



Article Original

Efficacité et Tolérance du Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) au Cours du Traitement de la Mono-infection par le VHB entre 3 et 6 Mois de suivi

Efficacy and Tolerance of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) During the Treatment of Hepatitis B Virus Mono-infection between 3 and 6 Months of Follow-Up

Guindo H¹, Maiga. A², Kassambara Y³, Dao. K⁴, Dicko My⁶, Coulibaly A¹, Dollo I¹, Togo M⁴, Tall M Epse Maiga⁵, Samake K Epse Doumbia⁶, Sow H Epse Coulibaly⁶, Konate A⁶, Diarra MT⁶

RÉSUMÉ

1. Service de médecine de l'hôpital de GAO, Mali
2. Service d'Hépatogastroentérologie du CHU du Point G Bamako, Mali
3. Service d'Hépatogastroentérologie de l'hôpital de Tombouctou, Mali
4. Service de médecine interne du CHU Gabriel Touré Bamako, Mali
5. Centre de santé de référence de Koutiala, Mali
6. Service d'hépatogastroentérologie du CHU Gabriel Touré Bamako, Mali.

Auteur correspondant

Dr Guindo Hamadou
Service de médecine, Hôpital de Gao
E-mail : hoguindo31@yahoo.fr
Tel : (00223) 76548099 /66548099

Mots clés : Efficacité et tolérance, TDF, VHB, hépatogastroentérologie, CHU Gabriel Touré.

Keywords: Efficacy and tolerance, TDF, HBV, Hépatogastroenterology, CHU Gabriel Touré.

Objectif. Le but de ce travail était d'étudier l'efficacité et la tolérance du TDF au cours du traitement de la mono-infection par le VHB entre 3 et 6 mois de suivi. **Méthode.** Il s'agissait d'une étude rétrospective et s'était déroulée dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU Gabriel Touré de Mars 2015 à Août 2015 et a porté sur les patients suivis de Janvier 2012 à Juillet 2015. **Résultats.** Au terme de l'étude 28 cas ont répondu aux critères d'inclusion sur 1527 patients vus pendant cette période soit une fréquence hospitalière de 1,83%. On avait une prédominance masculine soit 85,7%. Les sujets d'âge compris entre 21 et 50 ans étaient plus représentés soit 82,15%. La moyenne d'âge était de $40,96 \pm 13,39$ ans avec des extrêmes de 21 et 72 ans. Les personnels de santé ont occupé 14,4% de l'effectif. La positivité de l'Ag HBs a été le motif le plus fréquent de consultation soit 64,3%. Dans 71,43% des cas les malades avaient une CV supérieure à 4000UI/ml à l'initiation. La charge virale moyenne était de $1721532,8 \pm 1273,7$ UI/ml. Entre 3 et 6 mois de traitement 32,14% des malades avaient une charge virale indétectable. Aucun effet indésirable en particulier néphrologique n'a été retrouvé à M3 et M6 de traitement. **Conclusion.** L'infection par le VHB constitue un véritable problème de santé publique. Une stratégie de diagnostic et de prise en charge précoce de l'infection par le VHB s'avère nécessaire pour réduire son impact. Le TDF est recommandé pour son traitement, sa particularité est l'absence de résistance après sept ans de recul mais un risque de néphrotoxicité.

ABSTRACT

Objective. The goal of this work was to study the effectiveness and tolerance of TDF during the treatment of HBV mono-infection between 3 and 6 months of follow-up. **Methods.** This was a retrospective study and took place in the hepato-Gastroenterology department of the Gabriel Touré University Hospital from March 2015 to August 2015 and focused on patients followed from January 2012 to July 2015. **Results.** At the end of the study, 28 cases met the inclusion criteria out of 1527 patients seen during this period representing a hospital frequency of 1,83%. We had a male predominance or 85,7%. Subjects aged between 21 and 50 were more represented 82,15%. The average age was $40,96 \pm 13,39$ years with extremes of 21 and 72 years. Health personnel occupied 14,4% of the sample. HBs Ag positivity was the most frequent reason for consultation 64,3%. In 71,43% of cases the patients had a viral load greater than 4000UI/ml at initiation. The average viral load was $1721532,8 \pm 1273,7$ UI/ml. Between 3 and 6 months of treatment, 32,14% of patients had an undetectable viral load. No adverse effects, particularly nephrology, were found at M3 and M6 of treatment. **Conclusion.** HBV infection constitutes a real public health problem. An early diagnosis and management strategy for HBV infection is necessary to reduce its impact. TDF is recommended for its treatment, its particularity is the absence of resistance after seven years of follow-up but a risk of nephrotoxicity.

