



REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB) AU BENIN : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, EVOLUTIFS ET THERAPEUTIQUES.

Sokpon CNM^{1,2}, Kpoussou AR^{1,2}, Vignon RK^{1,2}, Mouzouvi CRA^{2,3}, Séhonou J^{1,2}

1- Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou

2- Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi, Bénin

3- Laboratoire de Pharmacie Galénique et de technologie pharmaceutique, UFR Pharmacie, Faculté des Sciences de la Santé.

Auteur correspondant : Dr C. N. Martin SOKPON, Bp :272 Abomey-Calavi ; Téléphone : 0022961003550 ; e-mail : msokpon@yahoo.fr

RESUME

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), constitue un problème majeur de santé publique dans le monde. L'Afrique subsaharienne représente une zone de forte endémicité avec une prévalence de porteurs chroniques de VHB supérieure à 8%. Au Bénin, la prévalence de l'Hépatite B dans la population est égale à 9,9 % chez des donneurs de sang en 2013, et de 15,7% ; chez des patients hospitalisés en gastroentérologie au CNHU entre 2010 et 2016. Cette prévalence est plus élevée (16,41%) chez les sujets jeunes 35-44 ans, préférentiellement de sexe masculin (71,2%). Au Bénin, l'infection est souvent découverte devant des complications (45,08%), lors d'un dépistage (25,63%), de façon fortuite (23,57%), ou lors d'un don de sang (3,43%). Les principales voies de contamination sont : horizontale, sanguine, périnatale et sexuelle. L'asthénie représente la principale manifestation des hépatites B chroniques (46,9%). Les manifestations extra-hépatiques sont fréquentes : 85% des patients reçus en 2017. Il s'agissait d'atteintes rhumatologiques (35,5%), dermatologiques (17,36%), et neurologiques (12,4%). L'VHB est la principale cause de cirrhose (52 cas de cirrhose hospitalisés en 2004 dans ledit service). Cette cirrhose touche des sujets jeunes (49 ans en moyenne) et fait le lit du carcinome hépatocellulaire (CHC) : 42,3%. Le décès hospitalier est important pour cirrhose et l'hépatocarcinome (42,3%) des cas. Il existe 2 stratégies thérapeutiques : la première est un traitement antiviral et immunomodulateur à base d'interféron visant à obtenir une réponse virologique prolongée à l'arrêt du traitement ; la deuxième est un traitement de longue durée, en générale à vie utilisant les antiviraux que sont des analogues nucléotidiques ou nucléotidiques (entécavir, ténofovir). Dans tous les cas le meilleur traitement est la prévention, qui passe par le dépistage et la vaccination de tous les sujets ne portant pas l'antigène de surface du VHB. La lutte contre l'hépatite B au Bénin reste encore confrontée à de nombreux défis. On peut citer entre autres : le faible accès au dépistage, les difficultés d'accès au bilan pré thérapeutique et son coût (environ 300 000 F CFA), le manque de formation post universitaire pour à l'endroit des médecins généralistes et spécialistes pour la prise en charge efficace des patients, et le coût élevé du traitement. Afin de mener efficacement cette lutte, un programme national de lutte contre les hépatites virales s'avère indispensable.

Mots clés : Hépatite B, épidémiologie, traitement, Bénin

ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major public health problem worldwide. Sub-Saharan Africa represents a highly endemic area with a prevalence of chronic HBV carriers greater than 8%. In Benin, the prevalence of Hepatitis B in the population was 9.9% among blood donors in 2013, and 15.7% ; in patients hospitalized in gastroenterology at the CNHU between 2010 and 2016. This prevalence is higher (16.41%) in young subjects 35-44 years old, preferably male (71.2%). In Benin, the infection is often discovered before complications (45.08%), during a screening (25.63%), by chance (23.57%), or during a blood donation (3.43%). The main routes of contamination are: horizontal, blood, perinatal and sexual. Asthenia is the main manifestation of chronic hepatitis B (46.9%). Extrahepatic manifestations are frequent: 85% of patients received in 2017. They were rheumatological (35.5%), dermatological (17.36%), and neurological (12.4%). HBV is the main cause of cirrhosis (52 cases of cirrhosis hospitalized in 2004 in the said department). This cirrhosis affects young subjects (49 years on average) and makes the bed of hepatocellular carcinoma (HCC): 42.3%. Hospital death is important for cirrhosis and hepatocarcinoma (42.3%) of the cases. There are 2 therapeutic strategies: the first is an antiviral and immunomodulatory treatment based on interferon aimed at obtaining a prolonged virological response when treatment is stopped; the second is a long-term treatment, generally for life, using antivirals which are nucleotide or nucleotide analogues (entecavir, tenofovir). In all cases the best treatment is prevention, which involves screening and vaccination of all subjects not carrying the HBV surface antigen. The fight against hepatitis B in Benin still faces many challenges. We can cite among others: the poor access to screening, the difficulties of access to the pre-therapeutic assessment and its cost (about 300,000

CFA francs), the lack of post-graduate training for general practitioners and specialists for effective patient management, and the high cost of treatment. In order to effectively lead this fight, a national program to fight viral hepatitis is essential.

