

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2014

THESES 2014 TOU3 2031

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MONDEILH AUDE

**Évolutions de la prise en charge
de l'hépatite B en Afrique Subsaharienne.
Enjeux et perspectives.**

Le 26/06/2014

Directeur de thèse : Mme Sabine CHAPUY-REGAUD

JURY

Président : Mme Anne ROUSSIN
1er assesseur : M. Akouda PATASSI
2ème assesseur : M. Jean CROS
3ème assesseur : Mme Karine SAUNE
4ème assesseur : Mme Sabine CHAPUY-REGAUD
5ème assesseur : M. Tetouyaba BLATOME

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse Mme Sabine CHAPUY-REGAUD

Je tiens à remercier sincèrement Mme Sabine CHAPUY-REGAUD pour le temps qu'elle m'a consacré, l'intérêt qu'elle a porté pour mon travail et la qualité de ses conseils. Chacune de nos rencontres a été encourageante et a su me guider dans l'élaboration de cette thèse. Merci encore d'avoir contribué à rendre ce travail toujours plus intéressant et agréable.

Aux membres du jury

Sachez que je suis très honorée de la présence de chacun de vous. Je remercie Mme Anne ROUSSIN d'avoir accepté de présider le jury ainsi que M. Jean CROS, Mme Karine SAUNE d'avoir accepté de juger ce travail. Je remercie également M. Akouda PATASSI, M. Tetouyaba BLATOME de faire partie du jury, malgré la distance et les difficultés techniques pour communiquer. Un grand merci pour m'avoir accueillie au Togo et accordée votre confiance.

A l'association Pharmacie Humanitaire Internationale

Merci à l'association PHI 31, pour m'avoir donné l'opportunité d'aller au Togo une première fois, grâce à mon stage de 5ème année hospitalo-universitaire. Je remercie tout particulièrement M. Philippe CHARBONNIER pour avoir toujours fait partie de l'aventure. Mille mercis à Marie France, « la dame du Togo » pour m'avoir transmis son expérience et pour me conseiller encore aujourd'hui.

A tous les acteurs de santé que j'ai pu rencontrer au Togo

Je n'oublie pas d'exprimer ma reconnaissance à l'équipe de la pharmacie hospitalière du CHU Sylvanus Olympio à Lomé, pour l'immense expérience qu'elle m'a apporté. Je remercie également le Dr. Maméssilé ASSIH, directrice de la CAMEG au Togo, sans qui l'existence de ces stages ne seraient pas possibles.

Aux membres de l'équipe officinale de la pharmacie de La Marqueille

Je remercie M. et Mme Gourgue pour leur participation et pour m'avoir permis de travailler tout au long de l'élaboration de cette thèse. Je salue par la même occasion toute l'équipe de la pharmacie de la Marqueille.

A ma famille

Je tiens à remercier mes parents pour leur soutien sans faille et leur contribution à la relecture assidue de ce travail. Merci d'être toujours présents pour moi. Merci à mon frère et sa petite famille !

A mes amis

Merci à tous pour m'avoir soutenue, motivée, charriée, écoutée, inspirée durant l'écriture de ma thèse. Merci pour votre joie de vivre au quotidien. Merci à Nicolas pour avoir résolu mes problèmes informatiques réguliers. Merci au « Saint Lundi » pour sa belle cuisine et d'avoir accepté de clôturer la soutenance de thèse.

Merci à Patrice pour m'avoir montré la détermination et le courage d'avoir soutenu sa propre thèse au Togo. C'est sûrement lui qui m'a fait réaliser la chance d'écrire une thèse. Merci à Mouda, Essenam, Kodjo, Dagan, Aimée, Kabia et au regretté Komla pour avoir veillé sur moi et partagé mon quotidien au Togo.

et au moins un merci à tous ceux qui m'ont dit : « et ta thèse, ce n'est pas encore fini?! »

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	8
PARTIE A : POURQUOI L'HEPATITE B EST UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE MAJEUR EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE ?.....	9
1- L'hépatite B est une pathologie grave.....	9
a- Histoire naturelle.....	9
b- Agent causal.....	10
c- Physiopathologie.....	12
d- Diagnostic biologique.....	14
2- L'ampleur de l'hépatite B, quelques chiffres.....	15
a- Épidémiologie du HBV à l'échelle mondiale.....	15
b- Épidémiologie du HBV à l'échelle africaine.....	16
3- Facteurs de mauvais pronostic.....	17
a- HIV et relation entre les deux virus.....	17
a.1- Le HIV partage les mêmes zones endémiques que le HBV.....	17
a.1.1- Épidémiologie du HIV.....	17
a.1.2- Prévalence de la co-infection HIV-HBV.....	18
a.2- Le HIV est un facteur de mauvais pronostic.....	18
b- Âge.....	19
4- Importance des Modes de transmission.....	20
a- Similitudes des voies de transmission pour le HBV et le HIV.....	20
b- Particularité des modes de transmission en Afrique Subsaharienne.....	21
c- Co-infection : quel virus est acquis en premier ?.....	23
PARTIE B : QUELS SONT LES MOYENS DISPONIBLES POUR PREVENIR L'HEPATITE B EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE ?	25
1- Prévention de la transmission.....	25
a- Information.....	25
b- Transmission sexuelle.....	25
c- Sécurité des injections.....	26
d- Risque transfusionnel.....	27
2- Vaccination.....	27
a- Caractéristiques du vaccin.....	28
a.1- Composition et posologie.....	28
a.2- Différentes formulations.....	28
a.3- Chaîne du froid.....	28
b- Stratégies de vaccination.....	29
b.1- Vaccination systématique des nourrissons.....	29
b.2- Prévention de la transmission périnatale du HBV.....	30
b.3- Vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés.....	31

b.4- Immunisation passive contre l'hépatite B.....	32
c- Introduction du vaccin dans les pays d'Afrique Subsaharienne.....	32
d- Évaluation des effets de la vaccination anti-hépatite B.....	34
d.1- Impact de la vaccination de masse.....	34
d.2- Durée de l'Immunité.....	35
d.3- Sécurité du vaccin.....	36
PARTIE C : COMMENT TRAITER L'HEPATITE B EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE ?	37
1- Données générales sur le traitement de l'hépatite B chronique.....	37
a- Objectifs du traitement.....	37
b- Options thérapeutiques actuelles.....	37
b.1- Interférons.....	38
b.2- Analogues nucléos(t)idiques.....	38
c- Réponses au traitement.....	40
c.1- 1er objectif : réponse virologique.....	40
c.2- Réponse sérologique, biochimique et histologique.....	41
d- Avantages et inconvénients des options thérapeutiques.....	42
e- Échec virologique.....	42
e.1- Mutations sur le gène P.....	42
e.2- Pression de sélection des NAs.....	43
e.2.1- Incidence et prévalence des mutations selon la molécule utilisée.....	43
e.2.2- Résistance croisée.....	44
2- Recommandations officielles.....	46
a- Mono-infection et prévention des résistances.....	46
b- Co-infection HIV-HBV :.....	46
3- Réalités en Afrique Subsaharienne : la co-infection avec le HIV est elle le seul accès aux traitement de l'hépatite B chronique ?.....	47
a- Moyens disponibles pour la mono-infection par le HBV.....	47
b- Contexte des années 2000 : l'ère des ARV.....	48
c- Exemple du Togo : Modalité de dispensation des ARV.....	50
PARTIE D : ENJEUX DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS CO-INFECTES HIV- HBV EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE.....	52
1- Diagnostic et évaluation de l'hépatite B chronique en Afrique Subsaharienne	52
a- Outils de diagnostic disponibles en Afrique Subsaharienne.....	52
a.1- Limites du dépistage.....	52
a.2- Tests de diagnostic rapides.....	53
b- Quels patients doivent être traités ?.....	54
c- En pratique au Togo.....	55
c.1- Dépistage.....	55
c.2- Protocole ARV en vigueur.....	56
2- Peut on tirer un bénéfice du traitement HIV pour le HBV ?	58
a- Hépatotoxité.....	58
b- L'utilisation des NAs influence t-elle l'évolution naturelle du HBV ?.....	59
b.1- Mutations sur le gène S.....	59

b.2- Prévalence des ADAP-VEMs.....	61
c- Enjeux de santé publique.....	63
c.1- À l'échelle individuelle.....	63
c.2- À l'échelle mondiale.....	63
c.2.1- Concernant le dépistage.....	63
c.2.2- Concernant les programmes de vaccination.....	63
CONCLUSION.....	66
BIBLIOGRAPHIE.....	68

LISTE DES ABREVIATIONS

3TC : Lamivudine

Ac Anti-HBc : Anticorps anti-HBc

Ac Anti-HBe : Anticorps anti-HBe

Ac Anti-HBs : Anticorps anti-HBs

ADAP-VEM : Antiviral Drug-Associated Potential Vaccine Escape Mutant (mutants d'échappement au vaccin potentiellement associé au traitement antiviral)

ADF : Adéfovir

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ADN-RC : ADN Relâché Circulaire

ADNccc : ADN covalently closed circular

ADPIC : Accord généraux sur les aspects du Droit de Propriété Intellectuelle liés au Commerce

AgHBc : Antigène HBc

AgHBe : Antigène HBe

AgHBs : Antigène HBs

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

ALAT : Alanine transaminase

ARNpg : Acide RiboNucléique pré-génomique

ARV : Antirétroviraux

ASAT : Aspartate transaminase

CAMEG : Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels et Génériques

CDC : Center for Diseases Control and Prevention

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CNLS-IST : Conseil National de Lutte contre le SIDA et Infections Sexuellement Transmissibles

DTC : Diphtérie Tétanos Coqueluche

EIA : Enzyme ImmunoAssay

ETV : Entécavir

FTC : Emtricitabine

GAVI : Global Alliance for Vaccines and Immunisation

HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy (Thérapie Antirétrovirale Hautement Active)

HBV : Hepatitis B Virus

Hib : Haemophilus influenzae type B

HIV : Human Immunodeficiency Virus (Virus de l'immunodéficience Humaine)

IFN : Interféron

IFN-PEG : Interféron pegylé

Ig : Immunoglobulines

IST : Infection Sexuellement Transmissible

Ldt : Telbivudine

NA : Analogue nucléo(s)tidique

NNRTI : Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA : programme des Nations Unies sur le HIV/SIDA

PEP : Prophylaxie Post-Exposition

PEV : Programme Élargi de Vaccination

PTME : Protocole Transmission Mère Enfant

P-NLS-IST : Programme national de Lutte contre le SIDA et les IST

PV-HIV : Personne Vivant avec le HIV

SIGN : Safe Injection Global Network

TDF : Ténofovir

UNICEF : United Nations International Emergency Children's Fund

USD : United States Dollar

VEM : Vaccine Escape Mutant (mutant d'échappement au vaccin)

INTRODUCTION

L'hépatite B est une infection virale du foie dont l'évolution peut être grave, notamment lorsque chronique, elle mène à un carcinome hépatocellulaire. Le virus de l'hépatite B a été identifié en 1967 par le professeur Baruch Samuel Blumberg, et l'infection dont il est responsable a été largement décrite depuis. Malgré ces connaissances, ce virus tue encore près de 600 000 personnes par an dans le monde, avec notamment des taux élevés d'endémicité en Afrique Subsaharienne. Le virus de l'hépatite B est qualifié de « tueur négligé ». En effet l'infection fréquemment asymptomatique est découverte le plus souvent de manière fortuite et à un stade avancé de la maladie. De plus la lutte contre l'hépatite B ne semble pas être une priorité de santé publique en Afrique Subsaharienne.

Au cours de ma 5^{ème} année d'étude en Pharmacie, j'ai effectué un stage hospitalier au CHU Sylvanus Olympio à Lomé au Togo. J'ai pu constater des différences culturelles dans l'approche de la santé, or les recommandations de prise en charge globale de l'hépatite B sont les mêmes pour les pays développés que pour ceux en développement. En pratique, les principales problématiques auxquelles sont confrontés les pays en développement sont la disponibilité des produits et le coût des dépenses de santé élevées, par rapport au niveau de vie des patients.

Des moyens de prévention efficaces existent à plusieurs niveaux et le traitement de l'hépatite B ne cesse d'évoluer. De plus, depuis les années 2000, le domaine de la santé a connu une petite révolution avec les traitements contre le HIV devenus accessibles aux pays à ressources limitées. Désormais le traitement de la co-infection HIV-HBV en Afrique Subsaharienne est possible. Il y a encore peu de recul sur les conséquences de l'implantation massive des traitements anti-HIV sur l'évolution du virus de l'hépatite B. Enfin peu de stratégies nationales dédiées à la lutte contre l'hépatite B sont développées en Afrique Subsaharienne et les programmes mis en œuvre pour la prise en charge de l'infection par le HIV pourrait à terme avoir des répercussions sur la prise en charge de la mono infection par le HBV.

Qu'en est il aujourd'hui de la prise en charge de l'hépatite B en Afrique Subsaharienne, là où vivent la plupart des gens infectés par le HBV ?

La présente thèse s'articule autour de quatre parties. Pourquoi l'hépatite B est elle un problème de santé publique majeur en Afrique Subsaharienne. Quels sont les moyens de prévention qui y sont applicables. Quels sont les traitements disponibles ? Enfin nous présenterons les enjeux de la prise en charge des patients co-infectés HIV-HBV dans cette vaste région du monde.

PARTIE A : POURQUOI L'HEPATITE B EST UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE MAJEUR EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE ?

1- L'hépatite B est une pathologie grave

a- Histoire naturelle

L'hépatite B est une infection d'origine virale se traduisant par une inflammation du foie. Après contact avec le virus de l'hépatite B (HBV), la période d'incubation est habituellement de trois à quatre mois, mais peut aller de six semaines à six mois. L'infection initiale est le plus souvent asymptomatique. Dans 10 % des cas l'infection est symptomatique ; elle se présente rarement sous la forme d'une hépatite fulminante gravissime (0,1% à 1% des cas)¹. Après cette phase de primo-infection, l'infection évolue vers la guérison de l'hépatite dans 90 % des cas chez l'adulte avec acquisition d'une immunité protectrice. Dans 10 % des cas, elle évolue vers la chronicité. Les conséquences éventuelles d'un portage chronique sont une évolution vers la cirrhose du foie, terrain pour le développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). Ces complications sont à l'origine de la mortalité observée (Fig.1)².

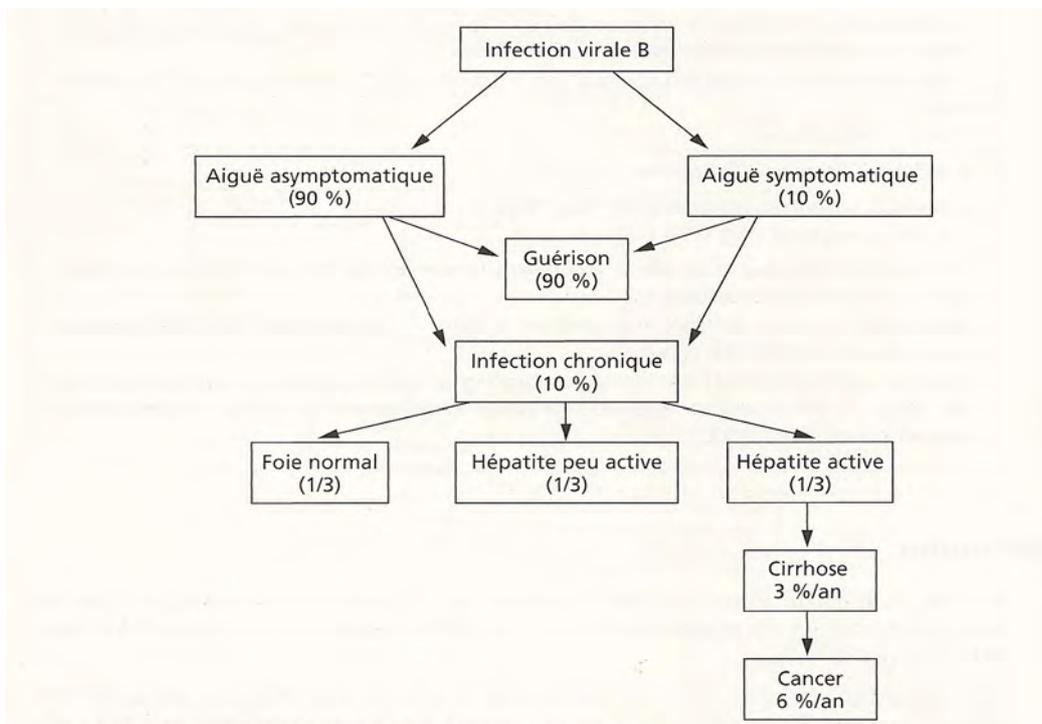


FIGURE n°1 : Possibilités évolutives de l'Hépatite B ²

En Afrique Subsaharienne, le CHC est la première cause de décès par cancer chez l'homme et la troisième cause chez la femme. L'incidence et le taux de mortalité pour le cancer du foie les plus élevés sont retrouvés en Afrique Centrale et en Afrique de l'Ouest. Deux tiers des CHC sont dus au virus de l'hépatite B³.

b- Agent causal

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN de la famille des *Hepadnaviridae*. Le virion infectant, appelé aussi « particule de Dane », comprend les éléments suivants (Fig. 2) :

- une enveloppe lipoprotéique qui porte l'antigène de surface (AgHBs)
- une nucléocapside qui porte l'antigène HBc (AgHBc). À l'intérieur de celle ci se trouve l'acide nucléique viral, ainsi que deux enzymes, une ADN polymérase ADN dépendante et une protéine kinase^{2 4}.

On trouve également dans le sérum des particules d'enveloppe vides. Elles sont en excès par rapport aux particules infectieuses, servant de leurres pour le système immunitaire⁵.

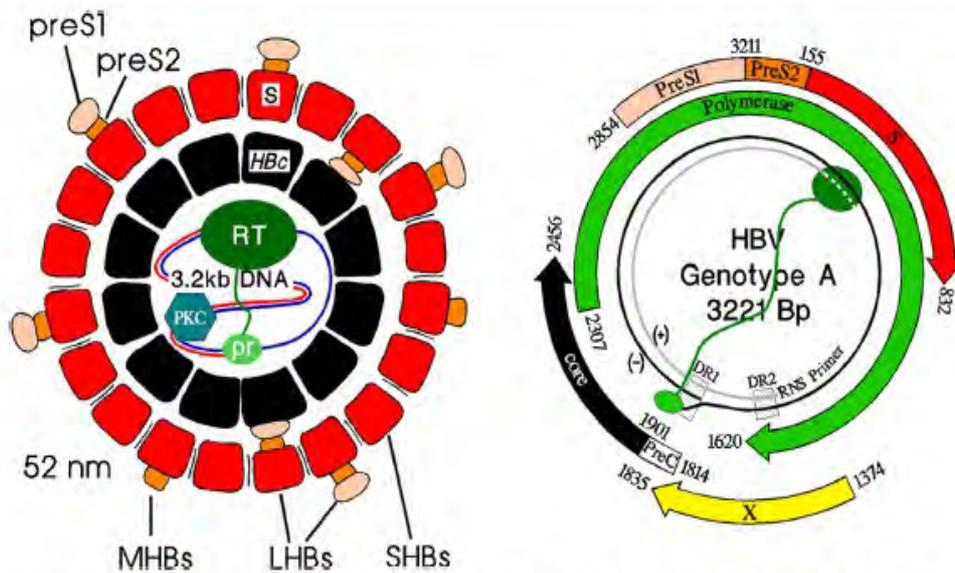


FIGURE n°2 : Éléments structuraux du HBV et carte du génome⁶

(S : Ag HBs ou Ag de surface du HBV ; HBc : Ag HBc ou protéine de capside ; RT : Reverse transcriptase ; PKC : protéine kinase C.)

Le génome du HBV se présente sous la forme d'une molécule d'ADN compacte, circulaire et partiellement double brin, avec quatre cadres de lecture ouverts dénommés P, S, C et X (Fig.2). Une des caractéristiques majeures du génome de l'hépatite B, est le chevauchement de ces gènes, en particulier le gène P et S. Chacun de ces gènes code des protéines nécessaires au cycle viral. Le gène P code la polymérase ; le gène X code des facteurs de transcriptions ; le gène S code des protéines de l'enveloppe virale L, M et S (la protéine S étant majoritaire) ; enfin le gène C qui code la protéine de capsidite ou « core » (appelé Ag HBc) et la protéine « précore »⁷. La protéine précore, par un processus de maturation donne naissance à une protéine soluble, l'AgHBe. Celle-ci est sécrétée.

Il existe des virus variants, portant des substitutions nucléotidiques dans la région préC du génome, empêchant la synthèse de l'AgHBe⁸. Le rôle de la protéine précore reste incertain dans l'évolution de la maladie hépatique, mais il a été établi qu'elle n'est pas indispensable au pouvoir infectieux du virus et à sa multiplication. Un consensus se dégage en faveur de son rôle dans la persistance virale⁹. Lorsque une personne est infectée par ces virus appelés « mutants préC », on parle alors d'hépatite chronique à Ag HBe négatif. Il a été observé une prédominance de ce type de mutants dans le bassin méditerranéen¹⁰.

La fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire d'un hépatocyte libère la nucléocapside dans le cytoplasme cellulaire (Fig.3). Celle-ci migre vers le noyau de la cellule hôte dans lequel le génome viral et la molécule d'ADN polymérase pénètrent. Une fois dans le noyau, l'ADN viral relâché circulaire (ADN-RC), subit une étape de réparation pour devenir un ADN circulaire clos super enroulé, appelé ADNccc (*covalently closed circular*). Ce dernier sert ensuite de matrice pour une transcription en ARN messagers pour la synthèse des protéines virales et en un ARN prégénomique (ARNpg). Après export dans le cytoplasme cellulaire, ce dernier est encapsidé avec une molécule d'ADN polymérase virale. La fonction transcriptase inverse de la polymérase permet de catalyser la synthèse du brin négatif de l'ADN à partir de l'ARN pg. Le brin d'ADN positif est ensuite synthétisé en utilisant le brin négatif comme matrice. L'ADN-RC nouvellement formé et la capsidite assemblée, les virions complets sont sécrétés dans la circulation. Par ailleurs la nucléocapsidite mature peut aussi être recyclée vers le noyau pour amplifier le pool d'ADNccc qui va servir de réservoir pour la réplication du HBV. L'ADNccc peut persister dans le noyau de la cellule infectée, en raison de sa longue demi-vie, et être à l'origine d'une réactivation de la réplication virale^{11 12}.

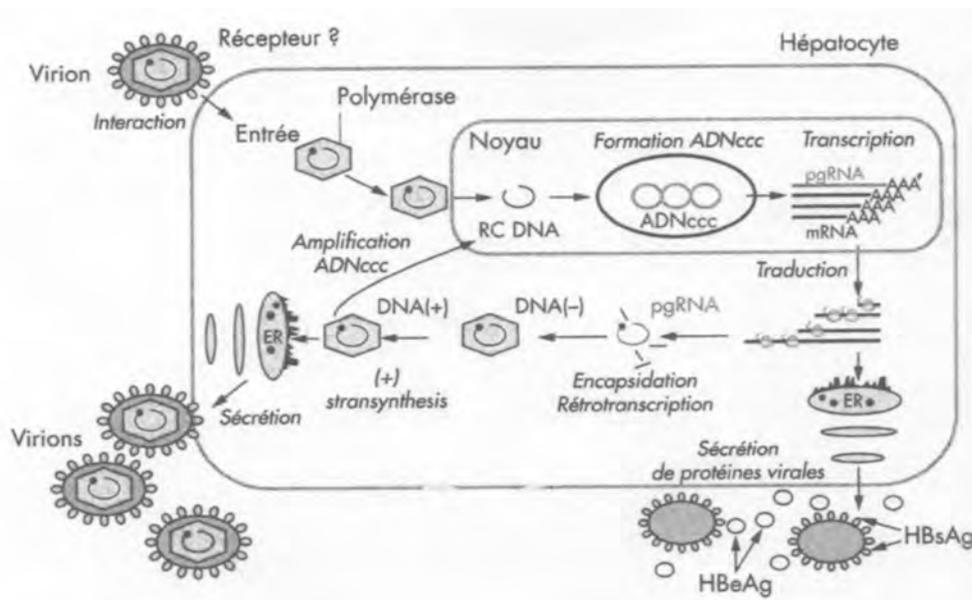


FIGURE n° 3: Les principales étapes du cycle de répliquions du HBV¹³

c- Physiopathologie

L'effet cytopathogène du HBV est faible et les lésions sont secondaires au rejet immunologique des hépatocytes infectés. Ces réactions immunologiques (à médiation cellulaire principalement) sont dirigées contre les hépatocytes qui expriment sur leur membrane les antigènes du HBV. Ainsi les différentes manifestations cliniques de l'hépatite B sont fonction de la réaction de l'hôte².

