MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENTREPUBLIQUE DU MALI

SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE **********

SCIENTIFIQUE(MESRS) UN PEUPLE UN BUT - UNE FOI

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

U.S.T.T-B

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Année universitaire : 2016- 2017

Thèse N °...../M

TITRE :

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du Ténofovir dans le traitement de la cirrhose virale B

THESE :

Présentée et soutenue publiquement le …. /…. /…... devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Par :

Mlle DIALLO Aïché Mamadou

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

JURY :

Président :PrMINTA Daouda K

Membre : Dr SAMAKEKadiatou DOUMBIA

Codirecteur : PrDIARRA Moussa T

Directeur de thèse : Pr MAIGA Moussa Y

Dédicaces et Remerciements

Dédicaces

Nous rendons grâce à ALLAH, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux.

Louange à ALLAH, Seigneur de l'univers.

Maitre du jour de la rétribution.

C'est Toi [Seul] que nous adorons, et c'est Toi [Seul] dont nous implorons secours.

Guide nous sur le droit chemin, le chemin de ceux dont Tu as comblé de faveurs, non pas de ceux qui ont encouru Ta colère, ni des égarés.

A son prophète Mohamed paix et salut sur lui.

Je dédie ce travail :

- **A monpère, Mamadou Madani DIALLO**Tu nous as enseigné le sens de l'honneur, de la dignité, la morale et le respect de soi. Tu es pour moi un exemple de courage, de persévérance et de justice dans l'accomplissement du travail bien fait. Tu ascontribué à la construction de la femme que je suis. Nous te serons éternellement reconnaissantes pour l'éducation et l'amour que tu nous as donnés. J'espère être la fille que tu as toujours voulu que je sois.

  Je te dédie ce titre de docteur en médecine et le porterai fièrement à ton image. Qu'Allah t'accorde une longue vie à nos côtés.

- **A ma mère, Korotoumou TRAORE**

  Voici l'un des moments tant attendus pour nous de te remercier pour l'éducation, l'affection et l'amour dont nous avons bénéficiés auprès de toi. A chaque fois, tu me rappelles que la vie est un combat de tous les jours. Cela est d'autant vrai que je vois comment tu te bats chaque jour pour le bien-être de ta famille et de tes enfants que nous sommes.

  Ta générosité et ton affection maternelle envers toute personne font de toi une mère admirable et appréciée par tous.

Tes sages conseils et tes bénédictions ont contribué beaucoup à la réalisation de ce travail.

Les mots nous semblent trop faibles pour exprimer ce que nous ressentons maman.

Avec papa, vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui, j'espère que vous êtes fièrs.Puisse Allah vous garder encore longtemps près de nous et vous combler de bonheur. Je vous aime.

- **A mes tantes Aminata et Rokiatou TRAORE**

  Vous êtes si spéciales pour nous, vous nous avez toujours épaulées dans les moments difficiles.

  Qu'Allah fasse de nous (mes frères et moi) un baobab qui sera votre fierté sous lequel vousvous reposerez et dont vous mangerez les fruits à votre guise.

- **A mon frère ainé, Madani Mamadou DIALLO**

  Tu es un exemple pour tes cadets. Ta modestie est sans limite.

  Ton sens élevé du travail bien fait, ta tolérance, ton honnêteté et ton respect envers les autres, nous servent de source d'inspiration inépuisable.

  Je te remercie et te souhaite bon courage, car ce n'est pas facile de jouer le rôle qui est le tien. Reste tel que tu es. Ta foi fera ta gloire.

  Qu'Allah t'accorde un merveilleux foyer et beaucoup d'enfants.

- **A ma sœur et à mon frère Rokiatou et Mohamed Mamadou DIALLO**

  Pour leurs compréhensions et leurs soutiens de tous les instants.

  Que le bon DIEU fasse en sorte que nous restions unis. AMEN !

- **A mon très cher ami Aly DIAKITE**

  Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait pas vu le jour. Ce travail est le tien, trouve ici toute mon admiration.

- **A toutes les personnes victimes de cirrhose**.

Remerciements

Je remercie d'abord ALLAH, le Tout puissant, le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux qui nous a permis de franchir de multiples obstacles dans la paix et la santé. Que Dieu fasse de nous des musulmans pieux et sincères. AMEN !

Mes sincères remerciements :

- A tous nos maîtres de la faculté de médecine
  Vous êtes pour nous des modèles à suivre. Nous avons été impressionnés par la qualité de vos enseignements, ainsi que vos leçons d'humilité. Aujourd'hui nous vous disons merci, le cœur plein d'émotion et de reconnaissance.
- A nos maîtres du service d'hépato gastro entérologie
  - Pr MAIGA Moussa Y. - Pr KONATE Anselme
  - Pr DIARRA Moussa T- Dr SAMAKEKadiatou
  - DrKALLEAbdoulaye

  Chers maîtres vous êtes les initiateurs de ce travail et vous avez tout donné pour son élaboration. Votre intégrité, votre disponibilité, votre rigueur, votre courage et votre sens social élevé font de vous des maîtres admirés. Auprès de vous, nous avons acquis l'amour pour la recherche scientifique. Nous avons été fière de compter parmi vos élèves en espérant ne vous avoir pas déçu. Trouvez ici chers maîtres, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.
- A tous le personnel du service :
  - D'Hépato-gastro-entérologie :Dr KASSAMBARA, Dr SANGARE, Dr KATILE, Dr DICKO, Dr MAIGA, Dr MALLE, Dr GUINDO, Dr KONDE, Dr TOUNGARA, Dr SANOGO.
    Chers maîtres, plus que des maîtres, vous êtes devenus des grands frères pour moi. Qu'Allahvous accorde une brillante carrière et que nous puissions vous appeler un jour professeur.
  - DES :Dr TOGOLA, Dr ALADOU, Dr DIARRA, Dr DIALLO, Dr FOFANA, Dr CISSE, Dr PELIABA, Dr AHMED MOHAMED ALY, Dr Youssouf.
    Mes chers ainés,votre gentillesse et votre modestie m'ont sincèrement marquée durant mon séjour dans le service. Qu'Allah vous accorde une brillante carrière.

- Thésards : Sabine DRABO, Maria KEITA,Mariam CISSE
  Merci pour les bons moments passés ensemble et pour votre franche collaboration. Qu'Allah vous guide.
- Infirmiers : Alou DIALLO, Mme KIDA,Salimata SANGARE, Ousmane SANGARE,Abdoulaye DEMBELE, Alassane DIA, Bakary KONEmerci pour tout.
- Secrétaires : Mme KEITA, KARIFO merci pour tout.

- A mes parents : papa, maman, oncles, tantes, frères, sœurs, cousins, cousines, neveux et nièces.
- A mon oncle, Pr TOURE Amadou

  Merci pour votre soutien tout au long de mon cycle. Je ne vous remercierai jamais assez.
- A ma grande mère, Mme RICHARD

  Votre soutien financier, matériel et moral ne m'ont jamais fait défaut. Puisse DIEU vous garder encore longtemps près de nous.
- A mon oncle DIABATE et sa famillevotre attention et votre encouragement ne m'ont jamais fait défaut et ont été d'un grand soutien tout au long de mes études.Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude envers vous.

  Qu'Allah vous guide et vous fasse don de sa miséricorde. Amen!
- A mon amie et sœur FADIGAFatoumata Koudy COULOUBALY
  Merci pour ton amour, ton amitié. Tu étais toujours là pour mesoutenir, m'aider et m'écouter.
  Que DIEU te protège et te procure joie et bonheur.
- A mes amis et compagnons
  Maimouna DIOP, Soumaïla SANOGO,SadioKoni DIARRA, Alassane MAÏGA, Mama DIAKITE, FadimataWaletOUSMANE,SarataAdama MAÏGA, FatoumataRosalie DIALLO, Yacouba LIMAN, Bassan DIARRA Sira KOITA, Sira DIALLO,Mahamoud SAMASSEKOU,Adama SIDIBE,Souleymane BOLLY,Abdrahamane SAMAKE, Mamadou COULIBALY,Alou DIARRA,Djeneba SAMAKE,Sidiki TRAORE, Souleymane MAGASSOUBA, ThiernoDIALLO .
  Le trajet était long, le travail a été rude, l'expérience en valait la peine.

