

## Prévalence et facteurs associés au décès chez des patients vivant avec le VIH et co-infectés par le VHB à Dakar, Sénégal

### Prevalence and factors associated with death in patients living with HIV and co-infected by HBV in Dakar, Senegal

Manga NM<sup>1,2</sup>, Ciss-Diallo VMP<sup>1</sup>, Diop-Niafouna SA<sup>1</sup>, Dia-Badiane NM<sup>1</sup>, Fortes-Deguenonvo L<sup>1</sup>, Ka D<sup>1</sup>, Gane-Bang RZ<sup>1</sup>, Ndour CT<sup>1</sup>, Seydi M<sup>1</sup>, Sow PS<sup>1</sup>

1. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Fann, Dakar, Senegal  
2. Unité de Recherche et de Formation en Sciences de la Santé (UFR2S), Université Assane Seck de Ziguinchor (UASZ), Sénégal

#### Correspondance :

Manga NM.  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Fann, Dakar, Senegal

#### Résumé :

*Introduction:* La co-infection VIH/VHB est un important problème de santé publique en zone d'endémie. Notre étude avait pour objectif de déterminer la prévalence et les facteurs associés au décès chez les patients présentant cette co-infection dans notre contexte.

*Méthodologie:* Etude transversale descriptive et analytique chez des patients co-infectés VIH/VHB hospitalisés au service des Maladies infectieuses du CHU Fann. Saisie et analyse des données grâce au logiciel Epi info version 3.5.4. (CDC Atlanta).

*Résultats:* Cent vingt et un cas de co-infection VIH/VHB ont été confirmés chez 1865 patients infectés par le VIH hospitalisés, soit une prévalence de 6,5%. L'infection à VIH-1 (91%) et les stades 3-4 de l'OMS (94%) prédominaient. La létalité était associée ( $p < 0,05$ ) à l'absence de traitement antirétroviral et à un taux de lymphocytes T CD4+  $\leq 350$  cellules/mm<sup>3</sup> en analyse univariée. L'absence de traitement antirétroviral était le seul facteur associé au décès en analyse multivariée (OR ajusté = 8,98 ; IC 95%:3,62–22,3).

*Conclusion:* La prévalence de la co-infection VIH/VHB était modérée avec une létalité associée à l'absence de traitement antirétroviral.

*Mots clés :* Co-infection VIH/VHB, pronostic, Sénégal

#### Abstract:

*Introduction:* HIV/HBV co-infection is an important public health problem in endemic areas. Our study aimed to determine the prevalence and the factors associated with death in patients with this co-infection in our context.

*Methods:* A descriptive and analytical cross-sectional study was conducted among HIV/HBV co-infected patients hospitalized in the Department of Infectious Diseases of the CHU Fann. Epi info software version 3.5.4. (CDC Atlanta) was used for data collect and analysis

*Results:* One hundred and twenty-one cases of HIV / HBV co-infection were confirmed in 1865 hospitalized HIV-infected patients, a prevalence of 6.5%. HIV-1 infection (91%) and WHO stages 3-4 (94%) predominated. The lethality was associated ( $p < 0.05$ ) with the absence of antiretroviral therapy and a CD4 + T lymphocyte count of  $\leq 350$  cells / mm<sup>3</sup> in univariate analysis. The absence of antiretroviral therapy was the only factor associated with deaths in multivariate analysis (adjusted OR = 8.98, 95% CI: 3.62-22.3).  
*Conclusion:* The prevalence of HIV / HBV co-infection was moderate with lethality associated with no antiretroviral therapy.

*Key words :* HIV/HBV co-infection, prognosis, Senegal

## INTRODUCTION

Les hépatites virales sont des problèmes majeurs de santé publique dans le monde. Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 2 milliards de personnes sont exposés au VHB (virus de l'hépatite B) et 240 millions sont porteurs chroniques avec 1,4 millions de décès chaque année [1]. Ces décès sont dus aux complications de l'hépatite B : la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

La co-infection VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et VHB favorise l'évolution vers la chronicité de l'hépatite avec un risque plus élevé de survenue de ces complications [2,3]. La prévalence de cette co-infection VIH est élevée en Afrique, mais varie en fonction des pays et des populations étudiées [2,3]. En effet, ces deux virus partagent les mêmes modes de transmission et c'est pour cette raison que le dépistage doit être systématique chez tout patient infecté par le VIH [3]. Par ailleurs, cette co-infection actuellement une indication de traitement antirétroviral puisque des antirétroviraux tels que le ténofovir et la lamuvidine sont actifs sur le VHB [1].