Hépatite B aiguë asymptomatique :

Si la réaction immune de l'hôte est faible mais adaptée, l'infection restera asymptomatique ; dans la majorité des cas, elle évoluera vers la guérison⁴.

Hépatite B aiguë symptomatique :

Lorsque la réaction immune de l'hôte est forte, l'infection est symptomatique. On observe une phase pré-ictérique de 3 à 7 jours présentant des signes non spécifiques à type de nausées, perte d'appétit, asthénie, parfois de fièvre, arthralgie, et urticaire. La phase ictérique caractérisée par une coloration jaune de la peau ou des yeux ainsi que des urines foncées, dure 2 à 3 semaines, puis s'ensuit la guérison ¹¹.

Hépatite fulminante (ou suraiguë) est une forme rare d'hépatite B (0,1 à 1% des cas) qui correspond à la destruction massive et rapide (réponse immune T cytotoxique) des hépatocytes infectés par le HBV, évoluant vers l'insuffisance hépatocellulaire². Elle est définie par un taux de prothrombine inférieur à 30 % et la survenue d'une encéphalopathie. En l'absence de transplantation hépatique, son évolution est mortelle en quelques jours voire en quelques heures⁴.

Infection chronique par le HBV :

La réaction immune de l'hôte est faible et inadéquate. Ainsi l'hépatite B chronique peut évoluer en plusieurs phases qui ne sont pas nécessairement successives¹⁴ :

- **phase d'immunotolérance** : elle est caractérisée par une forte réplication virale, une positivité de l'AgHBe, des aminotransférases normales ou à peine élevées, et l'absence d'activité histologique expliquée par une réponse immune faible. Cette phase peut durer des mois voire des années. Elle concerne surtout les patients infectés dans la petite enfance.
- **phase de rupture de tolérance** : elle est marquée par une réplication virale fluctuante, associée à des élévations des transaminases et des lésions histologiques avec apparition de zones de fibrose. Cette phase correspond à la mise en place d'une réponse immune et peut aboutir à une séroconversion HBe. Elle peut persister plusieurs années, et sa durée influence le développement de complications hépatiques. C'est l'hépatite active.
- **phase de portage inactif** : correspondant à une diminution importante ou un arrêt de la réplication virale avec une normalisation des transaminases et une disparition de l'activité nécro-inflammatoire hépatique. Cette phase peut aboutir soit à une guérison de l'hépatite (séroconversion HBs), soit à des épisodes de réactivation virale spontanée favorisée par un état d'immunosuppression.

La situation d'hépatite chronique active, se prolongeant sur des années d'évolution, expose à la survenue d'une cirrhose et la survie à 5 ans est fonction du degré de l'insuffisance hépatocellulaire. Il existe un risque de décompensation de la cirrhose se traduisant par l'apparition d'une ascite (50 % des cas), d'un ictère (10 % des cas) ou d'une rupture de varices oesophagiennes (10 % des cas). On observe l'évolution vers un carcinome hépatocellulaire avec une incidence de 6 % par an².

d- Diagnostic biologique

Hépatite aiguë :

La forte augmentation des **transaminases** (ALAT et ASAT) est souvent un premier point d'appel au diagnostic de l'hépatite. Elle est marquée, en général 5 fois supérieure à la normale et voire jusqu'à 20 fois supérieure à la normale⁴. L'**ADN du HBV** peut être détecté également dès les premières semaines après la contamination. L'**Ag HBs** est le premier marqueur sérologique à apparaître lors de l'incubation, environ 3 semaines avant le début des signes cliniques. Il disparaît 1 à 6 mois après pour laisser place aux **anticorps anti-HBs**, annonçant ainsi la guérison. Les **anticorps anti-HBc** apparaissent dès le début des symptômes (ils sont alors de type IgM) et permettent d'affirmer le caractère récent de l'infection. Ils persistent pendant la phase d'infection aiguë et après la guérison (ils sont alors de type IgG). L'**Ag HBe** apparaît peu avant l'ictère et traduit une réplication active. Il disparaît rapidement après le début des signes cliniques, avec apparition d'**anticorps anti-HBe**. Chez certains virus mutants, l'Ag HBe n'est pas détecté (mutants préC).

Après la guérison un taux protecteur d'anticorps anti-HBs persiste. Cependant, une très faible réplication du HBV peut persister dans le foie et être responsable d'une réactivation virale dans des conditions d'immunosuppression¹¹ (Fig.4).

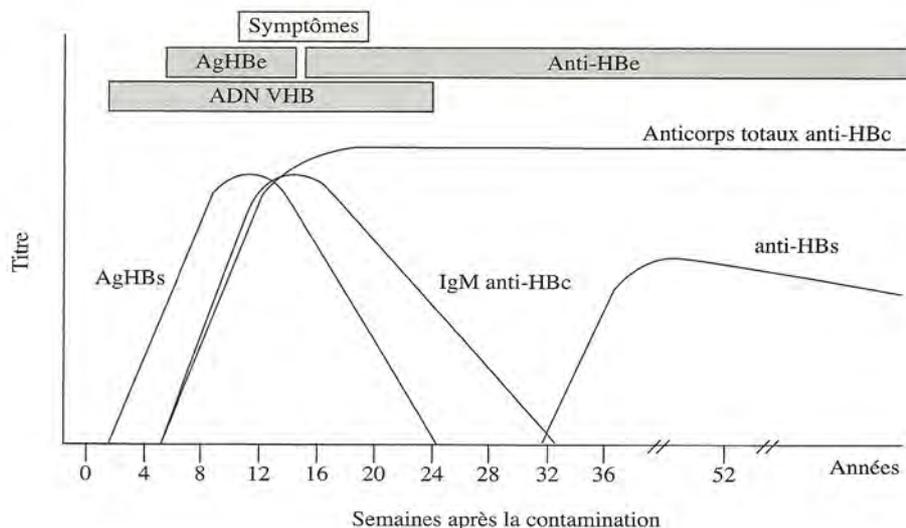


FIGURE n°4 : Evolution des marqueurs biologiques au cours d'une hépatite B aiguë¹¹

Hépatite chronique :

Elle est définie par la persistance de l'AgHBs pendant plus de 6 mois, associée à la présence des anticorps totaux anti-HBc. La réplication virale est élevée, et l'AgHBe est détecté (à l'exception des mutants préC) (Fig.5)¹¹. Ces deux derniers paramètres peuvent varier en fonction du stade de l'infection chronique comme nous l'avons vu au paragraphe 1-c.

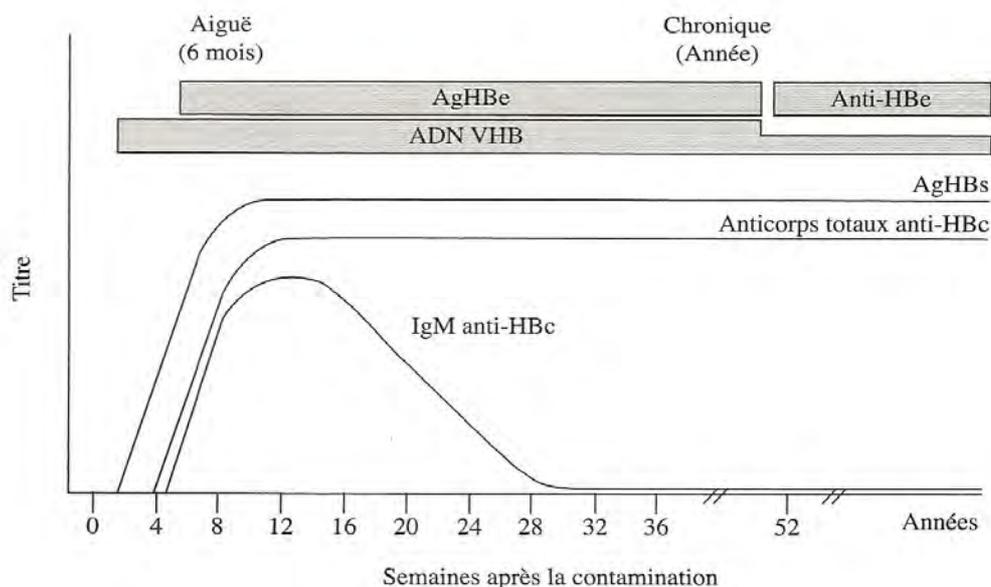


FIGURE n°5 : Evolution des marqueurs biologiques au cours d'une hépatite B chronique¹¹

2- L'ampleur de l'hépatite B, quelques chiffres

a- Épidémiologie du HBV à l'échelle mondiale

L'Afrique ainsi que l'Asie constituent les plus grands réservoirs d'hépatite B chronique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 2 milliards de personnes sont contaminées par le virus de l'hépatite B dans le monde, et plus de 240 millions porteurs chroniques du virus dont au moins 50 millions vivent en Afrique Subsaharienne. Chaque année environ 500 000 à 700 000 personnes meurent des conséquences de l'hépatite B¹.

D'après le CDC (Center of Disease Control, Atlanta USA), la prévalence mondiale du HBV varie de 0,1 à 20% selon les pays. Environ 45% de la population mondiale vit dans des régions où l'hépatite B est fortement endémique avec plus de 8% de la population porteuse de l'Ag HBs, 43% dans des régions d'endémie intermédiaire avec 2 à 7 % de porteurs de l'AgHBs et enfin 12 % de la population vit dans des zones d'endémie faible avec seulement 0,6% de positivité à l'Ag HBs¹⁶ (Fig.6).

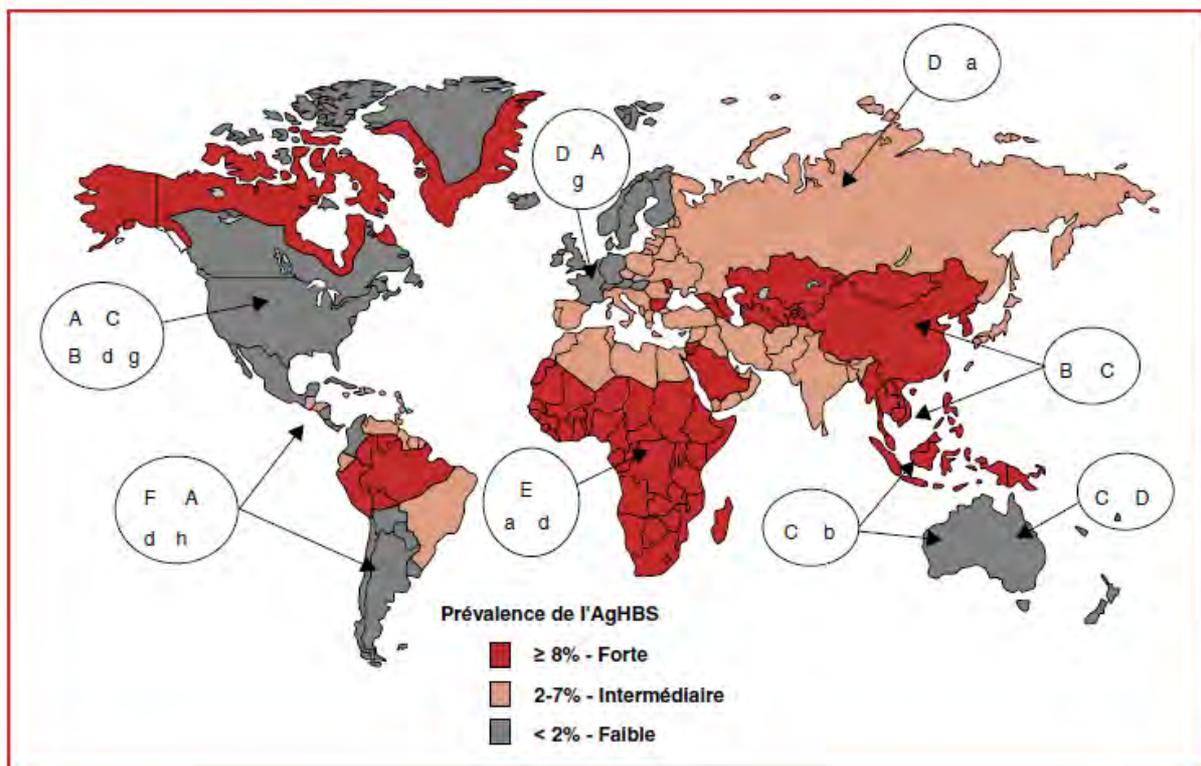


FIGURE n°6 : Répartition géographique de l'endémicité du HBV et des différents génotypes¹⁵

Il a été décrit dix génotypes (A à J) dans la littérature. Les séquences nucléotidiques diffèrent l'une de l'autre d'au moins 8 %. Au sein d'un génotype, un même sous-type regroupe les variants dont les séquences divergent de 4 à 8 %. Cette diversité génétique témoigne de l'évolution naturelle du virus dans le temps¹⁷. Ainsi on observe une distribution géographique inégale des différents génotypes (Fig.6). Les génotypes A et D sont ubiquitaires. On peut noter que les sous-types A1, A3, A4 et A5 sont endémiques en Afrique tandis que le sous-type A2 est endémique en Europe. Le génotype E est endémique en Afrique Centrale et en Afrique de l'Ouest^{18 19}. On retrouve la prédominance des génotypes B et C en Asie et F et H en Amérique du sud¹⁵. Enfin, il a été décrit un génotype I suite à l'isolement d'une souche du virus au Vietnam et Laos, et un génotype J pour une souche du virus isolée chez un patient japonais²⁰.

b- Épidémiologie du HBV à l'échelle africaine

En Afrique Subsaharienne, la prévalence du HBV varie entre 8 et 20% selon les pays (Fig.7). Tandis que 70 à 95 % de la population a déjà été exposée à l'infection (révélée par des marqueurs d'exposition antérieurs au HBV, Ac Anti-HBc ± Ac Anti HBs)^{1 21}.

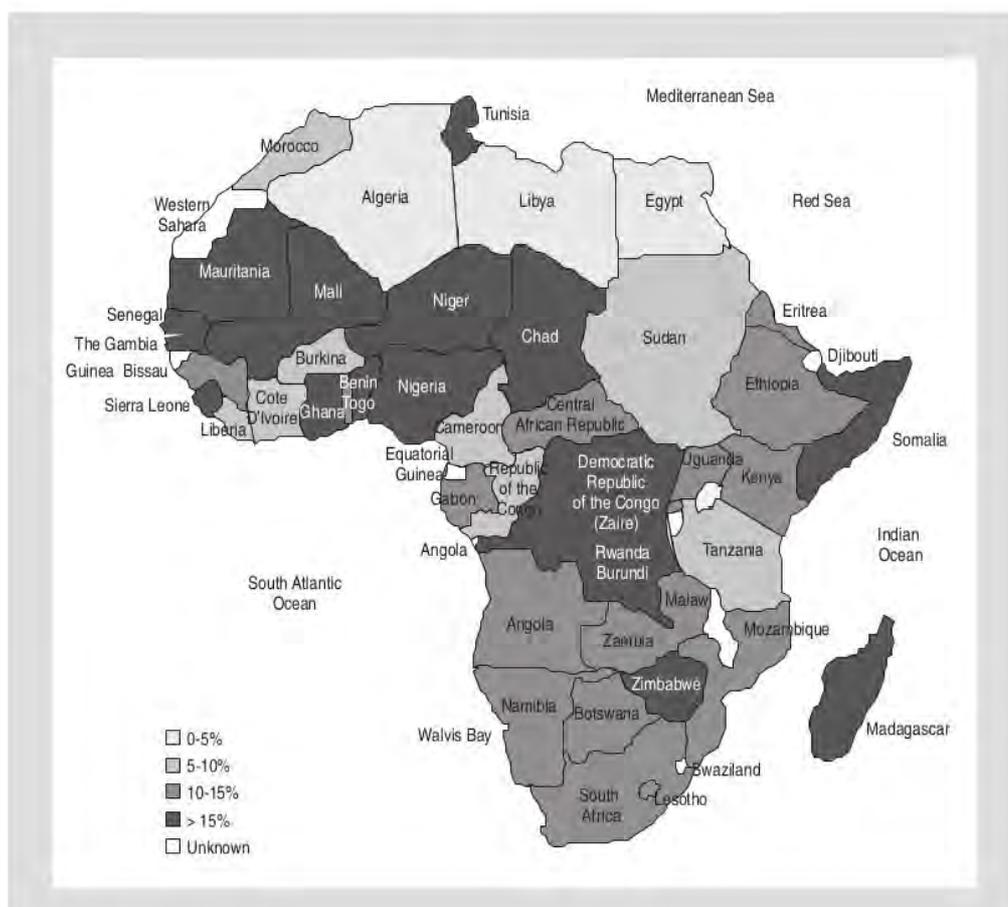


FIGURE n°7 : Prévalence du HBV en Afrique²²

3- Facteurs de mauvais pronostic

a- HIV et relation entre les deux virus

a.1- Le HIV partage les mêmes zones endémiques que le HBV

a.1.1- Épidémiologie du HIV

D'après l'OMS, il est estimé que sur les 35,3 millions de personnes vivant avec le HIV (PV-HIV) dans le monde, 25 millions résident en Afrique Subsaharienne (69%). La prévalence du HIV chez l'adulte de 15 à 49 ans en Afrique varie selon les pays, elle est estimée entre 5 et 25% tandis qu'elle est évaluée respectivement à 0,3 et 0,6% en Europe et en Amérique du Nord. Les plus hauts taux de prévalence du HIV ont été enregistrés en Afrique du Sud, au Botswana, au Swaziland, au Lesotho et au Zimbabwe²³.

a.1.2- Prévalence de la co-infection HIV-HBV

Si on superpose les cartes de prévalence du virus de l'hépatite B et celle du HIV, on s'aperçoit que les fortes zones d'endémicité sont communes. D'après l'OMS, 2 à 4 millions de personnes sont co-infectées par le HIV et le HBV dans le monde. La prévalence de la co-infection peut varier de 5 à 20 % selon les différentes études impliquant des patients infectés par le HIV. Globalement on estime que 10 % des personnes infectées par le HIV sont aussi porteurs chroniques du HBV^{24 25 26}.

En Afrique Subsaharienne, la prévalence de la co-infection HIV-HBV a été diversement estimée selon les pays (Tableau 1).

Pays	Auteur et année	Prévalence (%)
Afrique du Sud	Lukwareni et al. 2009	40,6
	Firnhaber et al. 2009	12,4
Côte d'Ivoire	Rouet et al, 2004	9,0
Nigeria	Forbi et al. 2007	20,9
	Otegbay et al 2008	11,9
Uganda	Ocama et al 2008	15,0
Tanzanie	Nagu et al. 2008	17,3

TABLEAU n°1 : Prévalence de la co-infection HBV-HIV.

Source : 14ème Journée Nationales de l'Infectiologie ; 2013 ; Clermont Ferrand ; Co-infections HIV et Hépatites.

a.2- Le HIV est un facteur de mauvais pronostic

Il semblerait que le HBV n'ait pas d'influence sur l'histoire naturelle du HIV^{27 28}. En revanche, l'infection par le HIV modifie le cours de l'infection par le HBV.

En l'absence de traitement, les personnes co-infectées ont une charge virale HBV plus élevée et un temps de virémie plus long²⁹. Une étude menée en Zambie a montré une prévalence quasi similaire de l'exposition au HBV dans une population séropositive ou séronégative pour le HIV ; en revanche le taux de positivité de l'AgHBe était significativement plus élevé chez les patients infectés par le HIV (25 % contre 8,5 % chez les patients séronégatif pour le HIV), suggérant ainsi un plus fort taux d'infections actives³⁰. La fréquence d'une séroconversion AgHBe diminue chez un patient co-infecté HIV-HBV^{31 32}.

Chez les personnes co-infectées HIV-HBV, le taux de séroconversion HBs est diminué³³. Ainsi un patient co-infecté HIV-HBV a un risque plus élevé de passer à une phase de chronicité (23 % des personnes co-infectées HIV-HBV développeront une hépatite B chronique contre 4 % des personnes infectées par le HBV sans le HIV)³⁴.

Le risque de développer une cirrhose est plus rapide. La morbidité liée aux altérations hépatiques est plus importante que pour une personne mono-infectée avec l'un ou l'autre virus^{35 31}. Une étude a observé que les personnes co-infectées HIV-HBV étaient 19 fois plus susceptibles qu'une personne mono-infectée par le HBV, et 8 fois plus susceptibles qu'une personne mono-infectée pour le HIV, de mourir d'une maladie du foie³⁶.

Enfin, chez un patient nouvellement infecté par le HIV, l'immunodépression induite par ce virus peut induire une réactivation du HBV chez un patient porteur chronique silencieux³⁷.

b- Âge

Plusieurs études ont montrées que l'âge au moment de l'infection du HBV, va déterminer l'issue de la maladie. Comme le montre la figure n°8, plus la personne est jeune au moment de l'infection, plus la probabilité de devenir porteur chronique du HBV est élevée. On estime que 90% des nourrissons infectés au cours de la première année de vie et 30 à 50 % des enfants infectés entre un et quatre ans subiront une infection chronique, contre 10 % à l'âge adulte³⁸.

Les infections chroniques acquises pendant l'enfance, ont une période d'immunotolérance plus longue, pouvant durer plusieurs décennies, que pour celles acquises à l'âge adulte. Le taux de séroconversion HBe spontané reste également rare chez les enfants^{15 39}. De plus, moins de 10% des enfants infectés de moins de cinq ans sont symptomatiques au début de l'infection (Fig.8). Même si la maladie est silencieuse pendant plusieurs décennies, 25 % des porteurs chroniques du HBV infectés pendant l'enfance meurent d'un cancer du foie ou d'une cirrhose, contre 15 % des sujets infectés à l'âge adulte¹⁶.

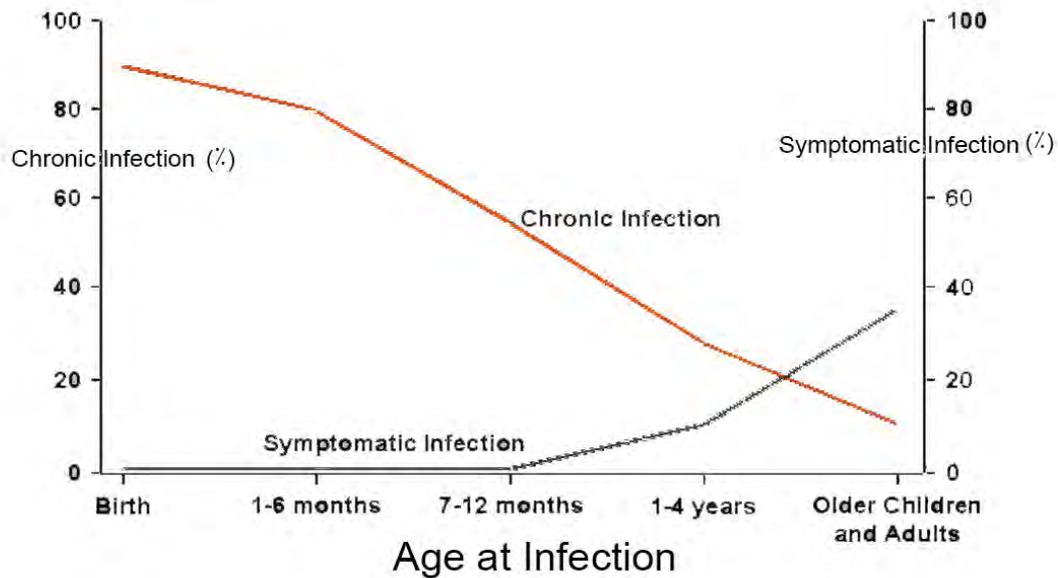


FIGURE n°8 : Issue de l'infection par le HBV en fonction de l'âge au moment de l'infection.

