



DOUBLE INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE ET PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B CHEZ LES TUBERCULEUX A COTONOU

AFFOLABI D, ADE G, FAÏHUN F, KOROGONE T, GNINAFON M, ANAGONOU S
Programme National contre la Tuberculose, 01 BP 817 Cotonou, Benin

Auteur correspondant : Dissou AFFOLABI Programme National contre la Tuberculose 01 BP 817 Cotonou Tel : 21 33 15 33 Email : affolabi_dissou@yahoo.fr

RESUME

Objectif : Déterminer la prévalence de l'hépatite virale B chez les tuberculeux co-infectés par le VIH au Centre National Hospitalier de Pneumo-Phtisiologie (CNHPP) de Cotonou.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude prospective transversale à visée descriptive et analytique. Ont été inclus dans l'étude, 171 cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive co-infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et consécutivement dépistés au CNHPP de Cotonou du 26 Mai au 30 Septembre 2009.

Résultats. Le taux de positivité de l'antigène HBs dans cette population est de 11,1%. Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le taux de lymphocytes T CD4 et le portage de l'antigène HBs.

Conclusion. Il est nécessaire de rechercher l'infection par le VHB chez les patients tuberculeux co-infectés par le VIH pour une prise en charge adéquate de leur double infection virale.

Mots clés. VHB, VIH, tuberculose

SUMMARY

Objective : To determine the viral hepatitis B prevalence among TB/HIV co-infected patients diagnosed at the National TB Hospital in Cotonou, Benin

Materials and methods. We performed a cross-sectional prospective study which included 171 smear positive TB/HIV cases diagnosed at the National TB Hospital in Cotonou from May 26th to September 30th, 2009.

Results. The positivity rate of HBs antigen in these patients was 11.1% There was no significant relation between the number of CD4 cells and the positivity rate.

Conclusion. The determination of the HBs antigen in TB/HIV patients could help in improving TB/ HIV care in settings like Benin.

Key words. HBV, HIV, tuberculosis

INTRODUCTION

Dans le monde en 2009, 33,3 millions d'individus étaient porteurs du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et 1,8 million en sont décédés. L'Afrique Sub-Saharienne est la région du monde la plus touchée par cette pandémie avec 22,5 millions de personnes vivant avec le VIH et 1,3 million de décès dus à cette infection [1] qui représente un important facteur de risque de tuberculose-maladie. En effet, un sujet séropositif pour le VIH présente environ 5 fois plus de risque de développer une tuberculose-maladie qu'un sujet séronégatif lorsqu'ils sont tous infectés par le bacille tuberculeux [2]. C'est pourquoi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande la proposition systématique de la sérologie VIH à tout tuberculeux dépisté.

Cette stratégie mise en place au Bénin depuis de nombreuses années, permet de tester pour le VIH, plus de 95% des tuberculeux [3]. Les

malades dépistés co-infectés tuberculose/ VIH (TB/VIH) bénéficient d'une polychimiothérapie antituberculeuse et antirétrovirale qui comporte des médicaments potentiellement hépatotoxiques.

Par ailleurs, le VIH partage les mêmes voies de transmission que le Virus de l'Hépatite B (VHB) dont l'infection représente également un problème majeur de santé publique dans le monde avec 2 milliards de personnes infectées par ce virus et 360 millions de personnes souffrant d'hépatite chronique liée à ce virus. C'est la dixième cause de décès dans le monde avec 500 000 décès par an [4]. La prévalence de cette infection varie d'une région géographique à l'autre avec une prévalence très élevée (> 7%) en Chine et en Afrique Sub-Saharienne [4 ; 5].

L'infection par le VHB se manifeste par une hépatite aiguë qui évolue favorablement dans la majorité des cas. Mais dans 10% des cas,

elle évolue vers une hépatite chronique qui peut conduire à une cirrhose et/ou à un carcinome hépato-cellulaire.