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé ce travail qui avait pour objectifs de déterminer la prévalence de l'hépatite B chez les patients infectés par le VIH hospitalisés dans un service de Maladies Infectieuses et de déterminer les facteurs associés au décès chez ces patients co-infectés.

## MALADES ET MÉTHODE

Notre étude a été réalisée au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) du CHNU de Fann à Dakar au Sénégal. Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et analytique effectuée à partir des dossiers des patients hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2013.

Ont été inclus dans l'étude, les patients infectés par le VIH, hospitalisés et âgés de plus de 15 ans chez qui une co-infection par le VHB a été recherchée. Le diagnostic de l'infection à VIH a été fait selon la stratégie de type II de l'OMS, algorithme en vigueur au Sénégal. Le diagnostic de l'infection par le VHB était effectué par la recherche dans le sérum de l'antigène de surface ou AgHBs, grâce à un test rapide immuno-chromatographique appelé Cypress HBsAg Dipstick® (Laboratoires Cypress Diagnostics).

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux d'hospitalisation des patients, sur une fiche de recueil de données standardisée. Cette fiche comprenait des aspects épidémiologiques (âge, sexe, situation matrimoniale, mode de vie), cliniques (circonstances de découverte de l'infection à VIH et du VHB, infections opportunistes en cours, stade clinique OMS, signes d'hépatite virale B active), paracliniques (type de VIH, taux de lymphocytes T CD4, taux de transaminases), thérapeutiques et évolutifs (décès, guérison).

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées grâce

au logiciel Epi info version 3.5.4 (CDC Atlanta). Les comparaisons des caractéristiques des sujets selon l'évolution en cours d'hospitalisation (décès, guérison) ont été réalisées en utilisant un test du chi-2 de Pearson ou le test exact de Fischer. Les variables présentant, en analyse univariée, une association avec le risque de décès avec une valeur de  $p < 0,20$  ont été testées dans un modèle de régression logistique multivariée (Backward step-wise selection logistic regression). Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 a été retenue comme seuil de significativité.

## RÉSULTATS

Durant notre période d'étude, nous avons colligé 121 cas de co-infection VIH/VHB sur un total de 1865 patients infectés par le VIH et testés pour le VHB, soit une prévalence de 6,5%. La moyenne d'âge des cas était de 42 ans  $\pm$  12 ans avec des extrêmes de 15 ans et 70 ans. Une prédominance masculine était notée (56,2 %) avec un sex ratio de 1,28. Les mariés (66,1%) suivi des divorcés (13,2%) étaient majoritaires (Tableau I).

**Tableau I** : Caractéristiques des patients co-infectés VIH/VHB au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Fann à Dakar (Sénégal) de 2007 à 2013

**Table I:** Characteristics of HIV/HBV co-infected patients in the Infectious Diseases department of the Fann teaching Hospital in Dakar (Senegal) from 2007 to 2013.

Variables	Effectif (n)	Pourcentage (%)
<b>Sexe n=121</b>		
Masculin	68	56,2
Féminin	53	43,8
<b>Age n=121</b>		
15 – 30 ans	16	13,2
31 – 45 ans	61	50,4
> 45 ans	44	36,4
<b>Statut matrimonial n=121</b>		
Marié	80	66,11
Divorcé	16	13,22
Veuf	13	10,74
Célibataire	12	9,92
<b>CDD*du VIH n=121</b>		
Infections opportunistes	113	93,39
Don de sang	7	5,78
Dépistage volontaire	1	0,83
<b>Profil VIH n=121</b>		
VIH-1	110	90,91
VIH-2	7	5,78
VIH-1+2	4	3,31
<b>Taux de LTCD4** (mm3) n=121</b>		
0-200	104	86
201-350	7	5,78
351-500	8	6,61
>500	2	1,65
<b>Taux de transaminases n=121</b>		
ALAT*** = N****	53	43,8
1N < ALAT < 2N	49	40,5
ALAT $\geq$ 2N	19	15,7
<b>Protocole ARV n=76</b>		
TDF+3TC /FTC+EFV	45	59,21
TDF+3TC /FTC+NVP	8	10,52
TDF+3TC/FTC+LPV/r	5	6,57
TDF+3TC+ATV/r	1	1,31
TDF+3TC+DRV	1	1,31
AZT+3TC+EFV	6	7,89
AZT+3TC+NVP	4	5,26
AZT+3TC+LPV/r	1	1,31
ABC+3TC+EFV	3	3,94
D4T+3TC+EFV	1	1,31
ABC+3TC+ATV/r	1	1,31

Concernant le mode de vie des patients, le tabagisme était retrouvé chez 21 patients (17,3%) et la consommation d'alcool chez 13 patients (10,7%). Des comportements sexuels à risque étaient relevés chez 9 patients (7,4%) et un cas de toxicomanie par voie intraveineuse a été rapporté.

