notre population, se rapproche des résultats décrits par Sombié et Omerci qui trouvaient une charge virale chez 75% et 78% en moyenne [7, 11].

Le traitement à long terme par la Lamivudine est associé à un risque élevé d'échec thérapeutique qui peut compromettre le bénéfice initial du traitement. Dans notre série la percée virologique est survenue chez 2/18 cas soit 11,11% en une année, 8/16 cas soit 50% en deux ans de traitement. Le taux d'échec observé dans notre série se rapproche de celui Sombié et al qui avaient rapporté un taux 13% en une année et 24% en deux ans [5]. Lai et al avaient rapporté un meilleur résultat soit un taux de 8% [13].

Aucun cas de séroconversion de l'AgHBe n'a été observé dans notre étude, bien que cela soit décrit sous traitement par Lamivudine. Cela pourrait être favorisé entre autres par l'irrégularité du traitement. En effet, les ruptures thérapeutiques sont fréquentes dans notre contexte. Les raisons de ces ruptures n'ont pas été étudiées dans ce travail.

Dans notre étude, la séroconversion de l'AgHBs a été notée au bout de deux ans de traitement chez 1/28. Lai et al qui avaient rapporté une séroconversion très faible chez 1/275 [13]. Par contre les travaux de Dienstag et al avaient rapporté un meilleur résultat notamment avec une séroconversion de l'Ag HBs chez 4/35 patients soit un taux de 11,4% des cas pendant la même durée de traitement.

De même que dans le traitement par Tenofovir, le contrôle de la fibrose reste difficile en raison des difficultés d'accès aux examens. Dans notre série nous

n'avons pu obtenir la normalisation de la fibrose que dans 1/5 des cas mais les auteurs comme Karacaer et al ont obtenu de meilleurs résultats que la nôtre, la normalisation des lésions chez 10/15 (60,7%) [6].

CONCLUSION

Le traitement par les analogues est bien toléré et rapporte des résultats satisfaisants. Les résultats du traitement par Tenofovir paraissent meilleurs qu'avec la Lamivudine. Cependant, les difficultés d'accès aux médicaments et aux examens empêchent le suivi régulier des patients. Toutefois, le recul faible et la petite taille de notre échantillon rend nécessaire la réalisation d'une étude à plus grande échelle.

RÉFÉRENCES

- Schwierz C, Nancy Thiry N, Van de Sande S, Gamil M, Nevens F, Colle I de l'hépatite B. chronique en Belgique. Tome 2 KCE juin 2011.
- Kremsdorf D, Thiers V, Garreau F, Tran A, Paterlini P, Gerken G et al. Variabilité génétique du virus de l'hépatite B et son expression sérologique *medecine sciences* 1990 ;6 :108-116
- Pol S., *Epidemiologie et histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hepatite B Hepato Gastro* 2007 ;14 :8-11/doi :10.1684/hpg.2007.0139
- Bossali F. Ndziessi G. Ahoui-Apendi C.L., Deby G. Mimiesse J.F., Ombila J.W., et al. Evaluation of Viral Hepatitis B Treatment IN Pointe-Noire in 2016 *International journal of Clinical Medecine*, 2018,9,513-519
- Sombié R · Sangaré L · Guingané A · Tiendrébéogo A · Kaboré D· Bougouma A et al Traitement de l'hépatite B chronique par les analogues de nucléos(t)ides *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.* DOI 10.1007/s12157-015-0601-4
- Karacaer K, Diktaş H. Evaluation of antiviral treatment response on liver histopathology in chronic hepatitis B infection patient's *Turk. J Gastroenterol* 2016; 27: 834
- Sombié R · Bougouma A · Diallo O · Bonkougou G · Cissé R · Sangare L· R. Sia · K. Serme et al. · Hépatite B chronique : aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.* (2010) 4 :3-10
- Aberra H, Desalegn H, Berhe N, Medhin G, Stene-Johansen K, Svein Gunnar Gundersen SG et al. Early experiences from one of the first treatment programs for chronic hepatitis B in sub-Saharan Africa *Aberra et al. BMC Infectious Diseases* (2017) 17:438
- Anzouan-Kacou HY, Doffou AS, Diallo D, Bangoura D, Adéhouni Y, Kouamé HD, et al. Treatment of Chronic Hepatitis B with Tenofovir Disoproxil Fumarate in Ivory Coast *Open Journal of Gastroenterology*, 2016, 6, 39-45
- Soo Ahn S, Chon JE, Kyung BK, Kim US, Kim Do Y, Hoon Ahn S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in Korea: data from the clinical practice setting in a single-center cohort *Clin Mol Hepatol.* 2014 Sep; 20(3): 261–266.
- Ormeçi N, Ozbaş B, Guner R, Ozkan H, Yalcı A, Coban S, et al. Tenofovir–best hope for treatment of chronic hepatitis B infection? *Turk J Gastroenterol* 2015 ; 26 : 322-327
- ParkC .Juung WS,Shin WJ, Bae MA, Lee TI, Parrk YT, comparaison of tenofovir plus Lamivudine versus Tenofovir monotherapy in patients with Lamivudine resistant chronic hepatitis B *Clinical and Molecular Hepatology* 2016.22/1526159
- Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, Entecavir against Lamivudine for Patients with Chronic HBeAg-Negative Hepatitis B *Diseases N Engl J Med* 2006; 354: 1011-1020
- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine.* 14th ed. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1998:1677-92.