La prévalence élevée des deux infections virales (VIH et VHB) en Afrique Sub-Saharienne suggère une fréquence élevée de la co-infection à ces virus dans cette région, notamment chez les tuberculeux dont une proportion importante est infectée par le VIH. Cette double co-infection chez les tuberculeux expose le malade à un triple risque d'hépatotoxicité : risque lié aux antituberculeux, aux antirétroviraux et au VHB lui-même. Pourtant, le dépistage de l'hépatite virale B n'est pas réalisé en routine pour la prise en charge des tuberculeux dans la plupart des pays d'Afrique Sub-Saharienne dont le Bénin.

L'objectif de cette étude est donc de déterminer la prévalence de la co-infection virale VIH/VHB chez les tuberculeux au Centre National Hospitalier de Pneumophtisiologie (CNHPP) de Cotonou, le centre de référence pour la prise en charge de la tuberculose au Bénin et qui dépiste plus du 1/4 des tuberculeux du pays.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, transversale, descriptive et analytique. Elle a concerné les patients de plus de 15 ans, souffrant d'une tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) et co-infectés par le VIH, consécutivement dépistés au CNHPP de Cotonou du 26 Mai au 30 Septembre 2009.

La sérologie VIH de la population d'étude avait été réalisée en utilisant des bandelettes Determine HIV1/HIV2[®] (Abbott, Japon) et le test de confirmation avec la trousse Génie II HIV1/HIV2[®] (Biorad, France).

Dosage des CD4 : Tous les patients co-infectés TB/ VIH ont bénéficié d'une numération des lymphocytes T CD4. Cette numération a été réalisée comme précédemment décrite, en utilisant le cytomètre de flux Cyflow[®] version 1.2 (Partec, Allemagne) à partir du sang total prélevé sur EDTA [6]. Il s'agit d'une plate forme semi manuelle, effectuant un comptage volumétrique en utilisant pour la détection un fluorochrome conjugué aux anticorps monoclonaux anti-CD4.

RESULTATS

L'échantillon est composé de 77 hommes et 94 femmes. On note donc une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,81. Tous les patients ont été infectés par le VIH1. La répartition des patients selon l'âge se présente comme suit :

Dosage de l'antigène HBs : Les échantillons ont été testés avec le test rapide de détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs) en utilisant le kit Biotec HBsAg Rapid Device[®] rev2 (Biotec, Israel). Il s'agit d'un test qualitatif qui utilise un principe d'immunochromatographie. Le test a été effectué selon les recommandations du fabricant. Brièvement, 100 µl de l'échantillon sont déposés dans la zone prévue à cet effet. Si l'échantillon contient de l'antigène HBs, un complexe Ag HBs/anti-HBs se forme. Ce complexe migre jusqu'à la zone du test où il est immobilisé par un anti-HBs polyclonal fixé sur la membrane ; entraînant l'apparition d'une ligne rose (test positif). L'absence d'une ligne rose dans la zone du test indique un résultat négatif. L'apparition de la ligne colorée au niveau de la zone de contrôle confirme que le volume adéquat de sérum a été prélevé et que la membrane utilisée est de bonne qualité. L'absence de la ligne au niveau de cette zone entraîne l'invalidité du test.

En cas de positivité avec le kit Biotec[®], un 2^e test a été réalisé avec le kit enzymatique Monalisa[™] HBs Ultra assay[®] (Biorad, France) selon les recommandations du fabricant. Il s'agit d'un test ELISA de type « sandwich » à une étape qui utilise des anticorps monoclonaux de souris et polyclonaux de chèvre sélectionnés en fonction de leur capacité à se lier aux différents sous-types d'antigènes HBs reconnus par l'OMS. Les résultats ont été lus au spectrophotomètre à 450/620 - 700 nm. L'échantillon est positif lorsque ratio entre la densité optique du sérum et la valeur seuil du contrôle est supérieur ou égal à 1 ; il est négatif lorsque ce ratio est inférieur à 1.

Tous les échantillons positifs avec le 1^{er} test ont été confirmés avec le second.

En plus du portage de l'antigène HBs et du taux de lymphocytes T CD4, nous avons recherché les variables démographiques (âge, sexe) chez les patients.