L'infection au virus de l'hépatite B était découverte dans 97% dans le cadre du bilan de co-infection chez des patients au statut VIH déjà confirmé. Cette infection par le VIH était surtout due au VIH-1 (91%) et la majorité des patients était dépistée au stade de SIDA (94%). A leur admission en hospitalisation, la majorité des patients co-infectés étaient aux stades 3 (44%) et 4 (50%) de la classification de l'OMS de l'infection à VIH. Le taux de lymphocytes TCD4+ était inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> chez 140 cas (86%). Les signes cliniques d'hépatite étaient représentés par un ictère (12,4%) et une hépatomégalie (5,8%). Sur le plan biologique, une cytolysé hépatique était notée chez 60% des patients avec des ALAT (Alanine Amino-Transférases) supérieures ou égales à 2 fois la normale chez 15,7% des patients. Les autres marqueurs de l'infections à VHB (ac anti-HBc, AgHBe, ac anti-HBe et DNA viral VHB) n'ont pas été réalisés en routine durant l'hospitalisation des malades. L'échographie hépatique, réalisée chez 25 patients, était normale dans 19 cas (76%). Elle était anormale chez 6 patients (24%) qui présentaient une hépatomégalie hétérogène (3 cas) ou homogène (3 cas). L'APRI (AST to Platelet Ratio Index) était supérieur à 1,5 chez 5 patients. Les autres tests d'évaluation de la fibrose (Fibrotest, Fibroscan ou ponction biopsique hépatique) n'ont pas été réalisés. Les infections opportunistes associées étaient dominées par la tuberculose (44,6%). Les autres infections telles que la cryptococcose neuroméningée (6,6%), la cryptosporidiose (4,1%), la toxoplasmose cérébrale (2,5%) et la maladie de Kaposi (2,5%), étaient plus rares (tableau II). Au moment de l'hospitalisation, seuls 76 patients (62,8%) étaient sous trithérapie antirétrovirale. Le régime thérapeutique comprenant TDF+3TC/FTC était utilisé chez 60 patients (tableau I). Chez autres patients non traités par des antirétroviraux (37,2%) l'infection à VIH était découverte lors de l'hospitalisation dans la majorité des cas. Peu de patients (7 cas) n'étaient pas éligibles au traitement antirétroviral sur la base des recommandations nationales et de l'OMS en vigueur au moment de l'étude (2007 et 2013). La létalité était de 38,8% (47 décès). Parmi ces décès la majorité (35 décès, soit 74,5%) présentait une tuberculose et/ou une cryptococcose. En analyse univariée, les facteurs significativement associés au décès étaient un taux de LTCD4+≤350/mm<sup>3</sup> (p=0,04) et l'absence de traitement antirétroviral (p<10<sup>-7</sup>), voir tableau II. L'absence de traitement antirétroviral était le seul facteur associé aux décès en analyse multivariée (OR ajusté=8,98;IC 95%:3,62–22,3).

**Table II :** Facteurs associés au décès en analyse univariée chez 121 patients co-infectés VIH/VHB au service des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar (Sénégal) de 2007 à 2013.

**Table II:** Factors associated with death in univariate analysis among 121 co-infected HIV/HBV patients in the Department of Infectious Diseases of the Fann Teaching Hospital in Dakar (Senegal) from 2007 to 2013.

Paramètres	Décès		Valeur de p
	Oui n(%)	Non n(%)	
<b>Sexe</b>			
Masculin	28 (41,2)	40 (58,8)	0,3
Féminin	19 (35,8)	34 (64,2)	
<b>Tranches d'âge (ans)</b>			
15- 45	31(39,7)	47(60,3)	0,4
45-75	16(37,2)	27(62,8)	
<b>Tuberculose</b>			
Oui	23(42,6)	31(57,4)	0,2
Non	24(35,8)	43(64,2)	
<b>Toxoplasmose</b>			
Oui	0 (0)	3(100)	0,2
Non	47(39,8)	71(60,2)	
<b>Cryptococcose</b>			
Oui	5(62,5)	3(37,5)	0,1
Non	42(37,2)	71(62,8)	
<b>Cryptosporidiose</b>			
Oui	3(60)	2(40)	0,2
Non	44(37,9)	72(62,1)	
<b>Maladie de Kaposi</b>			
Oui	1(33,3)	2(66,7)	0,6
Non	46(39)	72(61)	
<b>Stades OMS</b>			
1-2	1 (14,3)	6 (85,7)	0,1
3-4	46(40,4)	68 (59,6)	
<b>Cytolyse (ALAT* &gt; 2N)</b>			
Oui	6 (66,7)	3 (33,3)	0,08
Non	41 (36,6)	71 (63,4)	
<b>Taux de CD4 (c/mm<sup>3</sup>)</b>			
0-350	46 (41,4)	65 (58,6)	0,04
351-500	1(10)	9(90)	
<b>Traitement antirétroviral</b>			
Oui	17 (22,4)	59 (77,6)	10-7
Non	30 (66,7)	15 (33,3)	