Keywords : Hepatitis B, epidemiology, treatment, Benin

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) constitue un problème majeur de santé publique dans le monde [1]. D'après les derniers chiffres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2015 la prévalence mondiale de l'infection par le VHB était estimée à 3,5% dans la population générale, soit environ 257 millions de personnes atteintes par une infection chronique à VHB [2,3].

L'Afrique subsaharienne représente une zone de forte endémicité d'hépatite B avec une prévalence de porteurs chroniques supérieure à 8% [4]. Un événement primordial dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B est la constitution de la cirrhose [5].

En effet, les formes chroniques peuvent évoluer insidieusement pendant des années (plus de vingt ans) et se compliquer de cirrhose et de cancer primitif du foie (CPF), premier cancer de l'homme sur le continent africain [6]. Ces complications entraînent le décès prématuré de 15 à 25 % des malades, faisant des hépatites la deuxième cause de mortalité dans le monde, et certainement la première cause de décès dans de nombreux pays subsahariens [6]. Plus de 80 % des cas de CPF dans le monde sont causés par une infection virale : le virus B (VHB) dans les deux tiers des cas [6].

EPIDEMIOLOGIE DE L'HEPATITE B

Prévalence

Dans les Etats subsahariens d'Afrique francophone, il n'y a pas de données sur les taux de prévalence des hépatites B et C dans la population générale. Les données disponibles sont fragmentaires et concernent les donneurs de sang et certains groupes à risque (femmes enceintes, professionnels de santé, prostituées, hémodialysés...).

Ainsi au Bénin, la prévalence de l'hépatite B est estimée à 9,9 % chez les donneurs de sang selon un rapport du Ministère de la santé en 2013 [7]. Une récente étude faite dans une thèse soutenue en décembre 2017 trouvait une prévalence de 15,7% chez les malades reçus en consultation, ou ayant été hospitalisés dans le service de gastro-entérologie du CNHU [8]. Les départements du Littoral et de l'Atlantique étaient plus touchés respectivement 39,7% et 34,4% [8].

Mode de transmission

Le VHB se transmet communément par voie verticale, de la mère au nouveau-né, au moment de la naissance, et par voie horizontale, aux sujets contacts vivant dans l'entourage des sujets infectés, particulièrement dans la période périnatale. La prévalence de la transmission mère-enfant est élevée en Afrique, au sud du Sahara, de 20 à 43, 2 % selon les études ; elle est de 20 % au Bénin [6].

Les autres modes de contamination sont l'exposition percutanée ou muqueuse à du sang infecté ou à d'autres sécrétions biologiques, et la transmission sexuelle favorisée par les comportements à risque (multi partenariat sexuel, polygamie, homosexualité masculine, mode de circoncision...). L'infection par le VHB concernait les sujets jeunes contrairement au VHC où l'infection se fait à l'âge adulte : l'âge moyen des patients présentant une VHB était de 39,7 ans \pm 13,5 ans et celui des patients présentant une VHC était de 59,3 ans \pm 14,3 ans ($p < 0,001$) ; un pic pour la tranche d'âge 35-39 ans concernait l'infection par le VHB [8]. L'infection concernait beaucoup plus les sujets de sexe masculin 71,2% [8].

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET EVOLUTION

Manifestations cliniques

Au Bénin, l'infection est souvent découverte au stade tardif devant les complications (45,08%), lors d'un dépistage (25,63%), de façon fortuite (23,57%), ou lors d'un don de sang 3,43% [8]. L'asthénie représente la principale manifestation des hépatites B chroniques 46,9% [8]. Les manifestations extra-hépatiques sont également très fréquentes : 85% des patients reçus en 2017 ; il s'agissait d'atteintes rhumatologiques (35,5%), dermatologiques (17,36%), et neurologiques 12,4% [9].

Evolution

L'évolution de l'infection chronique se fait vers la constitution de la cirrhose et de ses complications avec le risque de survenue de carcinome hépato-cellulaire. Au Bénin, le VHB est la principale cause de cirrhose (52 cas de cirrhose hospitalisés en 2004 dans le service de Gastroentérologie du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. Cette cirrhose touche des sujets jeunes (49 ans en moyenne), et fait le lit du carcinome hépatocellulaire (42,3%). Le décès hospitalier

est important pour la cirrhose et le CHC (42,3%) [10].