Nous en sommes à la fin. Qu'ALLAH fasse de nos efforts la fierté de nos parents et pour nous l'assurance d'une vie meilleure à travers des carrières professionnelles épanouissantes.

- A mes camarades de la promotion Feu Alou BAH (7eme promotion au Numerus Clausus à la FMOS)Merci et bonne carrière médicale à vous tous. J'espère qu'il y aura parmi nous des professeurs.
- A mes ami(e)s qui se reconnaitront en ces quelques mots
  Vous avez toujours été présents pour moi quand j'en ai eu besoin.
  Je vous en suis reconnaissante. Qu'Allah préserve nos liens d'amitié jusqu'à la mort, réalise nos projets, nous couvre de bénédictions et de miséricorde tout au long d'une vie pieuse.
- A l'Etat malien
  Pour tous les efforts consentis à ma formation.
- A l'Afrique et au Monde
  Pour leur combat quotidien pour l'Egalité, la Justice et le Bien être des hommes à travers les différentes organisations.
- A tous ceux dont le nom ne figure pas dans ce document je vous remercie du fond du cœur, que Dieu vous couvre de ses grâces.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Pr MINTA Daouda K

- Professeur titulaire en Maladies infectieuses et tropicales à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU – Point G
- Vice-président de la société africaine de pathologie infectieuse (SAPI)
- Directeur du centre d'excellence de lutte contre le VIH/SIDA
- Président du comité scientifique de lutte contre le VIH/SIDA au Mali
- Ancien coordinateur du programme national de lutte contre le VIH/SIDA
- Enseignant-Chercheur

Cher Maître

- C'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples et importantes occupations.
- Homme de science et de culture, nous avons découvert en vous un homme aux multiples qualités humaines et professionnelles qui font de vous un maitre admiré de tous.
- Recevez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maîtreet Juge

Dr Kadiatou Doumbia épouse SAMAKE

- Maître assistant en Hépato-gastro-entérologie à la FMOS
- Praticienne hospitalière au CHU – Gabriel Touré
- Ancienne interne des hôpitaux
- Trésorière adjointe de la Société Malienne des Maladies de l'appareil Digestif(SOMMAD)

Cher Maître

- Nous sommes honorée de vous compter parmi les membres de ce jury malgré vos nombreuses occupations.
- Passionnée du travail bien fait, soucieuse de notre formation et de notre réussite vous êtes pour nous un modèle à suivre.
- Puisse Dieu vous garder en sa sainte protection et vous soutenir dans vos ambitions.

A notre Maître et Co-directeur de Thèse

Pr DIARRA Moussa T

- Professeur titulaire en Hépato-Gastro-entérologie à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU – Gabriel Touré
- Sécréteur général de la Société Malienne des Maladies de l'appareil Digestif (SOMMAD)
- Enseignant-Chercheur

Cher Maître

- Ce travail est le vôtre .Votre disponibilité, vos critiques et suggestions ont permis d'améliorer la qualité scientifique de ce travail.
- Vous nous avez enseignél'amour du travail bien fait
- Plus qu'un maître vous êtes pour nous un père.
- Veuillez accepter cher maître, l'expression de notre plus haute considération.

A notre Maître et Directeur de Thèse

Pr MAIGA Moussa Y

- Professeur titulaire en Hépato-Gastro-Entérologie à la FMOS
- Responsable des coursd'Hépato-Gastro-Entérologie à la FMOS
- Chef du Département de Médecine du CHU – Gabriel Touré
- Chef de service d'Hépato-Gastro-Entérologie du CHU – Gabriel Touré
- Praticien hospitalier au CHU – Gabriel Touré
- Président de la société malienne des maladies de l'appareil digestif(SOMMAD)
- Enseignant-Chercheur

Cher Maître

- Vous nous avez fait un grand honneur en nous acceptant dans votre service et en nous confiant ce travail.
- Clinicien et enseignant de renommé vous êtes pour nous une véritable bibliothèque vivante.
- Les mots nous manquent pour exprimer clairement les sentiments qui nous animent aujourd'hui.
- Puisse le Seigneur vous donner santé et longévité afin que plusieurs générations d'apprenant puissent bénéficier de vos immenses connaissances.

SIGLES ET ABREVIATIONS

AC :Anticorps

Ag HBs :antigène HBs

ASC :

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASAT :AspartateAmino Transférase

ALAT : Alanine Amino Transférase

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

EASL :European association for the study of the liver

AASLD :American association for the study of liver diseases

APASL :the Asian pacific Associatin for the studyof the liver

ADN :Acidedésoxyribonucléique

CVC : circulation veineuse collatérale

CHC : carcinome hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

GGT :Gamma glutamyl peptidase

HTP **:** hypertension portale

IHC **:** insuffisance hépatocellulaire

mmol/l : Millimol/litre

mg/kg/jour :Milligramme/kilo/jour

ng/mL :nanogramme/millilitre

ng•h/mL :nanogramme/heure/millilitre

TDF :Ténofovir disoproxil de fumarate

TP **:** tauxprothrombine

VHB **:** virus de l'hépatite B

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

I. INTRODUCTION 17

1. **Objectif général** : 19
2. **Objectifs spécifiques**: 19

II. GENERALITES : TENOFOVIR ET CIRRHOSE 20

III. METHODOLOGIE 32

IV. RESULTATS 36

V. *COMMENTAIRES ET DISCUSSION* 44

CONCLUSION : 47

FICHE D'ENQUETE 52

FICHE SIGNALETIQUE 57

SERMENT D'HIPPOCRATE 59

I. INTRODUCTION

La cirrhose, terme de l'évolution de toute maladie chronique du foie, est une pathologie fréquente et grave de par ses complications redoutables. En effet l'insuffisance hépatocellulaire, les hémorragies digestives par hypertension portale et la dégénérescence maligne (carcinome hépatocellulaire) sont les facteurs engageant le pronostic[1, 2].

Les principales causes de la cirrhose restent l'infection par les virus de l'hépatite B(VHB), de l'hépatite C(VHC) et l'intoxication alcoolique[3, 4, 5, 6, 7].

En milieu intertropical l'infection par le virus de l'hépatite B constitue un problème de santé publique majeur et est à l'origine de la plupart des cirrhoses dans cette région [3, 4, 5, 6, 7]

L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions les plus touchées avec l'Asie du sud. La prévalence globale de l'AgHBs dans la population générale est supérieure à 8% en Afrique Subsaharienne.[8]

Les traitements actuels disponibles, avec les analogues nucléos(t)iques et l'interféron, permettent un arrêt de la réplication du virus et de ce fait une stabilisation voire une régression de la maladie hépatique[9].

Le Ténofovir est un puissant antiviral avec une efficacité prouvée[9, 10]. Son intérêt réside dans sa forte barrière génétique vis-à-vis du virus de l'hépatite B [9]. Toutefois le risque majeur de cette molécule est la survenue d'une atteinte rénale[11].

Au Mali l'infection par le virus de l'hépatite B constitue un problème de santé publique avec une prévalence de l'antigène HBs dans la population générale allant de 13,9% à 15,5%[12 ,13,14].La fréquence de ce virus au cours des maladies chroniques du foie a été rapportée entre 55 à 71% au cours de la cirrhose et entre 55 et 62,2% au cours du carcinome hépatocellulaire[3, 15, 16].

Le Ténofovir(TDF) est actuellement utilisé dans la trithérapie antirétrovirale anti VIH et aussi de plus en plus accessible pour le traitement de la mono-infection au VHB. Le risque de ce traitement, n'a pas été évalué dans notre contexte. Pour apprécier l'effet de cette molécule dans le traitement du VHB chez le cirrhotique nous avons initié ce travail et nos objectifs étaient :

1. **Objectif général** :

Etudier le traitement au Ténofovir dans la cirrhose post- hépatite virale B.