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées avec le logiciel Epidata. Le test de chi carré a été utilisé pour comparer les variables. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

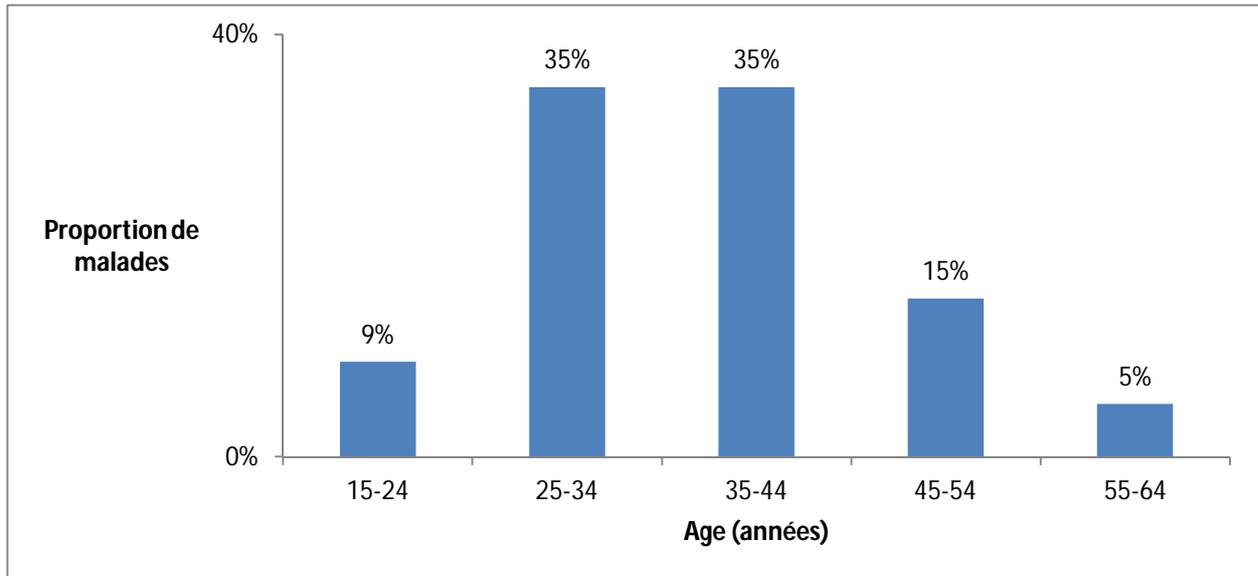


Figure 1. Répartition des patients selon l'âge.

La tranche d'âge de 25 à 44 ans est majoritaire avec 70% de l'ensemble des patients.

Sur le plan immunitaire, la majorité des patients était très immunodéprimée avec environ 60% des patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules / μL .

La répartition des patients selon le taux de lymphocytes T CD4 est résumée dans la figure 2.

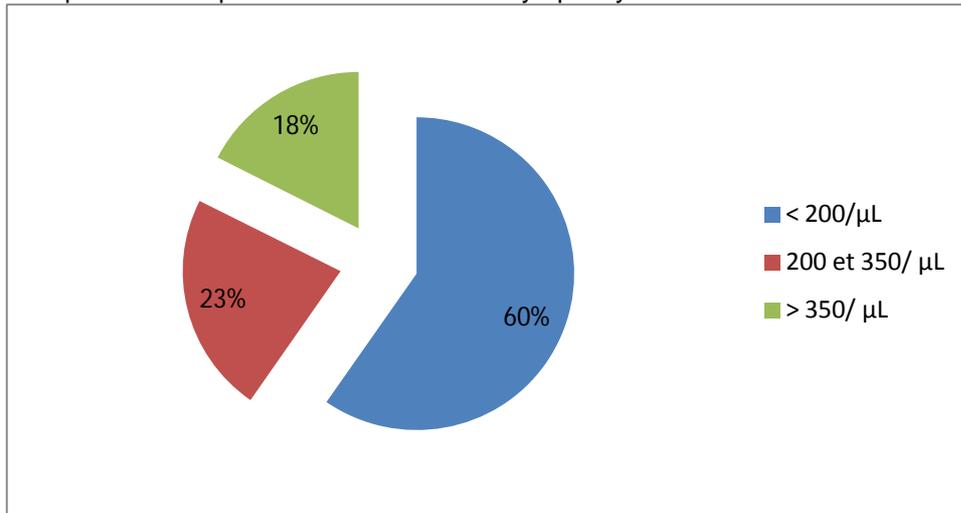


Figure 2. Taux de lymphocytes T CD4 chez les patients

L'antigène HBs était présent chez 19 patients, soit un taux de positivité de 11,1% [7,0 %– 17,0%]. En recherchant une éventuelle relation entre la positivité de l'antigène HBs et le taux de lymphocytes TCD4, nous avons observé (tableau I) qu'il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le taux de lymphocytes T CD4 et la positivité de l'antigène HBs ($p = 0,92$)