Source: Center for Disease Control and Prevention

4- Importance des Modes de transmission

a- Similitudes des voies de transmission pour le HBV et le HIV

L'hépatite B se transmet par contact direct avec le sang, par contact avec du sperme ou des sécrétions vaginales d'une personne infectée. Les modes de transmission sont identiques à ceux du HIV, mais le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus infectieux. À la différence du HIV, le virus de l'hépatite B peut survivre dans l'environnement pendant au moins sept jours¹.

Les modes de transmission courants sont :

- Rapports sexuels non protégés
- Pratiques d'injections à risque (actes invasifs avec du matériel non stérilisé)
- Voie périnatale (de la mère à l'enfant pendant l'accouchement)
- Infections lors de la petite enfance (contact étroit avec un proche infecté)
- Pratique de transfusion sanguine à risque
- Allaitement maternel pour le HIV

b- Particularité des modes de transmission en Afrique Subsaharienne

Dans de nombreux pays développés et de faible endémie du virus (par exemple, en Europe occidentale et en Amérique du Nord), les schémas de transmission de l'hépatite B sont différents de ceux que l'on observe dans les pays en développement. La majorité des infections recensées sont contractées au stade de jeune adulte, à travers l'activité sexuelle non protégée ou la consommation de drogues injectables¹. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 1-a, si l'infection est contractée au stade adulte, le virus sera éliminé naturellement dans 90 % des cas.

Dans les pays en développement et plus précisément en Afrique Subsaharienne, le virus de l'hépatite B est majoritairement transmis lors de la petite enfance avant l'âge de 5 ans. La transmission par contact étroit avec un proche infecté, ou bien de la mère à l'enfant lors de l'accouchement sont les modes de contamination les plus courants¹. Les infections sont donc contractées à l'âge où le risque de faire une infection chronique est le plus élevé. Les pays en développement sont donc en général des pays de fortes endémie^{22 40}.

La transmission du HBV d'un enfant à un autre, est le cas le plus fréquent. Elle se produit habituellement à domicile, mais aussi dans les crèches et à l'école. Elle résulte le plus souvent du contact de lésions cutanées ou de muqueuses avec du sang ou des sécrétions de plaies. Le virus peut également être transmis par contact avec la salive à la suite de morsures ou autres effractions cutanées. En outre, le virus peut être transmis par des objets, car il peut survivre au moins sept jours hors de l'organisme (ex:brosse à dent partagée...) ^{5 22}.

La transmission périnatale, se produit habituellement au moment de la naissance, la transmission *in utero* étant relativement rare et représentant moins de 2 % des infections materno-foetales⁵. Elle dépend aussi de la présence de l'AgHBe dans le sang de la mère infectée par le HBV. Le risque d'infection chronique pour l'enfant est de l'ordre de 70 à 90 % lorsque la mère porte l'AgHBe et de 5 à 20 % dans le cas contraire⁴¹. La co-infection avec le HIV semble avoir un impact important sur la transmission verticale car les femmes enceintes co-infectées avec le HIV ont tendance à être AgHBe positive²².

La contamination par voie sexuelle du HBV ne représente pas un fort pourcentage non pas parce qu'elle n'est pas effective mais parce qu'une forte proportion de la population a déjà été

en contact avec le virus avant l'âge de la maturité sexuelle. L'adolescent ou l'adulte est déjà protégé ou bien porteur chronique de l'hépatite B^{21 25 40}. La forte prévalence des Ac anti-HBc, estimée entre 70 et 95% sur le continent africain atteste cet argument¹.

Les actes médicaux non sécurisés.

L'injection est l'un des gestes thérapeutiques les plus courants. Il s'agit d'administration de médicaments pour l'immense majorité d'entre elles, environ 95 % ; la vaccination représente aux alentours de 3 % des injections^{42 43}.

Pratiquée dans de bonnes conditions, l'injection n'est pas nocive. En revanche, la réutilisation des aiguilles et des seringues sans stérilisation préalable fait courir un risque d'infection à des millions de personnes. En 2006, l'OMS estimait que la proportion d'aiguilles et de seringues réutilisées sans être stérilisées pouvait atteindre 40 % au niveau mondial et jusqu'à 70 % dans certains pays⁴². Le coût du matériel peut être identifié comme une des causes de ces pratiques⁴⁰. En 1999, en Afrique Subsaharienne, il a été estimé que 60 à 96 % des consultations ambulatoires, par un agent de soins de santé primaire, implique l'administration d'une injection alors que, dans 70 % des cas, elles n'étaient pas nécessaires et que le médicament aurait pu être prescrit par voie orale (Tableau 2)⁴⁴. Depuis, le recours aux injections dépasse encore largement les besoins réels^{42 45}. On note également dans certains pays des croyances profondément ancrées sur l'efficacité supposée supérieure des injections ont cours aussi bien parmi le grand public que parmi les agents de santé⁴⁶.

Region	Country ^a (references)	Year	No. of injections per person per year	% of outpatient visits resulting in injection	Ratio of curative to immunization injections	% of injections that were unnecessary
Sub-Saharan Africa	Uganda (29)	1993	0.9 ^b	60-68	5.6:1 (85) ^f	-
	AFR G (23)	1998	2	-	20:1 (95)	-
	AFR B (23)	1989	-	74	-	-
	Cameroon (75)	1980	1.3	-	-	-
	AFR I (23)	1993	-	96	-	-
	United Republic of Tanzania (24, 79)	1996, 1998	1.2	25	-	70, 70
	AFR A (23)	1997	3	-	-	-

TABLEAU n°2 : L'utilisation des injections dans les pays en développement⁴⁴

On peut noter l'ancienneté des références, mais ces données nous renseignent sur les modes de contamination d'un nombre conséquent d'infections déclarées chroniques aujourd'hui.

D'autres pratiques dangereuses, notamment au niveau de la collecte et de l'élimination du matériel injectable usagé, exposent le personnel de santé et la communauté à des risques de piqûres. Dans certains pays, les carences concernant l'étape de l'élimination aboutissent parfois à des cas de revente de matériel usagé sur le marché noir⁴².

Le risque professionnel d'infection par le HBV pour le personnel de santé est élevé et tous les pays de la région lui recommandent la vaccination. Cependant cette procédure n'est pas obligatoire, et la plupart des centres de santé ne peuvent prendre cette dépense en charge, ainsi beaucoup d'acteurs de santé restent non protégés. D'après l'OMS, parmi les acteurs de santé, 39 % des hépatites virales seraient attribuées à un accident de travail. Le virus peut alors être transmis facilement à un autre acteur de santé ou bien même aux patients⁴⁷.

Enfin nous pouvons évoquer dans ce paragraphe, le risque de transmission du virus par les scarifications traditionnelles²².

Le risque transfusionnel, reste non négligeable. Même si dans la plupart des pays de la région le sang est testé pour l'AgHBs, les méthodes varient largement⁴⁰. Une étude effectuée au Ghana, sur des donneurs de sang, montre la différence de sensibilité entre trois types de dépistage utilisés. Les méthodes les moins coûteuses restent également les moins sensibles (entre 29 et 46 % des patients virémiques furent non détectés selon la méthode utilisée). Le test de dépistage immuno-enzymatique (EIA) devrait être prioritaire avec 97 % d'identification de patients infectieux⁴⁸.

c- Co-infection : quel virus est acquis en premier ?

La plupart des recherches sur la co-infection HIV-HBV ont été menées dans des pays de faible endémicité pour le HBV, où plusieurs études montrent une forte augmentation de la prévalence du HBV chez les personnes infectées par le HIV. Cette conclusion ne s'applique pas aux pays de fortes endémie^{22 40}.

En Côte d'Ivoire, une étude a été menée afin d'estimer la prévalence du HBV, sur 1002 sérums provenant uniquement de femmes enceintes dont la moitié étaient HIV positives. La présence de l'AgHBs a été positive dans des proportions quasi similaires chez les femmes HIV positives (9%) et les femmes HIV négatives (8%)⁴⁹. Une autre étude se déroulant au Mali, a comparé la présence de l'AgHBs chez 100 patients HIV positifs et 100 patients HIV négatifs. Au terme de cette étude il n'a pas été constaté de différences significatives de la fréquence de l'AgHBs dans ces deux populations puisque celle-ci s'élevait à 21 % chez les

patients HIV positifs et à 23 % chez les patients HIV négatifs²⁵. Les études qui ont inclus un nombre assez important de personnes, montrent une légère augmentation de la prévalence de l'AgHBs chez les personnes infectées par le HIV, mais dans une proportion non aussi dramatique que dans des pays de faible endémie (une augmentation de moins du double contre une augmentation de plus de sept fois aux États-Unis)⁴⁰. Ainsi il n'y a pas d'augmentation massive de la prévalence de l'AgHBs chez les personnes infectées par le HIV, en Afrique Subsaharienne.

Les données sur la co-infection provenant des pays de faible endémie du HBV sont informatives mais elles représentent une infection de l'hépatite B à l'âge adulte³¹. En effet, les deux virus partagent les mêmes voies de transmission et l'exposition à ces deux virus se produit plus ou moins en même temps, ou dans les mêmes circonstances^{40 50}. Les modes de contamination les plus courants sont les mêmes pour les deux virus et concernent des comportements à risque bien définis (rapport sexuel non protégé, toxicomanie).

Or dans les pays à forte endémie, malgré les voies de transmission communes aux deux virus, les modes de contamination les plus courants diffèrent pour chacun des deux virus. En Afrique Subsaharienne, le HIV est principalement transmis par voie sexuelle²³. L'exposition au HIV commence principalement à l'âge de la maturité sexuelle. Il s'avère que le HBV est principalement transmis dans l'enfance et serait donc présent depuis plusieurs années avant l'infection du HIV^{31 50 21}. Cependant, le nombre de bébés nés d'une mère séropositive pour le HIV, sans traitement antirétroviral préventif et qui acquiert verticalement le HIV avant même d'être exposée au HBV, est à prendre en compte⁴⁰.

* * *

L'hépatite B est une infection très transmissible et le mode de contamination par le HBV n'est pas retrouvé dans 30 % des cas d'infection. Il existe plusieurs moyens de prévention de l'hépatite B et pourtant sa répartition reste très hétérogène selon les zones géographiques. On observe aussi des différences dans les modes de transmission entre les régions de forte et faible endémie du virus. En connaissant les contextes généraux des modes de contamination selon les régions, on peut alors savoir quels sont les moyens les plus judicieux pour prévenir l'hépatite B.

PARTIE B : QUELS SONT LES MOYENS DISPONIBLES POUR PREVENIR L'HEPATITE B EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE ?

La prévention de l'hépatite B s'articule autour de deux axes, la réduction des risques de transmission et la vaccination. Les mesures de réduction des risques sont efficaces pour lutter conjointement contre d'autres maladies transmissibles dont le HIV et le virus de l'hépatite C.

1- Prévention de la transmission

a- Information

La sensibilisation à tous les types d'hépatite virale aide à réduire leur transmission à l'échelle des communautés. Depuis 2011, l'Alliance Mondiale contre l'hépatite, l'OMS et ses partenaires, organisent le 28 juillet de chaque année la Journée mondiale de l'hépatite, afin de sensibiliser l'opinion et mieux faire comprendre la maladie auprès du grand public. En 2013, le thème général était le suivant: «C'est ça l'hépatite. Comprenez-la. Combattez-la». Cette date a été retenue pour rendre hommage à l'anniversaire du professeur Baruch Samuel Blumberg, Prix Nobel et découvreur du virus de l'hépatite B⁵¹.

b- Transmission sexuelle

L'usage du préservatif prévient la transmission sexuelle du HBV. Comme pour les autres infections sexuellement transmissibles (IST), son utilisation est recommandée si le statut du partenaire n'est pas connu. La large diffusion des campagnes de lutte contre le HIV, concernant la transmission sexuelle du virus, sont tout aussi bénéfiques pour les autres IST dont fait partie le HBV. Les messages sont axés sur l'abstinence, la fidélité, et l'utilisation des préservatifs⁵². Ici quelques exemples d'affiches que l'on peut rencontrer au bord des routes au Togo :



c- Sécurité des injections

Les bonnes pratiques de lutte contre les infections pour les injections intradermiques, sous-cutanées et intramusculaires recommandent **l'utilisation de matériel neuf à usage unique**, pour chaque injection et pour la reconstitution de chaque unité médicamenteuse. La déclaration conjointe OMS-UNICEF-FNUAP, a encouragé l'utilisation exclusive de **seringues autobloquantes** dans les services de vaccination⁵³. Cependant en Afrique Subsaharienne, face au coût et aux difficultés d'approvisionnement des produits de santé, les usages basés sur l'économie et la réutilisation notamment du matériel d'injection, ne sont pas complètement exclus. Les pratiques de stérilisation ne sont pas courantes, et les services de stérilisation ne sont pas toujours présents au sein des établissements de santé. En 2012, sur douze pays d'Afrique Subsaharienne participant à une enquête globale sur les hépatites, on observait respectivement que 66,7 % et 58,3 % des autorités de santé locales recommandaient l'utilisation des seringues à usage unique, et l'utilisation des seringues autobloquantes⁵⁴.

En réponse à cette problématique, l'OMS, depuis 1999, accueille et coordonne un réseau nommé SIGN (the Secretariat of the Safe Injection Global Network). Ce réseau est constitué de partenaires publics et privés, et travaille sur la question de la sécurité des injections⁴⁶.

La stratégie d'action se situe à trois niveaux⁴² :

- Agir sur les comportements du personnel de santé et des patients :

Tout d'abord, le risque nosocomial (transmission patient-patient ou patient-professionnel de santé) est combattu à travers la mise en place de **mesures d'hygiènes** dans tous les lieux de soin, à savoir l'hygiène des mains, le port de gants, et le nettoyage de la peau ou son asepsie avant toute injection⁴⁷.

La **sensibilisation** croissante aux problèmes des hépatites virales, et la connaissance du fléau du HIV par le personnel de santé et les patients, pousse les consommateurs à demander un matériel d'injection sûr et à usage unique.

Enfin, pour éviter l'abus des injections à des fins curatives, l'OMS demande aux pays de promouvoir l'usage rationnel des injections à des fins thérapeutiques dans leur **politique pharmaceutique nationale**. Par exemple, les médicaments injectables inutiles qui figurent sur la liste nationale des médicaments essentiels, seront supprimés.

- Le coût et la disponibilité du matériel et des fournitures :

Le matériel d'injection stérile à usage unique est disponible à bas prix. Le prix de détail international de l'ensemble seringue et aiguille à usage unique se situe entre US\$ 0,3 (seringue hypodermique stérile 2 ml) et US\$ 0,6 (seringue autobloquante 0,5 ml). Cependant il a été reconnu dans les services de vaccination, un défaut de financement pour un approvisionnement suffisant en matériel d'injection. En 2004, l'OMS a mis au point les "Principes directeurs applicables à la sécurité du matériel d'injection" en réaffirmant la nécessité d'assurer **la fourniture groupée** des médicaments injectables, des diluants appropriés, des seringues non réutilisables et des conteneurs de sécurité, en quantité suffisante dans chaque établissement de soins.

- Éliminer correctement les déchets :

La collecte sur place des déchets piquants et tranchants dans **des réceptacles de sécurité** ainsi que leur élimination sûre et écologique (incinérateurs) contribuent à protéger les agents de santé et le public contre les accidents dus à des piqûres. La sensibilisation et la formation du personnel à la gestion des déchets piquants et tranchants sont indispensables⁴³.

d- Risque transfusionnel

Le risque transfusionnel est prévenu depuis plusieurs années par la **recherche systématique de l'Ag HBs**. Par exemple au Sénégal, de 2005 à 2009, 97 193 donneurs bénévoles ont été testés pour l'AgHBs (avec 12 434 positifs soit 12,79%) au centre national de transfusion sanguine. Les difficultés observées ont été tout d'abord de l'ordre des ressources humaines. En effet, en dehors du centre national de transfusion sanguine et de l'hôpital principal de Dakar, les donneurs de sang ne font pas l'objet d'un **examen médical préalable** par un médecin. S'ajoutent des difficultés d'ordre matériel, un manque d'équipements et des **ruptures de réactifs**, notamment dans les banques de sang des structures périphériques⁵⁵.

2- Vaccination

On dispose d'un vaccin contre l'hépatite B sûr et efficace depuis 1982. En prévenant l'infection chronique et ses complications, le vaccin de l'hépatite B fut le premier vaccin préventif d'un cancer viro-induit. La vaccination permet également de réduire le réservoir principal pour la transmission de nouvelles infections⁵⁶.

a- Caractéristiques du vaccin

a.1- Composition et posologie

Le type de vaccin le plus couramment utilisé est issu du génie génétique. C'est un vaccin recombiné, fabriqué en utilisant de l'Ag HBs synthétisé dans des levures ou des cellules mammaliennes dans lesquelles le gène de l'Ag HBs a été inséré⁵⁶. C'est un vaccin inerte, il peut donc être administré à tout moment, avant ou après un autre vaccin inactivé ou vivant⁵⁷.

La quantité de protéine AgHBs par dose qui provoque une réponse immunitaire protectrice chez le nourrisson et l'enfant se situe entre 1,5 µg et 10 µg (10 à 40 µg chez l'adulte). Elle varie selon le fabricant en raison des différences dans les méthodes de production du vaccin⁵⁶.

a.2- Différentes formulations

Les vaccins anti-hépatite B se présentent sous diverses formulations : vaccins monovalents, qui protègent uniquement contre l'hépatite B, et vaccins associés qui protègent contre l'hépatite B et d'autres maladies. Par exemple il peut être associé au vaccin contre la Diphtérie-Tétanos-Coqueluche (DTC) +/- l'Haemophilus Influenzae b (Hib). Ces deux types de formulation ont une utilisation différentes dans le calendrier vaccinal. Les vaccins associés, qui comprennent le vaccin contre l'hépatite B, **ne doivent pas être utilisés** à la naissance, parce que le vaccin DTC et le vaccin anti-Hib ne doivent pas être administrés à la naissance, tandis que le vaccin monovalent peut être utilisé à la naissance⁵⁸. On notera que la forme de vaccin associé, réduit le nombre d'injections nécessaires pour la couverture vaccinale recommandée. Par conséquent c'est un argument en faveur de la gestion du risque de transmission nosocomiale du HBV. Il représente également un volume moins important de stockage que le vaccin monovalent, ce qui est un avantage en terme de gestion de stock⁵⁷.

a.3- Chaîne du froid

La température de conservation du vaccin anti-hépatite B se situe entre 2 et 8 °C. Or les coupures de courant sont fréquentes dans plusieurs pays d'Afrique Subsaharienne. La plupart des vaccins anti-hépatite B sont relativement thermostables et ne subissent qu'une faible perte d'activité lorsqu'ils sont conservés à des températures situées entre 20 et 26 °C pendant un an et à 37 °C pendant deux à six mois^{59 60}. En revanche, le vaccin est inactivé par la congélation. Lors de séances de vaccination organisées dans des unités de soins périphériques ne disposant pas de réfrigérateur, les vaccins sont apportés à partir des structures mieux équipées les plus

proches. Ainsi des précautions doivent être prises durant le transport des vaccins dans les glacières. Les vaccins ne doivent pas être mis au contact des briques de congélation, et celles ci doivent être maintenues à la température ambiante pendant cinq à dix minutes (jusqu'à ce que des gouttes d'eau se forment à leur surface) avant d'être mises dans la glacière. Un vaccin ne doit pas être utilisé s'il est possible qu'il ait été congelé. Un moyen simple de le vérifier est d'agiter le tube, et de s'assurer ainsi que la solution vaccinale est restée homogène et sans dépôt après 30 minutes⁶¹.

b- Stratégies de vaccination

b.1- Vaccination systématique des nourrissons

Dans les pays à moyenne ou forte endémicité de l'infection à HBV, la vaccination systématique des nourrissons contre l'hépatite B est prioritaire parce que la plupart des infections chroniques sont contractées pendant la petite enfance. L'OMS recommande d'inclure la vaccination anti-hépatite B dans les programmes de vaccination infantile existants⁵⁸. Il existe plusieurs options permettant d'ajouter ce vaccin aux calendriers nationaux de vaccination déjà en place, sans avoir besoin de séances de vaccination supplémentaires (Fig.9). En revanche, une dose qui n'est pas administrée dans les temps peut encore l'être. Il n'est pas nécessaire de recommencer tout le schéma posologique. D'un point de vue logistique, il est habituellement plus facile d'administrer trois doses de vaccin anti-hépatite B en même temps que les trois doses du vaccin DTC⁵⁷.

					Options pour la vaccination contre l'hépatite B		
					Sans la dose de naissance	Avec la dose de naissance	
Age	Consultation	Autres antigènes			I	II	III
Naissance	0	BCG [PVO] ¹				HepB-naissance ²	HepB-naissance ²
6 semaines	1	PVO1	DTC1	Hib1	HepB1 ³	HepB ²	DTC-HepB1 ⁴
10 semaines	2	PVO2	DTC2	Hib2	HepB2 ³		DTC-HepB2 ⁴
14 semaines	3	PVO3	DTC3	Hib3	HepB3 ³	HepB3 ²	DTC-HepB3 ⁴
9 à 12 mois	4		Rougeole		Fièvre jaune		

FIGURE n°9 : Options pour l'introduction du vaccin anti-HBV dans les calendriers de vaccination infantile⁵⁷

(BCG : Bacille de Calmette et Guérin ; PVO : Vaccin antipoliomyélitique Oral ; DTC : Diphtérie-tétanos-coqueluche ; Hib : *Haemophilus influenzae* type b ; HepB : Hépatite B)

b.2- Prévention de la transmission périnatale du HBV

Il est possible d'empêcher la transmission du HBV de la mère à l'enfant, en administrant au nouveau-né la première dose de vaccin contre l'hépatite B dès que possible après la naissance (de préférence dans les 24 heures)⁵⁸. Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés du vaccin anti-hépatite B administré à la naissance a permis de constater que les nourrissons vaccinés nés de mère infectée par l'hépatite B avaient 3,5 fois moins de risques d'être infectés par le HBV⁶². Le fait de retarder l'administration de la dose à la naissance entraîne un risque accru d'infection par le HBV. Une étude a montré que le risque d'infection chez les nourrissons nés de mères AgHBs positives, augmentait nettement lorsque la première dose de vaccin anti-hépatite B était administrée après 7 jours, lorsqu'on les comparait à ceux vaccinés de 1 à 3 jours après la naissance⁶³.

Dans le calendrier vaccinal, il existe deux possibilités de schéma (figure n°9) :

- un schéma en trois doses de vaccin antihépatite B monovalent, la première étant administrée à la naissance et les deuxième et troisième en même temps que les première et troisième doses de vaccin DTC ;
- un schéma en quatre doses, une dose de vaccin antihépatite B monovalent est administrée à la naissance, suivie de trois doses d'un vaccin associé.

Deux stratégies sont envisageables. La première consiste à administrer une dose du vaccin à tous les nouveau-nés. D'un point de vue faisabilité/rentabilité, il faut tenir compte de la fréquence du mode de transmission périnatale dans un pays donné. Par exemple dans les pays d'Afrique cette proportion est faible. Cependant, la Gambie, le Nigeria et le Botswana ont adopté cette stratégie⁶⁴. La seconde stratégie consiste à dépister l'AgHBs chez la femme enceinte et à vacciner à la naissance les enfants de femmes infectées par le HBV. Toutefois, le dépistage chez la femme enceinte et la recherche des nourrissons de mères infectées sont des opérations qui nécessitent des ressources considérables⁵⁷.