ALAT\*= Alanine Amino-transférase

## DISCUSSION

La forte prévalence de l'infection à VIH en Afrique subsaharienne, fait de la co-infection VIH/VHB une préoccupation majeure. Cette co-infection est globalement estimée à 10% dans le monde et varie énormément d'un pays à l'autre allant de 6% à 23,7% de porteurs d'AgHBs selon les études [3,4,5,6,7,8]. Les taux les plus élevés sont enregistrés dans le pays en développement d'Afrique et d'Asie [1,3]. Dans notre population de patients hospitalisés, elle était modérée (6,5%).

La recherche des autres marqueurs de l'infection à VHB tels que les anticorps anti-HBc (ac anti-HBc) et le DNA viral VHB, n'a pas été effectuée dans notre étude en routine. La réalisation de ces analyses était à la charge des patients qui ne pouvaient pas les payer. Elle aurait

permis de mettre en évidence une prévalence plus exacte de la co-infection VIH/VHB. En effet, une étude effectuée au Sénégal chez des PvVIH, au moment de l'inclusion sous trithérapie, a noté 16,8% de porteurs de l'AgHBs et 83,2% de porteurs d'ac anti-HBc [9]. Une étude similaire réalisée en Côte d'Ivoire a noté une prévalence de 13,9% pour l'AgHBs et de 72,9% pour l'ac anti-HBc [10]. Par ailleurs, deux études réalisées chez des patients infectés par le VIH en Côte d'Ivoire et en France avaient noté chez les patients co-infectés, une prévalence de l'hépatite B occulte de 21,3% et 22% respectivement [10,11]. La réalisation systématique du dosage de l'ac anti-HBc chez nos patients permettrait d'identifier les cas potentiels d'hépatite virale B occulte avant leur confirmation par la charge virale.

L'évaluation du retentissement hépatique chez nos patients a noté un ictère chez 12,4% alors que la cytolysse était présente chez 60% des cas. L'élévation des transaminases était supérieure à 2 fois la normale chez 15,7% des patients. Ceci montre les limites de l'utilisation de l'ictère comme seul motif de dépistage de l'hépatite B. Le dosage des transaminases permet non seulement de suspecter l'hépatite mais également de déterminer la gravité de l'atteinte hépatique. Cependant cette cytolysse est fluctuante et pas toujours corrélée à une réplication virale, d'où l'intérêt de la réalisation de la charge virale VHB.

L'échographie n'a été réalisée que chez 28 patients et a noté une hépatomégalie hétérogène évocatrice de cirrhose chez 3 cas (10%). Cela justifie la recommandation sur la réalisation systématique et régulière de cet examen lors du suivi des patients mono-infectés par le VHB et surtout co-infectés VIH/VHB. En effet le risque d'une complication à type de cirrhose ou carcinome hépato-cellulaire peut atteindre 15% [1].

L'infection à VHB a été confirmée surtout chez des patients au stade de Sida dans les études sur ce sujet en Afrique [5,7,9,10,12]. Le même constat a été fait dans notre série où l'hépatite B a été confirmée surtout chez des patients aux stades 3 ou 4 de l'OMS (94%) et un taux de  $CD4 < 200$  cellules/mm<sup>3</sup> (86%). Cette situation d'immunodépression sévère explique, en grande partie la forte létalité observée chez nos patients qui avaient été hospitalisés le plus souvent pour des infections opportunistes multiples. La part de la tuberculose et de la cryptococcose dans cette létalité était importante. Bien que le rôle de la consommation d'alcool et de tabac sur l'évolution péjorative de l'infection à VHB soit établi, ces deux facteurs restent faiblement représentés dans notre étude [13].