TRAITEMENT

Buts

- Obtenir une guérison virologique qui se traduit par une négativation de l'ADN viral après 1an de traitement.
- Stabilisation ou régression de la fibrose hépatique
- Réduction de la survenue des complications (cirrhose et carcinome hépato-cellulaire)

Traitement de l'hépatite B

D'après les recommandations internationales, un traitement antiviral doit être proposé aux sujets présentant une hépatite virale chronique B au moins modérément active avant le stade des complications potentielles que sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Les traitements des hépatites B chroniques actuellement disponibles sont l'interféron pégylé alpha (PEG IFN) et les analogues de nucléos(t)ides (AN). Le Ténofovir Disoproxil Fumarate (TDF) est le médicament le plus récent dans le traitement de l'hépatite B. Les études faites dans différentes régions du monde, notamment aux États-Unis d'Amérique, en Asie (Japon, Corée et Chine) et en Europe (Turquie, France, Allemagne) avaient montré une grande efficacité et bonne tolérance du TDF dans le traitement de l'hépatite virale chronique B [11, 12, 13, 14].

Au Bénin nous ne disposons que du traitement par interféron et le ténofovir. Une étude avait été faite dans le service de gastro-entérologie du CNHU en 2017, par GUIDO et al sur la tolérance et l'efficacité du ténofovir ; elle portait sur 42 patients traités par TDF durant 60 semaines en moyenne (de 24 à 96 semaines). Les résultats étaient les suivants : 36 patients (85,7%) avaient obtenu une réponse virologique ; 21 patients (50%) avaient obtenu une réponse biochimique. La réponse virologique était de 70% à la semaine 24 (S24), 92,6% à S48, 87,5% à S72 et 100% à S96 sans différence significative entre S24 et S48 ; entre S48 et S72 puis entre S72 et S96. Il y avait une régression de la fibrose et de la cirrhose mais de façon non significative.

PREVENTION

L'hépatite B peut être évitée, et surtout éradiquée, par la vaccination [15, 16]. Pour réduire, voire supprimer le seul réservoir de virus que constituent les porteurs chroniques, il y a lieu d'interrompre la transmission de la maladie à la naissance et dans la période périnatale par la

vaccination. La meilleure stratégie serait de débiter la vaccination contre l'hépatite B le plus précocement possible après la naissance, dans les 24 h ou mieux dans les 12 h. Un retard dans l'administration du vaccin augmente le risque d'infection chez le nouveau-né. C'est pourquoi, dès 2004, l'OMS recommandait de débiter la vaccination des nouveau-nés dans les 24 h suivant la naissance. En général, sur le continent Africain, il n'y a pas de politique de prévention de la transmission mère-enfant du VHB au plan national. Cependant au Bénin les gynécologues du privé font vacciner systématiquement les nouveau-nés à la naissance.

D'autres volets de la prévention concernent les injections à risque, qui continuent de poser problème dans les formations sanitaires. Il en est de même de la sécurisation du sang : trente-quatre pays dont le Bénin, procèdent à des analyses de sang pour dépister l'hépatite B contre vingt-trois pour l'hépatite C [17]. Le risque de transmission de ces infections persiste donc dans de nombreux pays. Par ailleurs, il n'y a généralement pas de politique de prise en charge des accidents par exposition au sang par rapport au risque d'hépatite B et C, ni d'actions ciblées en direction des populations à risque, notamment les personnels de santé et les usagers de drogue.

DEFIS DE LUTTE CONTRE L'HEPATITE B AU BENIN

Dans les pays africains, il n'y a généralement pas de stratégie nationale de dépistage systématique des hépatites B et C, notamment chez les sujets à risque, ni de politique de formation spécifique des personnels de santé à la prise en charge des hépatites. La prise en charge des patients se heurte aux difficultés d'accès aux marqueurs virologiques de l'infection, ainsi qu'aux difficultés d'appréciation de la sévérité de l'hépatopathie pour poser les indications thérapeutiques (ponction-biopsie du foie ou marqueurs sériques, ou mesure de l'élasticité pour la fibrose, quantification de la charge virale). Dans le cas du Bénin, le traitement des malades éligibles selon les recommandations internationales est supporté par le budget national. Seulement, le coût élevé du bilan d'éligibilité, qui est à la charge des malades, constitue un handicap à l'accès au traitement pour la grande majorité des malades infectés. Le bilan pré-thérapeutique revient environ à 300.000 F CFA ; et le traitement par interféron coûte 8.000.000 F CFA pour un an, le ténofovir 7.000 F CFA par mois. Le manque de politique de dépistage des sujets à risque, et dans population générale, constitue également un handicap pour une meilleure prise en charge de ces affections. A cela

s'ajoute l'insuffisance de formations post-universitaires pour les médecins généralistes et spécialistes afin d'actualiser leur connaissance pour une meilleure prise en charge des patients. Au regard de cette analyse la mise en place d'un programme national de lutte contre les hépatites virales s'avère indispensable pour lutter efficacement contre cette pandémie.