Il est possible d'associer au vaccin anti-hépatite B des immunoglobulines (Ig) anti-hépatite B. On a mis en évidence une meilleure protection chez les nouveau-nés immunisés au moyen de cette association, par comparaison avec le vaccin seul. Cependant chez les nouveau-nés nés à terme de mères AgHBs positives mais AgHBe négatives, la protection contre l'infection

périnatale obtenue par la vaccination immédiate contre le HBV (c'est-à-dire dans les 24 heures) n'est peut-être pas améliorée de manière significative par l'adjonction d'immunoglobulines⁶². En raison de préoccupations liées à l'approvisionnement et au coût, le recours aux immunoglobulines n'est pas réalisable en Afrique Subsaharienne⁵⁸.

b.3- Vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés

Si la vaccination systématique des nourrissons réduit rapidement la transmission du virus, les stratégies de rattrapage ciblées, sur les personnes des classes d'âge supérieures non vaccinées pourraient être nécessaires pour accélérer le développement de l'immunité collective^{57 58}. Les groupes cibles concernent essentiellement les personnes présentant des facteurs de risque d'infection par le HBV, notamment¹:

- les personnes exposées à un risque professionnel d'infection par l'hépatite B, dont le personnel de santé, afin de protéger d'une part les professionnels de santé et d'autre part les patients ;
- les partenaires et les personnes partageant le foyer des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ;
- les consommateurs de drogues injectables ;
- les patients séropositifs pour le HIV.

Les patients infectés par le HIV devraient bénéficier d'un dépistage de l'hépatite B. Ainsi les patients non immunisés contre le HBV (absence d'anticorps anti-HBs) pourraient être vaccinés, quel que soit leur taux de CD4, dans la mesure où le vaccin contre l'hépatite B est un vaccin inerte. En revanche, la réponse au vaccin dépend du taux de CD4 lors de la vaccination. Elle peut être réduite chez les patients ayant un taux de CD4 < 500 /mm³. Le taux de réponse à la vaccination est estimé entre 17 et 70 % selon les études. Chez tous les patients vaccinés, le titre des anticorps anti-HBs doit être contrôlé quelques semaines après la vaccination contre le HBV. Lorsque la réponse est insuffisante (anti-HBs < 10 IU/l), une re-vaccination est à envisager^{65 58}. On peut citer une étude, montrant chez des personnes infectés par le HIV, une meilleure réponse sérologique avec un schéma de vaccination correspondant à 4 double doses (40µg x4) intramusculaire ou sous cutanée, contre le schéma de vaccination classique (20µg x3)⁶⁶.

b.4- Immunisation passive contre l'hépatite B

De la même manière que la sérovaccination des nouveaux-nés dont les mères sont AgHBs, on peut obtenir une immunité temporaire en administrant des Ig anti-hépatite B pour la prophylaxie post-exposition (PEP). Une telle prophylaxie, administrée le plus rapidement possible après exposition, et conjuguée à la vaccination contre le HBV (c'est-à-dire à la vaccination active), peut présenter des avantages supplémentaires pour^{4 58}:

- les personnes ayant été sexuellement exposées à une personne infectée ;
- les patients qui doivent être protégés contre une infection récurrente par le HBV suite à une transplantation hépatique ;
- les professionnels de santé ayant été exposés à une personne infectée.

D'après l'OMS, le risque d'infection pour le personnel de santé ne recevant pas de PEP après une piqûre d'aiguille, est estimé entre 23 et 62 %⁶⁷. En cas d'accident d'exposition au sang, les premiers soins se composent d'un nettoyage immédiat de la plaie à l'eau et au savon et d'une antiseptie de 5 minutes au moins (dérivés chlorés, alcool à 70°, ou povidone iodée). Suivi du protocole de prophylaxie concernant le HBV si le sujet n'est pas vacciné : une injection 500 UI d'immunoglobulines humaines le plus tôt possible (dans les 72 heures), accompagné le même jour de la vaccination anti-hépatite B. Ces deux injections seront répétées 1 mois après, suivi d'un rappel vaccinal 6 mois après. La réponse vaccinale (Ac anti HBs) sera surveillée 1 à 2 mois après la 3ème injection vaccinale*⁴. Peu d'études ont recherché le temps maximum pour lequel la PEP était efficace après exposition, mais il semblerait se situer à moins de 7 jours après exposition⁶⁸.

c- Introduction du vaccin dans les pays d'Afrique Subsaharienne

Lancé en 1974, le Programme élargi de vaccination (PEV) a été conçu pour fournir des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, la rougeole et la tuberculose. En 1982, le vaccin contre l'hépatite B est découvert et c'est une dizaine d'année plus tard, en 1991, que l'OMS le recommande dans les programmes de vaccination de routine à travers le monde⁶⁹. On peut noter que le Zimbabwe fut le premier pays en développement, en 1985, avant même que les recommandations de l'OMS soient émises, à avoir introduit le vaccin contre l'hépatite B dans son programme de vaccination de routine⁷⁰. Plusieurs

gouvernements (Botswana, Afrique du Sud, la Gambie et le Swaziland) suivent l'exemple entre 1990 et 2001. Ainsi qu'une nouvelle vague en 2002 avec les gouvernements de la Côte d'Ivoire, Ghana, Kenya, Madagascar, Malawi, Mozambique, Rwanda, Tanzanie et Ouganda. En 2004, 50% des pays à faible revenu avait suivi les recommandations de l'OMS⁷¹ ⁷². En 2009, Haïti et la Somalie sont les seuls pays à faibles revenus à ne pas avoir encore introduit le vaccin hépatite B dans leurs programmes de vaccination de routine⁷³.

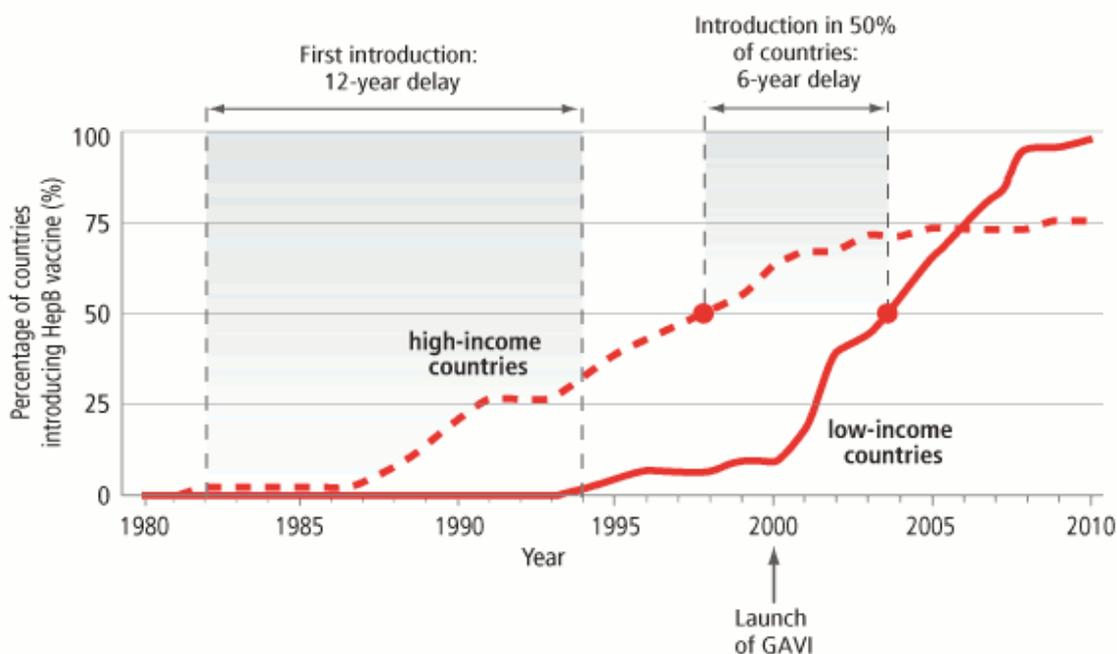


FIGURE n°10: Introduction du vaccin anti-HBV dans les pays à hauts et faibles revenus⁷³

En juillet 2011, 179 pays vaccinaient les nourrissons contre l'hépatite B dans le cadre de leur calendrier de vaccination – soit une augmentation substantielle de la couverture par rapport aux 31 pays concernés en 1992¹. Une forte impulsion en 2000 est observée avec la création de « l'Alliance Globale pour les Vaccins et l'Immunsation » (GAVIalliance) (Fig.10). **GAVI Alliance** est un partenariat des secteurs public et privé, regroupant les compétences diverses des principaux acteurs de la vaccination - l'OMS, l'UNICEF (chargée d'acheter et de distribuer les vaccins), la Banque mondiale, la Fondation Bill & Melinda Gates, les gouvernements donateurs, les pays en développement, les agences de développement international et de financement, et l'industrie pharmaceutique - au sein d'un seul et même organe décisionnel⁷³. Les ministères de la Santé des pays en développement financent une partie du coût des vaccins qu'ils reçoivent.

mesurer les effets de la vaccination anti-hépatite B consiste à évaluer la prévalence des hépatites B chroniques chez le jeune enfant. Dans des pays où 8 à 15% des enfants devenaient des porteurs chroniques, la vaccination a permis de ramener le taux d'infection chronique à moins de 1% parmi les enfants vaccinés (Fig.12). Ainsi parmi les populations vaccinées, en fonction du taux de couverture (66 à 96%), on voit des réductions de la prévalence de l'AgHBs allant de 69 à 100 % (87 % en moyenne)⁵⁷.

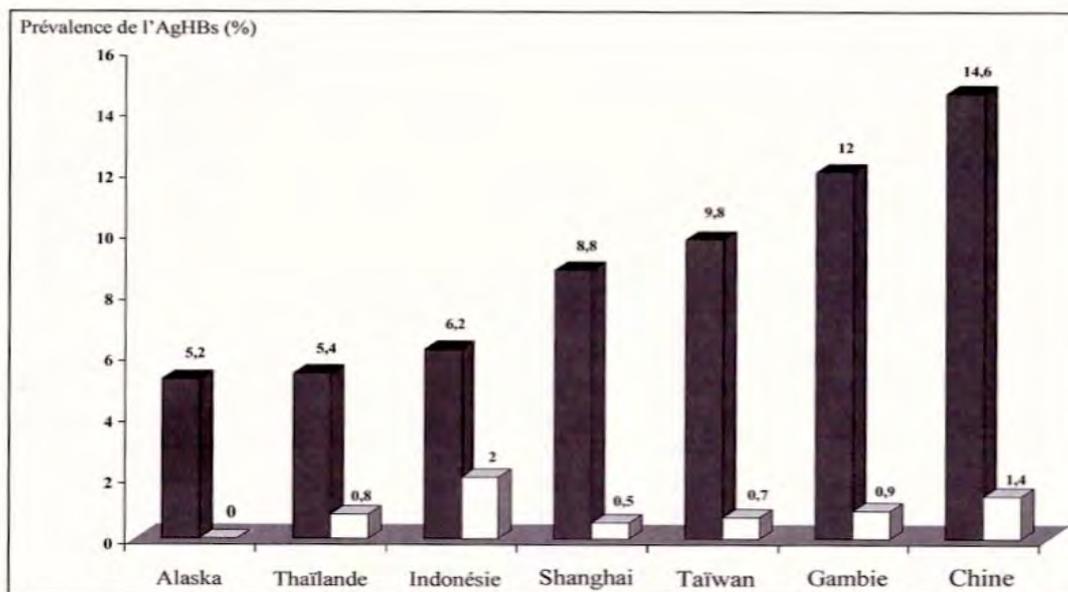


FIGURE n°12: Prévalence de l'Ag Hbs avant et après introduction de la vaccination contre l'hépatite B dans les régions à haut risque¹¹

(noir : avant introduction du vaccin ; blanc : après introduction du vaccin contre l'hépatite B)

d.2- Durée de l'Immunité

La série complète des trois doses vaccinales induit l'apparition d'une concentration protectrice d'anticorps (>10IU/l) chez 94 à 98% des nourrissons⁷⁸. De nombreuses études ont montré que les nourrissons, les enfants et les adultes qui ont bien réagi aux trois doses de vaccin sont protégés contre l'hépatite B pendant au moins 20 ans, éventuellement la vie entière même s'ils perdent leurs anticorps protecteurs avec le temps^{79 80}. Un essai contrôlé randomisé effectué en Gambie a montré que 15 ans après la vaccination, moins de la moitié des vaccinés avaient présenté des titres d'anticorps anti-HBs décelables⁸¹. Cette protection à long terme repose sur la mémoire immunologique qui permet une réponse protectrice anamnésique en anticorps après exposition au HBV. C'est pourquoi des doses de rappel du vaccin ne sont pas recommandées, même si les Ac anti HBs ne sont plus détectables⁸².

d.3- Sécurité du vaccin

Le vaccin anti-hépatite B est très sûr. De légers effets indésirables transitoires peuvent se produire après la vaccination (habituellement dans les 24 heures après l'administration du vaccin et durent de un à trois jours), notamment une douleur au point d'injection (3 à 9 %), de la fatigue, des céphalées et une irritabilité (8 à 18 %) ou une fièvre supérieure à 37,7 °C (0,4 à 8 %). Des réactions allergiques graves au vaccin, par exemple un urticaire, des difficultés respiratoires ou un état de choc, sont rares et ne concernent qu'un enfant vacciné sur 600 000⁵⁷.

A la suite de notifications de cas d'épisodes démyélinisants aigus chez des sujets récemment vaccinés dans le milieu des années 1990, des études ont été mises en place. L'ensemble des données mondiales épidémiologiques, physiopathologiques et immunologiques n'exclut pas la possibilité d'un risque chez l'adulte, mais les éléments de preuve disponibles à ce jour sont insuffisants pour démontrer un lien de causalité entre vaccination contre le HBV et affections démyélinisantes centrales. En l'absence de données définitives sur le risque de la vaccination, une attention particulière doit être portée à l'évaluation de son bénéfice chez les personnes issues de familles dans lesquelles des cas de sclérose en plaques sont avérés, étant donné la susceptibilité familiale connue à la sclérose en plaques^{83 84}.

Une analyse bénéfice risque a tranché en faveur de la vaccination⁸⁵. En France, la Commission nationale de pharmacovigilance a examiné le 27 septembre 2011, les données de surveillance des vaccins contre l'hépatite B : aucune nouvelle donnée ne vient remettre en cause le bénéfice de la vaccination⁸⁶.

* * *

Les sérieuses complications de l'infection de l'hépatite B apparaissant tard dans la vie, généralement chez les personnes de plus de quarante ans, il faudra ainsi plusieurs décennies après l'initiation des programmes de vaccinations de l'hépatite B, avant de réaliser leurs impacts, à savoir la diminution de l'incidence des hépatocarcinomes et cirrhose relatifs à l'hépatite B. Durant les 30 à 40 années à venir, le traitement des infections chroniques de l'hépatite B reste un moyen de réduire la morbidité de la maladie.

PARTIE C : COMMENT TRAITER L'HEPATITE B EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE ?

1- Données générales sur le traitement de l'hépatite B chronique

a- Objectifs du traitement

Le but du traitement anti-HBV est de prévenir l'évolution de la maladie vers une cirrhose, d'éviter la décompensation d'une cirrhose déjà constituée, et l'apparition d'un hépatocarcinome. Pour ce faire il est nécessaire de réduire l'inflammation hépatique et d'arrêter ou de retarder la progression de la fibrose.

L'objectif le plus ambitieux de ce traitement est d'obtenir une clairance de l'antigène HBs et une séroconversion anti-HBs. Cependant cet événement n'est obtenu que dans une minorité de cas (moins de 10 % de patients mono infectés par le HBV ayant reçu un traitement par interféron et ce taux est probablement plus faible chez les patients co-infectés HIV/HBV). Un objectif plus réaliste est de diminuer, voir de supprimer la réplication du HBV durablement. Si cette diminution est suffisante (ADN HBV sérique < 100 000 copies/ml) et maintenue, doublée d'une réponse immunitaire effective, une séroconversion HBe peut survenir avec un risque de réactivation faible. Une fois ces deux paramètres confirmés, l'AgHBs peut disparaître, entraînant une disparition complète de l'activité nécrotico-inflammatoire sans risque de réactivation⁸⁷. Toutefois, comme chez les patients « guérissant » spontanément, l'éradication totale du virus n'est pas encore possible à ce jour. En effet, les traitements anti-HBV ne permettent pas d'éliminer l'ADNccc logé dans les hépatocytes infectés. La clairance de l'ADNccc intrahépatique nécessite l'arrêt de la réplication du génome viral et un renouvellement hépatocytaire permettant le remplacement des hépatocytes infectés par des cellules saines¹¹.

b- Options thérapeutiques actuelles

D'après la FDA (U.S Food and Drug Administration) et l'EASL (European Association for the Study of the Liver), 7 molécules sont approuvées dans le traitement de l'hépatite B chronique⁸⁸. Il s'agit de l'interféron pégylé ou non, et de 5 analogues nucléos(t)idiques. Ainsi deux stratégies thérapeutiques sont possibles. La première est celle d'un traitement court par interféron, la deuxième repose sur des traitements prolongés par analogues nucléos(t)idiques.

b.1- Interférons

Le traitement historique de l'hépatite B chronique reposait en 1992 sur l'utilisation de l'**interferon** (IFN- α -2b), puis plus tard en 2005 de l'interferon pegylé (IFN-PEG- α -2a) (PEGASYS®). Son action vise à obtenir l'élimination du virus par le système immunitaire^{6 89}. La durée du traitement est limitée dans le temps. Au rythme d'une injection sous-cutanée par semaine (180 μ g/semaine), les recommandations sont de 6 mois en cas d'AgHBe positif et au moins 1 an en cas d'AgHBe négatif (mutants préC)⁴. Ce traitement est efficace dans certains cas, lorsque le patient présente des critères prédictifs de bonne réponse, à savoir : transaminases élevées, charge virale faible, AgHBe positif⁹⁰. La réponse virologique est plus fréquente chez les malades infectés par un virus de génotype A ou B que pour un génotype C ou D^{91 92}. Sa tolérance est médiocre puisqu'il induit de nombreux effets secondaires qui conduisent à un arrêt du traitement dans 10 à 40 % des cas durant les 6 premiers mois. Les plus fréquents sont notamment un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, céphalées, arthralgies, myalgies) en début de traitement, une asthénie, un syndrome dépressif ainsi qu'un dysfonctionnement de la thyroïde ayant tendance à perdurer avec la poursuite du traitement^{4 89}.

b.2- Analogues nucléos(t)idiques

Les analogues nucléos(t)idiques (NAs) bloquent la réplication virale en inhibant de façon compétitive l'incorporation des nucléotides lors de l'élongation virale par la polymérase. Ces molécules anti-virales vont interagir avec le site catalytique YMDD de la polymérase virale. On les appelle aussi la classe des inhibiteurs de la transcriptase inverse. Ils sont prescrits sur de longues durées (en général jusqu'à confirmation d'une séroconversion AgHBe et 6 mois après). Ils bénéficient tous d'une administration orale. La plupart ont également une action sur le HIV.

La **lamivudine** (3TC) (ZEFFIX®) fut le premier analogue nucléosidique à avoir été approuvé pour le traitement chronique de l'hépatite B, par la FDA en 1998. Bien avant cette date, il était mis sur le marché pour le traitement du HIV, puis il a été observé chez les personnes co-infectés HIV-HBV, une diminution de la charge virale HBV et une amélioration de l'état du foie^{6 93 94}. En effet, dans 80 % des cas il inhibe rapidement la réplication virale du HBV et il a été reporté un taux de séroconversion AgHBe de 22 à 29 % chez des patients co-infectés HBV-HIV recevant de la lamivudine, tandis que la charge virale devient indétectable dans 40

à 87 % des cas^{89 95}. La lamivudine est prescrite à la dose de 100mg/j⁴. Cependant, le HBV possède une faible barrière génétique vis à vis de cette molécule et lorsque elle est utilisée en monothérapie, les souches résistantes avec des mutations dans le motif YMDD du gène de la polymérase sont rapidement sélectionnées^{96 26}. L'**Emtricitabine** (FTC) est similaire à la lamivudine en terme de structure, d'efficacité et de schémas de résistance. Ces deux molécules sont considérées comme interchangeables. Bien qu'ayant une activité anti-HBV prouvée, elle n'est pas approuvée dans le traitement de l'hépatite B chronique. Le dosage efficace pour le HBV est le même que le pour HIV⁹⁴.

L'**Adefovir** (ADV) (HESPERA®) est un analogue nucléotidique actif sur le HBV et sur les souches résistantes à la lamivudine^{97 98}. Il est aussi actif sur le HIV mais à des doses supérieures que pour le traitement du HBV⁹⁴. C'est un antiviral moins puissant que le ténofovir, dont il est chimiquement proche⁹⁹. Ainsi l'adéfovir est abandonné au profit du ténofovir.

La **telbivudine** (Ldt) (SEBIVO®) est un analogue nucléosidique dont l'efficacité est limitée par un fort taux de résistance. Sa tolérance est plutôt bonne mais son utilisation nécessite la surveillance de survenue de neuropathies périphériques¹⁰⁰. Une potentielle activité sur le HIV n'a pas encore été confirmée⁹⁴.

L'**entecavir** (ETV) (BARACLUDE®) est un analogue nucléosidique, officiellement reconnu en 2006⁶, actif aussi bien sur les souches sauvages du HBV que sur les souches résistantes à la lamivudine (dose doublée dans ce cas là). Il est utilisé à la posologie de 0,5 mg/j ou de 1 mg/j¹⁰¹. Il possède une activité minime sur le HIV et peut induire des mutations de résistance sur le HIV ; il ne doit donc pas être utilisé en monothérapie chez les patients co-infectés HIV-HBV^{94 102}.

Le **ténofovir** (TDF) (VIREAD®) est un analogue nucléotidique inhibant efficacement la réplication du HBV et du HIV¹⁰³. Il a tout d'abord été indiqué en 2001 pour le traitement du HIV et seulement en 2008 pour le HBV⁶. C'est le médicament le plus récent dans le traitement de l'hépatite B. Il est efficace sur les souches virales résistantes à la lamivudine, à l'entecavir et à l'adéfovir¹⁰⁴. Il est administré à la posologie de 245 mg par jour⁴. En revanche, le ténofovir peut être néphrotoxique et son administration nécessite la surveillance de la fonction rénale et de la phosphorémie. Les doses doivent être adaptées en fonction de la clairance à la créatinine¹⁰⁵.

c- Réponses au traitement

La réponse au traitement peut être définie de plusieurs façon, virologique (marqueurs sérologiques et moléculaires), biochimique, et histologique. La réponse virologique se traduit principalement par la non détection de la charge virale par un test PCR. La réponse sérologique est définie par la perte de l'AgHBe ou la séroconversion vers les Ac Anti-HBe pour les patients HBe positifs, et la perte de l'AgHBs avec apparition des Ac Anti-HBs. La réponse biochimique au traitement se traduit par la normalisation des ALAT. Enfin, la réponse histologique correspond à la diminution de l'activité nécro-inflammatoire des tissus, sans progression vers l'état de fibrose^{87 94}. L'efficacité d'un traitement peut être mesurée grâce à ces paramètres.

c.1- 1^{er} objectif : réponse virologique

Une méta-analyse combine les résultats de neuf essais comparant l'efficacité des analogues nucléos(t)idiques (adefovir, entecavir, lamivudine, telbivudine, and tenofovir) utilisés en monothérapie pendant 48 à 52 semaines, chez les sujets porteurs chronique de l'hépatite B. En ce qui concerne la réduction de la charge virale, le ténofovir a la plus haute probabilité d'être choisi comme première ligne de traitement, suivi dans l'ordre de l'entecavir, de la telbivudine, de l'adéfovir et enfin de la lamivudine¹⁰⁶.

D'après l'EASL les résultats sont similaires, le tableau n°3 ci dessous, compile plusieurs résultats d'études, concernant le traitement des patients AgHBe positifs porteurs chroniques de l'hépatite B. Il montre les résultats obtenus 6 mois après un traitement de 12 mois basé sur l'interferon pegylé, et 12 mois après un traitement basé sur un analogue nucléos(t)idique¹⁰⁷.

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

*PEG-IFN were given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.

#The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to ≤ 1.25 -times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or ≤ 1.3 -times the ULN in the telbivudine trial).

TABLEAU n°3: Résultats des principales études sur le traitement de patients porteurs chroniques de l'hépatite B HBe positif, 6 mois après un traitement de 12 mois (48 ou 52 semaines) par l'interféron pegylé alpha et après un traitement de 12 mois (48 ou 52 semaines) par différents analogues nucléos(t)idiques¹⁰⁷.