2. **Objectifs spécifiques**:

- Apprécier l'évolution de la maladie cirrhotique.
- Déterminer l'évolution de la charge virale.
- Evaluer la tolérance du traitement.

II. GENERALITES : TENOFOVIR ET CIRRHOSE

1. Introduction

Le virus de l'hépatite B est l'un des virus le plus agressif pour le foie son portage actif et chronique engendre une destruction progressive des hépatocytes et une formation exagérée de fibrose et de nodule de régénération hépatocytaire qui définissent la cirrhose**. [1, 3,15 ,16 ,20]**

Parmi les molécules utilisées contre ce virus, le Ténofovir est un analogue nucléotidique, puissant inhibiteur du virus. Son avantage réside dans son efficacité mais surtout l'absence de résistance du virus après plusieurs années de recul. **[5, 17,18 ,19]**

Le contrôle de la réplication du virus au cours de la cirrhose a pour résultat :

- Une stabilisation des lésions de la cirrhose voire la régression partielle
- Une amélioration de la fonction hépatocellulaire
- Une diminution du risque de la carcinogenèse

2. Ténofovir

2.1 Mode d'action *: [9,10]*

Le Ténofovir disoproxil fumarate(TDF) est un analogue du diester nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Il nécessite une hydrolyse initiale du diester (par les estérases non spécifiques du sang et des tissus) pour sa conversion en Ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires favorisant la formation du diphosphate de Ténofovir, un strict terminateur de chaîne. Le diphosphate de Ténofovir inhibe l'activité de la polymérase du VHB.

2.2. Pharmacocinétique : [21, 22,23]

- **Absorption**

Après administration par voie orale d'une seule dose de 300 mg, la concentration sérique maximale (Concentration maximale) du Ténofovir est atteinte en 1,0 +/- 0,4 heure. La biodisponibilité orale du Ténofovir chez des patients à jeun est d'environ 25 %. L'administration du TDF après un repas riche en lipides accroît la biodisponibilité orale, augmente son assimilation et sa Concentration maximale.

- **Distribution**

La liaison *in vitro* du Ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques humaines est respectivement inférieure à 0,7 % et 7,2 % pour une concentration de Ténofovir comprise entre 0,01 et 25 µg/mL. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 1,3 ±0,6 L/kg et 1,2 ± 0,4 L/kg respectivement après l'administration de Ténofovir par voie intraveineuse aux doses de 1,0 mg/kg et 3,0 mg/kg.

- **Métabolisme**

Des études *in vitro* indiquent que le Ténofovir n'est pas un substrat des enzymes du CYP450 humain.

Après administration par voie intraveineuse de Ténofovir, environ 70 à 80 % de la dose se retrouvait dans les urines sous forme de Ténofovir inchangé dans les 72 heures suivant l'administration. Après l'administration répétée de 300 mg de TDF par voie orale (pris avec des aliments), 32 ± 10 % de la dose administrée se retrouve dans les urines sur une période de 24 heures.

- **Excrétion**

L'élimination du Ténofovir s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Il peut y avoir une compétition pour l'élimination avec d'autres composés également éliminés par voie rénale.

- **Effets des aliments sur l'absorption orale**

L'administration du Ténofovir après un repas riche en lipides (~700 à 1 000 kcal contenant de 40 à 50 % de gras) accroît la biodisponibilité orale et augmente l'ASC du Ténofovir d'environ 40 % et la Concentration maximale d'environ 14 %. Les aliments retardent l'atteinte de la Concentration maximale du Ténofovir d'environ 1 heure. La Concentration maximale et l'ASC du Ténofovir sont de 326 ± 119 ng/mL et de 3 324 ±1 370 ng•h/mL suivant l'administration de doses répétées de 300 mg de Ténofovir, pris une fois par jour avec des aliments, lorsque le contenu du repas n'était pas contrôlé.

- **Populations particulières et états pathologiques : [22, 25, 26,27]**

  - **Pédiatrie**

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du Ténofovir a été évaluée chez 8 patients adolescents atteints du VIH (de 12 à < 18 ans). Tous les patients pédiatriques étaient sous TDF en association avec un inhibiteur de protéase renforcé au ritonavir. L'exposition au Ténofovir observée chez les patients adolescents recevant une dose orale quotidienne de TDF de 300 mg était semblable à l'exposition observée chez les adultes recevant une dose de TDF de 300 mg, une fois par jour.

  - **Gériatrie**

Des études pharmacocinétiques n'ont pas été effectuées chez les personnes âgées.

  - **Groupes ethniques**

Les données sur les groupes raciaux et ethniques (à l'exception des patients d'ascendance européenne) étaient insuffisantes pour déterminer de manière adéquate les différences pharmacocinétiques potentielles entre ces populations.

  - **Sexe**

Il n'y aurait aucun effet important du genre sur la pharmacocinétique du TDF

- **Insuffisance rénale [24,28]**

La pharmacocinétique du Ténofovir est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Par conséquent, l'intervalle entre les administrations de Ténofovir doit être adapté, conformément aux recommandations indiquées dans le **tableau I**, chez les patients dont le taux initial de clairance de la créatinine est inférieur à 50 mL/min. Ces recommandations concernant l'adaptation de l'intervalle entre les administrations sont basées sur des données pharmacocinétiques à dose unique chez des sujets non infectés par le VHB en présence de divers degrés d'insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale au stade ultime nécessitant une hémodialyse. L'innocuité et l'efficacité de ces recommandations concernant l'ajustement de l'intervalle entre les administrations n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave. Par conséquent, la réponse clinique au traitement ainsi que la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients. Une surveillance systématique de la clairance de la créatinine calculée et du phosphore sérique doit être effectuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min

Tableau I: Ajustement de l'intervalle entre les doses chez les patients dont le taux de clairance de la créatinine a été modifié

Clairance de la créatinine (mL/min)[1]				Patients sous hémodialyse
	≥50	30–49	10–29	
Intervalle recommandé entre les doses de 300 mg	Toutes les 24 heures	Toutes les 48 heures	Toutes les 72 à 96 heures	Tous les 7 jours ou après un total d'environ 12 heures d'hémodialyse

1. Calculée à l'aide du poids corporel idéal (poids maigre).
2. Généralement, une administration par semaine, en partant du principe de trois séances d'hémodialyse hebdomadaires d'environ 4 heures. Le VIREAD doit être administré après la fin de l'hémodialyse.

Le Ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. Après l'administration d'une dose unique de 300 mg du TDF, une session d'hémodialyse de 4 heures élimine environ 10 % de la dose de Ténofovir administrée.

La pharmacocinétique du TDF n'a pas été évaluée chez les patients qui ne sont pas sous hémodialyse et dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min. Par conséquent, aucune recommandation posologique n'est disponible pour ces patients.

Il n'existe aucune donnée permettant de faire des recommandations posologiques pour les patients adolescents souffrant d'une insuffisance rénale.

- **Omission de dose**

Si un patient oublie de prendre une dose au moment prévu, mais qu'il se souvient de cette dose le même jour, il doit prendre la dose oubliée immédiatement. La dose suivante doit être prise à l'heure prévue le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre deux doses du TDF en même temps pour compenser la dose oubliée. ***SURDOSAGE***

On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses du TDF supérieures à la dose thérapeutique de 300 mg. Les effets de doses plus élevées sont inconnus.

En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et un traitement de soutien standard doit être administré, au besoin. Il est possible d'administrer du charbon activé pour aider à éliminer tout médicament non absorbé.

2.3. TOXICOLOGIE [28]

Chez toutes les espèces, le Ténofovir disoproxil a été hydrolysé en Ténofovir après absorption. L'élimination du Ténofovir s'effectue exclusivement par voie rénale, sans autres modifications métaboliques, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire.

- **Toxicité subaiguë et chronique**

Les résultats précliniques ont identifié le tube digestif, l'épithélium tubulaire rénal et les os comme des organes cibles de la toxicité.