Tableau I. Relation entre taux de lymphocytes T CD4 et positivité de l'antigène HBs

Taux de lymphocytes T CD4	Antigène HBs			
	Négatif		Positif	
	N	%	N	%
< 200/ mm^3	91	59,9%	11	57,9%
200 et 350/ mm^3	34	22,4%	5	26,3%
> 350/ mm^3	27	17,8%	3	15,8%
Total	152	100,0%	19	100,0%

DISCUSSION

Le taux de positivité de l'antigène HBs chez les tuberculeux co-infectés par le VIH au CNHPP de Cotonou (11,1%) est similaire à celui retrouvé par Sehonou et al. chez les sujets séropositifs au VIH sous ARV à Cotonou (11,4%) [7], faisant suggérer que la tuberculose ne semble pas représenter un facteur de risque particulier chez ces patients. Ce taux est également comparable à celui observé en Zambie (9,9%) [8] mais différent de celui retrouvé en Afrique du Sud (4,8%) [9], au Sénégal (16,8%), [10] et en Tanzanie (17,3%) [11] chez des patients séropositifs au VIH reçus en consultation ambulatoire.

La prévalence de l'hépatite virale B chez les sujets infectés par le VIH est généralement en rapport avec celle de l'hépatite virale B dans la population générale. Même si les pays d'Afrique font tous partie d'une zone de forte prévalence de l'hépatite virale B, il existe des différences selon les pays et même d'une région à une autre à l'intérieur d'un même pays. Au Bénin, peu de données sont disponibles sur le sujet. Fujiwara K. et al. ont observé en 2005 que dans une population de 500 donneurs de sang, la prévalence du portage de l'antigène HBs était de 4,2 % [12].

Selon certains auteurs, la co-infection VIH/VHB est associée à un risque accru d'hépatite chronique, de progression vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire et une létalité plus importante [13]. Pour éviter cet excès de morbidité et de mortalité associée à la co-infection VIH/VHB, les directives dans les pays développés incluent la recherche systématique des virus des hépatites chez tous les sujets séropositifs au VIH [14].

Par ailleurs, les récentes directives de l'OMS indiquent que tous les patients tuberculeux co-infectés par le VIH doivent être mis sous ARV quel que soit leur taux de lymphocytes T CD4 [15]. Cependant dans beaucoup de pays d'Afrique Sub-Saharienne comme le Bénin, la recherche de l'antigène HBs n'est pas réalisée systématiquement en routine chez les patients infectés par le VIH. Pourtant, cette recherche est nécessaire pour choisir le régime de traitement ARV approprié pour le patient.

En effet, même si la lamivudine est un antiviral efficace contre le VHB et est inclus dans le

régime de traitement de 1^{ère} ligne des patients infectés par le VIH en vigueur au Bénin, il est le seul réellement efficace contre le VHB dans ce régime. Son utilisation met donc cette molécule en situation de monothérapie contre le VHB avec le risque de développement de résistance à cet antiviral. C'est pourquoi, la mise en évidence de l'antigène HBs chez les patients infectés par le VIH doit amener à privilégier un régime de traitement comportant certaines associations relativement coûteuses comme l'association ténofovir-lamivudine, mais qui sont efficaces aussi bien sur le VIH que le VHB.

Par ailleurs, l'utilisation simultanée des antirétroviraux et des antituberculeux chez des patients séropositifs au VIH et porteurs du VHB, expose ces malades à une hépatotoxicité importante qui risque de conduire à l'arrêt prématuré du traitement ou à une évolution plus rapide vers la cirrhose. Cette situation est aggravée par la prescription d'un régime de traitement inapproprié pour ces infections virales. La connaissance du statut sérologique des patients aussi bien vis-à-vis du VIH que du VHB est donc nécessaire pour leur prise en charge adéquate.