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite B (VHB) constitue un véritable problème de santé publique dans plusieurs régions du globe, par sa fréquence, ses complications et ses conséquences socio-économiques.

Environ 350 à 400 millions de personnes, soit 5% de la population mondiale sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) avec un million de décès par an. [1-3]. Au Mali, dans une étude ancienne, au moins un marqueur

POINTS SAILLANTS

Ce qui est connu du sujet

Le tenofovir (TDF) et l'Entecavir sont les principales molécules recommandées en cas de traitement au long cours du VHB en raison de leur barrière génétique de résistance élevées.

La question abordée dans cette étude

Efficacité et tolérance du TDF au cours du traitement de la mono-infection par le VHB entre 3 et 6 mois de suivi en 2015.

Ce que cette étude apporte de nouveau

Environ un tiers des patients avaient une charge virale indétectable entre 3 et 6 mois de traitement au TDF, sans aucun effet indésirable en particulier néphrologique retrouvé.

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

Renforcer la disponibilité du TDF pour le traitement de la mono-infection à VHB au Mali.

sérique du virus de l'hépatite B (VHB) était retrouvé chez 97,2% des sujets testés [2].

Une étude récente a rapporté la prévalence de l'Antigène HBs (Ag HBs) à 14,7% de la population générale [3,4]. La particularité du VHB est sa fréquente transmission infantile en particulier verticale d'une mère à son enfant et horizontale dans les deux premières années de la vie. L'Ag HBs présent chez 15,5% des femmes enceintes, a été retrouvé chez 43,2% des enfants nés de mères Antigène HBs positif alors qu'à ce stade, le passage à un portage chronique est très fréquent. [5,6]

L'implication du virus de l'hépatite B dans la genèse des hépatopathies chroniques est classique ; ainsi l'Ag HBs a été retrouvé chez 55 à 71% des patients cirrhotiques et chez 55 à 66,2% des patients atteints de carcinome hépatocellulaire [7, 8, 9].

Une stratégie de diagnostic et de prise en charge précoce de l'infection par le virus de l'hépatite B s'avère nécessaire pour réduire son impact.

Le traitement de l'hépatite B repose sur l'interféron et les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (NUC).

De tous les NUC, le TDF et l'entecavir sont recommandés en cas de traitement au long cours en raison de leur barrière génétique de résistance élevées [10].

La particularité du TDF est l'absence de résistance après sept ans de recul.

Le principal risque de cette molécule est sa néphrotoxicité. L'introduction du TDF dans le traitement de la mono-infection par le VHB est récente dans notre contexte à cause de sa non disponibilité. Il est ainsi de plus en plus utilisé dans cette indication. Il nous a paru utile d'évaluer son effet à moyen terme. Cette étude avait pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance du TDF au cours du traitement de la mono-infection par le VHB entre 3 et 6 mois de suivi.

PATIENTS ET METHODES

Patients

L'étude a été rétrospective ; déroulée dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU Gabriel Touré de

Mars 2015 à Août 2015 et a porté sur les patients suivis de Janvier 2012 à Juillet 2015. Elle a porté sur les patients atteints d'hépatite virale B ou de cirrhose post hépatique B.

Ont été inclus à l'étude les patients ayant : une hépatopathie virale B (cirrhose et hépatite), une charge virale à l'initiation et entre 3 et 6 mois de traitement ; un traitement par TDF institué, une fonction rénale normale à l'inclusion (créatininémie <130 µmol/l) et une protéinurie de 24h normale.

Méthodes

Nous avons consulté le registre de suivi des patients ayant une hépatopathie post-hépatique B. Les données recueillies ont été :

Paramètres cliniques

Interrogatoire et l'examen physique à la recherche des signes d'HTP et d'IHC

Paramètres para cliniques

Biologie

TP, bilirubinémie totale et conjuguée, électrophorèse des protides, Transaminases, hémogramme, Ag HBs, Ac anti HBc totaux, Ag HBe, Charge virale du VHB au début et entre 3 et 6 mois de traitement, créatininémie et protéinurie de 24h pour apprécier la tolérance du TDF.

Fibrotest et Actitest

Morphologie

Fibroskopie oesogastro duodénale et l'échographie abdominale.