- **Tube digestif**

La toxicité gastro-intestinale, observée principalement chez les rats, était liée à la dose, réversible et caractérisée par une inflammation de l'estomac et des intestins, une cytomégalie épithéliale dans le duodénum et le jéjunum et une atrophie villositaire de l'iléon chez les rongeurs.

- **Troubles rénaux**

La caryomégalie observée dans l'épithélium tubulaire rénal, considérée comme un changement morphologique sans conséquence pathologique, était l'indicateur histologique le plus sensible d'un effet sur le rein et a été observée chez le rat, le chien et le singe. Chez les chiens, l'espèce la plus sensible aux effets sur le rein, les altérations microscopiques additionnelles signalées suivant l'administration chronique de fumarate de Ténofovir disoproxil ($\geq$10 mg/kg/jour pendant 42 semaines) comprenaient une nécrose cellulaire individuelle, une dilatation tubulaire, une dégénération/régénération, une accumulation des pigments et une néphrite interstitielle. Chez les chiens ayant reçu 30 mg/kg/jour de

fumarate de Ténofovir disoproxil, les changements biochimiques associés comprenaient une légère élévation du taux de créatinine sérique, une glycosurie, une protéinurie et une augmentation du débit d'urine. L'incidence et la gravité de la Nephrotoxicité étaient liées à la dose.

- **Effets sur les os [28]**

L'administration chronique de fortes doses de Ténofovir ou de fumarate de Ténofovir disoproxil chez les animaux de laboratoire a entraîné des altérations osseuses. Une réduction minimale de la densité et du contenu minéral osseux a été observée chez les rats et les chiens à la suite de l'administration de fumarate de Ténofovir disoproxil à des doses de 300 et 30 mg/kg/jour respectivement (6 et 10 fois l'exposition humaine respectivement).

Des pathologies telles que l'ostémalacie et l'hypophosphatémie ont été observées chez les jeunes singes à la suite de l'administration sous-cutanée de Ténofovir à une dose de 30 mg/kg/jour (25 fois l'exposition humaine). Aucun signe clinique ou radiographique d'un effet indésirable sur les os n'a été observé chez les singes recevant une dose de 10 mg/kg/jour de Ténofovir par voie sous-cutanée sur une base chronique (ASC = 4 fois la valeur chez les humains).

Des altérations osseuses chez les rats et les chiens n'ont pas semblé être toujours réversibles lors de la période de récupération. L'ostémalacie était réversible chez les jeunes singes.

Des études conçues pour évaluer le mécanisme des effets sous-jacents sur les os indiquent que le Ténofovir peut ne pas être lié à une toxicité osseuse directe. A ce jour, le mécanisme reste mal compris. Toutefois, les données indiquent que les effets sur les os pourraient être le résultat d'une déficience en phosphate due à la réduction liée au Ténofovir de

l'absorption du phosphate par voie intestinale et/ou de la réabsorption rénale du phosphate.

- **Mutagénicité [28]**

Le fumarate de Ténofovir disoproxil s'est montré mutagène dans l'analyse *in vitro* des lymphomes de la souris (test de mutation ponctuelle L5178 TK +/-) avec ou sans activation métabolique, tandis que le résultat d'un test de Mutagénicité bactérienne *in vitro* (test de Ames) était équivoque (test de mutation inverse du microsome de mammifères *Salmonella-Escherichia coli*). Le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris s'est révélé négatif pour le fumarate de Ténofovir disoproxil à un taux d'exposition plasmatique dix fois supérieur à l'exposition humaine.

- **Toxicité reproductive**

La toxicité reproductive a été évaluée chez les rats et les lapins.
Le fumarate de Ténofovir disoproxil n'avait pas d'effet indésirable sur la fertilité ou la performance de reproduction générale des rats à une dose allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Le fumarate de Ténofovir disoproxil n'avait pas d'effet indésirable sur le développement embryofoetal des rats à une dose de 450 mg/kg/jour et des lapins à une dose allant jusqu'à 300 mg/kg/jour. Au cours d'une étude concernant les effets sur le développement périnatal et postnatal chez le rat, les effets considérés causés par la maternotoxicité (de 450 à 600 mg/kg/jour) étaient une survie réduite et un léger retard de la maturité sexuelle pour la génération F1. Il n'y a eu aucun effet indésirable sur la croissance, le développement, le comportement et les paramètres de reproduction à des doses non maternotoxiques (150 mg/kg/jour).

- **Cancérogénicité**

Des études de cancérogénicité à long terme ont été réalisées sur des rats et des souris qui recevaient du fumarate de Ténofovir disoproxil par voie orale. Dans l'étude sur les souris (60/sexe/groupe), une souris mâle et deux souris femelles dans le groupe recevant 600 mg/kg/jour (15 fois l'exposition systémique humaine à la dose humaine recommandée de 300 mg/kg/jour) ont présenté des tumeurs duodénales. Le mécanisme sous-jacent à cet effet reste incertain, mais il pourrait être lié à la concentration locale élevée du médicament dans le tube digestif. Aucune tumeur associée au traitement n'a été observée chez les souris dans les groupes recevant 100 ou 300 mg/kg/jour. Aucune augmentation liée au médicament de l'incidence de tumeurs n'a été observée dans l'étude sur les rats (60/sexe/groupe) à des doses de 30, 100 et 300 mg/kg/jour (soit environ cinq fois l'exposition humaine).

- **Effets indésirables : [28]**

La tolérance à long terme doit être systématiquement évaluée.
Le Ténofovir peut être responsable de mitochondriopathies à l' origine de l'acidose lactique. Les problèmes néphrologiques associes au VHB portent moins sur les atteintes rénales observées au cours de l'infection virale B que sur les risques notamment rénaux des analogues nucléotidiques prescrits au long cours. Le Ténofovir est éliminé principalement par voie rénale avec une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. Il est indiscutablement néphrotoxique avec une toxicité in vitro vis-à-vis des cellules humaines du tube proximal en culture principalement observée avec le Cidofovir mais aussi avec Adefovir plus qu'avec le Ténofovir.
Le risque rénal principal du Ténofovir est la survenue d'un syndrome de

Fanconi défini par l'association d'une hypophosphorémie, d'une glycosurie avec taux de glucose normale, d'une hypokaliémie, d'une hypo uricémie avec uricosurie, d'une amidoacidurie. Des ostéopénies voire d'exceptionnelles ostéomalacies ont été rapportées lors des traitements au long cours par le Ténofovir, L'hypophosphoremie préexistante associée à une hepatopathie ou au traitement lui-même en absence de substitution phosphorée hypovitaminose D requête dans la population générale et dont la fréquence peut encore être accrue par une hepatopathie chronique rendant en pratique difficile d'attribution directe de ces ostéopénies au Ténofovir.

On note aussi des cas de myopathies et de neuropathies avec le Ténofovir le risque semble augmenté par l'association avec l'interféron pegylé le mécanisme est mal connu.

- **Pharmacovigilance [28]**

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation post-AMM (autorisation de mise sur le marché) de Ténofovir.