Le bénéfice du traitement antirétroviral en terme de réduction de la morbi-mortalité liée au VIH et au VHB chez les sujets co-infectés est actuellement bien établi [2,3,12]. Nos résultats confirment ces constats puisque l'existence d'un traitement antirétroviral était le seul facteur associé à une moindre létalité dans notre étude en analyse multivariée. Cependant, un nombre important

des patients de notre étude (37,2%) n'étaient pas sous traitement antirétroviral parce qu'ils venaient d'être dépistés. Un traitement antirétroviral comportant du ténofovir et de la lamuvidine a été réalisé en cours ou au décours de l'hospitalisation chez nos patients co-infectés VIH/VHB, conformément aux recommandations de l'OMS [1]. Un dépistage plus précoce de ces deux affections permettra aux patients de bénéficier au mieux des avantages de la trithérapie dans notre contexte.

## CONCLUSION

La prévalence de la co-infection VIH-VHB était modérée chez nos patients, mais constituait un facteur de mauvais pronostic en l'absence de traitement antirétroviral. La mise en application des recommandations actuelles de l'OMS sur le dépistage et la prise en charge de cette co-infection, permettra de réduire sa morbi-mortalité. Cependant la prévention par la vaccination contre le VHB des sujets à risque surtout, reste la meilleure stratégie pour une réduction de la prévalence de l'hépatite B chez les PvVIH et dans la population générale.

## Références

- 1- OMS. Hépatite B. Lignes directrices pour la prévention, les soins et le traitement en faveur des personnes atteintes d'une infection à hépatite B chronique. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205342/1/WHO\\_HIV\\_2015.5\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205342/1/WHO_HIV_2015.5_fre.pdf). Consulté le 12/11/2016
2. Zampino R, Boemio A, Sagnelli C et al. Hepatitis B burden in developing countries. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(42): 11941–53
3. Sun H-Y, Sheng W-H, Tsai M-S et al. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: A review. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(40): 14598–14614.
4. Day SL, Odem-Davis K, Mandaliya KN et al. Prevalence, clinical and virologic outcomes of Hepatitis B Virus co-Infection in HIV-1 positive Kenyan women on antiretroviral therapy. *PLoS ONE* 2013; 8(3): e59346. doi:10.1371/journal.pone.0059346
5. N'Dri-Yoman T, Anglaret X, Messou E et al. Occult HBV infection in untreated HIV-infected adults in Côte d'Ivoire. *Antivir. Ther.* 2010; 15(7):1029–34.
6. Jobarteh M, Malfroy M, Peterson I et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus in HIV-1 and HIV-2 Infected Gambians. *Virology*. 2010; 7: 230–8.
7. Dovonou CA, Amidou SA, Kpangon AA et al. Prévalence de l'hépatite B chez les personnes infectées par le VIH à Parakou au Bénin. *Pan African Medical Journal.* 2015; 20:125 doi:10.11604/pamj.2015.20.125.6061.
8. Noubiap JN, Aka PV, Nanfack AJ, Agyingi LA, Ngai JN, Nyambi PN. Hepatitis B and C Co-infections in some HIV-positive populations in Cameroon, west central Africa: Analysis of samples collected over more than a decade. *PLoS ONE* 2015; 10(9):e0137375. doi:10.1371/journal.pone.0137375.

9. Diop-Ndiaye H, Toure-Kane C, Etard J F et al. Hepatitis B, C Seroprevalence and Delta viruses in HIV-1 Senegalese Patients at HAART initiation (Retrospective study). *J. Med. Virol.* 2008; 80: 1332-1336.
10. Attia KA, Eholié S, Messou E et al. Prevalence and virological profiles of hepatitis B infection in human immunodeficiency virus patients. *World. J. Hepatol.* 2012; 4(7): 218-23.
11. Marque-Juillet S, Benghalia K, Monnier S et al. Faut-il rechercher une hépatite B occulte chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)? *Pathol. Biol.* 2010; 58(2): 39-42
12. Hoffmann C J, Charalambous S, Desmond JM et al. Hepatitis B virus infection and response to antiretroviral therapy (ART) in a South African ART program. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47(11): 1479-1485.
13. Ming-Whei Y, Fang-Chi H, Sheen SI et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145(11): 1039-1047.

Abréviations: VIH=Virus de l'Immunodéficience Humaine, VHB=Virus de l'Hépatite B, PvVIH= personne vivant avec le VIH, OMS= Organisation Mondiale de la santé, LT CD4+= Lymphocyte T CD4+.

**Remerciements:** *Nous remercions tous les patients qui ont contribué à la réalisation de cette étude, le personnel du service des Maladies infectieuses et tropicales du CHU de Fann, celui des laboratoires de biochimie et de bactériologie-virologie du CHU de Fann.*