Chez les patients adhérents au traitement, le taux de rémission virologique atteint plus de 90 % aussi bien pour l'entécavir que le ténofovir 3 ans après un traitement continu^{108 109}. Après 240 semaines de traitement par le ténofovir, 98,3 % des patients avec une charge virale initiale haute montre une réplication virale inférieure à 400 copies/ml¹¹⁰. De façon similaire, chez des patients co-infectés HIV-HBV traités par ténofovir combiné à d'autres agents actifs sur le HIV, plus de 95 % ont toujours leurs charges virales supprimées après 5 ans de traitement¹¹¹.

c.2- Réponse sérologique, biochimique et histologique

L'ensemble des essais a montré que l'administration en monothérapie de l'IFN-PEG ou d'un NA, pendant un an s'accompagnait d'un bénéfice sur le plan sérologique, biochimique et histologique.

Chez les malades AgHBe positif, la séroconversion HBe était observée chez 14 à 32 % des patients traités, comparée à environ 12 % chez les patients qui recevaient un placebo^{11 87}. D'après l'EASL les résultats sont similaires (tableau 3). Il en ressort un taux de séroconversion Anti-HBe de l'ordre de 30 % avec l'IFN-PEG et 20 % avec un analogue nucléos(t)idique¹⁰⁷. Parmi les analogues nucléos(t)idiques, le ténofovir et l'entécavir sont les plus efficaces¹⁰⁶. De plus le pourcentage de séroconversion HBe semble augmenter avec la durée du traitement. Chez des patients co-infectés HIV-HBV traité par ténofovir combiné à d'autres agents actifs sur le HIV, on observe respectivement, après 3 et 5 ans de traitement la perte de l'AgHBe dans 35 et 46 % des cas¹¹¹.

Une normalisation du taux de l'ALAT (dans 41 à 77 % des cas) et une amélioration histologique étaient fréquemment observées chez les malades traités, alors qu'elles n'étaient rapportées que chez environ 21 % des malades contrôles⁸⁷.

La perte de l'AgHBs, objectif ultime du traitement, est un événement rare. D'après l'EASL (tableau 3), le taux de perte de l'AgHBs était de 7 % pour l'IFN-PEG, 1 % pour la lamivudine, 0 % pour l'adéfovir, 2 % pour l'entécavir, et 3 % pour le ténofovir¹⁰⁷. Cependant pour la classe des NAs, ce pourcentage augmente avec la durée du traitement. Chez des patients co-infectés HIV-HBV traités par ténofovir combiné à d'autres agents actifs sur le HIV, on observe respectivement, après 3 et 5 ans de traitement la perte de l'AgHBs dans 3,6 et 12 % des cas¹¹¹.

Chez les malades AgHBe négatif, les résultats à un an des différentes molécules antivirales administrées en monothérapie, en terme d'indélectabilité de l'ADN du HBV, de normalisation de l'ALAT et d'amélioration histologique, sont similaires¹¹.

d- Avantages et inconvénients des options thérapeutiques

La première stratégie repose sur l'utilisation de l'IFN-PEG. Elle présente l'avantage d'une durée d'utilisation limitée dans le temps. Son coût est élevé, malgré cela l'intérêt majeur de ce traitement est l'absence de résistance du virus, et la possibilité d'obtenir une réponse virologique maintenue après l'arrêt du traitement. Les principaux inconvénients de l'IFN-PEG sont sa tolérance médiocre (nombreux effets indésirables) ainsi que son mode d'administration par voie sous cutanée. L'IFN-PEG est par ailleurs, contre indiqué chez les malades ayant une cirrhose décompensée. La variabilité virale conditionne également l'efficacité du traitement par IFN-PEG. Les génotypes A et B sont des facteurs prédictif de bonne réponse^{91 92}. Dans certaines régions du monde on observe la prédominance d'un génotype, par exemple le génotype E en Afrique Subsaharienne, répondant moins bien à l'IFN-PEG¹¹². Enfin, une autre limite dans ce traitement réside dans le faible pourcentage de réponse en dehors des patients ayant une réponse immunitaire efficace et une faible charge virale, ce qui exclut les patients co-infectés HIV-HBV.

La deuxième stratégie consiste en l'administration d'un NA. Si leur utilisation est moins onéreuse que l'interféron pégylé, elle est indéterminée dans le temps. À un an de traitement, les séroconversions HBe et HBs sont plus fréquemment observées avec l'IFN-PEG qu'avec les NAs. Cependant, l'utilisation des NAs est prolongée et les séroconversions augmentent avec la durée du traitement¹¹³. Leur disponibilité en continu est primordiale, dans la mesure où un arrêt d'un traitement par analogues peut mener à une réactivation virale. Une autre de leurs limites est la possibilité d'échappement du virus, lié à l'apparition de mutants résistants^{5 106 107}.

e- Échec virologique

e.1- Mutations sur le gène P

Lorsque une mutation apparaît dans le domaine (*rt*) de la transcriptase inverse du gène (*pol*) codant la polymérase, elle peut conférer une résistance aux NAs puisqu'ils ont pour cible cette polymérase virale.

Chez un patient infecté chroniquement par le HBV, la réplication virale est considérable, elle peut atteindre $> 10^{12}$ virions par jour. Comme la polymérase est dépourvue d'une activité de relecture, la réplication est accompagnée d'un certain taux d'erreur. Ces deux premiers facteurs sont responsables d'un large rassemblement de quasi-espèces du virus de l'hépatite B,

contenant un mélange de virus sauvage et de virus présentant des mutations spontanées. On observe alors chez certains patients de simples ou doubles mutations associées à une résistance aux NAs, avant même le début d'un traitement. L'introduction d'un NA, exerce une pression de sélection, qui va sélectionner parmi les quasi-espèces du virus déjà pré-existantes, celle qui sera la plus apte à se répliquer en sa présence, selon un schéma classique d'évolution darwinienne^{114 115}.

Deux types de mutations peuvent être responsables d'un échec thérapeutique. Les résistances primaires qui sont directement responsables des résistances à une molécule et les résistances secondaires dites « compensatoires ». En effet, les variants viraux ont généralement des capacités plus faibles pour se multiplier, du moins en l'absence de traitement antiviral. On dit que leur fitness est réduit par rapport à celui du virus sauvage non muté. En présence du médicament, le fitness du virus sauvage s'effondre et le virus résistant peut remplir l'espace de réplication ainsi libéré. L'accumulation de substitutions « compensatoires » permet d'améliorer les capacités du virus à se répliquer et leur permettre d'atteindre des niveaux de réplication comparables à ceux du virus sauvage avant traitement. C'est pourquoi une triple ou quadruple mutation ne sera pas présente avant le début d'un traitement, elle requiert la réplication du virus en la présence d'une pression de sélection d'un NA.

On peut alors aisément comprendre qu'avec une molécule possédant une faible barrière génétique aux résistances (devenant inefficace après l'apparition d'une ou deux mutations de résistance) utilisée en monothérapie, comme avec la 3TC, la Ldt ou l'ADV, le traitement échoue rapidement. Au contraire les molécules avec une haute barrière génétique aux résistances (devenant inefficace après l'apparition d'au moins trois mutations de résistance) comme le TDF ou ETV, sont associés à de faibles taux de résistance après 3 à 5 ans de monothérapie^{116 117 118}.

e.2- Pression de sélection des NAs

e.2.1- Incidence et prévalence des mutations selon la molécule utilisée

Parmi les molécules utilisées pour traiter l'hépatite B chronique, la 3TC est celle qui entraîne le plus fréquemment des mécanismes de résistance. On observe au bout d'un an de traitement en monothérapie, une prévalence de résistance atteignant les 14 %, et 70 % au bout de 4 de traitement²⁶, voire 90 % après 5 ans de traitement selon certaines études¹¹⁹.

Le taux d'émergence de résistance avec la Ldt est plus faible que pour la lamivudine mais toujours significatif. Après 2 ans de traitement un taux de résistance de 25,1 % chez les

patients HBe positifs et 10,8 % chez les patients HBe négatifs a été reporté¹²⁰.

Pour l'ADV, la résistance au traitement se développe plus lentement. Si après 60 semaines de traitement aucune mutation n'a été observée¹²¹, des études menées sur des périodes prolongées, montrent l'apparition de mutations peu fréquentes et tardives, avec une incidence de 3 % à 3 ans¹²².

De très faibles taux de résistance ont été enregistrés pour l'ETV en l'absence d'exposition préalable à la lamivudine en monothérapie, à savoir moins de 1 % après 3 ans de traitement et 1,2 % après 5 ans de traitement^{123 124}. Chez les patients préalablement exposés à la lamivudine, le taux de résistance est de 8 % pour les souches non résistantes à la lamivudine et de 28 % pour les souches résistantes¹²⁵.

Il n'a pas été décrit de mutation associée au TDF conférant une résistance à la molécule après 288 semaines (6 ans) de traitement¹²⁶. Cependant, sur un suivi prolongé il a été décrit la mutation rtA194T apparue chez des patients co-infectés avec un traitement sub-optimal par ténofovir. Cette substitution entraîne une diminution de sensibilité au ténofovir¹²⁷.

e.2.2- Résistance croisée

La résistance croisée est définie comme une résistance à une molécule à laquelle le virus n'a jamais été exposé auparavant. Les mutations de résistance induites par un type de NA peuvent réduire l'activité antivirale d'autres NAs. Elles sont spécifiques à la structures des NAs. C'est pourquoi il est important de connaître ces profils de résistances croisées afin d'optimiser l'utilisation de ces différentes molécules^{118 116}. Suivant les caractéristiques structurales des NAs, on distingue trois groupes :

- L-nucleosides (3TC et LdT),
- alkyl phosphonates (ADV et TDF),
- et D-cyclopentane (ETV).

Les mutations les plus communes conférant une résistance à 3TC et Ldt, sont les substitutions rtM204V/I +/- rtL180M, et se situent dans le motif YMDD du domaine de la reverse transcriptase (*rt*) (Fig.13). Elles entraînent une résistance croisée dans le groupe des L-nucléosides, réduisent la sensibilité de la souche à l'ETV, mais celle ci restera sensible à ADV et TDF. Inversement les souches mutantes résistantes à l'ADV resteront sensibles à ETV et aux groupes des L-nucléosides. La substitution rtN236T est le plus souvent mise en cause.

Celle ci n'entraîne qu'une diminution de sensibilité au TDF. La substitution rtA181T/V confère une résistance partagée aux groupes des L-nucléosides et à l'ADV (Tableau 4). Les souches concernées par cette mutation resteront sensibles à l'ETV (on observe seulement une diminution de sensibilité pour le TDF). Enfin la combinaison de plusieurs mutations sont requises pour entraîner une résistance à l'ETV. Cependant des patients ayant été exposés antérieurement à la 3TC ont pu déjà sélectionner des souches mutantes (rtM204V/I +/- rtL180M) et ainsi accélérer l'apparition de résistances à l'ETV¹¹⁷ (Tableau 4).

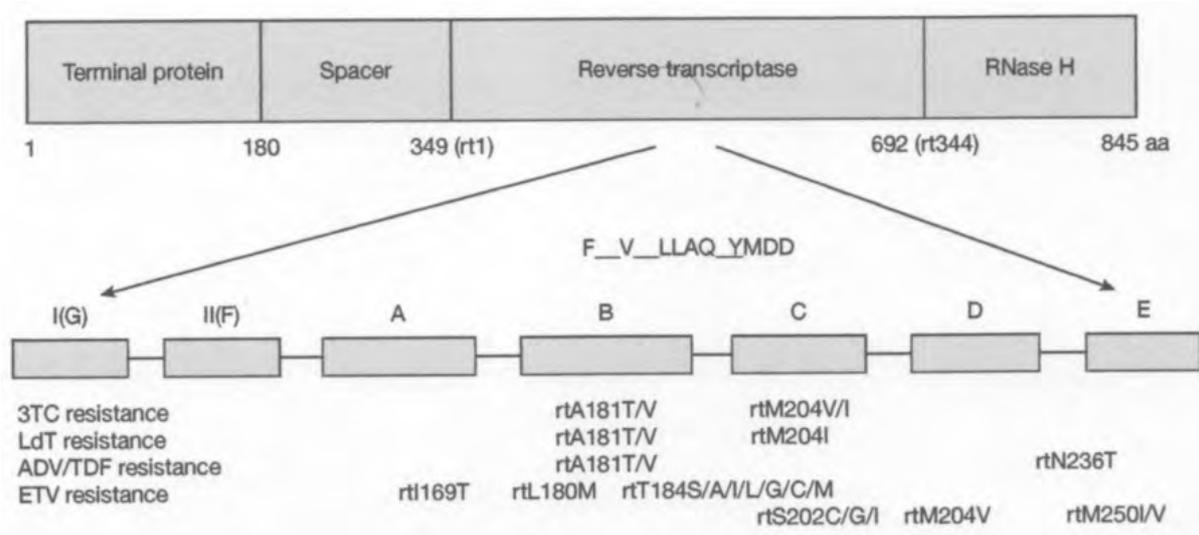


FIGURE n°13: Les mutations de résistances primaires associés aux NAs et leurs localisation sur les domaines du gène *pol*¹¹⁶

Pathway	Amino acid substitutions in the rt domain	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
	Wild-type	S	S	S	S	S
L-nucleoside	M204I	R	R	I	S	S
L-nucleoside	L180M+M204V	R	R	I	S	S
Alkyl phosphonate	N236T	S	S	S	R	I
Shared	A181T/V	I/R	R	S	R	I
D-Cyclopentane (ETV)	L180M+M204V/I±I169T±V173L±M250V	R	R	R	S	S
D-Cyclopentane (ETV)	L180M+M204V/I±T184G±S202I/G	R	R	R	S	S

I, intermediate; R, resistant; S, sensitive.

TABLEAU n°4: Analyses des résistances croisées pour les analogues nucléos(t)idiques approuvés dans le traitement de l'hépatite B chronique¹¹⁸

2- Recommandations officielles

a- Mono-infection et prévention des résistances

En 2009, les recommandations de l'EASL ont préconisé l'utilisation d'une monothérapie par l'entécavir ou le ténofovir en première intention dans le traitement des hépatites B chroniques. La disparition de l'ADN du HBV du sérum (< 10-15 UI/ml) sous traitement rend très improbable la survenue ultérieure d'une résistance si le patient est observant. La puissance antivirale ainsi que la haute barrière génétique de l'entécavir et du ténofovir en font des candidats de choix.

Si 48 semaines après le début du traitement, l'ADN du HBV reste détectable, le risque de survenue d'une résistance à moyen ou long terme n'est pas négligeable. Il est donc recommandé d'ajouter une deuxième molécule sans résistance croisée avec la première (stratégie « *add-on* »). Dans le cas d'une réapparition de la charge virale, liée à la sélection de variants résistants chez un malade traité par un NA en monothérapie, il est crucial de ne pas relâcher la pression antivirale sur les virus sensibles, tout en instaurant une inhibition efficace sur la réplication des virus résistants. Le traitement séquentiel (remplacement par une autre molécule) expose à la survenue rapide d'une résistance à cette deuxième molécule. En revanche, l'ajout d'une seconde molécule sans résistance croisée avec la première permet aux deux molécules d'inhiber efficacement la réplication des virus résistants à l'autre.

En cas de résistance après l'instauration d'un traitement en monothérapie avec la lamivudine, la telbivudine, ou l'entécavir, l'ajout du ténofovir est préconisé. En cas de résistance à l'adéfovir, il est recommandé de remplacer ce dernier par le ténofovir, qui a un profil de résistance voisin mais est plus puissant, et d'ajouter un autre NA (lamivudine, telbivudine, ou entécavir). En cas de suspicion de résistance au ténofovir, une étude génotypique et phénotypique s'impose dans un laboratoire expert afin de déterminer s'il s'agit bien d'une résistance et d'en caractériser le profil¹⁰⁷.

b- Co-infection HIV-HBV :

Parmi les molécules utilisées pour traiter le HBV, plusieurs d'entre elles possèdent une activité duale sur le HBV et le HIV, comme l'illustre le tableau n°5 ci dessous⁸⁹.

Antiviral agent	Potency against HBV	Resistance barrier	Activity against HIV	Cost*
Interferons	Moderate	None	Moderate	High
Lamivudine	Moderate-high	Low	High	Low
Tenofovir	High	High	High	Low
Emtricitabine	Moderate	Low	High	Low [†]
Telbivudine	High	Low	Unclear	High
Adefovir	Low	Moderate	None	High
Entecavir	High	High	Weak (at 10 mg dose)	High

*For resource restricted countries.

[†]Emtricitabine is not available as a single agent.

TABLEAU n°5: Agents antiviraux actifs sur le HBV et HIV⁸⁹

Chez une personne infectée par le HIV, si une co-infection avec le HBV a été diagnostiquée, et qu'un traitement doit être initié, les recommandations sont d'inclure dans la trithérapie au moins deux molécules actives sur le HBV et sur le HIV. Le traitement de choix pour les personnes co-infectées comporte l'association TDF+FTC ou TDF+3TC^{94 128} (tableau 6).

TABLE 7.	FIRST-LINE ART REGIMENS FOR HBV/HIV-COINFECTED PATIENTS			
	ART regimen	NRTI component	NNRTI component	PI/r component
Preferred	2 NRTIs + 1 NNRTI	TDF + (3TC or FTC ^a)	EFV	LPV/r or ATV/r ^b

TABLEAU n°6: Traitement anti-retroviraux de première ligne chez les patients co-infectés HBV-HIV⁹⁴

Chez les patients co-infectés avec un taux de CD4 est >500 cells/mm³, la trithérapie sera initiée si il y a une indication de traiter le HBV. En revanche, si le taux de CD4 est < 500 cells/mm³, la trithérapie sera initiée chez tous les patients quelque soit le besoin de traiter ou non le HBV^{129 130}.

3- Réalités en Afrique Subsaharienne : la co-infection avec le HIV est elle le seul accès aux traitement de l'hépatite B chronique ?

a- Moyens disponibles pour la mono-infection par le HBV

En Afrique Subsaharienne, la mono-infection du HBV est très peu traitée. La majorité des patients infectés sont asymptomatiques et les occasions de dépistage ne sont pas courantes. Également, beaucoup de patients croient qu'il n'existe pas de traitement pour l'infection de l'hépatite B. Il en résulte un ressenti d'absence de perspectives (à quoi bon savoir si on ne peut

rien pour moi ?). La plupart de ceux présentant des symptômes et diagnostiqués comme porteurs chroniques de la maladie, n'ont pas les moyens d'acheter les traitements nécessaires. L'absence de programme d'assurance maladie et le coût élevé de la prise en charge globale de la maladie restent un des principaux obstacles à l'instauration d'un traitement^{131 132}.

Le prix de l'IFN-PEG varie largement d'un pays à un autre mais reste dans tous les cas très au dessus des moyens dont disposent les patients en Afrique Subsaharienne. Parallèlement, dans le cadre de la lutte contre l'hépatite C, l'inscription en juillet 2013 de l'interferon pégylé α 2-a et α 2-b sur la liste des médicaments essentiels proposée par l'OMS, contribuent à faire diminuer son prix¹³³. Le laboratoire Roche qui commercialise le PEGASYS®, procède à des négociations pays par pays. Le prix initial de l'ampoule n'est pas modifié, en revanche, en fonction des volumes de commande, X ampoules sont gratuites¹³⁴. Ainsi le prix d'un traitement de 48 semaines par PEGASYS® par patients avoisinait en 2012, 17 000 USD (United States Dollar) au Burkina Faso, 10 000 USD au Cameroun et 2000 USD en Egypte¹³⁵.

Les NAs sont moins chers, dans la plupart des pays d'Afrique Subsaharienne, la molécule disponible la plus répandue est la lamivudine notamment à cause de son prix bon marché (21 USD par patient par an¹³⁶)^{137 132 138}. Cette molécule est très largement utilisée, et la plupart du temps à l'aveugle, c'est à dire sans aucune évaluation antérieure du stade de l'infection. Elle génère cependant un fort taux de résistance si elle est utilisée en monothérapie et c'est bien là le risque majeur d'un traitement par lamivudine. Les autres NAs, comme le TDF et l'ETV, possédant une forte barrière aux résistances ne sont pas toujours disponibles en Afrique Subsaharienne¹³². Grâce aux politiques de réduction des prix des antirétroviraux (ARV) indiqués pour le HIV, le prix le plus bas d'un générique du ténofovir est enregistré à 48 USD par patient par an¹³⁶. L'entecavir n'a pas connu le même succès.

b- Contexte des années 2000 : l'ère des ARV

L'expansion des programmes anti-rétroviraux dirigés contre le HIV/SIDA, permet aux patients porteurs chroniques de l'hépatite B et co-infectés avec le HIV un accès aux traitements initialement indiqués pour le HIV, mais aussi efficace contre le HBV.

Les principaux obstacles à la distribution de la trithérapie, furent l'approvisionnement et le coût du traitement, hors de portée des pays du Sud. De nombreuses démarches ont été engagées pour rendre ces traitements accessibles aux plus démunis, grâce notamment à

l'établissement en 1995 d'un programme commun de lutte contre le SIDA (ONUSIDA). En 2001, la déclaration de Doha reconnaît le droit des pays à passer outre les droits de propriété intellectuelle (basé sur les Accords Généraux sur les Aspects du droit de Propriété Intellectuelle liés au Commerce ADPIC) afin de promouvoir la santé publique et d'accroître l'accès aux médicaments pour tous. Cela signifie qu'un pays a le droit, sous certaines conditions, et malgré les brevets en vigueur, d'importer ou de produire des copies de médicaments^{139 140}. Ainsi dans le début des années 2000, les ARV sont devenus relativement accessibles dans les pays en développement, avec notamment, le développement des ARV génériques indiens et brésiliens ainsi que les prix réduits consentis par certains laboratoires pharmaceutiques. En quelques années le prix mensuel d'une trithérapie passait de plus de 500 euros à 20 euros⁵².

D'après le rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale du SIDA en 2013, et d'après les données provenant des rapports d'activité des pays, le nombre de personnes vivant avec le HIV qui suivent un traitement est en permanente augmentation. Dans le cadre des directives 2010 de l'OMS, 61 % du nombre total des personnes éligibles au traitement du VIH dans les pays à revenu faibles et intermédiaires suivaient une thérapie antirétrovirale en 2012¹⁴¹. Fin 2011, en Afrique Subsaharienne, 56 % des personnes admissibles au traitement sont sous thérapie, contre 2 % en 2002. 70 % des personnes bénéficiant de programmes de traitement antirétroviral dans les dispensaires en Afrique Subsaharienne continuaient de l'observer deux ans après¹⁴² (Fig.14).

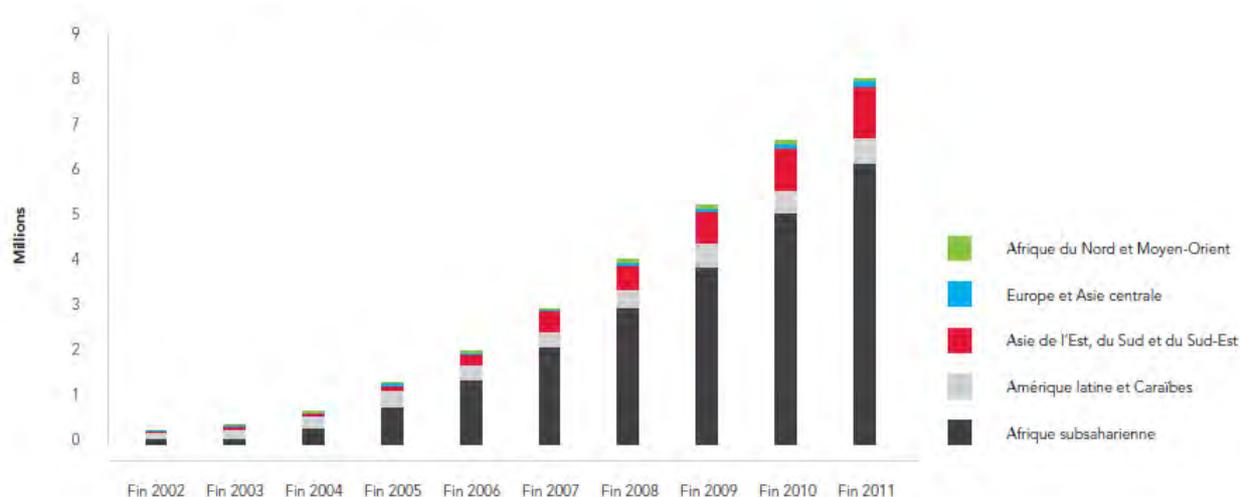


FIGURE n°14: Nombre de personnes bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale dans les pays à revenu faible et intermédiaire, par région, 2002-2011¹⁴²

c- Exemple du Togo : Modalité de dispensation des ARV

Une étude sur les difficultés d'accès aux ARV en Afrique francophone, montre sur les 18 pays concernés, et malgré des protocoles nationaux différents, que tous avaient mis en place des stratégies nationales d'accès aux ARV¹⁴³. Prenons l'exemple du Togo :

Avec une prévalence du HIV estimée à 3,2 % d'après l'OMS, le gouvernement du Togo, a pris la mesure du problème en mettant en place depuis 2001 le Conseil National de Lutte contre le Sida et les Infections Sexuellement Transmissibles (CNLS-IST). Depuis, trois plans stratégiques nationaux de lutte contre la pandémie ont été mis en place. Le dernier en cours concerne la période 2012-2015. Le système de santé au Togo est financé par l'État (43 % des dépenses de santé en 2006), les partenaires au développement (34 % en 2006) et la population (23 % en 2006) par le recouvrement des coûts. En 2003, l'accès du Togo à la subvention du Fonds Mondial a permis de réduire le coût du traitement contre le HIV ainsi que celui du suivi biologique, et par conséquent, d'accroître le nombre de patients traités¹⁴⁴ ¹⁴⁵. Depuis des progrès notoires ont été enregistrés dans la prise en charge des PVHIV surtout à partir d'octobre 2007, avec la gratuité des médicaments ARV décrétée par le gouvernement¹⁴⁶.

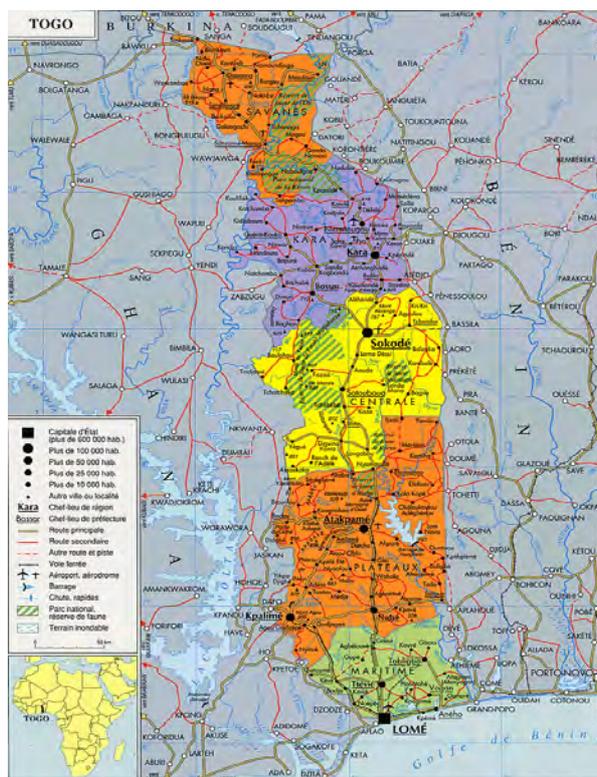


FIGURE n°15 : Carte du Togo.

Source : Service géographique du Ministère français des Affaires Étrangères.

Le processus de décentralisation de la dispensation des ARV, rend les médicaments accessibles sur tout le territoire. Ainsi, le nombre de structures de prise en charge médicale des PVHIV est passé de 54 en 2006 à 141 en 2012. La moitié d'entre elles relèvent du secteur public (CHU, CHR et hôpitaux de districts) mais comprennent aussi des associations ou ONG, des structures confessionnelles, privées, ou bien des structures du centre des armées. Ainsi, près de 47% des patients sont suivis dans le secteur public (38% dans le secteur associatif) en 2012 contre 23 % en 2009 (associatif 68 %). La moitié d'entre elles sont situées dans les régions Lomé commune et Maritime, démontrant un accès inégal aux soins dans les autres régions du Togo, notamment celle des savanes (Fig.15). Enfin, toutes ces structures accréditées, ne font pas la dispensation des ARV. Pendant la même période, le nombre de structures de dispensation des ARV est passé de 5 à 69¹⁴⁷. L'approvisionnement en médicaments est assuré par la Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels Génériques du pays (CAMEG)¹⁴⁴.

* * *

En conclusion, nous pouvons dire que la lamivudine est le traitement le plus abordable en Afrique Subsaharienne. Malgré le fort taux de résistance qu'elle engendre, c'est la molécule la plus largement utilisée pour le traitement de l'hépatite B. Le coût élevé et la non disponibilité de l'entécavir et du ténofovir, privent les patients d'un traitement optimal. En revanche l'accès au ténofovir dans le traitement de la co-infection HIV-HBV est facilité par les programmes de lutte contre le HIV, et financé par le fond mondial. Il est restreint aux personnes co-infectées HIV-HBV¹⁴⁸. Voici un poster de la World Hepatitis Alliance en 2012 :



PARTIE D : ENJEUX DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS CO-INFECTES HIV-HBV EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE

1- Diagnostic et évaluation de l'hépatite B chronique en Afrique Subsaharienne

a- Outils de diagnostic disponibles en Afrique Subsaharienne

a.1- Limites du dépistage

D'après l'OMS et les recommandations du CDC, les personnes infectées par le HIV doivent bénéficier systématiquement d'un dépistage pour le HBV¹⁴⁹. Les deux objectifs du dépistage sont : la prise en charge précoce de l'hépatite chronique à l'aide d'un traitement adéquat et la vaccination des sujets à risque qui n'ont jamais eu de contact avec le virus.

Jusqu'à ce jour le diagnostic biologique de l'infection par le HBV repose sur la détection de l'AgHBs. Les autres marqueurs sérologiques, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs et AgHBe sont utilisés pour déterminer le niveau de répllication du HBV, ou bien le stade de l'infection. En Afrique Subsaharienne les moyens financiers sont un facteur limitant pour le dépistage des marqueurs sérologiques et dans la pratique, seul l'AgHBs est recherché.

Lorsque l'AgHBs est négatif, la détection des Ac anti-HBs et anti-HBc est nécessaire pour évaluer si la personne a été en contact avec le virus. Si les 3 marqueurs sont négatifs, la personne n'a pas été infectée et la vaccination est recommandée¹⁵⁰.

Toutefois un résultat négatif pour l'AgHBs ne permet pas d'exclure le diagnostic d'hépatite B. Il peut s'agir d'une infection occulte, définie par la détection de la charge virale du HBV en l'absence d'AgHBs. Les infections occultes peuvent être liées à la présence de mutants de l'AgHBs empêchant sa détection, ou bien à un taux d'AgHBs en dessous de la limite de détection des tests de dépistage. Cette situation reste rare, mais s'observe plus fréquemment dans les pays du sud, surtout chez les patients immunodéprimés. Ainsi avec l'AgHBs comme seul marqueur, tous les cas d'hépatite B ne sont pas détectés¹⁵¹.

D'autre part, un résultat positif pour l'AgHBs révèle un état actif de l'infection, aussi bien aiguë que chronique. Le manque de contrôle de l'immunité à distance peut mener à un bilan d'hépatite B active à tort ^{149 150}.

a.2- Tests de diagnostic rapides

Le test immuno-enzymatique (EIA) est la méthode de référence pour la détection des marqueurs sérologiques. Cependant cette méthode, en plus d'être coûteuse, nécessite des laboratoires avec des équipements sophistiqués et un apport en électricité en continu, rendant ainsi compliqué le dépistage en dehors des centres urbains. Le dépistage de l'AgHBs n'est pas inclus dans les programmes de lutte contre le HIV en Afrique Subsaharienne. Les tests de diagnostic rapide ont facilité l'introduction du dépistage pour le HIV et sont largement utilisés, notamment dans les zones rurales¹⁵². Depuis quelques années, des test de diagnostic rapide pour le HBV (AgHBs, AgHBs + AgHBe, Ac Anti-HBs) sont disponibles et commercialisés. Ces tests ont l'avantage d'être faciles à réaliser en un minimum d'étapes rapides (résultats en moins de 30 minutes), financièrement accessibles (les prix varient de 0,56 à 1,10 euro par test), et ne nécessitent pas d'être conservés au réfrigérateur^{153 154}. La plupart de ces tests sont basés sur une technologie immuno-chromatographique ou immuno-filtration. Jusqu'à maintenant, aucun test rapide pour les marqueurs du HBV n'a été approuvé par les agences autoritaires de santé européennes ou nord américaines¹⁵⁵. Peu d'études ont évalué leur caractéristiques, mises à part les données publiées par les fabricants, et la plupart d'entre elles n'ont évalué que les tests rapides de détection de l'AgHBs.

Une récente méta-analyse suggère que les tests détectant l'AgHBs ou l'AgHBs+AgHBe montrent une haute performance tandis ce que ceux utilisés pour détecter des Anticorps doivent être perfectionnés^{156 157}. Les tests Determine AgHBs (Fig.16) et Binax (AgHBs+AgHBe) ressortent comme les tests avec les hautes sensibilités et spécificités^{158 156}. Par exemple, une étude menée à Madagascar sur l'évaluation des performances de plusieurs test de détection de l'AgHBs en comparaison avec une méthode classique ELISA montre les résultats suivants pour le test Determine : sensibilité de 97,8 %, une spécificité et une valeur prédictive positive de 100 %, une valeur prédictive négative de 98,2 % et un taux de précision de 99 %¹⁵⁴.

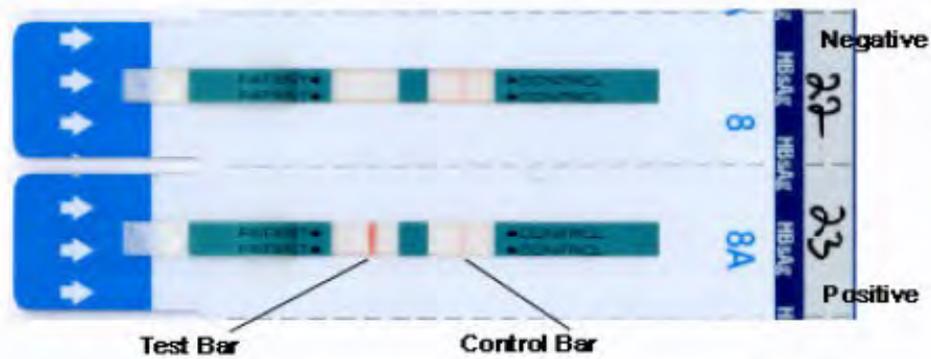


FIGURE n°16: Test Determine® AgHBs¹⁵⁹

Quelques études ont été menées en Afrique, notamment au Ghana¹⁶⁰, en Tanzanie¹⁵³, ou au Malawi¹⁶¹, avec pour objectif d'évaluer la prévalence de la co-infection HIV-HBV chez les personnes infectées par le HIV à l'aide de tests rapides de diagnostic du HBV (Determine AgHBs® dans les trois études). Les résultats des tests rapides sont comparés à la référence immuno-enzymatique de référence. Toutes les études rapportent une forte prévalence de la co-infection HIV-HBV, montrant par la même occasion la faisabilité de la mise en place de ce type de dépistage avant toute initiation d'une thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) chez les personnes infectées par le HIV, et ce dans des zones rurales dépourvues de laboratoires d'analyses sophistiqués.

b- Quels patients doivent être traités ?

Lorsque le diagnostic d'une hépatite chronique B est confirmée, l'évaluation de la maladie virale et hépatique est importante puisqu'elle conditionne l'indication au traitement. D'après les recommandations de l'EASL¹⁰⁷, les indications de traitement sont les mêmes pour une personne mono-infectée ou co-infectée HIV-HBV⁹⁴. Elles sont basées sur la combinaison de trois critères : le niveau de la charge virale (ADN HBV), le niveau des transaminases, et la sévérité de l'atteinte du foie. Ces indications sont indépendantes du statut AgHBe du patient. Ainsi on peut envisager un traitement chez un patient si :

- l'ADN HBV $\geq 2\ 000$ UI/ml
- et/ou ALAT $\geq N$
- et/ou un état de fibrose, attesté par une biopsie du foie et un système de score standardisé.

Les patients présentant une cirrhose ou des manifestations extra-hépatiques de l'infection par le HBV, doivent être systématiquement traités, indépendamment du taux de la charge virale et/ou du taux d'ALAT. De plus, les patients présentant des signes évidents d'une hépatite B chronique active (ALAT 2 fois supérieures à la limite haute normale, ADN HBV > 20 000 UI/ml) peuvent débiter un traitement, sans même qu'une biopsie du foie soit nécessaire¹⁰⁷.

Cependant peu de moyens sont disponibles en Afrique Subsaharienne. La quantification de l'ADN du HBV est rarement réalisable. Son coût est élevé et cette technique est largement indisponible en Afrique Subsaharienne ou alors effectuée dans quelques structures spécialisées. L'évaluation de la fibrose (ex: FIBROSCAN® ou tests sanguins FIBROTEST®, FIBROMETRE®, HEPAScore®) par des tests non invasifs ne sont pas disponibles¹⁶². Les tests sérologiques et biochimiques (ALAT) sont les plus utilisés¹⁴⁸.

c- En pratique au Togo

c.1- Dépistage

Au Togo, compte tenu des moyens disponibles, le diagnostic de certitude de l'hépatite B chronique évolutive est difficile à poser. Seule la recherche de l'AgHBs est couramment demandée par les prescripteurs pour le dépistage, le diagnostic et le suivi de l'infection de l'hépatite B. D'après le guide national du traitement de l'infection HIV, sera considéré comme porteur d'une hépatite B active, tout patient qui présente : un AgHBs positif et des ALAT supérieures ou égale à 3 fois la normale. Un bilan sanguin initial avant l'instauration d'une HAART est obligatoire, il comprend parmi d'autres paramètres, l'évaluation des transaminases. Dans le cadre de la subvention de la huitième série HIV du Fonds Mondial, ce bilan a été rendu gratuit à tous les patients sous ARV¹⁴⁷. En revanche, le dépistage de l'hépatite B reste à la charge des patients. Par manque de ressources des patients, la recherche de l'hépatite virale B chez les patients infectés par le HIV n'est pas systématique¹⁶³. Pourtant grâce au protocole ARV en vigueur au Togo, des molécules à double activité anti-HIV et anti-HVB sont disponibles.

J'ai effectué une partie de mon stage de 5ème année hospitalo-universitaire, au sein de la pharmacie hospitalière du CHU Sylvanus Olympio et notamment dans le service de

dispensation des ARV. Ainsi j'ai pu rencontrer au sein du service des maladies infectieuses, le Dr A.Patassi, et M. T.Blatomé, investigateurs d'une étude sur la prévalence de la co-infection HIV-HBV et de l'impact des antirétroviraux au Togo. Cette étude a été réalisée notamment grâce à un jumelage entre le Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio (Togo) et le Groupe Hospitalier et Universitaire Cochin/Saint Vincent de Paul dans le cadre du partenariat ESTHER (Groupe d'Intérêt Public Ensemble pour la Thérapeutique Hospitalière en Réseau). En effet, les objectifs d'ESTHER sont de renforcer l'accès aux traitements et aux soins des personnes atteintes par le HIV, et de renforcer les systèmes de santé au niveau hospitalier¹⁶⁴.

Les résultats de l'étude montrent que la prévalence de l'AgHBs était de 9,65 % chez les patients séropositifs pour le HIV traités. Ainsi l'étude souligne l'importance d'un dépistage systématique de l'AgHBs dans le bilan initial, afin de proposer aux patients co-infectés HIV-HBV un traitement adéquat, incluant le ténofovir. Les patients non co-infectés pourront bénéficier de la vaccination selon leur profil sérologique¹⁶⁵.

c.2- Protocole ARV en vigueur

Dans le contexte de traitement contre l'infection par le HIV, des ARV potentiellement actifs sur le HIV et sur le HBV sont disponibles maintenant au Togo. D'après le protocole ARV en vigueur au Togo (Fig.17), élaboré par le Programme National de Lutte contre le SIDA et les IST (PNLS-IST), les traitements de première ligne contiennent tous de la lamivudine. C'est d'ailleurs le cas pour la plupart des pays en développement, les programmes ARV incluent la lamivudine comme pilier d'une HAART pour les patients infectés par le HIV¹⁶⁶.

PROTOCOLE ARV EN VIRGEUR AU TOGO



			POSOLOGIE	
			MATIN	SOIR
FORME ADULTE				
1ère ligne	1	AZT/3TC/NVP	Du 1er au 14è jour	
			AZT/3TC/NVP	AZT/3TC
			1 comp	1 comp
			A partir du 15è jour	
			AZT/3TC/NVP	AZT/3TC/NVP
			1 comp	1 comp
	2	AZT/3TC + EFV	1 comp	1 comp
3	TDF/3TC+	1 comp		
	EFV		1 comp	
2ème ligne	1	TDF/3TC+	1 comp	
		LPV/R	2 comp	2 comp
	2	TDF/3TC+	1 comp	
		ATV+RTV		1 comp
	3	AZT/3TC+	1 comp	1 comp
		ATV+RTV	1 comp	
	4	AZT/3TC+	1 comp	1 comp
		LPV/r	2 comp	2 comp

ENFANTS EXPOSES AUX ARV

			POSOLOGIE	
			MATIN	SOIR
FORME ENFANT				
1ère ligne	1	AZT+3TC+NVP	Posologie en fonction du poids de l'enfant	
	2	AZT+3TC+EFV		
1ère ligne alternatif	3	ABC/3TC+NVP	Posologie en fonction du poids de l'enfant	
	4	D4T+3TC+NVP		
2ème ligne	1	ABC/3TC+LPV/r	Posologie en fonction du poids de l'enfant	
	2	ABC+DDI+LPV/r		

FIGURE n°17: Protocole ARV en vigueur au Togo

Source : Guide national de prise en charge de l'infection par le HIV 2012. PNLS-IST Togo.

Introduite en 2008 au Togo, la combinaison ténofovir / lamivudine (TENOLAM®) est une combinaison de « deuxième ligne », elle est aussi indiquée en première ligne dans les cas de co-infection HIV-HBV selon les recommandations de l'OMS, pour éviter le risque de résistance du virus de l'hépatite B. D'après le rapport des activités du PNLS/IST annuel de 2012, au Togo, 92% des patients étaient sous protocole de première ligne et la combinaison Zidovudine + Lamivudine + Névirapine représentait 82 %. Quant aux 8% des patients qui étaient sous deuxième ligne, la combinaison Ténofovir + Lamivudine + Lopinavir/Ritonavir représentait 56%¹⁴⁷.

En 2012 au Togo, sur les 110 000 PVHIV, 61 470 PVHIV étaient éligibles au traitement ARV d'après les dernières estimations, 51 % d'entre elles avaient pris des ARV au moins une fois au cours de l'année¹⁴⁷. Cette cohorte de patients comprend probablement un pourcentage élevé de cas de co-infection HBV-HIV. La recherche de l'hépatite virale B n'est pas systématique dans le bilan initial ou de suivi, faute de moyens. Dans de rares cas, cette recherche est faite devant des signes d'appel clinique. Les complications de cette co-infection méconnue sont l'absence de sélection de molécules actives sur le HBV au sein du traitement anti rétroviral, ou bien une monothérapie avec de la lamivudine pour le HBV, chez des patients co-infectés HIV-HBV. La réplication du HBV continue d'être effective chez ces patients, placés sous un traitement suboptimal pour le HBV. Alors que l'usage des ARV augmente dans les pays à ressources limitées, cet environnement pourrait devenir un terrain fertile pour l'émergence de souches du HBV résistantes.

2- Peut on tirer un bénéfice du traitement HIV pour le HBV ?

a- Hépto-toxicité

Les sujets co-infectés HIV-HBV sont dans un état d'immunotolérance vis à vis du HBV, avec des valeurs normales d'ALAT. L'initiation de traitements antirétroviraux hautement actifs dans cette population, peut entraîner des poussées cytolytiques, révélées par une augmentation des ALAT, de plusieurs origines possibles⁵. Il est donc essentiel d'avoir un suivi des transaminases durant l'instauration d'une HAART. D'après les recommandations, le contrôle des ALAT est effectué chaque mois durant les trois premiers mois suivant l'initiation du traitement, puis chaque trois mois⁹⁴.

En effet, malgré les bénéfices apporté par un HAART, certaines molécules antirétrovirales présentent des effets indésirables à type d'hépto-toxicité. Ce phénomène est noté dès le début voir dans les 6 premiers mois suivant l'initiation d'un HAART. Le risque d'hépto-toxicité chez les personnes co-infectées est particulièrement élevé avec des traitements contenant la classe des inhibiteurs protéasiques et plus précisément le ritonavir, ainsi que la névirapine et l'efavirenz pour la classe des NNRTI (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)^{128 167}. On note de manière générale que la névirapine fait partie des traitements de première ligne pour dans les programmes de lutte contre le HIV.

De la même façon, une reconstitution immune sous HAART peut entraîner une rupture de tolérance immune vis à vis du HBV⁵. Autrement dit, c'est la réapparition d'une réaction inflammatoire exacerbée autour d'une infection sous-jacente connue ou non. Le délai d'apparition se situe dans les 6 premiers mois (le plus souvent 2 à 8 semaines) après l'instauration du traitement antirétroviral^{189 168}. Ce syndrome est observé typiquement chez des patients co-infectés avec des taux très bas de CD4 et/ou un taux élevé de la charge virale du HIV avant le traitement. Ce syndrome est prévenu par un traitement efficace pour le HBV¹⁶⁹.

Sans savoir l'état d'une co-infection avec le HBV, il est difficile de différencier ces deux situations dans la mesure où elles se déroulent toutes les deux très tôt après l'initiation du traitement²². Pour ces raisons, le dépistage de l'hépatite B est recommandé afin de choisir un traitement approprié¹⁷⁰.

b- L'utilisation des NAs influence t-elle l'évolution naturelle du HBV ?

b.1- Mutations sur le gène S

La présence de substitutions amino-acidiques au sein du déterminant « a » (immuno-dominant) de l'AgHBs peut entraîner des altérations conformationnelles de celui-ci. Il a été démontré que ces mutations entraînaient une nette diminution de la fixation des anticorps neutralisants anti-HBs naturels ou induits par la vaccination¹⁷¹. La partie du virus qu'imité le vaccin contre l'hépatite B étant modifié, les anticorps produits par celui-ci ne seraient plus efficaces pour neutraliser le virus muté, menant à une infection du HBV malgré la présence de fort taux d'anticorps.

Ces variants peuvent apparaître spontanément ou bien être sélectionnés par une pression immune. Ce type de mutant a été premièrement observé chez des nouveau nés de mères porteuses chronique du HBV ayant développé une infection malgré une sérovaccination bien conduite¹⁷². Puis il a été décrit chez des transplantés hépatiques porteurs du virus ayant reçu des immunoglobulines anti-HBs¹⁷³. C'est dans ce sens qu'on appelle ces variants du virus de l'hépatite B « Vaccine Escape Mutant » (VEMs) car ils sont capables d'échapper à la réponse induite par la vaccination ou par l'administration d'immunoglobulines spécifiques^{174 175}. Au sein du déterminants « a », les mutations les plus fréquemment décrites sont les substitutions sG145R et sD144A^{116 115}. En dehors du déterminant « a » (a.a 124-147), la mutation la plus commune à ce jour, responsable du même phénomène, est la substitution sP120S/T.

Ces variants sont également sélectionnés par l'utilisation en monothérapie de certains antivirotiques. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 1b, le génome du HBV est circulaire et organisé en quatre cadres de lecture ouverts chevauchant (Fig 18). Cette caractéristique implique qu'une mutation sur un nucléotide d'un certain gène peut avoir un effet sur l'expression d'une protéine qu'il code, et peut également avoir un impact sur l'expression du gène qui le recouvre. Ici, la partie du gène *pol* codant pour la reverse transcriptase (cible des traitement antiviraux) recouvre le gène de surface qui code pour la protéine S (cible des anticorps obtenus par le vaccin de l'hépatite B). Autrement dit, des mutations dans le gène *pol*, peuvent induire des mutations dans le gène S, à proximité du déterminant « a », qui pour la plupart seront associées à une altération conformationnelles des protéines antigéniques de surface. On les appelle les « mutants d'échappement au vaccin potentiellement associé au traitement antiviral » (ADAP-VEMs)^{116 176 177 178 179}.

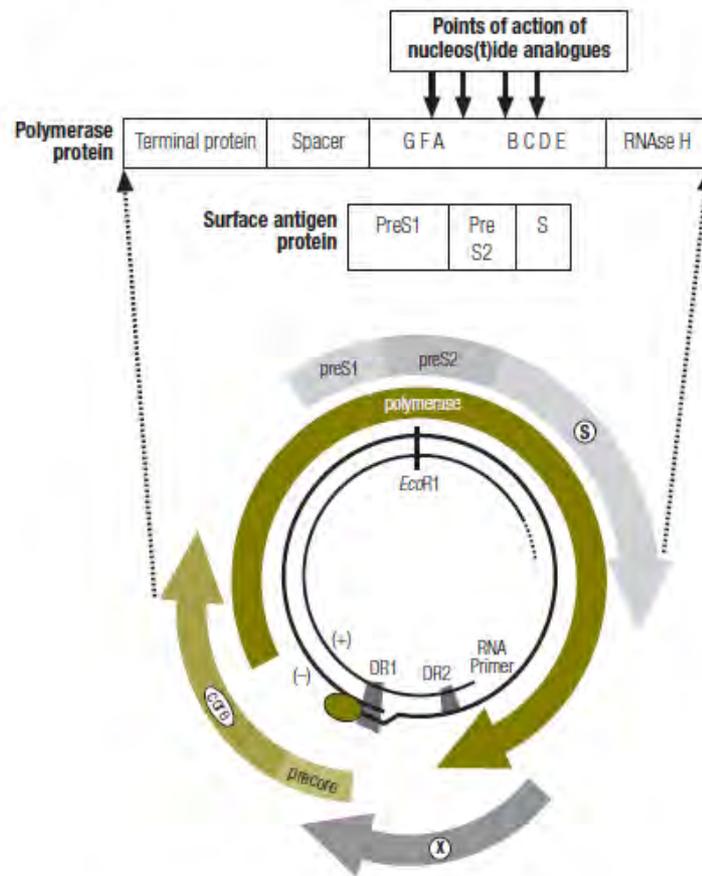


FIGURE n°18: Structure du génome du virus de l'hépatite B montrant le chevauchement des gènes codant la polymérase et des protéine S de surface¹⁷⁷

b.2- Prévalence des ADAP-VEMs

Une étude publiée en 2011, montre les résultats de la prévalence de plusieurs ADAP-VEMs chez des patients porteurs chroniques de l'hépatite B, traités par différents NAs. Le tableau 7 recense les mutations dans le gène *pol* sélectionnées en fonction du traitement utilisé, et les mutations correspondantes dans le gène *s*. Ainsi 7 types d'ADAP-VEMs ont été identifiés : rtM204 V/sI195M, rtM204I/sW196S, rtM204I/sW196L, rtV173L/sE164D, rtA181T/sW172*, rtA181T/sW172L, et rtA181 V/sL173F. Ces variants sont associés à un traitement par lamivudine, telbivudine et adéfovir, avec une prédominance de cas pour les patients sous lamivudine et telbivudine¹⁸⁰.

Les mutations les plus communes sélectionnées par un traitement par lamivudine, à savoir rtM204V/sI195M, rtM204I/sW196S, rtM204I/sW196L, rtM204V/sI195M +

rtV173L/sE164D, ont toutes menées à une réduction de la fixation des anticorps anti-HBs¹⁸¹
182.

Les substitutions amino-acidiques en position rt181 sont associées au traitement par lamivudine ou adéfovir. Ce type de mutation peut introduire prématurément un codon stop dans le gène s, résultant en une sécrétion altérée de l'AgHBs¹⁸³.

En revanche, la mutation rtN236T associée au traitement par adéfovir et la mutation rtA194T associée au traitement par tenofovir, n'induit aucun changement dans le gène s^{121 184}.

Nucleos(t)ide analogue	pol gene mutation	S gene mutation	n (%) ²
L-nucleosides (LAM, LdT)	rtV173L	sE164D	5 (11)
	rtM204V	sI195M	11 (24)
	rtM204I	sW196S/L	25 (54)
Acyclic phosphonates (ADV, TDF)	rtA181T	sW172*	1 (2)
	rtA181T	sW172L	2 (4)
	rtA181V	sL173F	6 (13)
	rtV191I	sW182*	ND
Deoxyguanosine analogues (ETV)	rtI169T	sF161H/L	ND
	rtT184C	sL175F+ sL176V	ND
	rtT184L/S	sL175F	ND
	rtT184G/M	sL176V/*	ND
	rtS202C/G	sS193F/L	ND
	rtS202I	sS194F/S	ND

ADAPVEM, antiviral drug-associated potential vaccine-escape mutant; LAM, lamivudine; LdT, telbivudine; ADV, adefovir; TDF, tenofovir; ETV, entecavir; ND, not detected.

TABLEAU n°7: Émergence des ADAP-VEMs selon les NAs utilisés pour traiter les patients porteurs chroniques de l'hépatite B.

La prévalence des ADAP-VEMs chez l'ensemble des patients porteurs chroniques de l'hépatite B de l'étude était de 10 %. La différence de prévalence des ADAP-VEMs entre les patients en cours de traitement (24% avec la lamivudine principalement) et les patients naïfs de traitement (0,7%) était significative¹⁸⁰. Une étude menée cette fois ci chez des patients co-infectés HIV-HBV montre des résultats similaires. Après trois ans de suivi des patients traités avec une large variété d'ARV, on observe une augmentation de l'incidence dans toutes les classes de mutations induites par les traitements. La plus forte augmentation était pour le groupe des mutations dans le gène *pol* avec répercussions sur le gène s, associés au traitement par des L-nucleosides (incidence cumulative à la fin de l'étude de 17,5 % contre 7,4 % pour les mutations du gène *pol* associés au traitement par alkyl phosphonate et 2,4 % pour les mutations associés au D-cyclopentane). Cette incidence était fortement corrélée à une exposition antérieure à de la lamivudine¹⁸⁵.

c- Enjeux de santé publique

c.1- À l'échelle individuelle

Dans un premier temps nous pouvons distinguer des répercussions de l'accumulation des mutations du HBV, à court terme sur les individus. Les conséquences de l'émergence de souches résistantes aux NAs sont un échappement virologique avec un rebond de la charge virale. Lorsque le patient est observant, ce rebond est défini par une augmentation d'au moins 1-log₁₀ copies/mL (ou 1.0-log₁₀ IU/mL) comparé à la valeur la plus basse durant le traitement¹⁷⁸. Cette mesure est confirmée par un second test. En l'absence d'une adaptation de traitement, l'élévation de la virémie est suivie, quelques semaines ou mois plus tard, d'une augmentation des transaminases. Une progression de la maladie sur le plan histologique, avec le risque décompensation de l'hépatite est à craindre¹¹⁸.

c.2- À l'échelle mondiale

c.2.1- Concernant le dépistage

Actuellement, en France, le diagnostic de l'infection par le HBV repose essentiellement sur la mise en évidence de la présence de l'AgHBs et éventuellement des anticorps dirigés contre la capsid du virus (anticorps anti-HBc). Les tests actuellement sur le marché sont des tests EIA « sandwich » basés sur le principe de la capture directe de l'AgHBs par des anticorps. Les problèmes de détection peuvent survenir dans le cas où le(s) anticorps utilisé(s) par les industriels sont dirigés vers une zone de la protéine « s » susceptible de contenir une mutation. Ces mutations modifient la structure de l'épitope avec comme conséquence possible la non reconnaissance de l'antigène muté par les anticorps des réactifs de dépistage de l'AgHBs¹⁸⁶.

Une étude menée au Togo chez des patients drépanocytaires, hautement exposés à la transmission de maladies virales post-transfusionnelles, montre que tous les donneurs de sang sont dépistés pour l'hépatite B. Le dépistage est basé sur la seule recherche de l'AgHBs¹⁸⁷. Ainsi l'apparition de ces mutations peut remettre en cause la sécurité des transfusions sanguines.

c.2.2- Concernant les programmes de vaccination

Aujourd'hui peu de cas ont été décrits mais quelques études ont exposé l'impact de l'apparition des ADAP-VEMS sur la vaccination^{177 178 179}.

Une étude publiée en 2010, décrivait les caractéristiques génétiques de souches résistantes aux NAs, chez des patients naïfs de tout traitement ayant développé une hépatite aiguë. Dans cette cohorte, 7 % était infecté par des variants du HBV résistant aux traitements. Sur 14 patients, 11 montraient un schéma de résistance associé à la lamivudine avec la mutation rtM204V/I en la présence ou non de mutations compensatoires rtV173L, rtL180M, 2 présentaient la mutation rtA181V associée à la résistance à l'adéfovir et un seul patient présentait une mutation associée à l'entecavir rtL180M + rtS202G + rtM204V. Plusieurs de ces patients étaient en contact proche avec des personnes infectées chroniquement par l'hépatite B¹⁸⁸. Une autre étude a fait état d'au moins un cas d'une infection par un virus résistant à la lamivudine, transmis d'un individu à un autre¹⁸⁹. Ces données montrent que ces variants du virus de l'hépatite B associés à des résistances aux traitements actuels peuvent être transmissibles et peuvent causer une hépatite aigue.

Comme énoncé dans le paragraphe 2-b-3, d'autres études menées sur les mutants sélectionnés par la lamivudine (rtM204V +/- rtV173L, rtL180M) ont montré une affinité nettement réduite pour les Ac anti-HBs du fait des changements conformationnels induits dans la protéine S (sE164D, sI195M)¹⁸². Ces mutants auraient donc le potentiel d'infecter des individus déjà immunisés ou vaccinés contre l'hépatite B (Fig.19). Une récente étude a évalué l'efficacité de l'immunité induite par un vaccin anti-hépatite B (commercialisé sous le nom d'ENGERIX B®), contre un mutant du HBV contenant la combinaison de trois mutations dans le gène *pol* (rtM204V, rtV173L, rtL180M). L'étude consistait à administrer la souche mutante à deux groupes de chimpanzés, dont les individus du premier groupe étaient vaccinés contre l'hépatite B et ceux du deuxième groupe ne l'étaient pas. Les résultats ont montrés que la souche mutante était infectieuse dans les deux groupes de chimpanzés. Autrement dit, ce mutant était responsable d'une infection de l'hépatite B chez les chimpanzés vaccinés, malgré un fort taux d'anticorps anti-HBs, considérés comme protecteur chez l'hôte. L'étude montre également que ce mutant est stable durant le cours de l'infection, c'est à dire qu'il n'y pas eu de retour au virus sauvage¹⁹⁰.

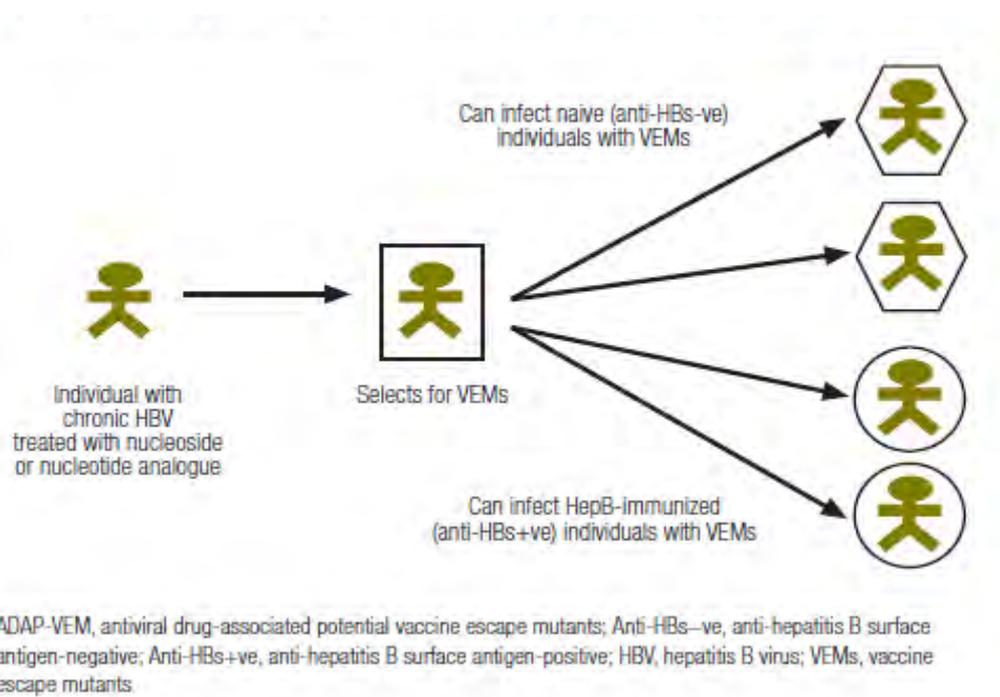


FIGURE n°19: Impact potentiel pour la santé publique des variants de l'hépatite B¹⁷⁷

CONCLUSION

Grâce à mon stage de 5ème année hospitalo-universitaire au CHU Tokoin à Lomé, j'ai pu évoquer dans mon travail de recherche quelques cas pratiques concernant la prise en charge de l'hépatite B au Togo. Le faible nombre de publications scientifiques spécifiques au Togo, m'a contraint à élargir mon sujet à l'Afrique Subsaharienne. Néanmoins, les principales problématiques relatives à l'hépatite B sont similaires d'un pays à l'autre dans cette vaste région du monde. Ainsi, les références choisies exposent des études menées dans différents pays d'Afrique Subsaharienne. Ce constat montre que peu de données sont disponibles dans les pays d'Afrique Subsaharienne pour convaincre les gouvernements actuels que l'hépatite B est un problème majeur de santé publique.

Connaître les représentations sociales d'une maladie dans une population donnée est utile puisque celles-ci conditionnent les comportements de prévention par rapport à cette maladie. Comme en témoigne l'enquête menée auprès des migrants subsahariens vivant en France, les connaissances sur l'hépatite B sont floues, notamment sur les voies de transmission. Cependant, les efforts mis en place pour la prévention de la transmission du HIV en Afrique Subsaharienne sont valables pour l'hépatite B. De plus la mise en œuvre de la vaccination contre l'hépatite B chez les nourissons dans les programmes nationaux de vaccination a prouvé son efficacité en diminuant la prévalence de l'hépatite B chronique et celle des hépatocarcinomes.

Les recommandations officielles pour le traitement de la mono-infection de l'hépatite B sont l'entécavir ou le ténofovir. Grâce aux programmes internationaux de lutte contre le HIV, les molécules actives sur le HIV et le HBV, notamment le ténofovir sont désormais accessibles aux pays du Sud. Cependant l'accès au ténofovir est encore restreint aux personnes co-infectées HIV-HBV. Pour le traitement de la mono-infection par le HBV, en Afrique Subsaharienne, la lamivudine est d'avantage disponible en terme d'approvisionnement et de coût. Les patients traités par cette molécule développent rapidement des résistances au traitement. Finalement, aujourd'hui en Afrique Subsaharienne, l'arme la plus efficace pour enrayer la mono-infection par le HBV est la vaccination contre l'hépatite B.

Nous avons également vu que le dépistage de l'hépatite B est rarement réalisé chez les personnes co-infectées HIV-HBV, en contraste avec la large diffusion d'antirétroviraux potentiellement actifs sur le HBV. Cet état de fait expose un nombre important de personnes à

un traitement sub-optimal pour le HBV avec comme conséquences, l'apparition de virus résistants. L'émergence de virus résistants comme les ADAP-VEMs soulève plusieurs questionnements. Aujourd'hui un seul cas de transmission d'un tel mutant à un individu déjà immunisé grâce au vaccin contre l'hépatite B a été observé. Ainsi l'apparition de ces virus mutants ne semble pas remettre en cause de manière imminente, les programmes mondiaux de vaccination. Cependant en administrant un traitement pour prévenir les complications à long terme d'une infection par le HBV, il est possible de négliger les impacts négatifs éventuels sur la santé publique. Nous pouvons toutefois noter que trois pays d'Afrique Subsaharienne (Namibie, Zambie et Lesotho) utilisent dans leur protocole ARV contre le HIV, le ténofovir (en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine) comme traitement de première ligne.

Ainsi nous pouvons voir l'importance de la prescription d'un traitement optimal, lorsque cela est possible, pour les deux virus chez un patient co-infectés HIV-HBV, facilité par un dépistage systématique de l'hépatite B chez les personnes co-infectées HIV-HBV.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Hépatite B. 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/>. Accessed April 17, 2014.
2. Eugène C, Costentin L, Beaulieu S. *Les hépatites virales*. 2e ed. Paris: Masson; 2004. -208p
3. Jemal A, Bray F, Forman D, et al. Cancer burden in Africa and opportunities for prevention. *Cancer*. 2012;118(18):4372–4384.
4. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *Maladies infectieuses et tropicales*. 24e ed. Paris: Alinéa Plus; 2013. -948p
5. Trépo C, Merle P, Zoulim F. *Hépatites virales B et C*. Montrouge (Hauts-de-Seine): John Libbey Eurotext; 2006. -246p
6. Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology journal*. 2013;10(1):239.
7. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(11):1118–1129.
8. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet*. 1989;2(8663):588–591.
9. Hakami A, Ali A, Hakami A. Effects of hepatitis B virus mutations on its replication and liver disease severity. *Open Virol J*. 2013;7:12–18.
10. Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *Journal of Hepatology*. 2011;55(1):183–191.
11. Pawlotsky J-M, Dhumeaux D. *Hépatite B*. Sèvres: EDK; 2009. -537p
12. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J. Hepatol*. 2010;52(2):282–284.
13. Marcellin P, Asselah T. *Hépatites virales*. Rueil-Malmaison: Doin éditeurs; 2008. -383p
14. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut*. 2012;61(Suppl 1):i6–i17.
15. CDC - Pinkbook: Hepatitis B Chapter - Epidemiology of Vaccine-Preventable Diseases. 2012. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>. Accessed December 6, 2013.
16. Liaw Y-F, Brunetto MR, Hadziyannis S. The natural history of chronic HBV infection and geographical differences. *Antivir. Ther. (Lond.)*. 2010;15 Suppl 3:25–33.
17. Shi W, Zhang Z, Ling C, et al. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infect. Genet. Evol.* 2013;16:355–361.
18. Kramvis A, Kew MC. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. *Hepatol. Res.* 2007;37(s1):S9–S19.
19. Mulders MN, Venard V, Njayou M, et al. Low genetic diversity despite hyperendemicity of hepatitis B virus genotype E throughout West Africa. *Journal of Infectious Diseases*. 2004;190(2):400–408.
20. Olinger CM, Jutavijittum P, Hübschen JM, et al. Possible New Hepatitis B Virus Genotype, Southeast Asia. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(11):1777–1780.
21. Edmunds WJ, Medly GF, Nokes DJ, O'callaghan CJ, Whittle HC, Hall AJ. Epidemiological patterns of hepatitis B virus (HBV) in highly endemic areas. *Epidemiology and infection*. 1996;117(2):313–326.
22. Apurva A, Modi, Jordan J. Feld. Viral Hepatitis and HIV in Africa. *AIDS*. 2007;(9):25–39.
23. OMS | VIH/sida. 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>.

Accessed April 17, 2014.

24. Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, Jamieson DJ. HIV–HBV Coinfection — A Global Challenge. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(19):1749–1752.
25. Cheickné Samba TOURE. Aspect épidémiologique de la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine et les virus des hépatites. -61p. Th. D : Méd. : Bamako : 2004.
26. Stewart B, Jobarteh ML, Sarge-Njie R, et al. Emergence of HBV resistance to lamivudine (3TC) in HIV/HBV co-infected patients in The Gambia, West Africa. *BMC Research Notes*. 2011;4(1):561.
27. Sinicco A, Raiteri R, Sciandra M, et al. Coinfection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS. *Scand. J. Infect. Dis*. 1997;29(2):111–115.
28. Nikolopoulo GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, et al. Impact of Hepatitis B Virus Infection on the Progression of AIDS and Mortality in HIV-Infected Individuals: A Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1763–1771.
29. Cooley L, Sasadeusz J. Clinical and virological aspects of hepatitis B co-infection in individuals infected with human immunodeficiency virus type-1. *Journal of clinical virology*. 2003;26(2):185–193.
30. Oshitani H, Kasolo FC, Mpabalwani M, et al. Prevalence of hepatitis B antigens in human immunodeficiency virus type 1 seropositive and seronegative pregnant women in Zambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 1996;90(3):235–236.
31. Thio CL, Smeaton L, Saulynas M, et al. Characterization of HIV–HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort. *AIDS*. 2013;27(2):191–201.
32. Sagoe KWC, Agyei AA, Ziga F, et al. Prevalence and impact of hepatitis B and C virus co-infections in antiretroviral treatment naïve patients with HIV infection at a major treatment center in Ghana. *Journal of Medical Virology*. 2012;84(1):6–10.
33. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):402–409.
34. 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(5):1138–1140.
35. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch. Intern. Med*. 2006;166(15):1632–1641.
36. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360(9349):1921–1926.
37. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 1:104–110.
38. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J. Infect. Dis*. 1985;151(4):599–603.
39. Hong SJ, Park HJ, Chu MA, Choi BS, Choe B-H. The Rate of Conversion from Immune-tolerant Phase to Early Immune-clearance Phase in Children with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17(1):41–46.
40. Burnett RJ, Francois G, Kew MC, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus co-infection in sub-Saharan Africa: a call for further investigation. *Liver International*. 2005;25(2):201–213.
41. Chaudhuri AK, Follett EA, Burrell CJ. Anti-e and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Br Med J*. 1977;2(6099):1416–1417.

42. OMS | Sécurité des injections. 2006. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs231/fr/>. Accessed July 12, 2013.
43. OMS. Principes directeurs applicables à la sécurité du matériel d'injection. 2003. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/68983>. Accessed July 16, 2013.
44. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M. In Focus-Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: A review. *Bulletin of the World Health Organization*. 1999;77(10):789–800.
45. Isara A, Omorogbe V, Omuemu V. Injection safety practices among nursing staff of mission hospitals in Benin City, Nigeria. *Annals of African Medicine*. 2012;11(1):36.
46. OMS. Note à la presse n°13 : Le réseau mondial pour la sécurité des injections (SIGN) organise sa réunion annuelle au Caire (Égypte). 2000. Available at: <http://www.who.int/inf-pr-2000/fr/note2000-13.htm>. Accessed July 12, 2013.
47. OMS, Safe Injection Global Network. *Best practices for injections and related procedures toolkit*; 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138491/>. Accessed January 29, 2014.
48. Allain J-P, Candotti D, Soldan K, et al. The risk of hepatitis B virus infection by transfusion in Kumasi, Ghana. *Blood*. 2003;101(6):2419–2425.
49. Rouet F, Chaix M-L, Inwoley A, et al. HBV and HCV prevalence and viraemia in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Abidjan, Côte d'Ivoire: the ANRS 1236 study. *J. Med. Virol.* 2004;74(1):34–40.
50. Vignier Nicolas. L'hépatite B chez les migrants originaires d'Afrique Subsaharienne vivant en France. État des lieux et étude de leur perception de la maladie. -134p. Th. D : Méd. : Paris 6 : 2009 ; n°2009PA06S079.
51. World Hepatitis Alliance. World Hepatitis Day 2013. Available at: <http://www.worldhepatitisalliance.org/fr/qui-quoi-ou-quand-et-comment.html>. Accessed August 27, 2013.
52. Etchepare M. La lutte contre le sida en Afrique: perspectives et responsabilités. *Médecine tropicale*. 2004;64(6):579.
53. UNICEF, OMS Dept of Vaccines and biologicals, United Nations Population Fund. Déclaration conjointe OMS-UNICEF-FNUAP sur l'emploi de seringues autobloquantes dans les services de vaccination. 1999. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/63800>. Accessed February 5, 2014.
54. OMS. *Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO african region*. Geneva: World Health Organization; 2013. -220p
55. OMS, Safe Injection Global Network. Annual Meeting of the Safe Injection Global Network. 2010. Available at: http://www.who.int/injection_safety/sign/en/.
56. Michel M-L, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and therapeutic potential. *Pathol. Biol.* 2010;58(4):288–295.
57. OMS | Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. 2001. Available at: http://www.who.int/publications/list/who_vb_01_31/fr/index.html. Accessed December 11, 2013.
58. OMS | Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2009;84(40):405–420.
59. Jezek J, Chen D, Watson L, et al. A heat-stable hepatitis B vaccine formulation. *Hum Vaccin.* 2009;5(8):529–535.
60. OMS | Temperature Sensitivity of Vaccines. 2006. Available at: http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_06.10/en/. Accessed May 13, 2014.
61. OMS Expanded Programme on immunization. Safe vaccine handling, cold chain and immunizations : a manual for the Newly Independent States. 1998. Available at:

- <http://www.who.int/iris/handle/10665/64776>. Accessed February 5, 2014.
62. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006;332(7537):328–336.
 63. Marion SA, Tomm Pastore M, Pi DW, Mathias RG. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am. J. Epidemiol.* 1994;140(8):734–746.
 64. Kramvis A, Clements CJ. Implementing a birth dose of hepatitis B vaccine for home deliveries in Africa--too soon? *Vaccine*. 2010;28(39):6408–6410.
 65. Whitaker JA, Roupael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(12):966–976.
 66. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults With HIV-1 A Randomized Controlled Trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2011;305(14):1432–1440.
 67. Prüss-Ustün A, Rapiti E, Hutin Y. Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharps injuries among health-care workers. *Am. J. Ind. Med.* 2005;48(6):482–490.
 68. CDC. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. 2001. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5011a1.htm>.
 69. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine*. 2008;26(49):6266–6273.
 70. Chihota V, Tswana SA. Hepatitis B prevention and vaccination in Zimbabwe. *South Afr J Epidemiol Infect*. 2002;17 (suppl):60–62.
 71. Arevshatian L, Clements C, Lwanga S, et al. An evaluation of infant immunization in Africa: is a transformation in progress? *Bull. World Health Organ*. 2007;85(6):449–457.
 72. François G, Dochez C, Mphahlele MJ, Burnett R, Van Hal G, Meheus A. Hepatitis B vaccination in Africa: mission accomplished? *Southern African Journal of Epidemiology and Infection*. 2008;23(1):24–28.
 73. GAVI Alliance. Gavi's impact. Available at: <http://www.gavialliance.org>.
 74. GAVI Alliance. GAVI second Evaluation report. 2010. Available at: <http://www.gavialliance.org/results/evaluations/gavi-second-evaluation-report/>.
 75. Nguyen TH, Vu MH, Nguyen VC, et al. A reduction in chronic hepatitis B virus infection prevalence among children in Vietnam demonstrates the importance of vaccination. *Vaccine*. 2013.
 76. Ni Y-H, Chang M-H, Wu J-F, Hsu H-Y, Chen H-L, Chen D-S. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J. Hepatol*. 2012;57(4):730–735.
 77. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212–2219.
 78. Mollah AH, Naher N, Rahman S, Chowdhury AM. Antibody titre against 3 doses of hepatitis B vaccine among preterm and term babies. *Mymensingh Med J*. 2012;21(1):109–113.
 79. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, et al. Evidence of protection against clinical and chronic hepatitis B infection 20 years after infant vaccination in a high endemicity region. *J. Viral Hepat*. 2011;18(5):369–375.

80. Al Ghamdi SS, Fallatah HI, Fetyani DM, Al-Mughales JA, Gelaidan AT. Long-term efficacy of the hepatitis B vaccine in a high-risk group. *J. Med. Virol.* 2013;85(9):1518–1522.
81. Van der Sande MAB, Waight PA, Mendy M, et al. Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence. *PLoS ONE.* 2007;2(8):e753.
82. Roznovsky L, Orsagova I, Kloudova A, et al. Long-term protection against hepatitis B after newborn vaccination: 20-year follow-up. *Infection.* 2010;38(5):395–400.
83. Lièvre M, Members of Epidemiology Working Group of French Pharmacovigilance Commission, Costagliola D, et al. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology.* 2009;73(17):1426–1427.
84. Haute Autorité de Santé. Audition publique. Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques: état des lieux. 2004. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_268144/en/vaccination-contre-le-vhb-et-sep-rapport-d-orientation-2004pdf. Accessed July 9, 2013.
85. Lévy-Bruhl D, Desenclos J-C, Rebière I, Drucker J. Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination: a risk-benefit approach for pre-adolescent vaccination in France. *Vaccine.* 2002;20(16):2065–2071.
86. AFSSAPS. Bilan de pharmacovigilance et profil de sécurité d'emploi des vaccins contre l'hépatite B Aucune nouvelle donnée ne vient remettre en cause le bénéfice de la vaccination. 2012. Available at: <http://ansm.sante.fr/content/download/38801/509771/version/1/file/Bilan-VHB.pdf>. Accessed April 18, 2014.
87. Scaglione SJ, Lok ASF. Effectiveness of Hepatitis B Treatment in Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1360–1368.e1.
88. Food and Drug Administration U.S. Viral Hepatitis Therapies. 2013. Available at: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm151494.htm>. Accessed February 9, 2014.
89. Vivian Levy, Robert M. Grant. Antiretroviral Therapy for Hepatitis B Virus-HIV-Coinfected Patients: Promises and Pitfalls. *Clinical Infectious Diseases.* 2006;43(7):904–910.
90. Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9454):123–129.
91. Zhang Y, Wu Y, Ye S, et al. The response to interferon is influenced by hepatitis B virus genotype in vitro and in vivo. *Virus Res.* 2013;171(1):65–70.
92. Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, Mondelli MU. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J. Hepatol.* 2010;52(3):441–449.
93. Benhamou Y, Dohin E, Lunel-Fabiani F, et al. Efficacy of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *The Lancet.* 1995;345(8946):396–397.
94. OMS. Protocol 7. Management of hepatitis B and HIV coinfection. 2011. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/152012/e95792.pdf. Accessed December 13, 2013.
95. Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clin. Infect. Dis.* 2001;32(6):963–969.
96. Ramos B, Núñez M, Martín-Carbonero L, et al. Hepatitis B virus genotypes and lamivudine resistance mutations in HIV/hepatitis B virus-coinfecting patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2007;44(5):557–561.
97. Chao DC, Hu K-Q. Update on rescue therapies in patients with lamivudine-resistant

- chronic hepatitis B. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:777–788.
98. Haute Autorité de Santé. HEPSERA 10 mg comprimés B/30. 2007. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4155_hepsera_.pdf. Accessed April 18, 2014.
 99. Lacombe K, Gozlan J, Boyd A, et al. Comparison of the antiviral activity of adefovir and tenofovir on hepatitis B virus in HIV-HBV-coinfected patients. *Antiviral therapy.* 2008;13(5):705.
 100. Haute Autorité de Santé. SEBIVO 600 mg, comprimés pelliculés B/28. 2007. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4976_sebivo_.pdf. Accessed April 18, 2014.
 101. Haute Autorité de Santé. BARACLUDGE Synthèse d’avis de la commission de la transparence. 2011. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/baraclude_05-10-2011_synthese_ct10939.pdf. Accessed April 18, 2014.
 102. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut.* 2012;61(Suppl 1):i47–i58.
 103. Price H, Dunn D, Pillay D, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e68152.
 104. Lee CI, Kwon SY, Kim JH, et al. Efficacy and Safety of Tenofovir-Based Rescue Therapy for Chronic Hepatitis B Patients with Previous Nucleo(s)tide Treatment Failure. *Gut and Liver.* 2014;8(1):64.
 105. Haute Autorité de Santé. VIREAD Synthèse d’avis de la commission de la transparence. 2011. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/synthese_davis_viread_-_ct-6313.pdf. Accessed April 18, 2014.
 106. Wiens A, Lenzi L, Venson R, et al. Comparative Efficacy of Oral Nucleoside or Nucleotide Analog Monotherapy Used in Chronic Hepatitis B: A Mixed-Treatment Comparison Meta-analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2013;33(2):144–151.
 107. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology.* 2012;57:167–185.
 108. Chang T-T, Lai C-L, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51(2):422–430.
 109. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2011;140(1):132–143.
 110. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology.* 2013;58(2):505–513.
 111. De Vries-Sluijs TEMS, Reijnders JGP, Hansen BE, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1934–1941.
 112. Boglione L, Cusato J, Cariti G, Di Perri G, D’Avolio A. The E genotype of hepatitis B: Clinical and virological characteristics, and response to interferon. *J. Infect.* 2014.
 113. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(14):1486–1500.
 114. Pawlotsky J-M. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *Journal of clinical virology.* 2005;34:S125–S129.
 115. Kay A, Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Research.*

- 2007;127(2):164–176.
116. Locarnini A Stephen, Yuen Lilly. Molecular genesis of drug-resistant and vaccine-escape HBV mutants. *Antiviral Therapy*. 2010;15:451–461.
 117. Bartholomeusz A, Locarnini S. Hepatitis B virus mutations associated with antiviral therapy. *Journal of Medical Virology*. 2006;78(S1):S52–S55.
 118. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B Virus Resistance to Nucleos(t)ide Analogues. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1593–1608.e2. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.063.
 119. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus–infected patients. *Hepatology*. 1999;30(5):1302–1306.
 120. Liaw Y-F, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136(2):486–495.
 121. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology*. 2003;125(2):292–297.
 122. Marcellin P, Chang T-T, Lim SGL, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;48(3):750–758.
 123. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503–1514.
 124. Yuen M-F, Seto W-K, Fung J, Wong DK-H, Yuen JC-H, Lai C-L. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106(7):1264–1271.
 125. Lee J-H, Cho Y, Lee DH, et al. Prior exposure to lamivudine increases entecavir resistance risk in chronic hepatitis B Patients without detectable lamivudine resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58(3):1730–1737.
 126. Kitrinou KM, Corsa A, Liu Y, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2014;59(2):434–442.
 127. Amini-Bavil-Olyaei S, Herbers U, Sheldon J, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains. *Hepatology*. 2009;49(4):1158–1165.
 128. Eholié SP, Girard P-M. *Mémento thérapeutique du VIH-SIDA en Afrique 2009*. Paris: Doin; 2008.
 129. European AIDS Clinical Society. Guidelines EACS Version 7.0. 2013. Available at: http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf.
 130. Morlat P., Ministère des affaires sociales et de la santé, France. *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Rapport 2013: recommandations du groupe d'experts*. Paris: DILA - Direction de l'information légale et administrative: La documentation française; 2013.
 131. Wiersma ST, McMahon B, Pawlotsky J-M, et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection in resource-constrained settings: expert panel consensus. *Liver International*. 2011;31(6):755–761.
 132. Nwokediuko SC. Chronic Hepatitis B: Management Challenges in Resource-Poor Countries. *Hepatitis Monthly*. 2011;11(10):786–793.
 133. OMS | Un traitement de l'hépatite sur la Liste modèle OMS des médicaments essentiels.

2013. Available at: http://www.who.int/features/2013/hepatitis_essential_meds/fr/. Accessed February 25, 2014.
134. Sara Gaspani, Barbara Milani. Pathway to affordable, quality-assured sources of pegylated interferon alpha for treating hepatitis C. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2013;2(4):194–203.
 135. Momenghalibaf, A. Hepatitis C Treatment: Price, Profits, and Barriers to Access. 2013. Available at: <http://www.opensocietyfoundations.org/publications/>. Accessed February 25, 2014.
 136. Médecin sans frontières. Untangling the Web of Antiretroviral Price Reductions: 16th Edition. 2013. Available at: http://www.msfaaccess.org/sites/default/files/AIDS_Report_UTW16_ENG_2013.pdf. Accessed February 25, 2014.
 137. Rouet F, Chaix M-L, Inwoley A, et al. Frequent Occurrence of Chronic Hepatitis B Virus Infection among West African HIV Type-1--Infected Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(3):361–366.
 138. Sun X, Qin W-X, Li Y-P, Jiang X-H. Comparative cost-effectiveness of antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B: A systematic review of economic evidence. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22(9):1369–1377.
 139. Eboko F. Le droit contre la morale ? L'accès aux médicaments contre le sida en Afrique. *Revue internationale des sciences sociales*. 2005;186(4):789.
 140. Lafaurie M. Soigner le SIDA coûte que coûte. *Pour la science*. 2007;(dossier n°55):100–101.
 141. Programme commun des Nations Unies sur le VIH/Sida. Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida 2013. 2013. Available at: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_fr.pdf.
 142. Programme commun des Nations Unies sur le VIH/Sida. Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida 2012. 2012. Available at: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_fr.pdf.
 143. Boisseau C, Degui H, Bruneton C, Rey JL. Difficultés d'accès aux antirétroviraux dans les pays d'Afrique francophone: état des lieux en 2004. *Médecine tropicale*. 2006;66(6):589.
 144. Conseil national de lutte contre le SIDA et les IST, Togo. Plan stratégique national de lutte contre le SIDA et les IST 2012 - 2015. 2012. Available at: http://www.cnlstogo.org/download/Plan%20operationnel%20du%20CNLS%202012-2013_Togo.pdf.
 145. OMS bureau régional de l'Afrique. Stratégie de coopération OMS avec les pays 2009-2013. 2009. Available at: http://www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccs_tgo_fr.pdf.
 146. Conseil national de lutte contre le SIDA et les IST, Togo. Suivi de la déclaration d'engagement sur le VIH. 2008. Available at: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---ilo_aids/documents/legaldocument/wcms_127596.pdf.
 147. Ministère de la santé du Togo. Rapport annuel des activités du Programme National de Lutte contre le Sida et les IST. 2012. Available at: <http://www.pnls.tg/rapports/R2012.pdf>.
 148. Lemoine M, Nayagam S, Thursz M. Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies: current and future challenges. *Future Virol*. 2013;8(4):371–380.

149. Weinbaum CM, Mast EE, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(S5):S35–S44.
150. Haute Autorité de Santé. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. 2011. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1189345/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c-synthese. Accessed April 18, 2014.
151. Morales-Romero J, Vargas G, García-Román R. Occult HBV infection: a faceless enemy in liver cancer development. *Viruses*. 2014;6(4):1590–1611.
152. Pai NP, Balram B, Shivkumar S, et al. Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(5):373–380.
153. Franzeck FC, Ngwale R, Msongole B, et al. Viral Hepatitis and Rapid Diagnostic Test Based Screening for HBsAg in HIV-infected Patients in Rural Tanzania. Verhasselt B, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58468.
154. Randrianirina F, Carod J-F, Ratsima E, Chrétien J-B, Richard V, Talarmin A. Evaluation of the performance of four rapid tests for detection of hepatitis B surface antigen in Antananarivo, Madagascar. *Journal of Virological Methods*. 2008;151(2):294–297.
155. Chevaliez S, Rodriguez C, Pawlotsky J-M. New Virologic Tools for Management of Chronic Hepatitis B and C. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1303–1313.e1.
156. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pai NP. Rapid Point-of-Care First-Line Screening Tests for Hepatitis B Infection: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy (1980–2010). *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(9):1306–1313.
157. El-Ghitany EM, Farghaly AG. Evaluation of commercialized rapid diagnostic testing for some Hepatitis B biomarkers in an area of intermediate endemicity. *Journal of Virological Methods*. 2013;194(1-2):190–193.
158. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, et al. Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. *Journal of hepatology*. 2013;58:473–478.
159. OMS. Hepatitis B surface Antigen assays: Operational characteristics. 2001. Available at: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/en/hep_B_rep2.pdf.
160. Geretti AM, Patel M, Sarfo FS, et al. Detection of Highly Prevalent Hepatitis B Virus Coinfection among HIV-Seropositive Persons in Ghana. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010;48(9):3223–3230.
161. Nyirenda M, Beadsworth MBJ, Stephany P, et al. Prevalence of infection with hepatitis B and C virus and coinfection with HIV in medical inpatients in Malawi. *Journal of Infection*. 2008;57(1):72–77.
162. Castera L. Noninvasive Methods to Assess Liver Disease in Patients With Hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1293–1302.e4.
163. Agbenu E, Banla A, Kolou M, et al. [Serologic markers used for hepatitis B surveillance in Togo: status report and action proposals]. *Med Trop (Mars)*. 2008;68(6):621–624.
164. Esther France. Nos action dans le monde | Togo. Available at: <http://www.esther.fr/nos-actions-dans-le-monde/togo>. Accessed February 26, 2014.
165. A. Patassi, S.Mounerou, A Krivine, J.Meritet, T.Blatomé, S.Benaboud, D.Salmon. Prévalence de la co-infection VIH/VHB et impact des antirétroviraux au Togo. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2013;43(4HS):1–87.
166. Di Bisceglie AM, Maskew M, Schulze D, Reyneke A, McNamara L, Firnhaber C. HIV-HBV coinfection among South African patients receiving antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2010;15(3 Part B):499–503.
167. Sulkowski M. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002;35(1):182–189.

168. French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV medicine*. 2000;1(2):107–115.
169. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(1):129–132.
170. Cooper CL, Mills E, Wabwire BO, Ford N, Olupot-Olupot P. Chronic viral hepatitis may diminish the gains of HIV antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(3):302–306.
171. Shizuma T, Hasegawa K, Ishikawa K, et al. Molecular analysis of antigenicity and immunogenicity of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Journal of gastroenterology*. 2003;38(3):244–253.
172. Okamoto H, Yano K, Nozaki Y, et al. Mutations within the S gene of hepatitis B virus transmitted from mothers to babies immunized with hepatitis B immune globulin and vaccine. *Pediatr. Res*. 1992;32(3):264–268.
173. Protzer-Knolle U, Naumann U, Bartenschlager R, et al. Hepatitis B virus with antigenically altered hepatitis B surface antigen is selected by high-dose hepatitis B immune globulin after liver transplantation. *Hepatology*. 1998;27(1):254–263.
174. Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. *Journal of Clinical Virology*. 2005;32(2):102–112.
175. Vasandra Devi Karthigesu, Lisa M. C. Allison, Marijke Fortuin, Maimuna Mendy, Whittle HC, Colin R. Howard. A novel hepatitis B virus variant in the sera of immunized children. *Journal of general virology*. 1994;75:443–448.
176. Lacombe K, Boyd A, Gozlan J, Lavocat F, Girard P-M, Zoulim F. Drug-resistant and immune-escape HBV mutants in HIV-infected hosts. *Antiviral Therap*. 2010;15(3 Part B):493–497.
177. Clements CJ, Coghlan B, Creati M, Locarnini S, Tedder R, Torresi J. Global control of hepatitis B virus: does treatment-induced antigenic change affect immunization? *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(1):66–73.
178. Martin-Carbonero L, Soriano V. New paradigms for treating hepatitis B in HIV/hepatitis B virus co-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(3):379–382.
179. Chong-Gee Teo, Locarnini A Stephen. Potential threat of drug-resistant and vaccine escape HBV mutants to public health. *Antiviral Therapy*. 2010;15:445–449.
180. Sayan M, Akhan SC. Antiviral drug-associated potential vaccine-escape hepatitis B virus mutants in Turkish patients with chronic hepatitis B. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(10):e722–e726.
181. Selabe SG, Song E, Burnett RJ, Mphahlele MJ. Frequent detection of hepatitis B virus variants associated with lamivudine resistance in treated South African patients infected chronically with different HBV genotypes. *Journal of Medical Virology*. 2009;81(6):996–1001.
182. Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, et al. Reduced Antigenicity of the Hepatitis B Virus HBsAg Protein Arising as a Consequence of Sequence Changes in the Overlapping Polymerase Gene That Are Selected by Lamivudine Therapy. *Virology*. 2002;293(2):305–313.
183. Warner N, Locarnini S. The antiviral drug selected hepatitis B virus rtA181T/sW172* mutant has a dominant negative secretion defect and alters the typical profile of viral rebound. *Hepatology*. 2008;48(1):88–98.
184. Sheldon J, Camino N, Rodés B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antiviral therapy*.

- 2005;10(6):727.
185. Lacombe K, Boyd A, Lavocat F, et al. High incidence of treatment-induced and vaccine-escape hepatitis B virus mutants among human immunodeficiency virus/hepatitis B-infected patients. *Hepatology*. 2013;58(3):912–922.
 186. AFSSAPS. *Etat des lieux des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dépistage de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B : problématique des mutants de l'AgHBs.*; 2009. Available at: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bdc3db923d4f6b75ad4ec895932a237b.pdf. Accessed April 17, 2014.
 187. Ségbéna A-Y, Prince-David M, Samdapawindé Kagoné T, Dagnra A-Y. Virus de l'immunodéficience humaine et virus des hépatites virales C et B chez les patients drépanocytaires au CHU Campus de Lomé (Togo). *Transfusion Clinique et Biologique*. 2005;12(6):423–426.
 188. Xu Z, Liu Y, Xu T, et al. Acute hepatitis B infection associated with drug-resistant hepatitis B virus. *Journal of Clinical Virology*. 2010;48(4):270–274.
 189. Thibault V, Aubron-Olivier C, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudine-resistant hepatitis B virus. *AIDS*. 2002;16(1):131–133.
 190. Kamili S, Sozzi V, Thompson G, et al. Efficacy of hepatitis B vaccine against antiviral drug-resistant hepatitis B virus mutants in the chimpanzee model. *Hepatology*. 2009;49(5):1483–1491.

Les évolutions de la prise en charge de l'hépatite B en Afrique Subsaharienne. Enjeux et perspectives.

RESUME : L'hépatite B est une maladie infectieuse d'origine virale très répandue, deux tiers de la population mondiale ayant déjà été en contact avec le virus, et est à risque de complications graves, dont l'évolution vers un hépato-carcinome. En Afrique Subsaharienne, où la prévalence est très élevée, elle représente un problème majeur de santé publique. La vaccination est un moyen sûr et efficace de lutter contre l'hépatite B et a été introduite progressivement depuis les années 2000, dans les programmes nationaux de vaccination de plusieurs pays d'Afrique Subsaharienne. Si le traitement de l'hépatite B y reste difficilement réalisable en raison de son coût et de sa disponibilité, il est désormais possible de traiter les personnes co-infectées HIV-HBV. En effet, les programmes de lutte contre le HIV ont permis de rendre accessibles aux pays du Sud, des antirétroviraux actifs sur les deux virus. Lorsque la co-infection HIV-HBV est méconnue, le patient est à risque d'être exposé à un traitement insuffisamment efficace pour le virus de l'hépatite B, favorisant l'émergence de mutations de résistance. Ainsi le dépistage de l'hépatite B chez les personnes infectées par le HIV devrait être systématique en Afrique Subsaharienne.

Developments in the management of Hepatitis B in Sub-Saharan Africa. Challenges and perspectives.

SUMMARY : Hepatitis B is a contagious viral disease widespread throughout the world. Two-thirds of the world's population has already been in contact with this virus and is at risk of serious complications, including the development of hepato-carcinoma. In Sub-Saharan Africa, where instances are numerous, it represents a serious public health issue. Vaccination is a safe and effective way of fighting against Hepatitis B and has been progressively introduced since the turn of the century in national vaccination programs in several Sub-Saharan nations. Although treating Hepatitis B is difficult because of its cost and availability, it is now possible to treat people suffering from an HBV-HIV co-infection. Effectively, programs that fight against HIV have made antiretroviral treatments against both viruses accessible to southern countries. When it is unknown that the patient is infected with both HIV and HBV they are at risk of receiving a suboptimal treatment against Hepatitis B, potentially resulting in the emergence of resistant mutations. Therefore, the screening of HIV positive patients for Hepatitis B should be systematic in Sub-Saharan Africa.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Hépatite B (HBV) - Co-infection HIV-HBV - Afrique Subsaharienne - Vaccination - Mutations

KEY-WORDS : Hepatitis B (HBV) – Co-infection HIV-HBV – Sub-Saharan Africa – Vaccination - Mutations

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Université Paul Sabatier, Toulouse III
35 chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cédex 4

Directeur de thèse : Mme Sabine CHAPUY-REGAUD

Auteur : Aude MONDEILH