Surveillance

Les malades ont été vus chaque mois pour une surveillance biologique avec dosage de la créatininémie, protéinurie de 24h et au moins une charge virale entre 3 et 6 mois après le début du traitement.

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête et analysées sur Epi-info 6.0. Nous avons utilisé le test chi2 pour comparer nos résultats qui étaient significatifs pour une probabilité $p < 0,05$.

RESULTATS

Au terme de l'étude 28 cas ont répondu aux critères d'inclusion sur 1527 patients vus pendant cette période soit une fréquence hospitalière de 1,83%. Les sujets d'âge compris entre 21 et 50 ans étaient plus représentés soit 82,15% (Tableau I).

Tableau I. Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
21-30	6	21,43
31-40	8	28,58
41-50	9	32,14
51-60	2	7,14
≥61	3	10,71
Total	28	100

La moyenne d'âge était de $40,96 \pm 13,39$ ans avec des extrêmes de 21 et 72 ans. Les personnels de santé ont occupé 14,4% de l'échantillon (Tableau II) suivi des enseignants et les femmes au foyer 10,7%. La positivité de l'Ag HBs a été le motif le plus fréquent de consultation 64,3% (Tableau III). Dans 71,43% des cas les malades

avaient une CV supérieure à 4000UI/ml à l'initiation (**Tableau IV**). La charge virale moyenne était de 1 721 532,8 ± 1 273,7 UI/ml. Entre 3 et 6 mois de traitement 32,14% des malades avaient une charge virale indétectable (**Tableau V**). Aucun effet indésirable en particulier néphrologique n'a été retrouvé à M3 et M6 de traitement (**Tableau VI**).

Tableau II. Répartition des patients selon l'occupation

Occupation	Effectif	Pourcentage (%)
Personnels de santé	4	14,28
Enseignants	3	10,7
Femmes au foyer	3	10,7
Commerçants	2	7,14
Comptables	2	7,14
Cultivateurs	2	7,14
Douaniers	2	7,14
Chauffeurs	2	7,14
Electriciens	2	7,14
Elèves	1	3,6
Entrepreneurs	1	3,6
Gendarmes	1	3,6
Géologues	1	3,6
Hôteliers	1	3,6
Logisticiens	1	3,6
Total	28	100

Tableau III. Répartition des patients selon le motif de consultation

Motif de consultation	Effectif	Pourcentage(%)
AgHBs +	18	64,3
Asthénie physique	3	10,7
Douleur abdominale	3	10,7
Hémorragie digestive	2	7,1
Ascite	1	3,6
Transaminases élevées	1	3,6
Total	28	100

Tableau IV. Répartition des patients selon la CV à l'initiation

CV à M0	Effectif	Pourcentage (%)
<2000 UI/ml	5	17,86
2000- 4000 UI/ml	3	10,71
>4000 UI/ml	20	71,43
Total	28	100

DISCUSSION

Durant notre période d'étude nous avons colligé 28 malades répondant aux critères d'inclusion sur 1527 patients vus pendant cette période, soit une fréquence hospitalière de 1,83%. Nous avons noté une prédominance masculine à 85,7%, comparable aux constatations faites par Dembele [11] et Maiga [12] qui ont trouvé respectivement 72,8% et 63,8%. La prévalence du VHB dans le sexe masculin a été rapportée par **Miglian et al.** avec 15, 5% de l'AgHBs chez le sexe masculin contre 13,7% chez le sexe féminin [13].

Au Mali, **Dao et al.** mentionnaient une prévalence de 27,8% chez le sexe masculin

Contre 21, 1% chez le sexe féminin [14]. La fréquence plus élevée du portage de l'AgHBs chez l'homme mérite d'être profondément étudiée.

Les sujets d'âge compris entre 21 et 50 ans étaient plus représentés.

La moyenne d'âge était de 40,96 ± 13,39 ans ; comparable à celles retrouvées par Maiga et al [17], Dicko [18] et Diarra [19] qui était respectivement de 43,25 ans ; 41,5ans et 42 ans au cours des hépatopathies chroniques.

Les personnels de santé ont occupé 14,4% de l'effectif, ceci pourrait s'expliquer par l'exposition de ces agents de santé aux liquides biologiques.

Dans 71,43% des cas les malades avaient une CV supérieure à 4000UI/ml à l'initiation. La charge virale moyenne était de 1 721 532,8 ± 1 273,7 UI/ml à l'initiation.