CONCLUSION

La prévalence de l'hépatite B au Bénin reste encore élevée 9,9%, le principal mode de contamination reste la transmission verticale de la mère infectée à l'enfant. Le meilleur traitement reste la prévention, qui passe par le dépistage des personnes à risque et la vaccination systématique des nouveau-nés dans les 24 heures suivant la naissance, afin de rompre la chaîne de contamination. Le traitement des patients porteurs d'une infection chronique active par le ténofovir est efficace et bien toléré, afin de réduire la survenue des complications. Toutefois la lutte contre l'hépatite B chez reste encore confrontée à de nombreux défis, en l'occurrence le coût élevé du bilan pré-thérapeutique, qui limite l'accessibilité aux soins au plus grand nombre. La mise en place d'un programme national de lutte contre les hépatites s'avère indispensable dans notre pays afin de rendre le traitement disponible pour tout le monde.

REFERENCES :

- 1- **World Health Organisation.** Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organisation Guidelines. 2015 ; 10-2.
- 2- **World Health Organization.** Global Hepatitis Report. Geneva, 2017. [cité le 20 août 2017]. Disponible sur <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=1>
- 3- **World Health Organization.** Weekly epidemiological record. WER 2017 ; 27(92) : 369-92.
- 4- **Kramvis A, Kew MC.** Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. *Hepatol Res.* 2007; 37(S1): S9–19.
- 5- **Roche B, Samuel D.** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Hépatite B. Sèvres Cedex (France) : éd EDK ; 2009. pp. 95-111.
- 6- **Kodjoh N.** Médecine et santé tropicales, 2015 ; 25 :141-144.
- 7- **Kodjoh N, Dansi G.** Rapport de la mission de la collecte des données pour le calcul des prévalences des hépatites B et C chez les nouveaux donneurs de sang de 2012 au BENIN. 1^{ère} éd, direction nationale de la santé publique. Ministère de la santé. Avril 2014 ; 11 p.
- 8- **Abattan CGL.** Hépatite B et C : Aspect épidémiologiques cliniques et paracliniques au CNHU de Cotonou. Thèse N° 1998, 2017.
- 9- **OLOU AP.** Manifestations extra-hépatites des hépatites virale B et C au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. Thèse N° 1993, 2017.
- 10- **Séhonou J, Kodjoh N, Saké K et al.** Cirrhose hépatique à Cotonou (République du Bénin) : aspects cliniques et facteurs liés au décès. *Med Trop* 2010 ; 70 : 375-378.
- 11- **Marcellin P, Fabien Z, Christophe H, et al.** Effectiveness and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic Hepatitis B: A 3-Year, Prospective, Real-World Study in France. *Dig Dis Sci.* 2016 ; 61 : 3072–83. doi : 10.1007/s10620-015-4027-8
- 12- **Mingxing H, Guoli L, Hong S, et al.** TDF Monotherapy is Effective Regardless of Prior Nucleos(t)ide Analogue Treatment in Chronic Hepatitis B Patients in China. *BioMed Research International* [page internet]. 2017. [Visité le 20/07/2017]. En ligne : <https://doi.org/10.1155/2017/2463197>
- 13- **Jae H, Kim S, Won J, et al.** Efficacy and safety of tenofovir in nucleos(t)ide-naïve patients with genotype C chronic hepatitis B in real-life practice Korean. *J Intern Med.* 2015; 30(1) : 32-41.
- 14- **Fatemeh B, Sohaila H, Maryam K; et al.** Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate Therapy in Nucleoside-Analogue Naive Iranian Patients Treated for Chronic Hepatitis B. *Hepat Mon.* 2015; 15(5) : e25749. doi: 10.5812/hepatmon.15(5)2015.25749
- 15- **Organisation Mondiale de la Santé.** Mise en oeuvre de la vaccination des nouveau-nés contre l'hépatite B partout dans le monde entier. *Relevé Epidémiologique Hebdomadaire* 2008 ; 83 : 429-34.
- 16- **Chen DS.** Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50 : 805-16.
- 17- **Organisation mondiale de la santé. Hépatite virale :** Analyse de situation et perspectives dans la Région africaine. Available from: www.afro.who.int/index.php?option=com_docman&task.