Etant donné que ces événements sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il est impossible d'estimer leur fréquence. Ces événements sont considérés comme des effets indésirables possibles en raison de leur gravité, du nombre de cas signalés ou du rapport de cause à effet possible avec le Ténofovir :

Troubles du système immunitaire : Réaction allergique (y compris l'oedème de Quincke)

Troubles métaboliques et nutritionnels : Acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée

Troubles gastro-intestinaux : Pancréatite, augmentation de l'amylase, douleur abdominale

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Thrombocytopénie
Troubles hépatobiliaires : Stéatose hépatique, hépatite, augmentation des enzymes du foie (communément AST, ALT, GGT)
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés : Éruption cutanée
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifeste par la douleur aux os et contribuant rarement aux fractures), faiblesse musculaire, myopathie
Troubles rénaux et urinaires : Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie proximale rénale, névrite interstitielle (y compris des cas graves), diabète insipide néphrogénique, élévation de la créatinine, protéinurie, polyurie
Troubles généraux et troubles du site d'administration : Asthénie
La rhabdomyolyse, l'ostéomalacie (se manifeste par la douleur aux os et contribuant rarement aux fractures), l'hypokaliémie, la faiblesse musculaire, la myopathie, l'hypophosphatémie.
Dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients suivant un traitement concomitant par AINS, on a rapporté trois cas d'insuffisance rénale dont on ne peut exclure un lien avec le fumarate de Ténofovir disoproxil. Ces événements sont survenus principalement chez des patients présentant un cas médical complexe et souffrant d'une affection sous-jacente qui complique l'interprétation.
Chez les patients infectés par le VIH et présentant une grave déficience immunitaire au début du traitement antirétroviral, une réaction inflammatoire aux agents pathogènes (actifs ou inactifs) peut se produire.
Chez les patients infectés par le VHB, des signes cliniques et de laboratoire d'exacerbations de l'hépatite se sont manifestés après l'arrêt du traitement anti-VHB

2.4. Indications du traitement par TDF :

- ✓ Cirrhose compensée :

Selon les guidelines publiés (EASL, AASLD, APASL), en cas de cirrhose compensée, le traitement antiviral B est indiqué lorsque l'ADN viral B est détectable.

- ✓ Cirrhose décompensée :

Au stade de cirrhose décompensée, quelque soit le taux d'ADN, le traitement est urgent.

La viro suppression améliore la fonction hépatique.

- ✓ Avant et après transplantation

Réduction du risque de réinfection du greffon

- ✓ Après hépatectomie pour CHC

Pour la prévention secondaire

3. Préventif: repose sur

- une Amélioration des conditions d'hygiène;
- une utilisation des matériels stériles;
- la vaccination contre l'hépatite B et
- la sécurité transfusionnelle

CONCLUSION

Les traitements antiviraux ont totalement modifié la prise en charge et l'évolution des cirrhoses virales B compensées et décompensées. Le nombre d'inscription pour transplantation pour cirrhose B a nettement diminué au cours des dernières années. Par contre les indications de greffe pour CHC sur cirrhose B et réactivation virale augmentent. En cas de cirrhose compensée, le traitement antiviral B est indiqué lorsque l'ADN viral B est détectable et / ou les transaminases sont élevées. Les molécules recommandées sont l'entécavir ou le Ténofovir en raison d'une forte activité antivirale et d'un très faible risque de résistance. Au

stade de cirrhose décompensée, le traitement est urgent et doit être pris en charge en collaboration avec un centre de transplantation hépatique. Le traitement fait appel aux mêmes molécules. Une transplantation hépatique rapide peut-être indiquée pour les patients les plus sévères malgré le traitement antiviral : Child-Pugh C, MELD >15, bilirubine élevée, créatinine élevée, absence d'amélioration clinique et biologique rapide sous traitement. En cas de réponse favorable au traitement, il faut évaluer régulièrement l'observance du traitement, l'efficacité clinique et virologique, la toxicité eventuelle des antiviraux et mettre en place un dépistage du CHC. En cas d'apparition d'un echappement viral, il faut modifier rapidement le traitement antiviral.

III. METHODOLOGIE

1-Lieu :

L'étude s'est déroulée dans le service d'Hépato-gastro-entérologie du CHU Gabriel Touré.

2-Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective allant d'avril 2014 à avril 2015 et prospective allant d'avril 2015 à octobre 2016

3- Population d'études : Patients connus porteurs du VHB sous traitement suivi déjà et des patients dépistés au moment de notre étude bénéficiant du traitement au TDF et suivis

3.1-Critères d'inclusion : Les critères d'inclusion ont été

- Cirrhose retenue sur la base **:** de l'association
  - ✓ Arguments cliniques : signes d'insuffisance hépatocellulaire**(IHC)** et signes d'hypertension portale(**HTP)**
  - ✓ Arguments échographiques **:** dysmorphie hépatique, signes **d'HTP**
  - ✓ Arguments biologiques : **TP** bas ou normal
  - ✓ Arguments endoscopiques : signes **d'HTP**
- AgHBs positif
- Traitement par Ténofovir
- Charge virale mesurée au début du traitement et entre 3 et 6mois après le début du traitement
- Biologie de la surveillance du traitement : glycémie, phosphorémie, protéinurie de 24H et créatininémie

3.2-Critères de non inclusion: Les critères de non inclusion ont été

- Patient cirrhotique virale B non traité
- Patient cirrhotique virale B sur TDF sans charge virale et sans exploration rénale
- Patient perdu de vue

4. Méthodes :

4.1. Période rétrospective : elle a porté sur la collecte des données à partir des registres de consultation et des dossiers déjà connus du service

4.2. Période prospective

4.2.1. L'examen clinique des patients

4.2.1.1. Interrogatoire : a recherché

- Les antécédents de transfusion sanguine, d'ictère, de toxicomanie intraveineuse, une notion d'hépatopathie,
- le début de la maladie,
- une douleur abdominale,
-une hémorragie digestive,
-des troubles endocriniens,

4.2.1.2. Examen physique : a recherché

- Hépatomégalie et ses caractères (ferme à bord inférieur tranchant)
- Signes d' HTP :

- Splénomégalie
- CVC
- Ascite classée en 3 stades :
    - ✓ Stade **I**=ascite de faible abondance
    - ✓ Stade **II**=ascite de moyenne abondance
    - ✓ Stade **III**=ascite de grande abondance
- Signes d'IHC : ictère, anémie, astérixis, fétor hépatique, troubles endocriniens, hippocratisme digital, érythrose palmaire.

4.2.2. Examens para cliniques : ont comporté

4.2.2.1. Morphologie:

- la Fibroscopie oeso-gastro-duodenale**:** a recherché des signes d'hypertension portale (varices œsophagiennes et/ou cardio-

tubérositaires, Gastropathie d'HTP, ectasies vasculaires antrales) des érosions voire un ulcère gastroduodénal.

- Une échographie abdominale : a apprécié la morphologie du foie et a recherché des signes d'hypertension portale comme :
  - ✓ Une Dilatation du tronc porte et de la veine splénique
  - ✓ Une Splénomégalie
  - ✓ Une reperméabilisation de la veine para ombilicale
  - ✓ Une ascite

4.2.2.2. Biologie : Les examens biologiques ont été

- Le dosage du TP, de la bilirubinémie totale, de l'électrophorèse des protides : pour apprécier la fonction hépatique.
- Un Hémogramme, à la recherche d'une anémie, d'une leucopénie, d'une thrombopénie
- Le dosage de la glycémie
- Une Etude cytologique, chimique et bactériologique du liquide d'ascite : pour rechercher une infection du liquide d'ascite
- La recherche de l'AgHBs et des AC anti HBc totaux à la recherche d'une cause virale
- Une charge virale du VHB au début et après 3 mois de traitement
- Le dosage de l'Alpha foetoprotéine pour dépister un CHC
- Le dosage de la créatininémie, de la phosphorémie, de la protéinurie des 24H : pour rechercher une insuffisance rénale.
- Un ionogramme sanguin : pour la surveillance du traitement diurétique

5. Analyse

L'analyse des données a été faite sur le logiciel statistique Epi Info version 6.04.

Le test statistique de khi² a été utilisé pour analyser nos résultats avec un seuil de signification pour p inférieur à 0, 05.

6. Ethique : Tous les malades ont été informés sur le déroulement de l'étude et ont donné leur consentement verbal.

IV. RESULTATS

Au terme de l'étude 89 malades ont répondu à nos critères d'inclusion

4.1. Données socio-démographiques :

4.1.1. Le sexe

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	**Effectif**	**%**
Masculin	**66**	**74,2**
Féminin	23	25,8
Total	89	100

Le sex ratio était de 1,2

4.1.2. L'âge

Tableau III : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranches d'âge	**Effectif**	**%**
15 – 24	8	9
25 – 34	**29**	32,6
35 – 44	17	19,1
45 – 54	11	12,3
55 – 64	16	18
65 et plus	8	9
Total	**89**	**100**

L'âge moyen était de 44,5 ± 16 ans avec des extrêmes de 18 et 90 ans .La tranche d'âge de 25-34 était plus représentée.