Cette étude présente quelques limites. En effet, nous n'avons recherché que l'antigène HBs. Les autres marqueurs sérologiques du VHB pourraient permettre d'avoir une vue plus complète de la co-infection VIH/VHB chez les tuberculeux. D'autre part, nous n'avons pas recherché des cas d'hépatite virale occulte qui se traduisent par l'absence de l'antigène HBs dans le sérum mais la mise en évidence de l'ADN du virus dans le plasma. Ces cas sont susceptibles d'évoluer de la même façon que les cas à antigène HBs positifs. Enfin la nature transversale de l'étude ne permet pas d'affirmer le caractère aigu ou chronique de l'infection par le VHB. Cette étude représente néanmoins une première approche du problème avant d'autres études de plus grande envergure.

CONCLUSION

En conclusion, un tuberculeux co-infecté par le VIH sur 9 est porteur de l'antigène HBs au CNHPP de Cotonou. La prise en compte de l'infection par le VHB dans le régime de traitement antirétroviral prescrit à ces patients permettra d'améliorer l'évolution de leur l'hépatite.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. UNAIDS. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2010. http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.

2. Current concepts in the management of tuberculosis. Sia IG, Wieland ML. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86:348-61.
3. Gninafon M. Rapport annuel du Programme National contre la Tuberculose (PNT) du Bénin, Cotonou, 2010, 42 p.
4. WHO. Hepatitis B. Dublin: World Health Organization; 2010; <http://who.int/inf-fs/en/fact204.html>.
5. Kramvis A, Kew MC. Epidemiology of hepatitis B virus and its genotypes in Africa, and the clinical associations of the genotypes. *Hepatol Res* 2007; 37:9–19.
6. Lafia E, Dagba Gbessin H, Hounssounou E, Lafia E, Anagonou S, Zohoun I. Evaluation du cytomètre en flux Cyflow® Counter dans un contexte de pays aux ressources limitées. Cas de la République du Bénin. *Médecine d'Afrique Noire* 2008 ; 5507 :399-404
7. Sehonou J, Zannou D.M, Fiogbé A, Bashi J, Acakpo J, Zinsou R. Prévalence de la co-infection VIH-VHB chez les patients sous traitement ARV au CNHU de Cotonou. 1^{ères} journées scientifiques Béninoises sur le VIH/SIDA, Cotonou, Nov 2007
8. Kapembwa KC, Goldman JD, Lakhi S, Banda Y, Bowa K, Vermund SH, Mulenga J, Chama D, Chi BH. HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C in Zambia. *J Glob Infect Dis.* 2011;3:269-74
9. Firnhaber C, Reyneke A, Schulze D, Malope B, Maskew M, MacPhail P. The prevalence of hepatitis B co-infection in a South African urban government HIV clinic. *S Afr Med J.* 2008;98:541–4
10. Diop-Ndiaye H, Toure-Kane C, Etard JF, Lo G, Diaw P, Ngom-Gueye NF, et al. Hepatitis B, C seroprevalence and delta viruses in HIV-1 Senegalese patients at HAART initiation (retrospective study) *J Med Virol.* 2008;80:1332–6
11. Nagu TJ, Bakari M, Matee M. Hepatitis A, B and C viral co-infections among HIV-infected adults presenting for care and treatment at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Public Health.* 2008;8:416
12. Fujiwara K, Tanaka Y, Orito E, Ohno T, Kato T, Sugihara K, Hasegawa I, Sakurai M, Ito K, Ozasa A, Sakamoto Y, Arita I, El-Gohary A, Benoit A, Ogroundele-Akplogan SI, Yoshihara N, Ueda R, Mizokami M. Distribution of HBV genotypes among HBV carriers in Benin: phylogenetic analysis and virological characteristics of HBV genotype E. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6410-5
13. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: A cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1763–71.
14. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1–207.
15. World Health Organization. Rapid advice: Antiretroviral therapy for HIV infection for adults and adolescents, November 2009. Geneva: WHO Press; 2009.