Entre 3 et 6 mois de traitement 32,14% des malades avaient une charge virale indétectable mais la CV moyenne a chuté de 1 721 532,8 ± 1 273,7 UI/ml à 16 162,23 ± 528,32UI/ml. Ce résultat confirme l'efficacité du TDF sur le VHB [16]. Dans notre étude aucun effet indésirable en particulier néphrologique n'a été retrouvé entre M3 et M6 de traitement, par contre dans une étude chez 4 (9%) patients, une augmentation de la créatinine sérique ≥ 0,5mg/dl ou une élévation modérée de la phosphorémie > 2 mg/dl au cours des 48 premières semaines de traitement [20].

CONCLUSION

L'infection par le VHB constitue un véritable problème de santé publique. Une stratégie de diagnostic et de prise en charge précoce de l'infection par le VHB s'avère nécessaire pour réduire son impact.

Le TDF est recommandé pour son traitement, sa particularité est l'absence de résistance après sept ans de recul mais un risque de néphrotoxicité

Conflit d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. WHO/CDS/CSR/LYO/2002
2. Sidibé S. Marqueurs sérologiques de l'hépatite B au Mali Thèse, Med, Bamako 1981; 30.SS
3. Bougoudogo F, Diarra S, Traoré S, Niangaly A Rapport sur la prévalence des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B au Mali 2001 ; p 1-35.
4. Rapport annuel du Centre National de Transfusion Sanguine du Mali. www.sante.gov.ml. 2009
5. Sidibé S, Sacko Y, Traoré I Prévalence des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes dans le district de Bamako, Mali Bull Soc Pathol Exot 2001 ; 94 (4) : 339-341.
6. Sidibé S, Sacko M, Sangho HA, Sacko BY, Doumbo O, Traoré I Epidémiologie de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B dans le district de Bamako. L'Eurobiologiste 2000 ; 34 (246) : 93-96
7. Dembelé M, Maiga I, Minta D, Konaté A, Diarra M, Sangaré D et al Etude de l'Ag HBs et des anticorps anti virus de l'hépatite C dans les services hospitaliers à Bamako. Mali Bull Soc Pathol Exot 2004, 97: 161-4.
8. Maiga M Y, Dembelé M, Diallo F, Traoré HA, Traoré AK, Guindo A Valeur diagnostique de l'endoscopie digestive haute au cours de la cirrhose. ActaEndoscopica 2002; 32: 211-8.

9. Diarra M, Konaté A, Dembelé M, Koné B, Wandji MJ, Maiga MY et al
Carcinome hépatocellulaire : aspects épidémiologiques et évolutifs *Med d'Afr Noire* 2006 ; 53 (1) : 23-28
10. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009; 137:1593-608
11. Dembelé R.
Profil épidémiologique et sérologique du virus de l'hépatite B dans le milieu urbain de Bamako
Thèse Med, Bamako 2011 ; 83
12. Maiga F
Contribution du laboratoire Rodolphe Mérieux dans le diagnostic biologique de l'infection par le virus de l'hépatite B
Thèse pharm, Bamako 2014 ; 4-21
13. Migliani R, RakotoAndrianarivelo M, Rousset D, Rabarijaona L. Seroprevalence of viral hepatitis B in the city of Mahajanga, Madagascar in 1999. *Méd Trop Rev Corps Santé Colon* 2000; 60(2):146-150.
14. Dao S, Bougoudogo F, Traoré S, Coulibaly K.
Portage de l'AgHBs au Mali: bilan de dix ans de dépistage à l'Institut national de recherche en santé publique (INRSP). *J Afr de cancerologie* 2009; 1 (2): 68-71.
15. Hess J, Gonvers J, Moradpour D
Quand et comment traiter les hépatites B et C ? *Rev Méd Suisse* 2005, 3, 1-5
16. Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40:1421–5.
17. Maiga M Y, Traoré HA, Dembelé M, Bocoum AL, Traoré AK, TRAORE A et al.
Infection du liquide d'ascite dans le service de médecine à l'hôpital national du Point G. *Med chir Dig* 1996 ; 25 :219-22.
18. Dicko MY. Evolution de la maladie cirrhotique
These, Med, Bamako 2008; 36.
19. Diarra AB.
Infection du liquide d'ascite chez le cirrhotique dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU GT Thèse, Med, Bamako 2009; 210.
20. SANOGO M, Oumar AA, ABDOUWAHIDOU NA et Al:
Approvisionnement et dispensation du Ténofovir dans le traitement contre l'hépatite B au Mali