4.1.3. L'occupation

Tableau IV : Répartition des patients selon les occupations

occupation	**Effectif**	**%**
Femme au foyer	**20**	**22,5**
cultivateur	**17**	**19,1**
Commerçant	16	18
Fonctionnaire	13	14,6
Berger	09	10,1
Elève /Etudiant	08	9
Ouvrier	06	6,7
Total	**89**	**100**

Les femmes au foyer et les cultivateurs ont représenté respectivement 22,5% et 19,1% de l'échantillon

4.2. Motifs de consultation :

Tableau V : Répartition des patients selon le motif de consultation

Motif de consultation	**Effectif**	%
Ascite	**17**	**19,1**
Ictère	**16**	**18**
Ascite + OMI	12	13,5
Hématémèse	11	12,3
Douleur abdominale	09	10,1
Amaigrissement	07	7,9
Hépatomégalie	06	6,7
Trouble de la conscience	04	4,5
Ballonnement	04	4,5
Hématémèse+rectorragie	03	3,4
Total	**89**	**100 %**

L'ascite et l'ictère étaient les principaux motifs de consultation.

4.3. Antécédents :

Tableau VI : Répartition des patients selon les ATCD

Antécédents	**Effectif**	%
Ictère	**29**	**32,7**
Transfusion	4	4,5
Tatouage	2	2,2
Alcool + Toxicomanie	1	1,1
Aucun	53	59,5
Total	89	100

L'ictère était l'antécédent le plus retrouvé.

4.4. Données cliniques à l'inclusion :

Tableau VII : Répartition des patients selon les signes cliniques

Signes cliniques	**Effectif**	**%**
Ascite	**64**	**71,9**
Hépatomégalie	**49**	**55,1**
Ictère	45	50,6
Splénomégalie	27	30,3
CVC	25	28,31
Troubles neurologiques	15	16,9
Douleur abdominale	02	2,2
Troubles endocriniens	1	1,1

L'ascite et l'hépatomégalie ont été les signes cliniques les plus observés.

Tableau VIII : Répartition des patients selon le stade du liquide d'ascite

Stades de l'ascite	**Effectif**	%
Stade I	07	7,8
Stade II	**30**	**33,7**
Stade III	25	28,1

L'ascite de moyenne abondance était plus retrouvée

4.5. Données biologiques à l'inclusion sans la charge virale

Tableau IX : Répartition des patients selon les signes biologiques

Biologie	**Effectif**		**%**
TP (N= 89)	< 50	31	34,8
Albumine (N= 89)	< 35	37	41,6
Bilirubine totale (N= 89)	> 35	42	47,2
Transaminases (N= 89)	ALAT > 40	51	57,3
	ASAT > 40	58	65,16
Ag HBs (N= 89)	89		100
Taux d'Hb (N= 89)	< 12 g/dl	66	74,2
Plaquette (N= 89)	$< 150.10^3$	57	64
Créatininémie (N=89)	> 120 mL	07	7,9
Taux d'alpha-foetoprotéine	< 10 UI	89	100
	> 10 UI	00	00

L'anémie était rencontrée chez 74,2 **%** des malades.

Une thrombopénie chez 64 **%**

4.6. Charge virale du VHB à l'inclusion

Tableau X : Répartition des patients selon la charge virale du VHB à l'inclusion

Charge virale du VHB	**Effectif**	**%**
Taux >2000 UI/ml	44	49,4
Taux < 2000 UI/ml	45	50,6
Total	**89**	**100**

Tous les patients avaient une charge virale détectable à l'inclusion et dans 49,4 **%** des cas les malades avaient une charge virale supérieure à 2000 UI/ml. La charge virale moyenne était de 2651,96±1495,85 UI/ml.

4.7. Score de sévérité de la cirrhose

Tableau XI : Répartition des patients selon le score de Child Pugh

Score	**Effectif**	**%**
A	31	34,8
B	**40**	**45**
C	**18**	**20,2**
Total	**89**	**100**

Dans 65,2% des cas, les malades avaient une cirrhose décompensée voire sévère.

4.8. Evaluation sous traitement par Ténofovir

4.8.1. Score de sévérité de la cirrhose

Tableau XII: Répartition des patients selon la surveillance du score de Child Pugh

Score	**Effectif**	**%**
A	**65**	**73**
B	22	24,8
C	02	2,2
Total	**89**	**100**

Sous traitement les stades décompensé et sévère n'étaient plus que de 27%.

Tableau XIII : Evolution des constantes biologiques en rapport avec la cirrhose.

Biologie	**Inclusion n (%)**	**3-6 mois n (%)**	**P**
TP (n=89) <50	31(34,8)	19(21,3)	**0,045**
Bilirubine (n=89) > 35	42(47,2)	36(40,4)	0,364
Albumine (n=89) <35	37(41,6)	18(20,2)	**0,002**
Plaquettes (n=89) <150.10³	57(64)	36(40,4)	**0,001**

L'évolution a été marquée par une amélioration significative de la fonction hépatocellulaire

4.8.2. Charge virale du VHB entre 3-6mois de traitement

Tableau XIV : Charge virale de suivi

Charge virale du VHB	**Effectif**	**%**
Indétectable	75	84,3
Détectable	14	15,7
Total	89	100

La charge virale de suivi était indétectable chez 84,3 **%** des malades après 3-6mois de traitement.La moyenne des charges virales détectables n'était plus que de 27,04±21,05 UI/ml

4.8.3. Effets indésirables du traitement

Tableau XV : Répartition des patients selon les effets indésirables du traitement

Durée / **période** / **Suivi biologique**	**Mois1** **n (%)**	**Mois2** **n (%)**	Mois3 – Mois6 n (%)
Créatininémie > 120 (N= 89) < 120	4 (4,5) 85(95,5)	6 (6,7) 83(93,3)	6 (6,7) 83(93,3)
Glycosurie (N= 89)	Néant	Néant	Néant
Phosphorémie (N= 89)	Néant	Néant	1(1,1)
Protéinurie (N= 89)	Néant	Néant	2(2,2)

Durant le traitement il a été observé une hyper créatininémie chez six malades, une hyperphosphorémie chez un malade et une protéinurie chez deux malades.

4.8.4. La mortalité sous traitement :

Tableau XVI : Répartition des patients selon le taux de mortalité

Evolution	**Effectif**	**%**
Favorable	82	92,1
Mortalité	**7**	**7,9**
Total	**89**	**100**

Le taux de mortalité sous traitement était de 7,9 **%** des cas. Sur les 7 décès 3 avaient une atteinte rénale survenue au cours du traitement

V. *COMMENTAIRES ET DISCUSSION*

Au terme de cette étude, 89 patients cirrhotiques ont répondu à nos critères d'inclusion. Cet échantillon a été limité par les difficultés à l réaliser des examens biologiques notamment la charge virale pour des raisons financières.

Le sex ratio dans notre étude était de 1,2 en faveur des hommes. Cette fréquence était inférieure à celle retrouvée par Doumbia qui était de 2,28 [31]. Par contre DIARRA a rapporté une fréquence de 1,09 en faveur des femmes [30].Cette prédominance masculine pourrait être expliquée par la fréquence du portage chronique chez l'homme du VHB responsable de la plupart des cirrhoses dans notre contexte[31].

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 44,5 ± 16ans. Cette fréquence est comparable à celles rapportées par MAïGA et al [29], DICKO [2], DIARRA [30] et Doumbia [31] qui étaient respectivement de 43,25 ans, 41,5ans, 42 ans et 43,8ans.

Les femmes au foyer et les cultivateurs étaient les plus représentés avec respectivement 22,5%et 19,1% des cas. Cette constatation est concordante à celles observées par MAïGA et al [29], DIARRA [30] et Doumbia [31].La vulnérabilité de ces populations trouve son explication dans leur bas niveau de vie avec une promiscuité favorisant la transmission fréquente du VHB responsable de la cirrhose.

Dans notre étude l'ascite et l'ictère étaient les principaux motifs de consultation avec 19,1% et 18% par contre DOUMBIA [31] a rapporté

l'ascite comme motif de consultation dans 61,8% des cas. La fréquence de ce signe au cours de la cirrhose est classique. Pour PARIENTE [33], elle est un signe de révélation de la maladie.

L'ictère était l'antécédent le plus rapporté avec 32,6%. Cette fréquence est comparable à celle de DICKO [2] qui a retrouvé 26,3% , inférieure à celles de MAïGA et al [29], GANDA [32] qui ont rapporté respectivement 42,9% et 54%.

Dans notre étude l'ascite et l'hépatomégalie ont été les signes cliniques les plus retrouvés avec respectivement 71,9% et 55,1%; DOUMBIA [31] a trouvé l'ictère (58,1%), l'hépatomégalie (36,2%) comme principaux signes.

Dans notre étude tous les patients avaient une charge virale détectable à l'inclusion et dans 49,4**%** des cas les malades avaient une charge virale supérieure à 2000 UI/ml. La charge virale moyenne était de 2651,96±1495,85 UI/ml.

L'évaluation de la maladie cirrhotique a révélé que cette affection est diagnostiquée à un stade avancé car 65,2% des patients avaient un score B ou C de CHILD-PUGH. Dans un même contexte DICKO [30] a rapporté que 90,2% des patients avaient un score CHILD-PUGH B ou C.

Dans notre étude, les stades décompensé et sévère n'étaient plus que de 27% sous traitement. Ce résultat est favorisé par l'arrêt de la réplication du virus chez la plupart des patients.

L'évolution des constantes biologiques a été marquée par une amélioration statistiquement significative de la fonction hépatocellulaire (Tableau XIII). La charge virale de suivi était indétectable chez 84,3 **%** des malades entre 3 - 6 mois de traitement. La moyenne des charges virales détectables n'était plus que de 27,04±21,05 UI/ml. GUINDO [34] sur une population d'hépatite a rapporté une charge virale indétectable chez 32,14**%** des malades entre 3-6mois de traitement,

Pour une charge virale moyenne de1 721 532,8 ± 1 273,7 UI/ml à l'inclusion et de 16 162,23 ± 528,32UI/ml entre 3-6 mois.
Ce résultat confirme l'efficacité du TDF sur le VHB [35]
Durant le traitement, il a été observé une hyper créatininémie chez six malades soit 6,7%, une hyperphosphorémie chez un malade soit 1,1% et une protéinurie chez deux malades soit 2,2%.GUINDO [34] n'a retrouvé aucun effet indésirable en particulier néphrologique entre 3-6 mois de traitement.

Dans une étude [36], il a été rapporté une hypercréatininémie , une hyperphosphorémie après 48 premières semaines de traitement .
Dans notre étude le taux de mortalité sous traitement était de 7,9 **%** des cas. Sur les 7 décès 3 avaient une atteinte rénale survenue au cours du traitement.

CONCLUSION :

Ce travail avait démontré l'intérêt du Ténofovir dans le traitement de la cirrhose virale B. Une politique nationale doit œuvrer pour la disponibilité de cette molécule. En effet l'arrêt de la réplication virale qu'elle entraine chez le cirrhotique permet l'amélioration de la fonction hépatocellulaire et la diminution du risque de carcinogenèse. En outre le Ténofovir en amont prévient la progression d'une hépatite vers la cirrhose, mais aussi la transmission du virus.

L'accent doit être également mis sur la vaccination à la naissance.

Aux regards de ces écueils nous recommandons :

- **Aux autorités politiques:**

- La disponibilité des réactifs pour le dépistage du virus de l'hépatite B.
- La multiplication des centres de dépistage du virus de l'hépatite B.
- L'accessibilité au Ténofovir pour le traitement du virus de l'hépatite B
- La politique de vaccination systématique contre le VHB à la naissance

- **Aux médecins :**

- Une prise en charge rigoureuse des patients vivants avec le virus de l'hépatite B.
- Dépistage systématique de l'AgHBs chez tous les malades

- Proposition d'immuser les enfants
- Protection des sujets non en contact avec le VHB

➢ **Aux patients :**

- Consultation précoce devant toute symptomatologie hépatique
- Eviter une automédication à base des médicaments traditionnels.

REFERENCES

1. Balian. A

Cirrhose et ses complications, Collection conduite. PARIS : Doin;2005.

2. Dicko. M

Evolution de la maladie cirrhotique, Thèse Med Bamako, 2008 ; 36.

3. Dembélé M, Maïga I, Minta D, Konaté A, Diarra M, Sangaré D et al.

Etude de l'Ag HBs et AC anti virus de l'hépatite C au cours des hépatopathies chroniques dans les services hospitaliers à BAMAKO, MALI. Bull Soc Pathol Exot 2004 ; 97(3) :161-164**.**

4. Perret JL, Kombila MJB, Delpaporte E, Demba L F.

Antigène HBs et anticorps anti-VHC dans les hépatopathies chroniques compliquées au Gabon.

Gastroenterol Clin Biol 2002; 26:131-135.

5. Touré E.

Aspects épidémiologiques, étiologiques, cliniques et thérapeutiques de la cirrhose à l'hôpital national de Niamey.

These, Med, BAMAKO, 2008; 284.

6. Saley M.

Prévalence des hépatopathies chroniques à l'hôpital national de Niamey : Aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et étiologiques. Thèse, Med, Niamey, 2004; 1074.

7. Konaté A, diarra M, Minta D, Dembélé M, Maïga I, Sangaré D et al.

Place de l'infection par le virus de l'hépatite C au cours des hépatopathies chroniques au Mali Med 2005; 20(3):11-13.

8. 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.

9. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. gastroenterology 2009; 137:1593-608

10. van bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A,

Schurmann D, et al. comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. hepatology 2004; 40:1421-5.

11. http://www.hepfi.org/nnac/pdf/easl_hbv.pdf webmestre@arcat-sante.org

12. Bougoudogo F, Diarra S, Traoré S, Niangaly A, rapport sur la prévalence des marqueurs de l'infection par le virus de l'hepatite B au mali 2001 www.sante gov.ml

13. **Dembélé R**

Profil épidémiologique et sérologique du virus de l'hépatite B dans le milieu urbain de Bamako Thèse, Med, Bamako, 2011; 83

14. WWW.santegov. ML

15. Maïga M. Y, Dembélé M, Diallo F, Traoré H.A, Traoré A.K, Guindo A

valeur diagnostique de l'endoscopie digestive haute au cours de la cirrhose.

Acta endoscopica 2002; 32: 211-8.

16.Diarra M, Konaté A, Dembélé M, Kone B, Wandji MJ, Maïga MY et al

Carcinome hépatocellulaire : aspects épidémiologiques et évolutifs Med Afr Noire 2006 ; 53(1) : 23-28

17. Document internet : **B. Roche**, Traitement De La Cirrhose Virale B Compensée et Décompensée En 2010, AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Villejuif, France

18. Naveau S, Balian A, Perlemuter G, Gerdanik K, Vons C.

Abrégés, connaissances et pratiques.Hépato gastro-entérologie. 3ème édition. PARIS : Masson, 2003 .

19. Ballian A, Ballian C, Sorenssen B, barri-ova N, Sitruk V, Asnacios A et al.Hépato-Gastro-Entérologie. Nouvelle édition. Paris: Ellipses, 2008.

20. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors.

J Hepatol 2008;48(2):335-52.

21. D.Babussis,T.K. Phan, W.A.Lee, W.J. Watkins,A.S. Ray,Mecanism for effective lymphoid cell and tissue loading following oral administration of nucleotide prodrug GS-7340 Mol. Pharm 2013;10:459-466

22.Deeks S. G, barditch-crovo P, lietman P.S , hwang F , cundy K.C , Rooney J.F and al, Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of Intravenous 9-{2-(R)-(Phosphonomethoxy)propyl}adenine, a Novel Anti-Human Immunodeficiency Virus (NIV) Therapy, in HIV-Infected Adults. Antimicrob. Agents and Chemotherapy 1998;42: 2380-2384.

23.. **Patricia B.C, Steven G. D, Ann C, Sharon S, Dion F. C, Michael M, and al.** Lietman Phase I/II Trial of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiretroviral Activity of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults, AAC 2001; 45(10): 2733-2739.

24.. **Schooley R.T, Ruane P, Myers R.A, Beall G, Lampiris H, Berger D, and al,** Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002;16(9): 1257-1263

25.. **Margot N.A, Isaacson E, McGowan I, Cheng A.K, Schooley R.T, Miller M.D** Genotypic and phenotypic analyses of HIV-1 in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir DF AIDS 2002;16(9): 1227-1235

26. Gallant J.E, Staszewski S, Pozniak A.L, DeJesus E, Suleiman J, Miller M.D, and al. Efficacy and Safety of Tenofovir DF vs. Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral Naïve Patients: A 3 years Randomized Trial. JAMA 2004; 292 (2) : 191-201.

27.Squires K, Pozniak AL, Pierone G, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC and al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced, nucleoside-resistant HIV-1 infected patients with incomplete viral suppression. Ann of Int Med 2003; 139 (5) : 313-320.

28. Gallant J.E, DeJesus E, Arribas J.R, Pozniak A.L, Gazzard B, Campo R.E and al. Tenofovir DF, Emtricitabine and Efavirenz versus Zidovudine, Lamivudine and Efavirenz for HIV. New Engl J Med 2006; 354 : 251-26.

29. Maïga M Y, Traoré HA, Dembélé M, Bocoum AL, Traoré AK, Traoré A et al.

Infection du liquide d'ascite dans le service de médecine à l'hôpital national du Point G. Med chir Dig 1996 ; 25 :219-22.

30. Diarra AB.

Infection du liquide d'ascite chez le cirrhotique dans le service d'hépato gastroentérologie du CHU GT

These , Med, Bamako, 2009; 210.

31. **Doumbia K.**

Pronostic de l'ascite chez le cirrhotique dans le service d hépato-gastro-entérologie du CHU Gabriel Touré, thèse Med, Bamako, 2010***; 50***

32. Soumaré G.

Hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes.

These, Med, Bamako, 2006; 98

33. Pariente A.

Décompensation ascitique. Gastroenterol Clin Biol 2006 ; 30 : 870-874.

34. GUINDO H

Efficacité et Tolérance Du Ténofovir Disoproxil Fumarate au Cours Du Traitement de La Monoinfection Par Le VHB entre 3 et 6 mois de Suivi

Mémoire,Med,Bamako,2016;N

35. Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A,

Schurmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir

in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus

infection. Hepatology 2004; 40:1421–5.

36. http://www.hepfi.org/nnac/pdf/easl_hbv.pdf

webmestre@arcat-sante.org

FICHE D'ENQUETE

1. Identité du patient

Nom : **Prénom :**

Sexe : **Age :**

Profession : **Adresse :**

Numéro de téléphone :

2. Motif de consultation :

3. Antécédents du patient :

Transfusion 1 = oui 2 = non ☐

Ictère 1 = oui 2 = non ☐

Tatouages 1 = oui 2 = non ☐

Autres expositions 1 = oui 2 = non ☐

Si oui à préciser :

4. cliniques

- Signes d'IHC :

- troubles endocriniens 1 = oui 2 = non ☐
- ascite 1 = oui 2 = non ☐
- Ictère 1 = oui 2 = non ☐
- troubles neurologiques 1 = oui 2 = non ☐

- Signes d'HTP :

- Splénomégalie 1 = oui 2 = non ☐
- Ascite 1 = oui 2 = non ☐ si oui grade= ☐
- CVC 1 = oui 2 = non ☐

- Hépatomégalie :

- Douleur 1 = oui 2 = non ☐
- Bord inférieur tranchant 1 = oui 2 = non ☐
- Dure 1 = oui 2 = non ☐

5. Paracliniques :

5-1. biologies

-Antigène HBs : 1 = Positif 2 = Négatif ☐

☐

-AC anti HBc totaux : 1 = Positif 2 = Négatif

- facteur V 1 = normal 2 = bas ☐

-TP 1=normal 2 = bas ☐

-Transaminases :

ALAT : 1 = Normal 2 = Elevé ☐

ASAT : 1 = Normal 2 = Elevé ☐

-Charge virale (VHB) : 1 = < 2 000UI/ml 2 =≥ 2 000 UI/ml ☐

-Bilirubine Totale 1 = Normal 2 = Elevé ☐

-Bilirubine conjuguée 1 = Normal 2 = Elevé ☐

-Electrophorèse des protides 1=Normal 2=Elevé

-hémogramme

. Hb=

.Leucocytes=

.plaquettes=

5-2. Endoscopie

Varices œsophagiennes 1=oui 2 = non ☐

Varices cardio-tuberositaires 1=oui 2 = non ☐

Gastropathies d HTP 1=oui 2 = non ☐

Ectasies vasculaires antrales 1=oui 2 = non ☐

5-3. échographie abdominale :

6. Score de Child Pugh

7. Début de traitement :

Molécules :

7. Surveillance :

7-1.surveillance clinique de la cirrhose

- **Signe d IHC**

- troubles endocriniens 1 = oui 2 = non ☐
- ascite 1 = oui 2 = non ☐
- Ictère 1 = oui 2 = non ☐
- troubles neurologiques 1 = oui 2 = non ☐

- **Signe d HTP**

- Splénomegalie 1 = oui 2 = non ☐
- Ascite 1 = oui 2 = non ☐ si oui grade= ☐
- CVC 1 = oui 2 = non ☐

- **Hépatomégalie**

- Douleur 1 = oui 2 = non ☐
- Bord inférieur tranchant 1 = oui 2 = non ☐
- Dure 1 = oui 2 = non ☐

7-2.surveillance Biologique de la cirrhose

-TP

-hémogramme

-bilirubine totale

-électrophorèse des protides

- Score de **Child Pugh**

7-3.surveillance du traitement

Bilan	M1	M2	M3-6
Créatininémie			
Glycosurie			
Phosphorémie			
Protéinurie de 24h			
Charge virale du VHB			

3. Evolution :

Favorable oui= 1 non=2

Echec thérapeutique oui=1 non = 2 ☐

Décès oui=1 non=2

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : DIALLO

Prénom : Aïch**é** Mamadou

Date et lieu de naissance : Le 07-07-1991 à BAMAKO

Titre de la thèse : **Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du Ténofovir dans la cirrhose post virale B**

Ville de la souténance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto Stomatologie (FMOS)

Secteur d'intérêt : Hépato-Gastroentérologie

RESUME

Le but de cette étude était d'étudier le traitement au Ténofovir dans la cirrhose virale B.

METHODES : L'étude était rétrospective et prospective portant sur les patients ayant une cirrhose virale B traité par le Ténofovir dans le

service d'Hépato-gastroentérologie du CHU GABRIEL TOURE et évalué entre 3-6 mois après le début du traitement.

RESULTATS : Sur 89 malades inclus, L'âge moyen était de 44,5 ± 16 ans avec des extrêmes de 18 et 90 ans .La tranche d'âge de 25-34 était plus représentée et le sex ratio était de 1,2.

L'évolution a été marquée par une amélioration significative de la fonction hépatocellulaire. La charge virale de suivi était indétectable chez 84,3 **%** des malades après 3 - 6 mois de traitement. La moyenne des charges virales détectables n'était plus que de 135,21±105,27copies/ml.

CONLUSION : Ce travail démontre l'intérêt du Ténofovir dans le traitement de la cirrhose virale B avec très peu d'effets indésirables.

MOTS CLES : cirrhose, Ténofovir, VHB.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de nos chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.
Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.
Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE