

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple - Un But - Une Foi



**U.S.T.T-B**

**Faculté de Pharmacie  
(FAPH)**



**PROFIL SERO-EPIDEMIOLOGIQUE ET  
BIOCHIMIQUE DE L'HEPATITE B CHEZ LES  
FEMMES ENCEINTES AU CSCOM DE  
MEKIN-SIKORO**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 20/02/2024

devant la Faculté de Pharmacie

**Par Mme Oumou TEKETE**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (**DIPLÔME D'ÉTAT**)

**JURY**

**PRESIDENT** : Mme SAMAKE Kadiatou DOUMBIA, Maître de conférences Agrégée

**MEMBRES** : M. Sadio dit Yeya SARRO, Maîtres de conférences

M. Yssouf KONE, Médecin (invité)

**DIRECTEUR** : M. Djibril M COULIBALY, Maître de conférences

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE ANNÉE  
UNIVERSITAIRE : 2023-2024**

**ADMINISTRATION**

**Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur**

**Vice-Doyen : Sékou BAH, Maître de conférences**

**Secrétaire principal : Seydou COULIBALY,**

**Administrateur civil Agent comptable : Ismaël CISSE,**

**Contrôleur des Finances.**

**PROFESSEURS HONORAIRES**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologue
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Législation
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	bactériologie-Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou	TRAORE	Zoologie

**DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

**1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DERECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie -

			Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique / Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

## 2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DERECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	MahamadouSoumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santéenvironnement

## 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DERECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	BoubacarTiétiè	BISSAN	Biologieclinique
4	DjibrilMamadou	COULIBALY	Biochimieclinique
5	SeydouSassou	COULIBALY	Biochimieclinique
6	Antoine	DARA	Biologiemoléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	DjénébaKoumba	DABITAO	Biologiemoléculaire
9	Laurent	DEMBELE	BiotechnologieMicrobienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimieclinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimieclinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-virologie
14	Aminata	KONE	Biologiemoléculaire
15	BiramaApho	LY	Santé publique
16	Almoustaphalssiak a	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	BiologieCellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publiq/Santé

8			communautai
1 9	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

### 3. ASSISTANTS/ATTACHES DERECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	MerependitAgnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publiq/SantéEnvironnemen
6	N'DeyeLallah Nina	KOITE	Nutrition
7	AmadouBirama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

### DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### 1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DERECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

#### 2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DERECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

#### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DERECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmaciehospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	BallaFatogoma	COULIBALY	Pharmaciehospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	HammaBoubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

#### 4. ASSISTANTS/ATTACHES DERECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	SeydouLahaye	COULIBALY	Gestionpharmaceutique

2	DaoudaLassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	AminataTiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed ditSarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

### **DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

#### **1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DERECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	BenoîtYaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

#### **2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DERECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

#### **3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DERECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimiothérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimiothérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

#### **4. ASSISTANTS/ATTACHES DERECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Chimie analytique

4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	AiguerouditAbdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimieanalytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimieanalytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimieanalytique

## **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

### **1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DERECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ <b>Chef de DER</b>
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

### **2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DERECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimieappliquée

### **3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DERECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	MamadouLamine	DIARRA	Botanique-Biologievégétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologiemédicale

### **4. ASSISTANTS/ATTACHES DERECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	SeydouSimbo	DIAKITE	Chimieorganique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	ChimieOrganique
4	Massiriba	KONE	BiologieEntomologie

### **CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologue
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique

7	Babacar	DIOP	Chimie
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimieorganique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacievétérinaire
12	SidiBoula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Maths
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie/Pathologiemédical e
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
20	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

## **DEDICACES**

### **A MON PERE**

Je dédie ce travail à la mémoire de mon défunt Père **Soumaila TEKETE** qui a été mon premier maître, mon guide constant dans la vie et durant tout mon cursus.

On aimerait te compter parmi nous en ce jour si important, un jour qui est aussi le tien car c'est le résultat de nombre d'années pendant lesquelles tu te souciais de mon bien-être, de mes notes d'examen et de mes réussites.

Merci papa pour ton amour, tu restes aussi encre dans mon cœur et dans mon esprit.

Puisse Dieu le tout puissant t'avoir en sa sainte miséricorde.



## **REMERCIEMENTS**

### **A ma mère safiatou DIA**

A cette dame exceptionnelle courageuse et forte qui m'a protégé de toutes ses forces et qui m'a aimé d'un amour sans égal

Mère tolérante et compatissante qui m'a élevé dans l'amour de son prochain et le respect de tout le monde. Reçois ma profonde gratitude

### **A Mes grands frères**

#### **Professeur Ibrahima TEGUETÉ**

Tu es un grand soutien et une fierté pour toute la famille merci de ta présence et pour tous ce que tu as fait durant les derniers instants de la vie de notre papa. Puisse Ya Rahman te bénir abondamment.

#### **Dr Mamadou TEKETE**

Protecteur tu as été présent pour moi durant cette grande étape de ma vie. Je ne peux exprimer à hauteur de souhait toute ma gratitude pour tous ces bienfaits. Puisse l'éternel bénir toi et toute ta famille. Qu'il t'accorde une longue vie de santé de bonheur et de prospérités dans tous tes projets.

#### **A mon très cher époux**

Dr Drissa KONE, époux tendre, aimant, protecteur et respectueux ; tu m'as tout donné merci pour toutes ses nuits blanches passées à mes côtés pour que ce travail aboutisse. Puisse l'éternel nous accorder longue vie.

**A mes sœurs Fatoumata KAMISSOKO, Safiatou TEKETE**, merci pour tous vos soutiens.

**A mes oncles Daouda TEKETE, Aliou TEKETE, Moussa TEKETE** merci pour vos encouragements

**A toutes mes tantes** merci pour vos bénédictions

**A toute la famille KONE** particulièrement mes belles sœur Assétou, Aminata et Djeneba

**A mes filles**

**Nema Sounlo KONE et safiatou KONE** votre présence dans ma vie a été un grand bonheur. Vous êtes ma plus grande bénédiction. Puisse l'éternel nous accorde santé, bonheur et longue vie

**A toute les familles TEKETE et DIA**

**A tout le personnel de l'ASACOMSI**

**A tous mes amis et collaborateurs**

**A toute la 14eme promotion du numéris clausus section pharmacie**

**A tout le corps professoral des Facultés FMOS/FAPH**

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DU JURY**

**Professeur Doumbia Kadiatou épouse Samaké**

- **Maître de conférences agrégée de Gastro-entérologie à la FMOS**
- **Praticienne hospitalière au CHU-Gabriel Touré**
- **Trésorière de la société Malienne des maladies de l'appareil Digestif (SOMMAD)**
- **Membre de la Société Africaine d'hépatogastroentérologie (SAHGE)**
- **Membre de la Société Française d'Endoscopie Digestive**
- **Membre de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE)**

Cher maître,

C'est un honneur pour nous d'avoir accepté de présider ce travail

Votre rigueur scientifique et votre volonté de parfaire nous ont accompagné durant tout ce travail.

Recevez ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

**A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DE JURY**

**Professeur Yeya Dit Sadio SARRO**

- **PhD en épidémiologie**
- **Epidémiologiste au Centre de Recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD)**
- **Chercheur au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)**
- **Maître de conférences en Epidémiologie à la Faculté de Pharmacie (FAPH)**

Cher Maître,

Vous nous faites honneur en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos nombreuses occupations.

Votre simplicité et vos qualités scientifiques ont fortement contribué à l'élaboration de ce travail

Acceptez cher maître notre plus grand respect et reconnaissance

**A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DE JURY**

**Docteur Yssouf KONE**

- **Docteur en Médecine**
- **Titulaire d'un Master en Nutrition et développement**
- **Directeur Technique du Centre de Santé Communautaire de Mékin-Sikoro (ASACOMSI)**

Cher maître,

Vous nous faites honneur en acceptant de juger ce travail. Merci pour vos corrections et suggestions très utiles qui ont permis d'améliorer notre travail.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

**Professeur Djibril Mamadou Coulibaly**

- **Pharmacien biologiste**
- **Maître de conférences de Biochimie structurale et clinique à la FAPH**
- **Chargé des cours de Biochimie Métabolique a l'INFSS**
- **Titulaire Master de Pédagogie des sciences de la Santé**
- **Point Focal biologie de la covid-19 au CHU du Point G**
- **Chef de service du laboratoire du CHU Mère Enfant le Luxembourg**

Cher maître,

Vos admirables qualités scientifiques, sociales et humaines et votre modestie font de vous un maître respecté et admiré de tous, votre amour pour le travail bienfait fait de vous un maître exemplaire et témoigne aussi de l'importance que vous attachez à la formation.

Merci de nous avoir confié ce travail.

## **LISTE DES FIGURES**

- Figure 1 :** Relations phylogénétiques des hepadnaviridae en fonctions de l'hôte
- Figure 2 :** Carte des trajets du genotype A du VHB à l'échelle mondiale
- Figure 3 :** Structure du génome viral et des ARN viraux transcrits du VHB
- Figure 4 :** Représentation schématique de la particule virale
- Figure 5 :** Représentation schématique des glycoprotéines d'enveloppe du vhb
- Figure 6 :** Représentation schématique et micrographie en coloration négative des particules virales et sous virales circulantes du VHB
- Figure 7 :** Cycle du virus de l'hépatite B
- Figure 8 :** Modèle de la morphogénèse des particules sous virales du VHB
- Figure 9 :** Chronologie d'apparition et structure moléculaire des traitements médicamenteux validés dans le cadre de l'infection par le VHB
- Figure 10 :** Prévalence de l'antigène HBs au niveau mondial en 2016
- Figure 11 :** Relations phylogénétiques des génotypes du VHB Arbre phylogénétique non enraciné construit à partir de 2992 génomes par méthode de Neighbor-Joining.
- Figure 12 :** Distribution des génotypes du VHB au niveau mondial Les diagrammes circulaires représentent la proportion relative de chaque génotype dans un pays donné.
- Figure 13 :** Structure du foie du niveau anatomique au niveau histologique
- Figure 14 :** Modèle proposé pour la sécrétion des virions vides ou des virions complets impliquant deux signaux distincts.
- Figure 15 :** Zonation métabolique du lobule hépatique
- Figure 16 :** Mécanismes immunologiques de l'hépatite virale B
- Figure 17 :** Rôle du couple cellule endothéliale sinusoidale - cellule stellaire hépatique dans la fibrogénèse au cours d'une hépatopathie chronique
- Figure 18 :** Cinétique des marqueurs virologiques et biochimiques lors des phases successives de l'infection chronique par le VHB
- Figure 19 :** Objectifs du traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B
- Figure 20 :** Cascade mondiale du traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B
- Figure 21:** Automate KENZA 240 TX

**Figure 22:** HBV combo test rapid card

**Figure 23 :** Mode opératoire tests HBV combo rapid

**Figure 24 :** Determine HIV Early Detect

**Figure 25 :** Etapes de la réalisation du test Determine HIV Early Detect

**Figure 26 :** Interpretation des profils de Determine Early Detect

**Figure 27:** Procédure du test First response HCV card

**Figure 28 :** Profils des résultats de First Response card HCV

**Figure 29 :** Répartition des patients selon la résidence

**Figure 30 :** Répartition des patientes selon le statut vaccinal au VHB

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau I :** Répartition des patientes selon la tranche d'âge

**Tableau II :** Répartition des patientes selon le nombre de gestes

**Tableau III :** Répartition des patientes selon le portage de l'AgHBs

**Tableau IV :** Répartition des patientes selon les tranches d'âge et la positivité de l'AgHBs

**Tableau V :** Répartition des patientes selon la profession et la positivité de l'AgHBs

**Tableau VI:** Répartition des patientes en fonction du portage de l'AgHBs et du nombre de gestes

**Tableau VII:** Répartition des patientes selon les coinfections VHB/VIH et VHB/VHC

**Tableau II :** Répartition des patientes selon les marqueurs directs et indirects et l'AgHBs

**Tableau IX :** Répartition des patientes selon les marqueurs biochimiques et l'AgHBs

**Tableau X :** Répartition des patients selon les moyennes des marqueurs biochimiques et l'AgHBs

**Tableau XI :** Répartition des patientes AgHbs positif en fonction des tranches d'âge

**Tableau XII:** Répartition des patientes AgHbs positif en fonction de la profession et des marqueurs sérologiques

**Tableau XIII :** Répartition des patientes AgHBs positif selon les marqueurs indirects du VHB et l'AgHBe

**Tableau XIV:** Répartition des patientes AgHBs positives en fonction des profils sérologiques

**Tableau XV:** Répartition des patientes AgHBs positives selon les profils sérologiques et les tranches d'âge

**Tableau XVI:** Répartition des patientes AgHBs positives en fonction des profils sérologiques



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AASLD:** *American Association For The Study Of Liver Diseases*

**Ac:** Anticorps

**Ag:** Antigène

**Anti-Ag:** Anti antigene

**Anti-Ac:** Anti Anticorps

**ADCC :** Cytotoxicité à médiation cellulaire dependante des anticorps

**ADN :** Acide Desoxyribo Nucleique

**ADNccc:** *Covalenty closed circular ADN*

**ADNrc:** *Relaxed circular DNA*

**AgHbe :** Antigène Hbe (antigène de core)

**AgHbs :** Antigène de surface du virus de l hépatite b

**ALAT :** Alanine Amino Transferase

**APC:** *Antigen-Presenting Cell*

**APASL:** *Asian Pacific Association for Study of the Liver*

**APHC:** Association pour la promotion des soins hépatiques (*Association for the promotion of hepatologic care*)

**ARN :** Acide Ribonucleique

**ASAT :** Aspartate Amino Transferase

**CHC:** Carcinome Hépatocellulaire

**CHRU:** Centre Hospitalier Regional Universitaire

**CRISPR:** *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*

**CSCOM :** Centre Sécondaire Communautaire

**DAMPs :** Motifs moléculaires associés aux dégats

**EASL:** *European association for the study of the liver*

**ELISA:** *Enzym linked immunosorbent Assay*

**EPO** : hormone qui stimule la formation des globules rouges

**ERGIC**: *Endoplasmic Reticulum Golgi intermediate compartment*

**F. au foyer**: Femme au foyer

**FOXP3**: *Forkhead box P3*

**GOT** : Gamma Oxalo Transferase

**GPT** : Gamma pyruvate Transferase

**GGT**: Gamma Glutamyl Transférase

**Hbc** : protéine de la capside

**HBV**: *Hepatitis B Virus*

**HCV**: *Hepatitis C Virus*

**HIV** : Human immunodeficiency Virus

**HSPG**: *Heparan Sulfate ProteoGlycan*

**Hsp** : Protéines chaperonnes

**Ig** : Immunoglobuline

**IGF-1** : Insuline-like growth factor-1

**IFN** : interféron

**IL** : Interleukine

**LAM** : Lamivudine

**Ldt**: Telbivudine

**LDH** : Lactate Deshydrogénase

**MHC**: *Major Histocompatibility Complex*

**NIH**: *National Institutes of Health*

**NK**: *Natural killer*

**NTCP**: *Sodium taurocholate co-transporting polypeptide*

**NO**: Nitric Oxide

**PCR:** *Polymerase Chain Reaction*

**PDL1:** *Programmed Death-Ligand 1*

**PHH :** primaire Human Hepatocyte

**PSAM :** Régulateurs protéasome

**PBH :** ponction biopsie hépatique

**PEG -INFalpha :** Interferon pegylé alpha

**RNase :** Acide ribonucleique polymérase

**RE :** Reticulum endoplasmique

**SH :** *Serum Hepatitis antigen*

**TPO:** Thyroperoxydase

**TLR :** : récepteur de type Toll

**TNF :** facteur de nécrose tumorale

**TDF :** Tenofovir Diproxil Fumarate

**TAF :** Tenofovir alafénamide

**TRAIL:** *Tumor-Necrosis-Factor Related Apoptosis Inducing Ligand*

**TCR:** *T-Cell Receptor*

**VHD :** Virus de l'hépatite D

## **SOMMAIRE**

<b>1. Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Objectifs.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Généralités.....</b>	<b>4</b>
<b>4. Matériels et méthodes.....</b>	<b>42</b>
<b>5. Résultats.....</b>	<b>65</b>
<b>6. Discussion.....</b>	<b>73</b>
<b>7. Conclusion.....</b>	<b>80</b>
<b>8. Recommandations.....</b>	<b>81</b>
<b>9. Références.....</b>	<b>92</b>
<b>10. Résumé.....</b>	<b>96</b>

## **1. INTRODUCTION**

L'Hépatite virale B est une infection systémique atteignant préférentiellement les cellules du foie, entraînant au bout de 1 à 4 mois d'incubation une inflammation du tissu hépatique (hépatite) [1]. Ce virus hépatotrope est responsable de lésions hépatiques en rapport avec un effet cytopathogène induit par l'infection de l'hépatocyte et/ou la réaction immunitaire antivirale de l'hôte [2]

L'hépatite virale constitue un véritable problème de santé publique dans plusieurs régions du globe terrestre, par sa fréquence, ses complications et ses conséquences socio-économiques. L'OMS estime que 296 millions de personnes vivaient avec l'hépatite B chronique en 2019 dont 820 000 décès, principalement de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire. On dénombre 1,5 million de nouvelles infections chaque année due à l'hépatite B (VHB) [3]

En France on estime que 8 % de la population française est en contact avec le virus de l'hépatite B (VHB) et 0,7 % est porteuse de l'AgHBs [4, 5].

Chez 80 % des sujets adultes, l'hépatite aiguë reste asymptomatique et n'est pas diagnostiquée [6]. Dans moins de 1 % des cas, on observe une hépatite fulminante, généralement d'évolution mortelle [6]. Les lésions hépatiques au cours d'une infection par le VHB sont principalement la conséquence d'une reconnaissance par le système immunitaire de l'hôte des antigènes viraux exprimés à la surface des hépatocytes.

Ainsi les marqueurs directs de l'infection (ADN viral, antigène HBs, antigène HBe) et indirects liés à la réponse immunitaire (anticorps anti-HBc IgM et IgG, anticorps anti-HBe et anticorps anti-HBs, Transaminases ALAT) permettent le dépistage le suivi et le pronostic de l'hépatite B. Cependant, à la suite d'une infection aiguë par le VHB, environ 5 % à 10 % des sujets sont incapables de développer une réponse immunitaire leur permettant d'éliminer le virus et ces sujets demeurent porteurs chroniques du VHB. [6]

Cette infection aux conséquences immuno-virologiques et biochimiques multiples se maintient encore ; particulièrement dans les zones de moyenne et surtout de forte endémicité (AgHBs+ chez au moins 8 % de la population), où la contamination a lieu souvent à la naissance ou dans l'enfance [7].

Elle reste très préoccupante au Mali, d'après une étude antérieure qui avait trouvé au moins un marqueur sérique du virus de l'hépatite B (VHB) chez 97,2% des sujets testés [8]. Malgré l'existence d'un vaccin efficace depuis 25 ans [7] le pays est toujours très endémié avec une prévalence de l'antigène HBs du VHB à 14,7% de la population générale [9, 10].

La particularité du VHB dans tous les pays à haute prévalence est sa fréquence de transmission infantile en particulier verticale d'une mère à son enfant. L'Antigène HBs (Ag HBs) présent chez 15,5% des femmes enceintes, a été retrouvé chez 43,2 % des enfants nés de mères Antigène HBs positif alors qu'à ce stade, le passage à un portage chronique est fréquent [11,12]. L'hépatite B aigue peut entraîner un risque d'avortement spontané précoce comme toute infection virale significative [7]. L'hépatite B chronique a peu d'influence sur la grossesse et inversement, la grossesse a peu d'influence sur l'hépatite B. Sachant que les indications de traitement antiviral doivent se discuter chez une femme jeune en fonction de la gravité de l'atteinte hépatique et du désir de grossesse, il serait d'une grande contribution de mieux explorer les marqueurs viraux dans cette catégorie de population. Notre travail vise à établir le profil sur terrain de grossesse de ce virus dont l'évolution est variable en fonction de facteurs de l'hôte.

### **Question de recherche**

Quel est le profil sérologique en marqueurs indirects des femmes enceintes porteuses de l'Ag HBs au CSCOM de Mékin- Sikoro ?

### **Hypothèses de recherche**

Les femmes enceintes porteuses de l'AgHBs auraient un profil particulier des marqueurs indirects à cause de leur état physiologique.

## **2. OBJECTIFS**

### **2-1 Objectif général :**

Etudier le profil séro-épidémiologique de l'Hépatite B chez les femmes enceintes au CSCOM de Mékin-Sikoro de janvier 2022 à Décembre 2022

### **2-2 Objectifs Spécifiques:**

- Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes
- Déterminer la prévalence du portage de l'AgHBs et des coinfections HBV-HCV et HBV-HIV chez les femmes enceintes
- Déterminer le taux de femmes enceintes ayant reçu le vaccin contre l'Hépatite B
- Déterminer les concentrations plasmatiques des transaminases, Gamma-glutamyltranspeptidase, et Bilirubinémie des femmes enceintes
- Etablir le profil sérologique des marqueurs directs et indirects de l'hépatite B chez les femmes enceintes

### 3. GENERALITES

#### 3.1 Le virus de l'hépatite B

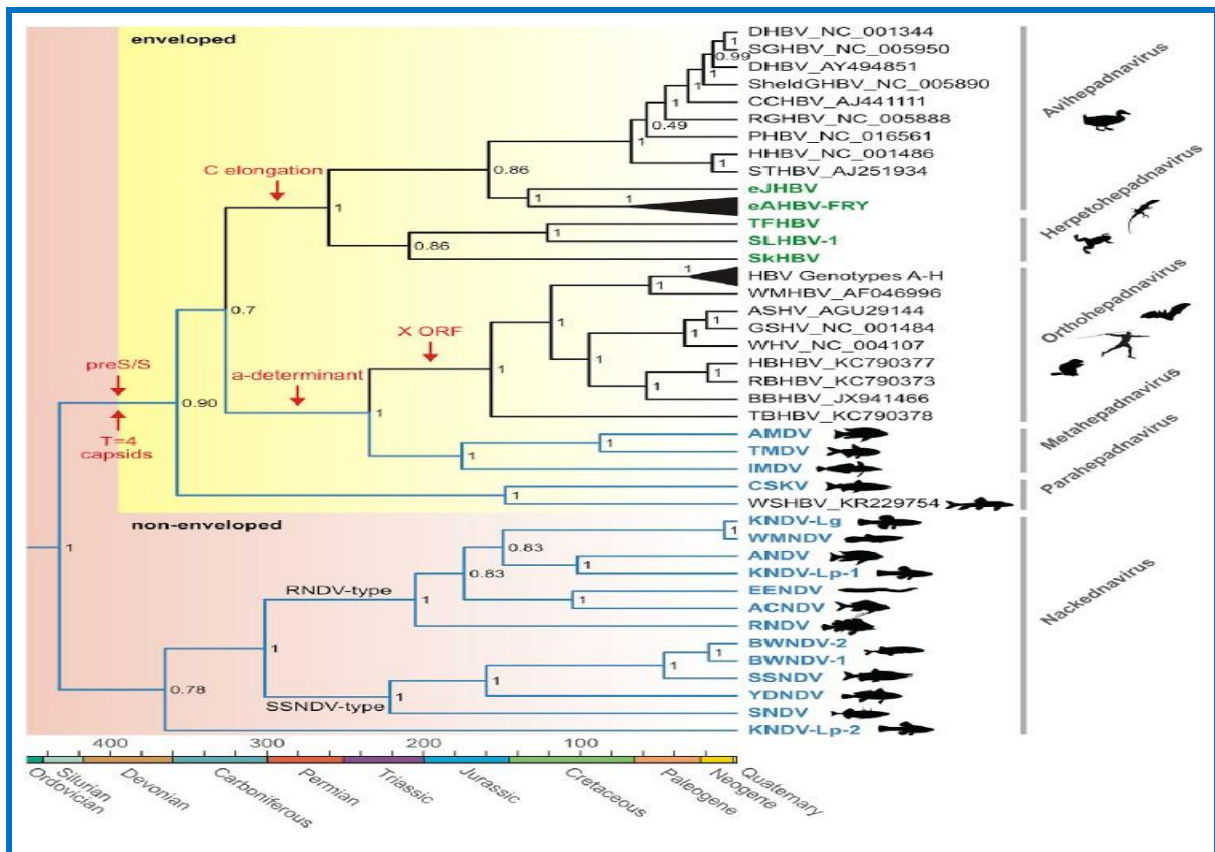
##### 3.1.1 Caractéristiques virales et phylogénie

Les *Hepadnaviridae* sont une famille de virus enveloppés à capsid de symétrie icosaédrique mesurant environ 42 nm de diamètre, très homogène sur le plan de l'organisation génétique. Le support du génome viral est un ADN partiellement double-brin, et leur cycle comporte une étape de rétrotranscription via un intermédiaire ARN. Cette famille virale est probablement issue d'un processus de coévolution vieux de plusieurs millions d'années chez plusieurs classes d'animaux vertébrés, marqué par de nombreux événements de transmission croisée inter-espèces (**Figure 1**) [14, 15]. C'est cette histoire évolutive qui explique la présence de virus de l'hépatite B proches phylogénétiquement chez les oiseaux (*Avihepadnavirus*) dont le canard (DHBV), et chez certains mammifères (*Orthohepadnavirus*) dont la marmotte (WHBV), le singe (WMHBV), la chauve-souris (BHBV) et l'homme (HHBV). Du fait d'une transcriptase inverse sujette aux erreurs lors de la réplication, le virus de l'hépatite B humain est lui-même caractérisé par une importante hétérogénéité génétique, dont est issue une division en 9 génotypes (A à I) [16]. Celle-ci présente une répartition géographique et ethnique complexe à l'échelle du globe, ainsi que des différences en termes de pathogénicité. L'origine de cette répartition, révélatrice de la longue histoire coévolutive entre l'être humain et le virus, est étudiée par certaines études paléogéographiques [17]. Cette dernière est en grande partie expliquée par les mouvements de populations humaines, qu'ils soient anciens (« Out of Africa » paléolithique) ou plus récents (colonisation depuis l'Europe et commerce triangulaire de l'Afrique vers l'Amérique) (**Figure 2**).

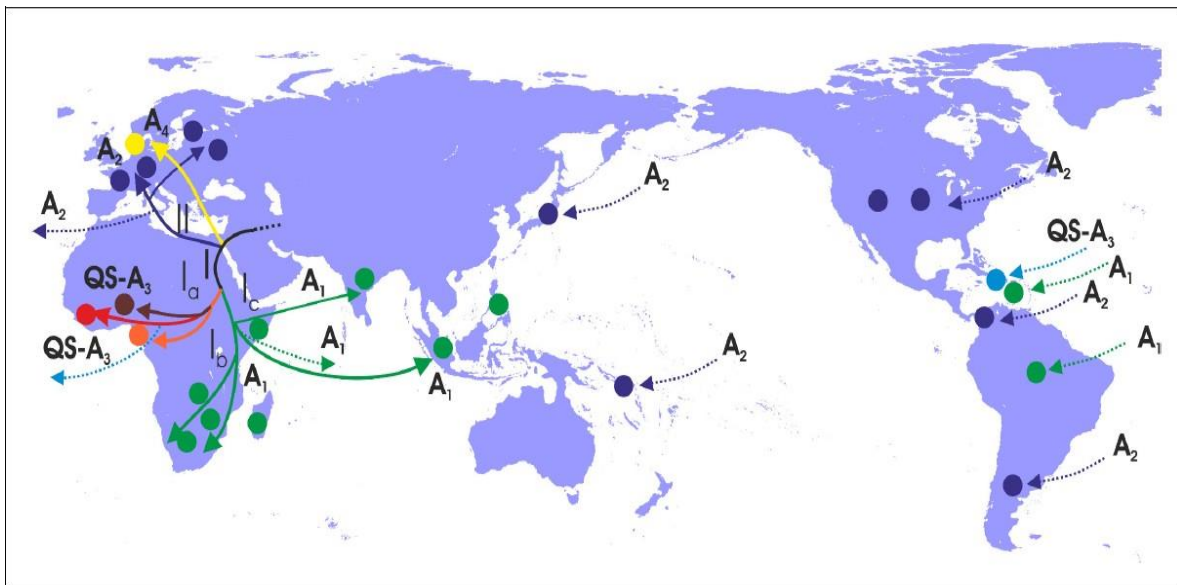
##### 3.1.2 Génome viral et transcrits viraux

Le génome du virus de l'hépatite B (VHB) est formé d'un ADN circulaire partiellement bicaténaire dont la longueur est d'environ 3,2 kb [18]. Ce génome code pour un nombre très limité de protéines, les cadres de lecture codant ces protéines se recouvrent largement, ce qui conduit à une compacité remarquable du génome. Du fait de cette compacité, mais aussi du petit nombre de protéines codées par le virus, il est généralement admis que le VHB possède une forte dépendance vis à vis des cellules qu'il infecte. Ceci permet de mieux comprendre pourquoi le VHB possède une haute spécificité d'infection, d'une part vis à vis de l'hôte infecté (le HHBV ne peut par exemple infecter que les humains, le DHBV uniquement le canard...), et d'autre part vis-à-vis des cellules infectées avec un tropisme strictement hépatocytaire [19].





**Figure 1: Relations phylogénétiques des Hepadnaviridae en fonction de l'hôte**  
 L'arbre présente les relations de coévolution au sein de différentes espèces de vertébrés ainsi que les composants viraux innovants issus de cette évolution. La présence d'un ORF codant pour la protéine X est par exemple spécifique au genre mammalien des *Orthohepadnavirus* et absent chez les virus aviaires. [20]



**Figure 2 : Carte des trajets de diffusion du génotype A du VHB à l'échelle mondiale**  
 L'origine supposée du génotype A est localisée au Moyen-Orient/Asie centrale. Les flèches en trait plein représentent les itinéraires de dispersion anciens des sous-génotypes A, les flèches en pointillés les

itinéraires de dispersion récents. Les cercles colorés représentent les zones où chaque sous-génotype est le plus répandu [21]

Le génome viral comporte quatre cadres de lecture (ORF) chevauchants (**Figure 3**): S, C, P et X. L'ORF S et C comportent plusieurs codons d'initiation précédés de promoteurs au sein de leur séquence, donnant lieu à la traduction de plusieurs protéines apparentées mais distinctes sur le plan fonctionnel. L'ORF S code pour les protéines d'enveloppe du virus, et peut-être divisé en région pré-S1, pré-S2 et S. Ainsi la traduction à partir du domaine pré-S1 conduit à la synthèse de la grande protéine L (pour Large) tandis que la traduction à partir de pré-S2 et S génère respectivement la protéine M (pour Medium) et la protéine S (pour Small). L'ORF C code pour la protéine de capsid HBc et l'antigène HBe, selon que la traduction est initiée à partir de la région core ou pré-core respectivement. La séquence pré-core code pour un peptide signal qui adresse le produit de la traduction vers le RE où la protéine sera maturée pour former l'antigène sécrété HBe. L'ORF P code pour la polymérase et l'ORF X pour la protéine HBx [22].

A partir du génome viral, quatre ARN viraux sont transcrits. Un ARN pré-génomique de 3,5 kb à partir duquel sera synthétisé l'antigène HBe, l'antigène HBc et la polymérase. Il servira également de matrice, une fois encapsidé, pour la synthèse du brin d'ADN génomique complémentaire lors de la maturation de la particule virale. Deux ARN de 2,5 kb et 2,1 kb qui permettront respectivement la synthèse la protéine HBs-L et des deux protéines HBs-M et HBs-S. Enfin, la protéine HBx sera synthétisée à partir d'un petit ARN de 0,7 kb [23].

### **3.1.3 Structure et fonction des protéines virales**

Au cours de son cycle viral, le VHB synthétise quatre protéines structurales (la protéine de capsid HBc, et les trois glycoprotéines d'enveloppe, S pour Small, M pour Medium, L pour Large) intervenant directement dans la formation de la particule virale (**Figure 4**) et trois protéines non structurales (l'ADN polymérase avec activité de transcriptase inverse, la protéine transactivatrice X et la protéine pré-core HBe).

Concernant les glycoprotéines d'enveloppe du VHB, il a été démontré que les protéines S (226 aa) et L (400 aa) étaient indispensables à la formation et au pouvoir infectieux des particules virales. A l'inverse, le rôle de la protéine M (281 aa) au cours du cycle viral demeure encore mal élucidé à ce jour, et son absence dans les cellules infectées ne semble pas perturber la morphogénèse ou l'infectiosité des virions produits. Ceci suggère que cette protéine a un rôle mineur voire inexistant dans la formation de la particule infectieuse, une hypothèse renforcée également par son absence de production chez les *Avihepadnavirus*.

Ces protéines d'enveloppe possèdent deux domaines transmembranaires clairement identifiés, associés à deux domaines prédits comme structurés en hélice alpha (en partie C-terminale de S), dont la topologie membranaire n'est pas encore clairement établie. Si la protéine S constitue l'élément moteur du bourgeonnement viral, la protéine L, qui possède deux topologies membranaires distinctes, est à la fois importante pour l'interaction avec la nucléocapside au cours du bourgeonnement, mais aussi cruciale pour la reconnaissance de l'hépatocyte dans les phases initiales de l'infection (**Figure 5**).

De façon tout à fait originale, la sécrétion de virus s'accompagne de particules sous-virales non infectieuses divisées en sphère de 22 nm et filaments de longueur variable, uniquement constitués de protéines d'enveloppe (**Figure 6**). Bien que leur existence soit connue depuis les prémices de la recherche sur le VHB, leur rôle exact dans la pathogenèse de l'infection n'est toujours pas entièrement compris à ce jour. Certaines études émettent l'hypothèse que les particules non infectieuses largement majoritaires joueraient un rôle de leurre pour les anticorps neutralisants du patient [24]. Les différentes formes de ces particules s'expliquent par leur contenu différent pour les trois protéines d'enveloppe du VHB. Les trois types de particules (virus, sphères et filaments sous-viraux) contiennent toutes les trois la protéine S, au sein desquelles elle est majoritaire. Les virions et les filaments sont riches en protéine L, laquelle est quasiment absente des particules sphériques sous-virales.

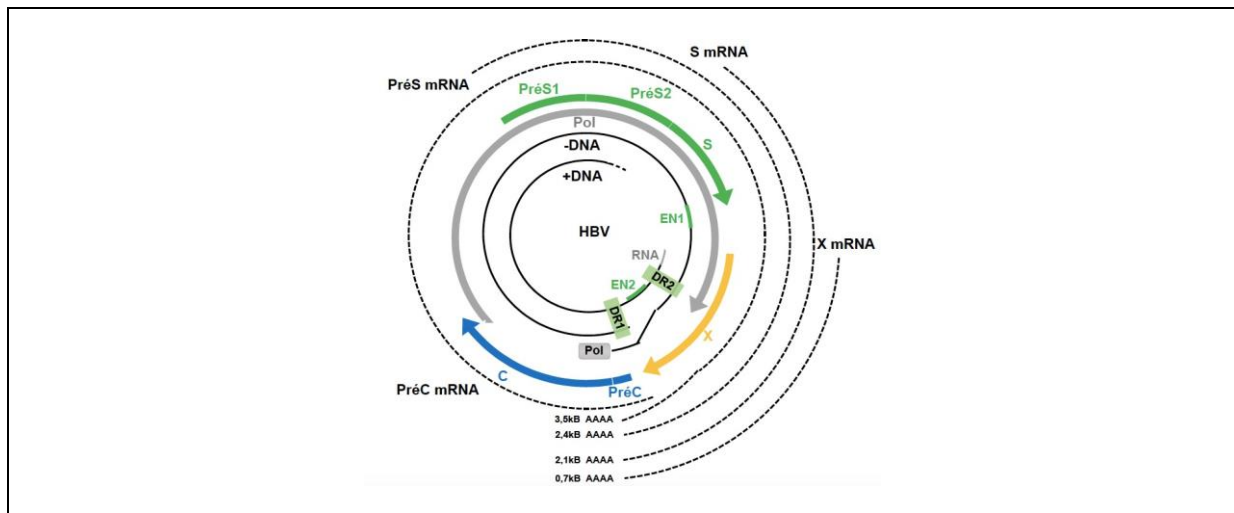
Finalement, la capacité des protéines d'enveloppe à s'auto-assembler pour bourgeonner en particules sous-virales a été exploitée pour le développement de vaccins préventifs. Aujourd'hui, l'expression des protéines d'enveloppe est réalisée en l'absence de tout autre composants viral, par génie génétique [27] le plus souvent en modèle levure.

La protéine de capsid (183 à 185 aa selon le génotype) comporte deux domaines : la région N-terminale appelée domaine d'assemblage, suffisante pour l'auto-assemblage des protéines en nucléocapsides, et la région C-terminale (ou domaine protamine) riche en résidus arginines basiques conférant à celle-ci sa charge positive et essentielle pour l'encapsulation de l'ARN pré-génomique complexé à la polymérase. Les protéines de capsid s'assemblent tout d'abord en dimères, puis en particules virales composées de 120 dimères, mesurant 34 nm de diamètre et obéissant à une symétrie T=4.

La polymérase du VHB (832 à 845 aa selon le génotype) est une enzyme qui possède au moins trois activités : ADN-polymérase ARN dépendante, RNAase H, et ADN- polymérase ADN dépendante. Dans un premier temps, l'activité ADN polymérase ARN- dépendante permet la

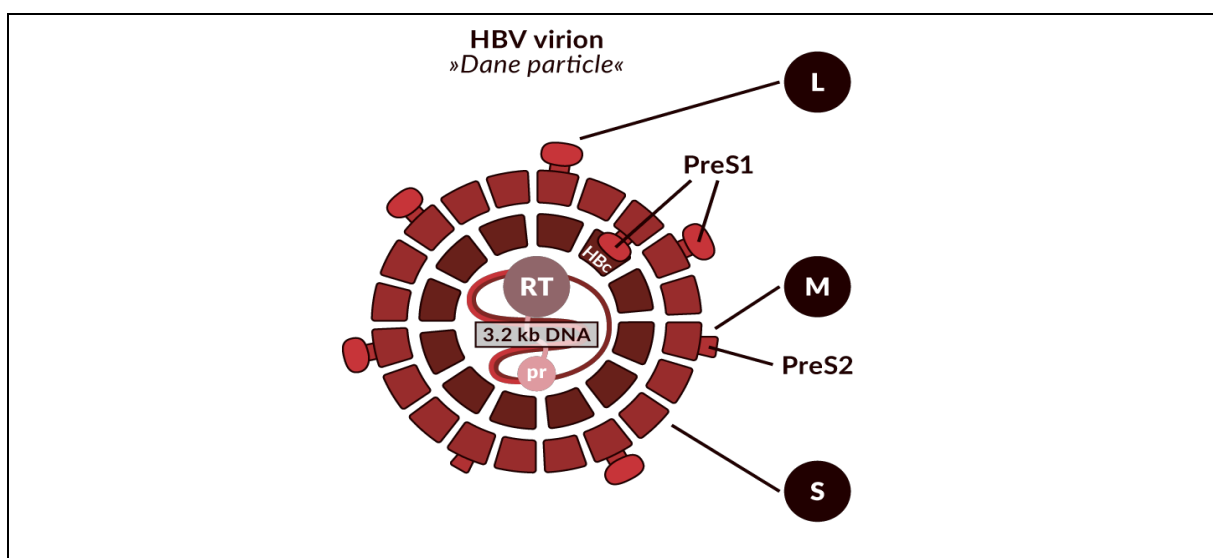
synthèse du brin d'ADN génomique négatif à partir de l'ARN pré-génomique. La synthèse de l'ADN est permise par le domaine TP N-terminal de la polymérase qui reconnaît une structure tige-boucle de l'ARNpg.

Cette reconnaissance liée à la présence d'une tyrosine très conservée du domaine TP, va ensuite permettre l'initiation de la synthèse du brin d'ADN viral négatif. Une fois la matrice ARN dégradée par son domaine RNase H, l'enzyme utilise alors son activité ADN polymérase ADN-dépendante afin de synthétiser le brin d'ADN génomique positif.



**Figure 3: Structure du génome viral et des ARN viraux transcrits du VHB**

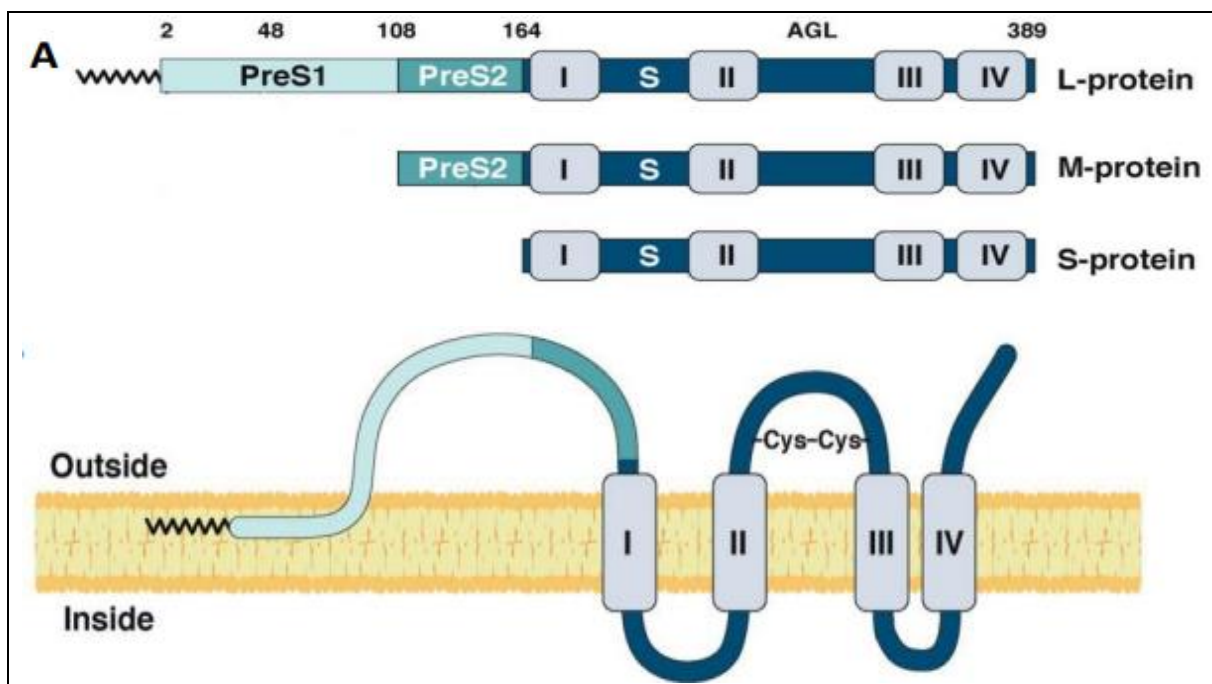
Le génome viral contient plusieurs éléments fonctionnels d'importance : deux séquences répétées (DR1 et DR2) à l'extrémité 5' du brin sens nécessaire à la synthèse du brin d'ADN antisens lors de la réplication, et deux promoteurs (EN1 et EN2) conférant une expression strictement hépatocytaire des protéines virales. Au sein de la particule virale mature, la polymérase du virus est attachée de manière covalente à l'extrémité 5' du brin négatif. Les transcrits viraux se terminent tous par une séquence poly-adenylée. [25]



**Figure 4 : Représentation schématique de la particule virale mature du VHB**

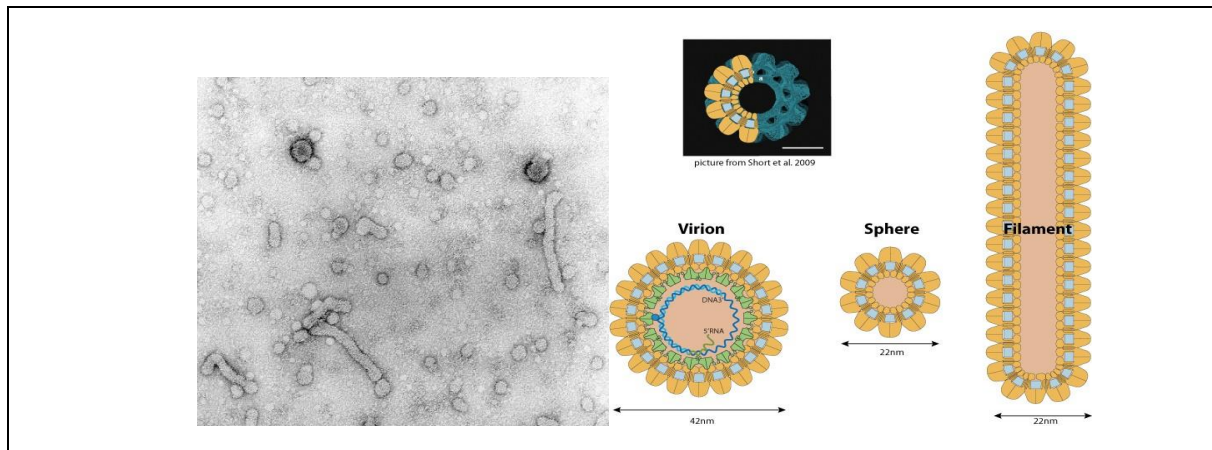
Les deux configurations de la protéine HBs-L sont représentées (cf. figure 5) [26]

La protéine X mesure 154 acides aminés. Sa séquence ne comporte aucune homologie avec un gène connu, et sa structure demeure mal élucidée du fait de la difficulté à la produire en quantités suffisantes *in vitro* [28]. Malgré de nombreuses études, le rôle précis de cette protéine au cours de l'infection demeure lui aussi mal élucidé, principalement du fait de l'absence de modèle d'étude pertinent, ou de résultats publiés qui peuvent parfois être contradictoires selon les études. Il est cependant établi que cette protéine possède un rôle transactivateur de nombreux gènes, et module une large variété de processus impliqués dans le cycle cellulaire, l'apoptose ou les mécanismes de réparation de l'ADN. Il a été montré qu'elle interférait avec les grandes voies de la signalisation cellulaire (p53, NF- $\kappa$ B, Ras/MAPK...), notamment via la modulation du calcium cytosolique [29] ou l'induction de facteurs liés à l'hypoxie [30]. En outre, la protéine X intervient très probablement dans le processus multifactoriel de transformation maligne des hépatocytes au cours des hépatites chroniques aboutissant à l'émergence d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) au bout de quelques décennies.



**Figure 5 : Représentation schématique des glycoprotéines d'enveloppe du VHB**

(A) Protéines d'enveloppe du VHB (protéines L, M et S). Elles partagent le domaine S qui comporte 4 domaines transmembranaires (TM) notés de I-IV. La protéine M contient en plus du domaine S, une extension N-terminale hydrophile de 55 amino acides, le domaine preS2. La protéine L contient, en plus des domaines S et PreS2, un domaine supplémentaire preS1 de 107 amino acides qui est myristillé au niveau du résidu glycine en position 2 à A B l'extrémité N-terminale. (B) Topologie proposée de la protéine L du VHB avec les domaines PreS exposés à l'extérieur du virion [31]



**Figure 6: Représentation schématique et micrographie en coloration négative des particules virales et sous-virales circulantes du VHB [32]**

### 3.1.4 Cycle viral et morphogénèse

Le VHB est, au même titre que les autres virus hépatotropes, un virus de petite taille (< 100 nm), prérequis indispensable pour passer dans les pores de l'endothélium hépatique fenêtré, traverser l'espace de Disse et atteindre sa cellule cible : l'hépatocyte primaire humain. La phase initiale d'attachement du VHB à la surface de l'hépatocyte met en jeu l'interaction de faible affinité de la région pré-S1 de la protéine L d'enveloppe et des molécules glycosylées en surface de l'hépatocyte comme les HSPG (Heparan Sulfate ProteoGlycan), résultant en une augmentation localisée de la concentration en virion [33] (**Figure 7**). Les virions vont reconnaître secondairement le NTCP (sodium taurocholate co-transporting polypeptide, un transporteur de composants biliaires spécifique du foie), identifié comme un récepteur majeur d'entrée du VHB [34]. Une fois la capsid relarguée dans le cytoplasme, elle est ensuite adressée vers un pore nucléaire, où elle sera désassemblée afin de libérer le génome viral dans le noyau. Une étape cruciale du cycle du VHB est la formation de l'ADNccc (covalently closed circular DNA) à partir de l'ADNrc (relaxed circular DNA), par un mécanisme moléculaire qui reste à élucider. Ce dernier met en jeu de nombreux facteurs cellulaires dont certains impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN, ainsi que des facteurs viraux (principalement la protéine de capsid et la protéine X) [35]. Une fois synthétisé, l'ADNccc se complexe aux histones de l'hôte pour former une structure apparentée à un mini-chromosome, responsable de la persistance du virus dans la cellule (et l'organisme), et contre lequel les traitements antiviraux actuels sont inopérants. L'ADNccc sert ensuite de matrice pour la synthèse des différents ARN viraux. Parmi ces ARN, l'ARN pré-génomique complexé à la polymérase virale constitue l'acide nucléique qui est incorporé au sein de la nucléocapsid en formation. Par la suite, la polymérase virale assure la formation par transcription inverse du brin d'ADN viral négatif, puis la synthèse du brin d'ADN viral positif formant l'ADNrc. Les nucléocapsides néoformées

suivent ensuite deux voies : soit elles vont constituer de nouveaux virions par acquisition de leur enveloppe au niveau de membranes internes à la cellule, soit elles sont recyclées vers le noyau afin d'amplifier la quantité d'ADNccc disponible [36]. Les mécanismes qui régulent l'adressage de la nucléocapside soit vers la production de virion, soit vers le compartiment nucléaire demeurent pour l'instant inconnus. Concernant la morphogenèse des particules sous-virales il a été montré que la protéine S est essentielle et suffisante pour leur bourgeonnement. Ces protéines s'auto-assemblent pour former des filaments dans la lumière du réticulum endoplasmique, ces filaments étant ensuite repliés et stockés sous forme de structures pseudo-cristallines dans des vésicules dérivées du RE (ERGIC) (**Figure 8**).

Ces longs filaments sont ensuite progressivement dépliés et fragmentés en filaments plus courts ou en particules sphériques avant d'être sécrétés. Il est aujourd'hui établi que les virions complets et infectieux comportant un génome sous forme d'ADNrc (particule de Dane) représentent une infime partie des particules excrétées par la cellule, au milieu d'un ensemble d'autres particules d'origine virale mais hétérogènes, comme des particules sous-virales d'enveloppe, des virions dépourvus de génome, des virions non matures comportant un ARN pré-génomique et des capsides nues et vides [37].

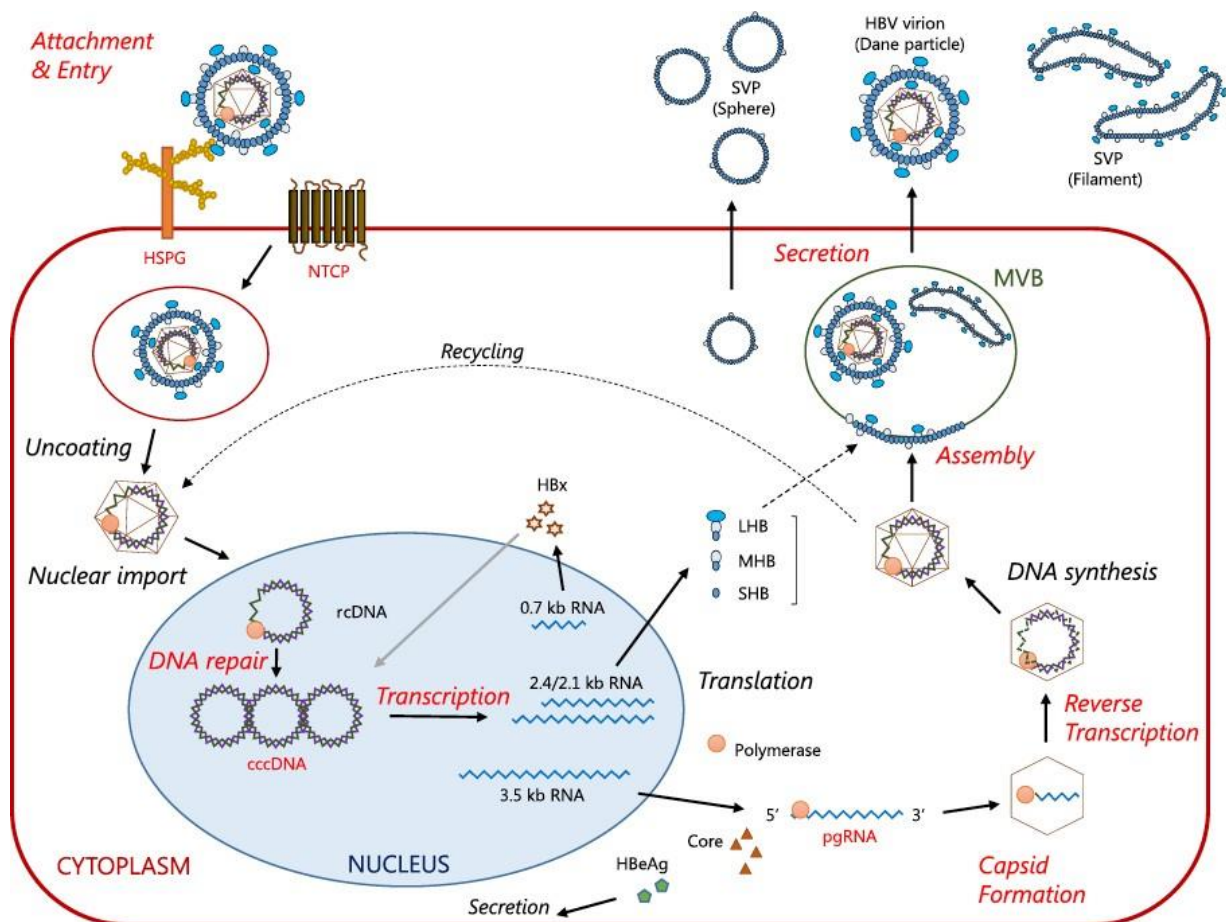


Figure 7 : Cycle du virus de l'hépatite B [38]

### **3.2. Infection par le VHB et carcinome hépatocellulaire**

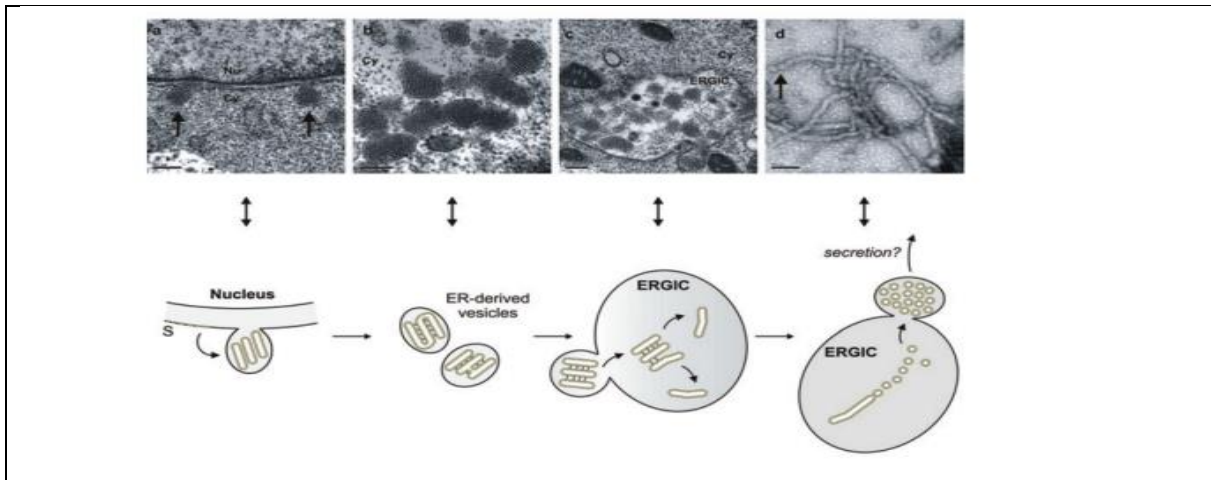
#### **3.2.1. Historique**

En 1963, Baruch Blumberg, un généticien travaillant au NIH sur le polymorphisme des lipoprotéines observe une réaction inhabituelle en gel d'immunodiffusion, entre le sérum d'un patient hémophile polytransfusé et celui d'un aborigène australien. Il nomme ce nouvel antigène « Australian antigen » (Au) (Figure 9) [39].

En 1967, le suivi de cohorte de patients suggéra à Blumberg que la présence de l'antigène aurait un lien avec le développement d'une hépatite virale [40]. Peu de temps après, en 1968, Alfred Prince qui travaillait au New York Blood Center isola par immuno-électrophorèse un antigène spécifiquement associé aux hépatites posttransfusionnelles qu'il nomme « Serum Hepatitis antigen » (SH) [41]. Il est rapidement établi que l'antigène Au et l'antigène SH ne sont en fait qu'un seul et même antigène. De plus, les sérums de patients dans lesquels ce dernier est détecté présentent des particules d'aspect viral en microscopie électronique. En 1970, David Dane identifie clairement la particule éponyme de 42 nm, le virion du VHB [42]. En 1972 au Japon, Okochi met en évidence la corrélation entre la présence de l'antigène Au/SH (qu'il renomme antigène HBs) chez les donneurs de sang et le développement d'une hépatite virale chez les receveurs. Par la suite, le rôle protecteur des immunoglobulines anti-HBs pour la prophylaxie des professionnels de santé est documenté. En 1974, Philippe Maupas, médecin hospitalier et chercheur tourangeau, effectue un stage de six mois dans le service du Professeur Blumberg, où il confirme sur des arguments épidémiologiques et virologiques, la relation étiologique entre le virus de l'hépatite B et le cancer primitif du foie. Dans le même temps, Blumberg émet l'hypothèse qu'un vaccin pourrait être obtenu à partir de plasma de patients porteurs chroniques présentant un titre élevé d'antigène HBs. Dès son retour en France en 1975, Philippe Maupas met ce concept en application pour produire le premier vaccin dirigé contre le VHB, dont l'innocuité et l'immunogénicité sont contrôlées chez le chimpanzé. En octobre de la même année, la vaccination est appliquée à l'homme, notamment chez des patients hémodialysés du CHRU de Tours. En 1976, Blumberg reçoit le prix Nobel de médecine pour sa description du VHB et pour son concept d'un vaccin contre le virus. En 1978, la vaccination contre le VHB est étendue aux jeunes enfants au Sénégal, pays de forte endémie [43]. Le vaccin est ensuite proposé pour être ajouté aux programmes élargis de vaccination de l'OMS. En 1981, Philippe Maupas reçoit pour ses travaux, reconnus par l'ensemble de la communauté scientifique, le prix Galien. Les années 1980 voient ensuite l'apparition de vaccins recombinants obtenus par production de l'antigène HBs sur lignées



cellulaires de rongeurs en remplacement des vaccins dérivés du sang. En termes de thérapeutique, la plupart des analogues nucléosidiques encore utilisés aujourd'hui ont été validés dans les années 1990 et 2000 (Figure 9)

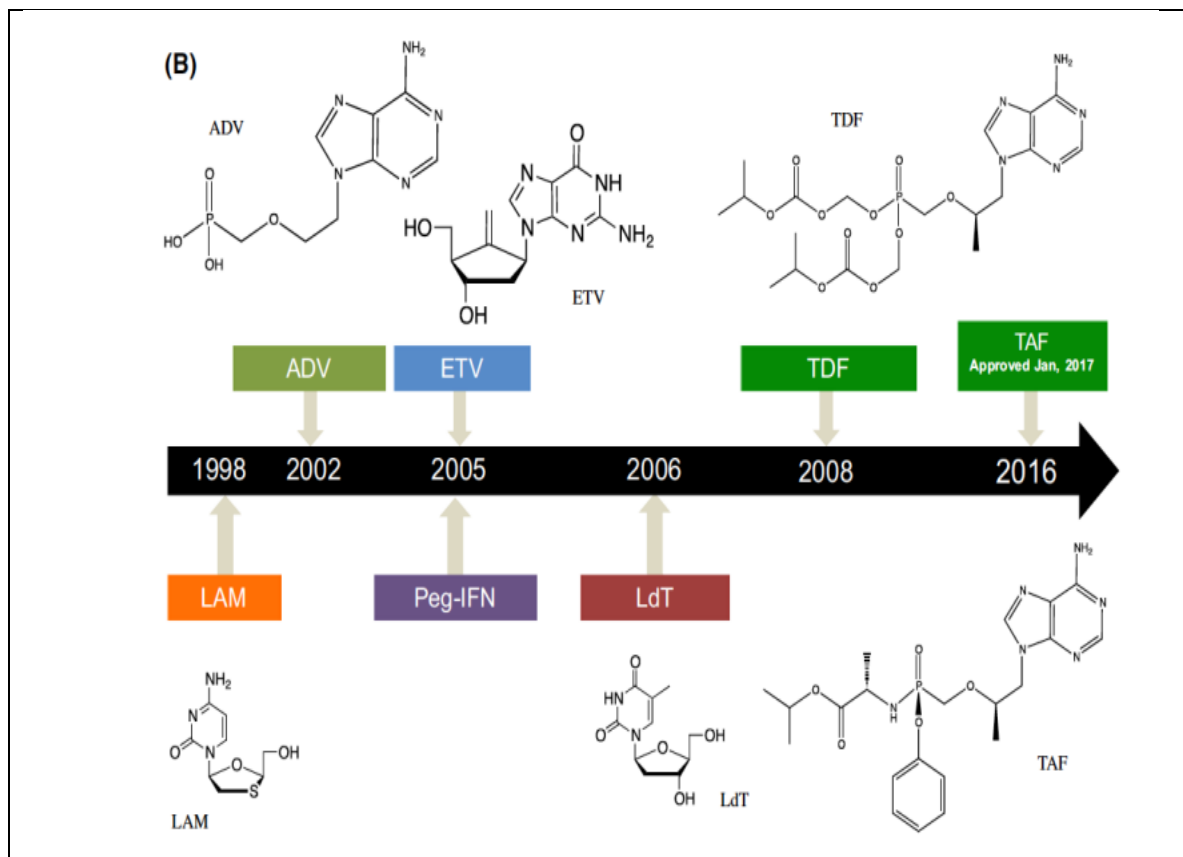


**Figure 8: Modèle de la morphogénèse des particules sous-virales du VHB [44]**

### 3.2.2. Épidémiologie

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un agent infectieux d'importance majeure en pathologie humaine d'une part en termes de morbi-mortalité (du fait des complications de l'infection chronique) et d'autre part du fait de sa forte prévalence dans la population mondiale. Le VHB se transmet via l'exposition au sang et dans une moindre mesure aux fluides corporels (particulièrement le sperme et les sécrétions vaginales), l'allaitement ne semblant pas être un vecteur de transmission [45]. Très résistant, il peut survivre de manière prolongée hors de l'organisme, notamment sur le matériel et les surfaces en milieu hospitalier. Au niveau mondial, la plupart des infections sont acquises par transmission périnatale, par transmission horizontale entre enfants en bas âge, et à partir de l'adolescence par voie sexuelle et via les drogues injectables [46]. Les autres modes de transmission, dont la fréquence a fortement diminué grâce au renforcement des mesures de contrôle sanitaire, comprennent la contamination par les produits dérivés du sang et les pratiques médicales non respectueuses des normes d'hygiène. Malgré tout, les infections par le VHB associées aux soins demeurent une préoccupation majeure dans les établissements des pays en voie de développement [47] comme dans les pays développés [48], soulignant le caractère essentiel de la vaccination chez les professionnels de santé et les patients hospitalisés. L'estimation du nombre de patients chroniquement infectés par le virus oscille entre 240 millions [49] et 350 millions [50], avec un peu plus de 2 milliards d'individus ayant été en contact avec le VHB au cours de leur vie. L'infection chronique par le VHB a été

responsable de 786 000 décès au cours de l'année 2010, principalement attribuables au carcinome hépatocellulaire (341 000) et à la cirrhose (312 000), plaçant cette infection au 15ème rang des causes de mortalité toutes pathologies confondues [51]. Malgré cela, le groupe de patients chroniquement infectés le plus important est celui des porteurs chroniques inactifs, qui présentent le plus souvent une absence de fibrose hépatique mais dont l'évolution peut malgré tout se faire vers des formes de mauvais pronostic [52]. L'épidémiologie de l'hépatite B peut être décrite en termes de prévalence de l'antigène HBs dans une population (Figure 10), définissant des zones de forte (> 8 % AgHBs), intermédiaire (2-7 %) et faible prévalence (< 2 %) [53].



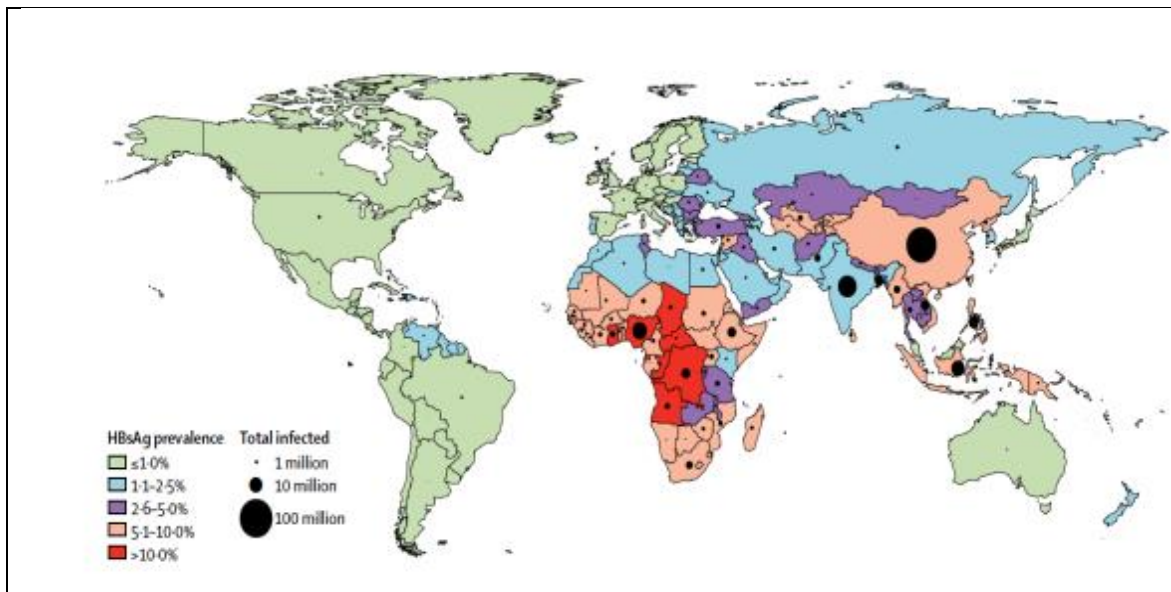
**Figure 9: Chronologie d'apparition et structure moléculaire des traitements médicamenteux validés dans le cadre de l'infection par le VHB ETV : entecavir, PEG-IFN : pegylated-interferon, TDF : tenofovir, LAM : lamivudine, LdT : telbivudine, TAF : tenofovir alafenamide [54]**

Les pays à forte prévalence sont globalement répartis en Afrique subsaharienne et en Asie Pacifique. On estime que 45 % de la population mondiale vit dans une zone de forte prévalence. La plus forte prévalence, supérieure à 12 %, est observée en Afrique subsaharienne (Nigeria, Tchad, RDC...). Dans ces pays, la majorité des individus est infectée

à la naissance ou dans l'enfance, un facteur aggravant qui expose à un risque élevé de passage à la chronicité. L'impact de la vaccination à grande échelle et dès la petite enfance est particulièrement important dans ces populations. Les pays à prévalence intermédiaire se situent au Moyen-orient, au Maghreb, en Europe de l'Est et du Sud, ainsi qu'en Amérique latine. Les campagnes de prévention et d'immunisation produisent déjà des effets mesurables, un certain nombre de régions autrefois catégorisées comme à forte prévalence sont aujourd'hui considérées comme à prévalence intermédiaire [55]. Les individus vivants dans les pays de faible prévalence représentent seulement 12 % de la population mondiale et sont regroupés en Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie et au Japon. Dans ces pays, l'incidence de la transmission périnatale et dans l'enfance est faible, la plupart des infections ayant lieu à l'adolescence et à l'âge adulte par transmission sexuelle, injections de drogues et infections liées aux soins. Les catégories de patients particulièrement exposés au risque d'être infectés sont : les détenus, les travailleurs du sexe, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, et les sans-abris [56]. Les flux migratoires dirigés des pays de forte prévalence vers des pays de faible prévalence jouent également un rôle dans l'évolution de la prévalence de l'antigène HBs, la majorité des patients infectés chroniquement par le VHB dans les régions de faible prévalence étant souvent nés dans des zones de forte endémie où ils ont été infectés dès leur plus jeune âge [57]. Le carcinome hépatocellulaire est la forme de cancer du foie la plus fréquente, cancer du foie qui représente, toutes étiologies et sexes confondus, la deuxième cause de décès liés à un cancer, soit un décès sur dix [58]. Au niveau mondial, les deux tiers des cancers du foie surviennent dans la région du Pacifique occidental (« Western Pacific WHO region »), répartition largement expliquée par la forte incidence de ce cancer en Chine, où survient la moitié des cancers du foie mondiaux.

Il existe clairement au niveau mondial un lien entre la répartition géographique de la prévalence du VHB et du virus de l'hépatite C (VHC) et celle de l'incidence des cancers du foie, ces deux virus étant responsables de la grande majorité des cas de CHC. La prévalence du VHB influence également les causes de décès liés à l'hépatite B chronique, les patients des pays de forte prévalence décédant majoritairement de CHC et non pas de cirrhose. L'hétérogénéité de l'incidence du CHC à l'échelle mondiale s'explique également par des facteurs non viraux, comme la contamination de végétaux destinés à l'alimentation par l'aflatoxine B1 (mycotoxine aspergillaire qui exerce un effet cancérigène synergique avec celui lié au virus), et des facteurs viraux comme le génotype du VHB. Malgré des progrès

importants dans la prise en charge des cancers toutes causes confondues, la mortalité liée au cancer du foie continue à augmenter, même dans les pays développés ayant à leur disposition l'option de la transplantation hépatique. Cela souligne la nécessité d'un dépistage élargi de l'hépatite B et des autres virus hépatotrope, associé à la vaccination des populations [59] et l'accès à une thérapie antivirale adaptée, permettant ainsi de réduire indirectement l'incidence du CHC.



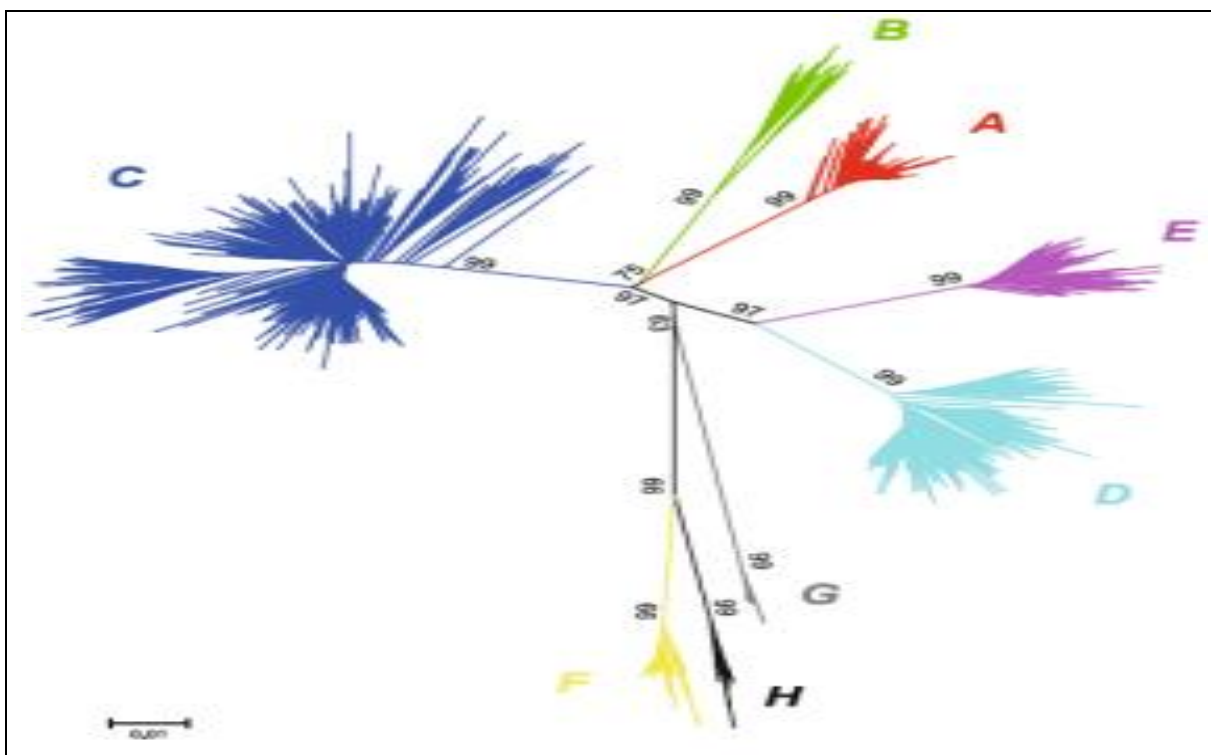
**Figure 10 : Prévalence de l'antigène HBs au niveau mondial en 2016 [60]**

### 3.2.3. Génotypes et variants

Le génotype, reflet de l'hétérogénéité génétique du virus à l'échelle mondiale, est défini arbitrairement pour le VHB par une divergence  $> 8\%$  du génome complet entre deux souches virales (Figure 11). Ses neuf génotypes, répartis de manière inégale sur la planète (Figure 12), revêtent une importance en termes d'épidémiologie, de physiopathologie et de réponse aux traitements [61]. L'hétérogénéité génétique est ainsi en partie responsable d'une hétérogénéité de l'évolution de la maladie chez les patients. Le génotype A est plus présent en Europe et en Afrique subsaharienne. Le génotype D prédomine en Europe, Afrique du Nord, Moyen-Orient et Asie centrale. Les génotypes B et C se répartissent en Asie Pacifique. Le génotype E est restreint à l'Afrique de l'Ouest. Le génotype F se limite quant à lui à l'Amérique latine. Les génotypes C et D sont globalement de moins bon pronostic que les génotypes A et B pour plusieurs raisons : un taux de séroconversion HBe plus bas, un risque plus élevé de développer un CHC ou une cirrhose, une fréquence des mutations de mauvais pronostic plus élevée, enfin une moins bonne réponse aux traitements immunomodulateurs. Cette différence s'explique en termes physiopathologiques *in vitro*, en particulier pour le

génotype C, par des niveaux d'ADN VHB, d'antigène HBc intracellulaire et d'antigène HBe extracellulaire, plus élevés que d'autres génotypes. L'accumulation de ces composants viraux à des niveaux élevés dans les hépatocytes est probablement à l'origine de lésions hépatiques plus importantes. Une étude récente a également mis en évidence l'impact du génotype sur les caractéristiques des particules sousviraux circulantes, avec une différence en termes de ratio [sphères / filaments] et une sécrétion de filaments augmentée pour les génotypes B et D par rapport aux génotypes A, C et E [62]. Dans le cycle viral, l'apparition de mutations du génome se fait principalement à l'étape de transcription de l'ARN pré-génomique [63]. Ce taux d'erreur associé à la pression du système immunitaire de l'hôte génère l'apparition de mutants, les trois plus fréquents étant les mutants de la région pré-core, du promoteur basal de la core (BCP) et de la région pré-S. En outre, il est à noter que la pression de sélection liée aux traitements par analogues nucléosidiques est également génératrice de mutations, situées dans la région codant pour la transcriptase inverse, aboutissant à une résistance à ces traitements. La séroconversion HBe est une étape essentielle dans l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique, la disparition de l'antigène HBe marquant l'entrée du patient dans la phase de portage chronique inactif. Les mutations des régions précore (G1896A) et BCP (A1762T/G1764A) affectent toutes deux la production de l'antigène HBe. Ainsi, les patients infectés par ces mutants présentent des niveaux d'antigène HBe sériques très faibles voire indétectables mais une répllication virale persistante associée à un risque de progression de leur hépatopathie vers des formes de mauvais pronostic. L'apparition de ces mutants semble donc liée à une sélection lors de l'étape de séroconversion HBe, et constitue un mécanisme d'échappement au système immunitaire. Du fait du chevauchement des cadres de lecture, les mutations du BCP n'affectent pas seulement la synthèse de l'antigène HBe mais également la séquence de la protéine HBx. Il est établi que la protéine X du VHB joue un rôle majeur dans la transformation des hépatocytes favorisant l'apparition d'un CHC. Chez les patients infectés par un mutant BCP, il a été suggéré que des mutations induites dans la séquence de la protéine X augmentent le risque de développer un CHC [64]. Les protéines de surfaces du VHB comportent des épitopes majeurs reconnus par les lymphocytes T et B, et représentent la cible des immunoglobulines vaccinales. Il n'est donc pas étonnant que la pression du système immunitaire, augmentée par la pression vaccinale, soit génératrice de mutations spontanées dans la séquence codant pour les trois protéines de surface du VHB, survenant le plus fréquemment dans les régions pré-S1 et pré-S2. Là encore du fait de cadres de lecture chevauchants, certaines mutations de la séquence de la transcriptase inverse sélectionnées

par les traitements ont également un impact sur la séquence codant pour les protéines de surface. Ces mutations ont pour conséquence la diminution de l'expression des protéines S et M en faveur de l'expression de la protéine L. Cela aboutit à une accumulation intracellulaire de cette protéine, source de dégâts plus importants dans les hépatocytes infectés, et donc à un risque d'évolution accru vers des formes de mauvais pronostic [65]. Les autres conséquences des épitopes modifiés chez les mutants pré-S peuvent être un échappement à la réponse vaccinale humorale ou une mise en défaut de la détection de l'antigène HBs par les tests sérologiques usuels (risque de sous-estimation voire de faux négatif). Ces mutations préS semblent également jouer un rôle dans la survenue d'une hépatite B occulte



**Figure 11 : Relations phylogénétiques des génotypes du VHB** Arbre phylogénétique non enraciné construit à partir de 2992 génomes par méthode de Neighbor-Joining. Les nombres présents sur chaque clade correspondent [66]

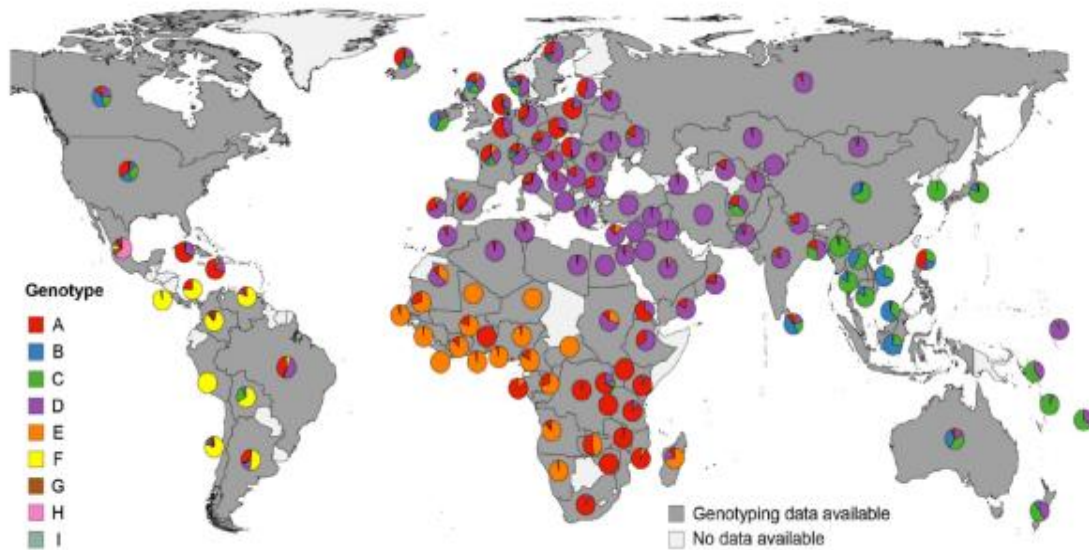


Figure 12: Distribution des génotypes du VHB au niveau mondial Les diagrammes circulaires représentent la proportion relative de chaque génotype dans un pays donné [67].

### 3.3 Physiopathologie

#### a) Organe cible du VHB : le foie

Le VHB est un virus possédant un tropisme strictement hépatocytaire. A ce titre, les principales conséquences d'une infection par ce virus seront d'ordre hépatique. Le foie est un organe abdominal de l'appareil digestif à l'origine de fonctions vitales pour l'organisme. La vascularisation afférente comprend l'artère hépatique propre, apportant le sang artériel oxygéné, et la veine porte, issue du drainage du tube digestif apportant un sang veineux riche en nutriments. Associés au canal biliaire hépatique commun, qui assure le transport de la bile du foie vers le duodénum via le cholédoque, ces trois entités anatomiques forment ensemble le pédicule hépatique, situé à la face inférieure du foie. La vascularisation efférente correspond aux veines hépatiques situées sur sa face supérieure, et qui drainent le sang veineux du foie vers la circulation systémique via la veine cave inférieure. Enfin, le foie est enveloppé dans une capsule de tissu conjonctif principalement constitué de collagène de type IV, la capsule de Glisson, qui s'invagine à l'intérieure du parenchyme hépatique et sert de support à la vascularisation afférente. Au niveau anatomique et fonctionnel, le foie peut être divisé en segments, chaque segment vascularisé par une branche de la circulation veineuse. Au niveau histologique, l'unité structurale du foie est le lobule hépatique, un foie humain comportant environ 106 lobules. Le lobule est un prisme à section plus ou moins hexagonale d'un diamètre de 1 mm. Au milieu de chaque lobule se trouve une veine centro-lobulaire, connectée à la circulation efférente. Chaque sommet de l'hexagone comporte une triade portale associant une artériole interlobulaire, une veinule

interlobulaire et un conduit biliaire, ramifications des gros vaisseaux du pédicule hépatique. Les triades portales circulent dans une fine gaine de tissu conjonctif qui délimite le lobule. L'hexagone est rempli de travées hépatocytaires, d'épaisseur monocellulaire, qui irradient depuis la veine centrale vers la périphérie. On trouve entre chaque travée un capillaire sinusoïde veineuse, qui relie une veinule porte à la veine centrolobulaire. Les deux unités fonctionnelles du foie sont le lobule portal et l'acinus hépatique, qui se superposent à l'organisation structurale. Un lobule portal est un bloc triangulaire de parenchyme hépatique centré par une triade portale et dont chaque sommet comporte une veine centrolobulaire. Au sein de ce lobule, la bile secrétée par les hépatocytes via les canalicules biliaires puis les canaux de Hering circule des sommets du triangle vers le conduit biliaire en son centre. Un acinus hépatique possède une structure ellipsoïde dont le grand axe relie deux veines centrolobulaires, et dont le petit axe relie deux triades portales. Au sein de l'acinus, les sangs artériel et veineux mêlés circulent au sein des sinusoides de la triade portale vers la veine centro-lobulaire. Le sens de la microcirculation génère un gradient décroissant d'oxygène et de nutriments, définissant trois zones métaboliques : la zone 1 périportale, la zone 2 médiolobulaire, et la zone 3 péricentrale [68]. Les hépatocytes périportaux sont les premiers à recevoir l'oxygène artériel et les nutriments digestifs, ils contiennent plus de mitochondries et moins de RE lisse que les hépatocytes péricentraux, et sont le siège de processus oxydatifs (cycle de Krebs, phosphorylation oxydative, néoglucogénèse, cycle de l'urée, synthèse protéique...) (Figure 15). Les hépatocytes péricentraux sont quant à eux le siège de processus réducteurs (glycolyse, synthèse de la glutamine, synthèse lipidique, biotransformation des xénobiotiques, catabolisme de l'hème...). La zonation métabolique du foie revêt une importance en termes physiologiques. Elle est également utile dans la compréhension de certains processus pathologiques toxicologiques [69] (la zone périportale étant souvent la première touchée car située en première ligne sur le réseau veineux) ou néoplasiques [70] (l'agressivité du cancer étant en partie liée au phénotype hépatocytaire initial et donc à sa localisation). D'un point de vue fonctionnel, le foie joue un rôle dans de nombreuses fonctions métaboliques : la régulation de l'homéostasie interne de l'organisme (régulation du pH via le métabolisme de l'urée) ; la prise en charge des nutriments d'origine digestive, notamment au travers du stockage et de la libération de l'énergie, via le métabolisme et le catabolisme des protéines, des lipides et des glucides ; la transformation de certaines hormones et vitamines ; la détoxification de composés exogènes et endogènes. Il remplit également une fonction exocrine par la production de bile, nécessaire pour la



digestion des lipides au niveau intestinal et l'excrétion de molécules biotransformées dans les selles, notamment la bilirubine issue du catabolisme de l'hémoglobine. On lui associe aussi une fonction endocrine par la production de l'IGF-1, de l'angiotensinogène, de l'hepcidine, ou encore de l'EPO et de la TPO en association avec le rein. Il est à l'origine de la synthèse de la plupart des protéines plasmatiques, notamment de l'albumine, de l'alpha-foetoprotéine, des facteurs de la coagulation (thrombine, fibrinogène...), d'anti-protéases (alpha-2-macroglobuline, alpha-1-antitrypsine...) et des apolipoprotéines. Enfin, le foie est impliqué dans une grande variété de processus immunitaires par le biais de ses cellules résidentes (cellules de Kupffer, macrophages...). La destruction du parenchyme hépatique lors d'une infection par le VHB, qu'elle soit brutale lors d'une hépatite fulminante ou progressive du fait de l'évolution fibrosante d'une hépatite chronique, entraînera la perte partielle ou totale de ces fonctions vitales, on parle alors d'insuffisance hépatocellulaire

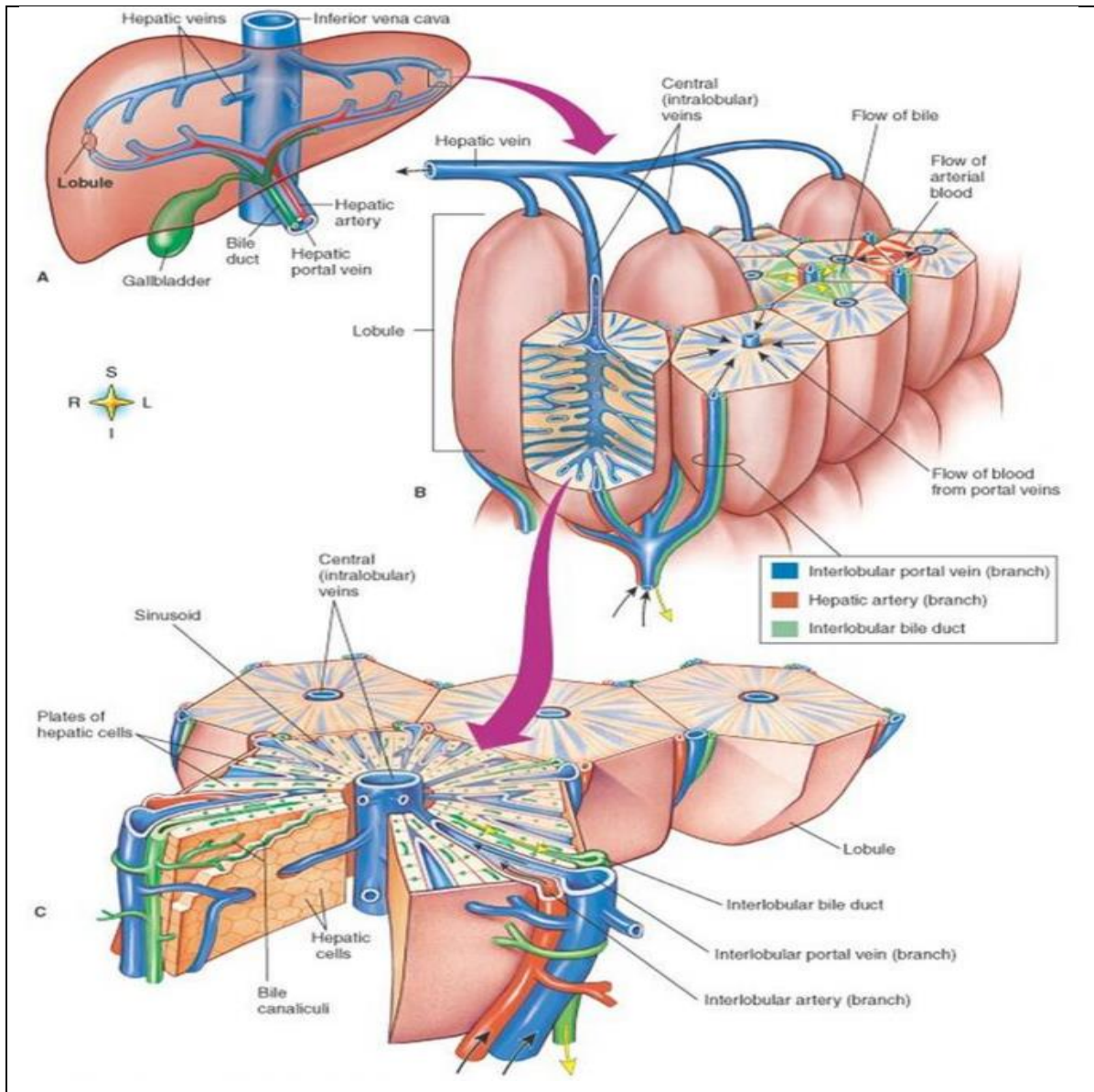


Figure 13: Structure du foie du niveau anatomique au niveau histologique [71]

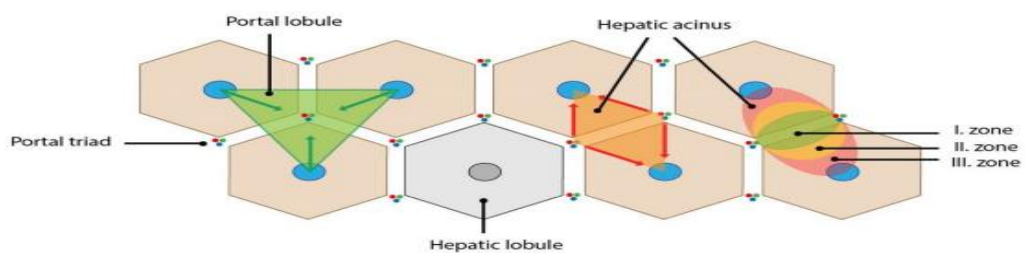


Figure 14 : Organisation fonctionnelle du foie au niveau histologique [72]

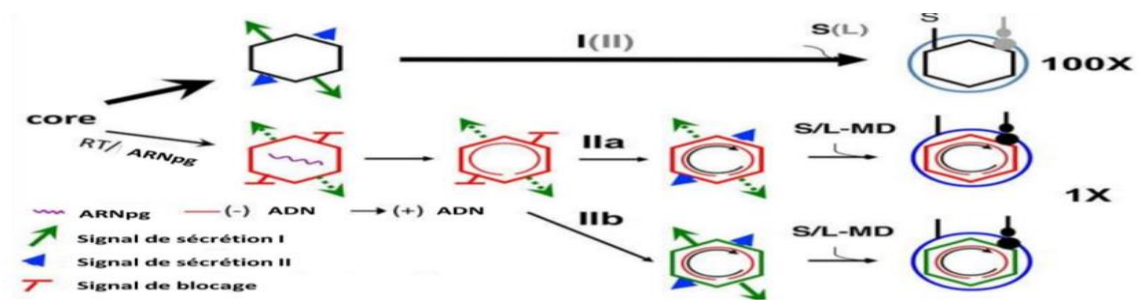


Figure 14 : Modèle proposé pour la sécrétion des virions vides ou des virions complets

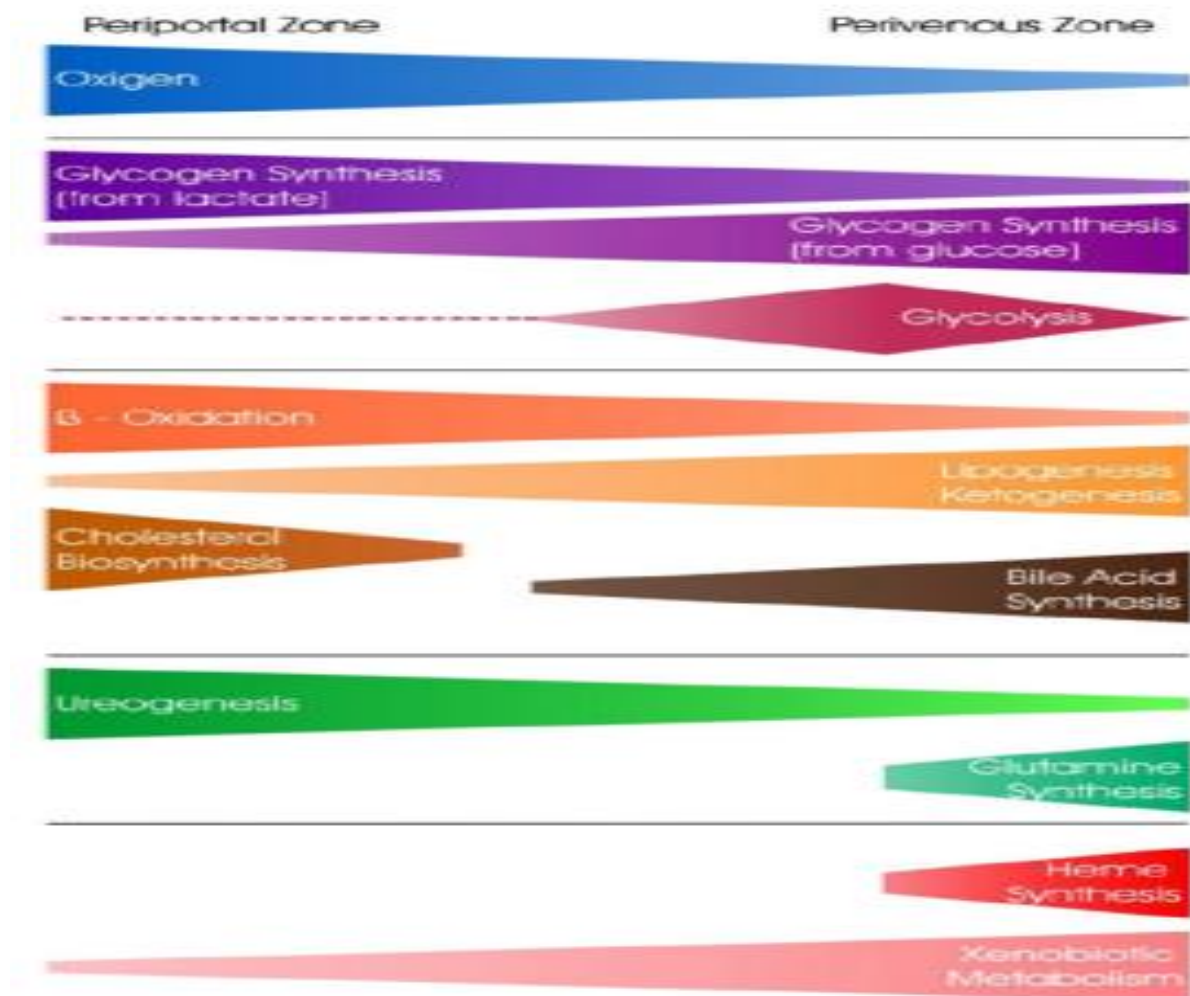


Figure 15 : Zonation métabolique du lobule hépatique [72]

**b) Cellule cible du VHB :** l'hépatocyte primaire humain D'un point de vue cellulaire, le foie est composé à 60 % de cellules parenchymateuses épithéliales (i.e. les hépatocytes), et pour 40 % de cellules non parenchymateuses spécialisées, formant un microenvironnement dans lequel est inclus l'hépatocyte primaire humain (PHH) (Figure 18). Au sein du lobule hépatique, les parois des sinusoides veineux sont formées par les cellules endothéliales sinusoidales dont la structure est fenêtrée par des pores de 0,1  $\mu\text{m}$  traversant la cellule de part

en part. Cet endothélium fenêtré constitue une barrière à la fois hautement perméable et protectrice, à l'interface des échanges entre la lumière du vaisseau contenant le sang et l'hépatocyte. Les cellules endothéliales peuvent également fonctionner comme des cellules présentatrices d'antigène, et à ce titre intervenir dans des mécanismes de tolérance immunitaire [74]. L'espace de Disse, où ont lieu ces échanges, est délimité par la cellule endothéliale d'une part et les microvillosités hépatocytaires d'autre part. La perméabilité est également dépendante de l'absence de membrane basale sous la cellule endothéliale, la cohérence de la structure étant assurée par une fine couche de fibronectine. Les cellules de Kupffer appartiennent au système phagocytaire mononucléé et résident dans le foie à l'intérieur de la lumière des sinusoides veineux. Elles jouent un rôle de sentinelle du système immunitaire, le foie étant le premier organe filtre du sang drainé depuis le tube digestif, en phagocytant les agents infectieux circulants, en recyclant les hématies âgées, et en captant les composés toxiques [75]. Les cellules stellaires hépatiques sont situées dans l'espace de Disse où elles jouent un rôle essentiel dans la synthèse et la dégradation des composants matriciels, ainsi que dans le métabolisme de la vitamine A [76]. A l'état physiologique, les cellules endothéliales sinusoidales exercent une fonction inhibitrice sur les cellules stellaires, régulant ainsi la production de matrice extracellulaire. Les cholangiocytes forment un épithélium cuboïde constituant la paroi des conduits biliaires en continuité avec les canalicules biliaires hépatocytaires. Enfin, les capacités remarquables de régénération du foie sont notamment assurées par des cellules souches résidentes, probablement situées au niveau des canaux de Hering, entre les cholangiocytes matures et les hépatocytes [77]. L'hépatocyte primaire humain est une cellule épithéliale mesurant de 20 à 30  $\mu\text{m}$ , dont la durée de vie moyenne en conditions physiologiques est de 5 mois. Cette cellule est polarisée mais pas selon la polarité apicale/basolatérale classique. L'équivalent du domaine apical est représenté ici par la membrane plasmique canaliculaire qui forme une structure tubulaire en réseau correspondant aux canalicules biliaires. La composition originale de cette membrane, riche en cholestérol et en sphingomyéline, la rend particulièrement résistante à la solubilisation par les acides biliaires sécrétés par l'hépatocyte [78]. Les membranes plasmiques latérales des hépatocytes sont en contact via des desmosomes, et des jonctions communicantes permettant les échanges intercellulaires. Enfin, ils présentent une membrane plasmique basale hérissée de microvillosités sur leurs deux faces externes via lesquelles ils échangent avec le plasma baignant l'espace de Disse. Leur noyau est central, avec une forte proportion de cellules polyploïdes. Ils sont très riches en organites intracellulaires, notamment en RE lisse, et

contiennent d'abondants grains de glycogène et gouttelettes lipidiques, témoins d'une grande activité métabolique (Figure 19). A la polarisation structurale est couplée une polarisation fonctionnelle illustrée par la répartition des transporteurs membranaires, qui permettent de puiser les composés chimiques nécessaires à la formation de la bile au niveau basolatéral et de sécréter les composants biliaires au niveau canaliculaire (Figure 20). A titre d'exemple, le NTCP, identifié comme le récepteur d'entrée du VHB, est situé sur le versant basolatéral de la membrane de l'hépatocyte. C'est un co-transporteur qui permet de réabsorber les sels biliaires présents au niveau du sang, en association avec deux ions sodium.

### **Hépatite virale B : inflammation et fibrose**

Afin de comprendre la physiopathologie de l'infection par le VHB, il est nécessaire de s'intéresser aux mécanismes immunologiques à l'œuvre au niveau du foie (Figure 16). Le virus de l'hépatite B a pour particularité d'être un virus non directement cytopathique pour les hépatocytes infectés [79] (l'accumulation intracellulaire anormale de certains composants viraux peut cependant avoir un effet cytotoxique indirect à plus long terme). La cytolysse observée lors d'une hépatite virale B aiguë ou chronique est donc essentiellement la conséquence de la réponse immune de l'hôte. D'autre part, le VHB est considéré comme un virus « furtif » vis-à-vis de la réponse immunitaire innée initiale. A contrario le VHC, autre virus hépatotrope majeur, déclenche précocement une importante réponse innée [80]. A la phase précoce de l'infection, le VHB fait usage de mécanismes de blocage des cellules impliquées dans la réponse innée, grâce à son protéome. L'excès de production d'antigène HBs des particules sous-virales inhibe significativement la réponse des lymphocytes NK et des macrophages, en stimulant la production de l'IL-10 à l'action immunosuppressive [81]. Quant à l'antigène HBe il influe particulièrement sur les monocytes et les cellules de Kupffer, en régulant négativement l'expression du TLR-2, des ISG, et des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-6, IL-8...) favorisant la persistance virale [82]. En outre, cette furtivité du VHB se reflète dans ses modalités de réplication : sa matrice de transcription (ADNccc) est placée à l'abri dans le noyau, ses ARN messagers viraux sont coiffés et polyadénylés pour se rapprocher de la structure des transcrits cellulaires, et les génomes viraux néo-synthétisés dans le cytoplasme sont rapidement dissimulés dans les capsides en formation (83).

Il est aujourd'hui établi que la persistance d'une réplication virale, qui mène à la chronicité de l'hépatite B, est en grande partie liée à l'incapacité du système immunitaire à monter une réponse adaptative efficace et coordonnée de type CD4 et CD8 [84]. Cette réponse est forte

et multi-spécifique chez les patients présentant une hépatite aiguë de résolution spontanée, et faible chez les patients qui évoluent vers la chronicité. Elle dépend notamment d'un amorçage précoce de la réponse CD4, amorçage d'autant moins efficace que l'inoculum de départ est faible [85]. Le principal acteur de la destruction des hépatocytes infectés par le virus est le lymphocyte T cytotoxique CD8+ spécifique du VHB. Il exerce une action cytolytique sur les hépatocytes via deux mécanismes : un effet pro-apoptotique déclenché par le système FAS-FAS ligand et une lyse des cellules par la sécrétion de granzyme/perforine [86]. Il exerce en parallèle une action non cytolytique par la sécrétion d'IFN $\gamma$ , qui va inhiber l'expression des gènes du VHB et la réplication virale, notamment en potentialisant la dégradation de l'ARN prégénomique [87,88]. Concernant l'immunité humorale, la production d'anticorps neutralisants dirigés contre l'antigène HBs joue un rôle de blocage de l'entrée du virus en extracellulaire dans les hépatocytes sains [89]. Ils peuvent également être endocytés dans les cellules déjà infectées et réduire la sécrétion d'antigène HBs par une interaction au niveau intracellulaire [90]. L'apparition relativement tardive de ces anticorps au cours de l'infection indique un rôle secondaire par rapport à l'immunité adaptative cellulaire pour ce qui est de la clairance précoce du virus. Ils peuvent cependant participer à la lyse des cellules infectées par un mécanisme de type ADCC

La destruction des hépatocytes infectés est salvatrice pour la clairance du virus si elle demeure limitée dans le temps, délétère si elle persiste sur le long terme, aboutissant à des phénomènes de nécroinflammation. La lyse cellulaire prolongée libère en continu des corps apoptotiques et des DAMPs (motifs moléculaires associés aux dégâts). Ces résidus cellulaires induisent la production, par les macrophages activés, de radicaux libres et de médiateurs de l'inflammation [91]. Le stress oxydant joue notamment un rôle sur les cellules endothéliales sinusoidales qui vont se « capillariser » (perte de la structure fenêtrée et apparition d'une membrane basale moins perméable) et perdre leur fonction inhibitrice vis-à-vis des cellules stellaires (Figure 17) [92]. Les corps apoptotiques vont également jouer un rôle activateur de ces cellules [93]. De plus, les cytokines pro-inflammatoires vont induire des signaux de survie dans les cellules stellaires. Les cellules stellaires activées vont alors produire des composants matriciels fibreux en quantité excessive, aboutissant peu à peu au remplacement du parenchyme hépatique lysé au profit d'une structure fibreuse acellulaire non fonctionnelle. Au stade ultime de ce processus, le tissu fibreux entoure des nodules hépatocytaires de régénération, on parle alors de cirrhose

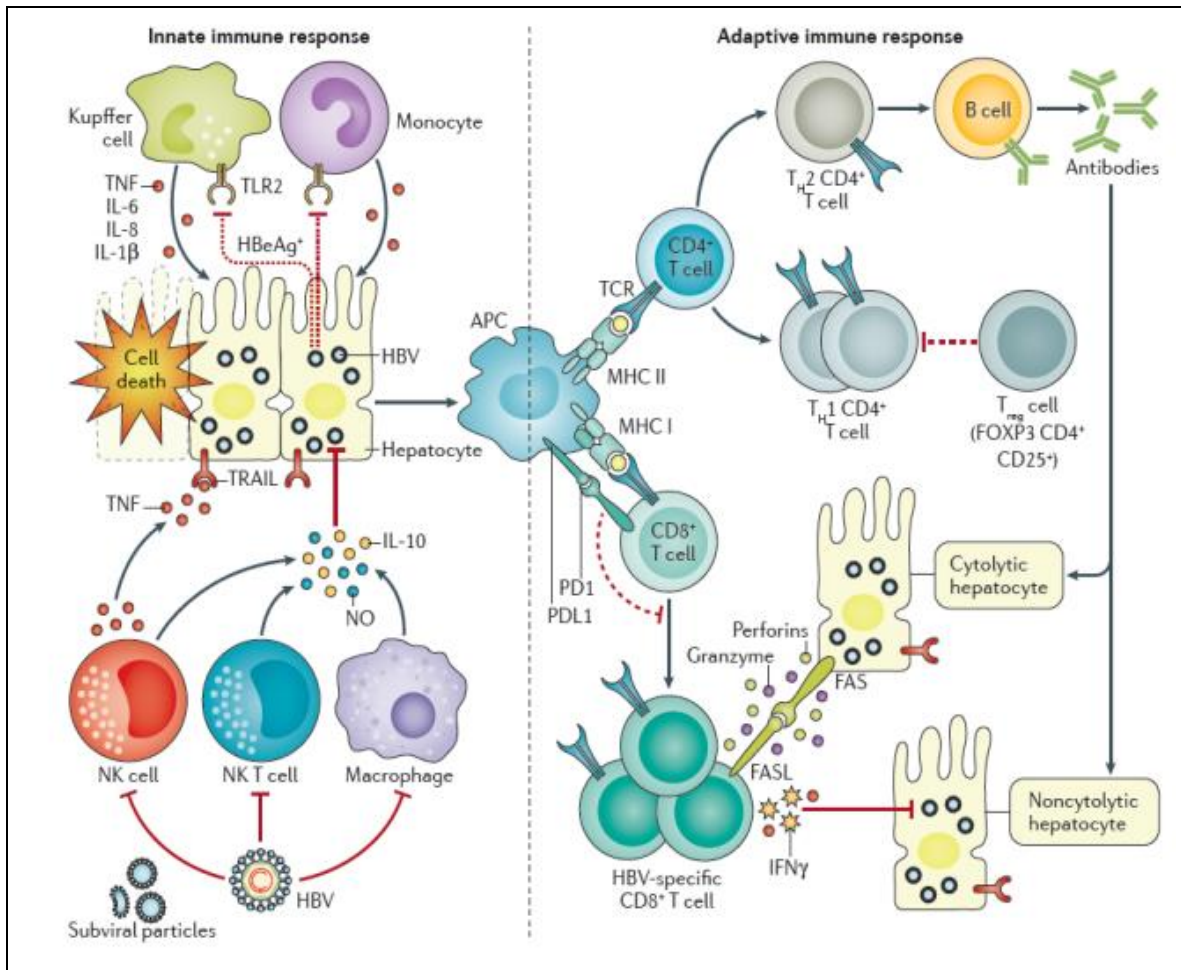


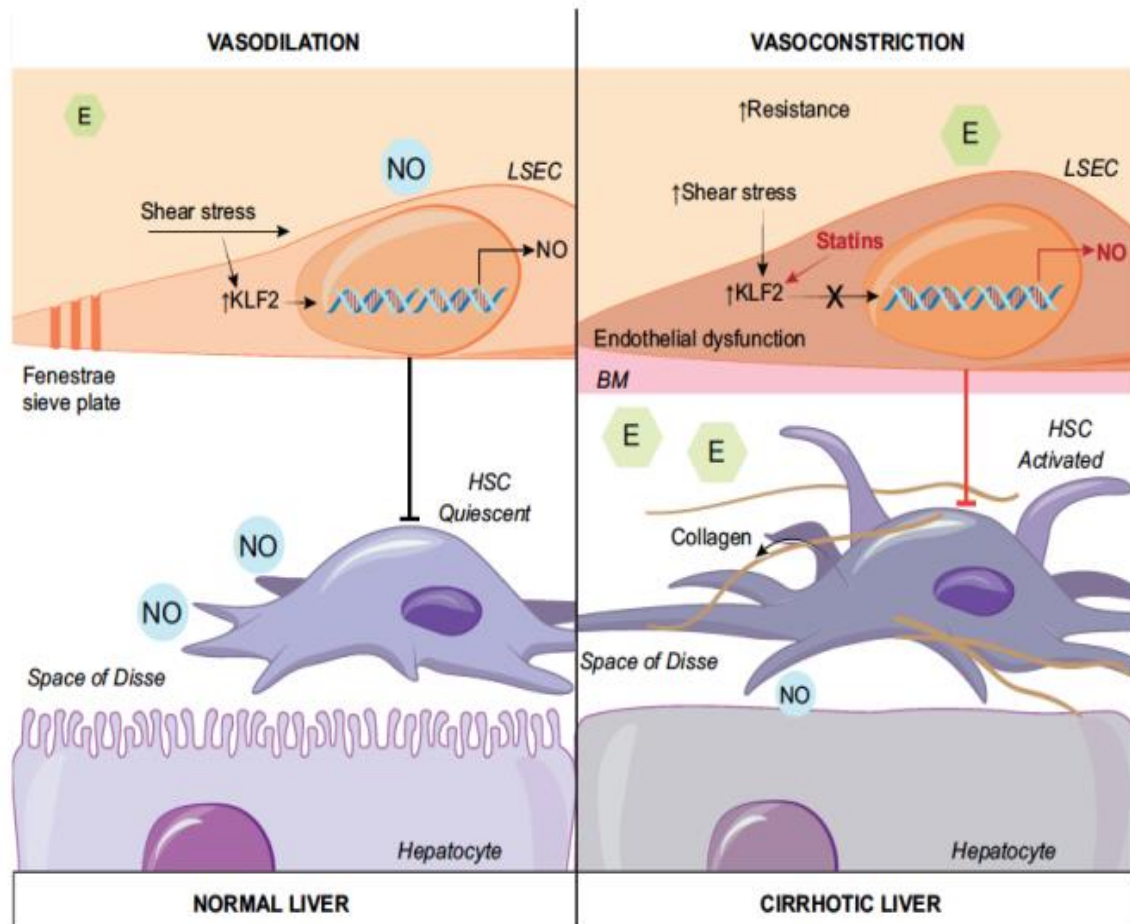
Figure 16: Mécanismes immunologiques de l'hépatite virale B Les flèches rouges représentent un effet inhibiteur. TRAIL: Tumor-Necrosis-Factor Related Apoptosis Inducing Ligand, NO: Nitric Oxide, APC: Antigen-Presenting Cell, PDL1: Programmed Death-Ligand 1, MHC: Major Histocompatibility Complex, TCR: T-Cell Receptor, FOXP3: Forkhead box P3 [94]

#### d) CHC et transformation cellulaire

L'apparition d'un carcinome hépatocellulaire lors d'une infection chronique par le VHB est un processus multifactoriel faisant intervenir des facteurs viraux et des facteurs d'hôtes, aboutissant in fine à une prolifération incontrôlée d'hépatocytes transformés. On distingue schématiquement trois groupes de mécanismes : les lésions cellulaires consécutives à l'agression par le système immunitaire, l'intégration de l'ADN du VHB dans le génome des hépatocytes, et l'action directe des protéines virales sur la cellule. Bien que ces mécanismes aient été identifiés on ne connaît pas avec précision l'importance de leurs contributions respectives dans la physiopathologie du CHC. La destruction prolongée des hépatocytes infectés par le système immunitaire induit une régénération permanente du parenchyme grâce aux capacités de prolifération des cellules souches hépatiques, dans un environnement

inflammatoire riche en radicaux libres. Ces molécules vont entraîner des dommages sur l'ADN génomique, source de mutations et d'anomalies chromosomiques. Le risque de survenue de telles anomalies est augmenté par les erreurs de réplication du génome cellulaire induit par la prolifération ininterrompue des hépatocytes, a fortiori si les mécanismes de réparation de l'ADN et de détoxification sont aussi impactés. La survenue de ces anomalies au sein de gènes suppresseurs de tumeurs ou de promoteurs d'oncogènes mène à une dérégulation croissante du cycle cellulaire et de la mitose, souvent associée à la perte de fonctions proapoptotiques au profit de fonctions encourageant la survie cellulaire. Chez les patients développant un CHC au cours d'une infection par le VHB, il est depuis longtemps établi que l'ADN tumoral contient de nombreuses séquences clonales intégrées d'ADN du VHB, la plupart du temps flanquées de micro-délétions de l'ADN cellulaire. Cette intégration ne semble pas aléatoire, mais affecte préférentiellement certaines régions du génome, notamment les sites chromosomiques rares et fragiles, les îlots CpG [95] et les séquences codant pour la télomérase reverse-transcriptase. Ces phénomènes d'intégration contribuent à augmenter l'instabilité génomique des cellules infectées, la probabilité d'intégration étant augmentée par le turnover important des hépatocytes lors de la régénération du parenchyme. La protéine X du VHB semble jouer un rôle clef dans le processus de transformation des cellules, avec un rôle transactivateur de gènes associés au contrôle de la croissance cellulaire (Jun-fos, NF- $\kappa$ B) [96]. Elle interfère également avec nombre de facteurs de transcription (Egr1, CREB...) de systèmes de réparation de l'ADN (p53, DDB1...), de voies de signalisation (Jak-STAT, PI3k, Ca<sup>2+</sup>...), de régulateurs du protéasome (PSAM1) et de protéines chaperonnes (Hsp60) [97]. En outre, la présence d'une protéine HBx délétée en Cterminal est fortement associée au développement d'un CHC (98), une telle protéine ayant une capacité accrue à interagir avec les oncogènes ras et myc. Les protéines de surface HBs-L et HBs-M semblent également jouer un rôle transactivateur [99]. Enfin, l'accumulation excessive de HBs-L en intracellulaire exerce un effet cytotoxique *in vitro* qui s'ajoute probablement à la destruction cellulaire médiée par le système immunitaire [100].





**Figure 17:** Rôle du couple cellule endothéliale sinusoidale - cellule stellaire hépatique dans la fibrogénèse au cours d'une hépatopathie chronique [101]

### 3.4. Clinique et histoire naturelle

L'histoire naturelle de l'infection par le VHB est caractérisée par sa grande complexité. C'est un processus dynamique influencé par de nombreux facteurs : viraux (génotype, mutations virales, niveau de réplication) ou d'hôte (âge au moment de l'infection, sexe, statut immunitaire, co-infection par un autre virus hépatotrope, éthylisme chronique). L'infection aiguë par le virus de l'hépatite B peut être asymptomatique ou se manifester par des signes non spécifiques en rapport avec l'atteinte hépatique : fièvre, asthénie, ictère, douleur de l'hypochondre droit, hépatomégalie... L'âge au moment de la primo-infection est déterminant pour le risque de passage à la chronicité. Il est particulièrement élevé, environ 90 %, en cas de transmission périnatale, modéré en cas de transmission horizontale dans la petite enfance (25-30 %) et plus faible en cas de transmission horizontale tardive (5-7 %) [102]. L'infection chronique est classiquement décrite en trois phases, mais recouvre en réalité un large spectre clinique selon le profil du patient (Figure 18) [103]. Une première

phase d'immunotolérance (ou d'infection chronique HBe positive) caractérisée par la présence des antigènes HBs et HBe dans le sang associé à une répllication élevée. Durant cette phase, le patient présente un niveau normal ou peu élevé d'alanine aminotransférase (ALAT) et une activité histologique hépatique minime, reflet d'une réponse immune très faible contre les hépatocytes. Cette phase est souvent rencontrée chez les patients infectés en périnatal et peut durer plusieurs décennies. La disparition de l'effet tolérogène marque l'entrée dans la seconde phase dite immunoactive (ou hépatite chronique HBe positive), avec une diminution significative de la répllication virale, une augmentation des ALAT et de l'activité histologique dans le foie, témoignant de la lyse des hépatocytes par le système immunitaire. Cette phase est d'une durée variable, de plusieurs mois à plusieurs années. Enfin, la séroconversion HBe (disparition de l'AgHBe au profit d'anticorps anti-HBe) marque l'entrée dans la troisième phase non répllicative de contrôle immunitaire (ou infection chronique HBe négative), avec une charge virale très faible voire indétectable, une normalisation du bilan hépatique et la résolution des phénomènes de nécroinflammation et de fibrose au niveau du foie. Les patients sont alors considérés comme porteurs chroniques inactifs de l'antigène HBs (« HBsAg inactive carriers »), et constituent le plus vaste groupe de patients chroniquement infectés avec environ 300 millions d'individus au niveau mondial [104]. Bien que la majorité des patients présente une rémission biochimique et histologique durable, 20 à 30 % d'entre eux sont susceptibles de subir une ou plusieurs réactivations spontanées de leur hépatite B, parfois asymptomatiques, chaque épisode occasionnant des dommages tissulaires hépatiques grevant le pronostic (Figure 24) [105], on parle alors d'hépatite chronique HBe négative. Ce risque de réactivation est présent chez tout patient ayant déjà rencontré le virus, même ceux ayant évolué favorablement et acquis les anticorps immunisant anti-HBs. Il est lié à la persistance de l'ADNccc dans les cellules infectées, et survient le plus souvent lors d'un épisode d'immunodépression. Certains patients peuvent présenter une cirrhose inactive si celle-ci s'est développée préalablement pendant la phase chronique active. De plus, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC) est très faible mais bien réel. Une fraction minime des porteurs chroniques (0,05 à 2 % par an selon l'âge au moment de l'infection) peut spontanément évoluer vers une séroconversion HBs, une forme de bon pronostic avec des patients identifiés comme ayant évolué favorablement, bien que le risque de développer un CHC persiste là encore [106]. La surveillance prolongée des porteurs chroniques inactifs est donc essentielle compte tenu de l'évolution imprévisible de ces patients vers des formes de mauvais pronostic. Hormis les

complications liées à l'atteinte hépatique, les patients infectés chroniquement par le VHB sont également à risque de présenter des manifestations extrahépatiques dont le mécanisme est immunologique et indirect. Les plus fréquemment rencontrées sont la périartérite noueuse, une glomérulonéphrite, une cryoglobulinémie ou une neuropathie périphérique. L'hépatite B occulte est une entité particulière définie par la présence d'ADN du VHB dans le sérum et/ou dans le foie d'un patient dont l'antigène HBs n'est pas détectable par les tests sérologiques usuels. La physiopathologie à l'œuvre est encore largement méconnue. Elle combine certainement la persistance de l'ADNccc dans les hépatocytes infectés avec des mécanismes de suppression de l'expression des gènes viraux, d'origine cellulaire ou virale dans le cadre d'une co-infection VHC, VHD ou VIH [107] (à titre d'exemple, les protéines du virus de l'hépatite delta sont connues pour exercer un fort effet inhibiteur sur l'expression des gènes du VHB). La grande hétérogénéité des séries publiées dans la littérature concernant l'hépatite B occulte rend difficile une estimation précise de sa prévalence, vraisemblablement hétérogène au regard de la zone géographique et de la population étudiée. La très grande sensibilité des techniques actuellement disponibles (PCR en temps réel) en permet cependant la détection fiable [108]. Le dépistage de ces patients est nécessaire du fait de quatre conséquences cliniques : la réactivation virale dans les situations de forte immunosuppression, la transmission virale à l'occasion de dons de sang ou d'organes (principalement de foie), le possible mais non prouvé cofacteur d'aggravation des lésions de fibrose en cas d'hépatopathie chronique associée et, surtout, son rôle promoteur d'un développement futur du CHC, sur foie non cirrhotique comme sur foie cirrhotique.

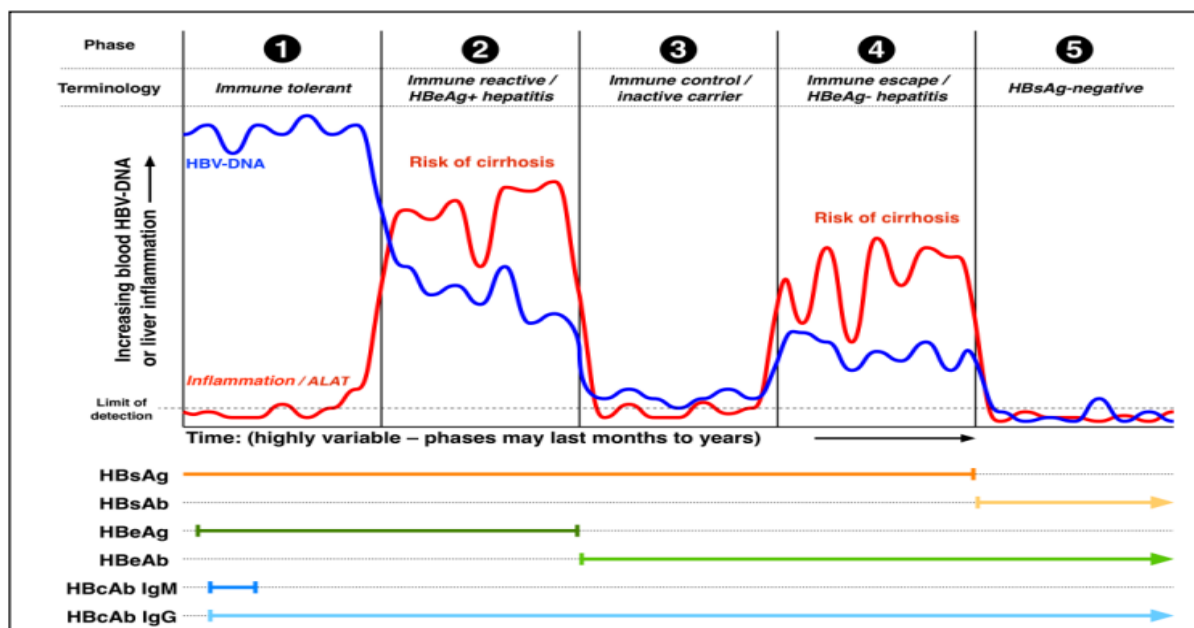


Figure 18 : Cinétique des marqueurs virologiques et biochimiques lors des phases

successives de l'infection chronique par le VHB [109]

### **3.5. Dépistage, diagnostic et prévention**

#### **a) Marqueurs virologiques et biochimiques :**

Les transaminases (ALAT et ASAT), sont des enzymes physiologiquement contenues dans les hépatocytes. Leur dosage dans le sang, par méthode enzymatique permet d'objectiver une cytolysé hépatique, qu'elle soit d'étiologie virale ou non. L'augmentation sanguine de la phosphatase alcaline et de la  $\gamma$ -glutamyltransférase est le témoin d'une cholestase, liée à un trouble de l'excrétion biliaire par atteinte du parenchyme fonctionnel. La détection de l'antigène HBs circulant (Figure 25) (protéines de surface contenues dans les particules de Dane et sous-virales) par méthode immuno-enzymatique est le marqueur sérologique clef permettant de diagnostiquer une infection par le VHB. L'infection chronique par le VHB est biologiquement définie par la persistance de l'antigène HBs dans le sérum sur deux tests à 6 mois d'intervalle. A l'inverse, dans le cas d'une infection aiguë par le VHB ayant évolué favorablement, l'antigène HBs devient indétectable. La concentration de l'antigène HBs varie en fonction de la phase considérée, elle est en règle générale plus élevée chez les patients positifs pour l'antigène HBe. L'antigène HBs demeure détectable chez les patients dont la charge virale diminue et même si celle-ci devient indétectable. La séroconversion de l'antigène HBs peut, dans de rare cas survenir spontanément (0,1 à 2 % par an) auquel cas il devient indétectable au profit de l'apparition d'anticorps anti-HBs (anti-protéines de surface). La détection et la quantification de l'anticorps anti-HBs par méthode immuno-enzymatique sont réalisées afin de confirmer la présence d'une immunité protectrice chez les patients vaccinés. Les anticorps anti-protéine de capsid (anti-HBc) apparaissent dès la phase aiguë de l'infection, d'abord de classe IgM puis IgG, ils persisteront sur le long terme quelle que soit l'évolution de l'hépatite B, et ce même en l'absence de réplication. Ils sont donc le témoin d'un contact, récent ou ancien, avec le virus et attestent d'un risque potentiel de réactivation. Au cours d'une hépatite B fulminante, les IgM anti-HBc sont souvent le seul marqueur détectable. Il est nécessaire de compléter le bilan des patients dépistés positifs pour l'antigène HBs par la mesure de la charge virale, réalisée via la quantification de l'ADN du VHB circulant par technique de PCR. Là où la détection de l'antigène HBs prend en compte la totalité des particules virales et sous-virales circulantes, la détection de l'ADN du VHB prend uniquement en compte les particules infectieuses comportant une copie du génome, elle est donc un meilleur reflet de la réplication virale dans les hépatocytes. L'importance de la charge virale représente un critère de mise sous traitement, dont l'efficacité sera attestée par

sa décroissance. L'augmentation de la charge virale sous traitement par analogues nucléosidiques doit mener à rechercher une mutation de résistance dans le gène de la polymérase par méthode de séquençage. La détection de l'antigène HBe et de son anticorps associé par méthode immunoenzymatique permet de caractériser plus finement une hépatite B chronique, en différenciant les patients en phase de clairance des patients en phase de contrôle immunitaire.

### **b) Diagnostic histologique**

La démarche diagnostique d'une infection chronique par le VHB implique nécessairement d'évaluer la sévérité des lésions hépatiques qui lui sont associées. L'objectif de cette évaluation est d'une part pronostique, et s'intègre d'autre part dans les critères d'initiation d'un traitement antiviral. Elle permet également la recherche de pathologies associées ou la présence de complications (une cirrhose ou un CHC). Le gold standard demeure l'analyse anatomopathologique d'une biopsie hépatique obtenue par ponction (PBH). Les classifications actuellement utilisées visent à quantifier les lésions histologiques en établissant un score numérique basé sur le degré d'activité inflammatoire et de fibrose présent dans le foie. Le score le plus utilisé en France, validé dans un premier temps dans le cadre de l'hépatite C puis de l'hépatite B chronique, est le score METAVIR [110], qui permet de quantifier le grade et le stade de l'atteinte hépatique (Tableau 1) (Figure 26). Le grade est le reflet de l'atteinte nécrotico-inflammatoire de l'infection et par conséquent de son activité (A0 à A3). Le stade détermine l'importance et l'extension de la fibrose et est difficilement réversible (F0 à F4). Les limites de la PBH sont : la nécessité de réaliser un bilan prébiopsie, ses contre-indications (troubles hémorragiques, patient non compliant, ascite abondante...), ses complications (hématome intra-hépatique, hémorragie intra-péritonéale, infections...), son coût, et les contraintes pratiques qu'il engendre (nécessité d'une courte hospitalisation, acceptabilité de la part du patient...). De ce fait, on observe un recours croissant à des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose, dans la mesure où celles-ci ont été validées dans le cadre d'une hépatite B chronique. Les plus usitées sont de deux types : les méthodes d'élastographie impulsionnelles ultrasonores (ex : Fibroscan®) et les score biocliniques composites comprenant le dosage de marqueurs spécifiques (ex : Fibromètre®). Ces deux méthodes sont dans la plupart des cas bien corrélées au score METAVIR, il existe cependant des discordances, le résultat anatomopathologique primant sur ceux des tests non invasifs. Le Fibroscan® s'appuie sur l'augmentation du paramètre d'élasticité du tissu hépatique (autrement dit sa rigidité, exprimée en unité de pression, le kilopascal) en cas de

fibrose, qu'il mesure par le biais des ultrasons. Dans le cadre d'une fibrose consécutive à une hépatite B chronique, le seuil pathologique est fixé à 7 kPa, avec une valeur le plus souvent supérieure à 11 kPa en cas de cirrhose. Cette technique comporte certaines limites : aspect opérateur-dépendant ; mesure biaisée par la congestion hépatique des patients insuffisants cardiaques, une cholestase importante ou une stéatose évoluée ; diminution du signal chez les patients obèses ou présentant une ascite volumineuse [111].

Le Fibromètreâ est un score composé d'éléments appartenant à trois catégories : les caractéristiques cliniques du patient (sexe et âge), les marqueurs indirects et les marqueurs directs de fibrose. Les marqueurs indirects reflètent les altérations de la fonction hépatique (TP, alpha-2-macroglobuline, plaquettes, ALAT, ASAT, urée,  $\gamma$ -glutamyltransférase, bilirubine) les marqueurs directs sont le reflet sérique de la formation et de la dégradation de la matrice extracellulaire (acide hyaluronique) [112]. Le résultat est délivré sous la forme d'un score dont la valeur est comprise entre 0 et 1, à titre d'exemple, un score inférieur à 0,2 est corrélé à un METAVIR F0-F1, un score supérieur à 0,8 à un METAVIR F3-F4. En cas de score élevé au Fibromètreâ, un second score adapté au foie cirrhotique est réalisé (Cirrhomètreâ). Ces scores biocliniques sont susceptibles d'être modifiés par un certain nombre d'états physiologiques ou pathologiques : grossesse, syndrome inflammatoire, hépatite aiguë ou insuffisance rénale.

### **c) Biomarqueurs pronostiques et prédictifs**

Afin d'améliorer la prise en charge des patients chroniquement infectés, certains biomarqueurs présentant une valeur pronostique ont été identifiés ces dernières années. Un certain nombre de publications réalisées à partir de cohortes de patients asiatiques a montré une corrélation entre la survenue d'un CHC et le niveau élevé de la charge virale hépatite B [113]. A l'inverse, il a été montré qu'un faible niveau de répllication du virus était prédictif de la survenue d'une séroconversion HBe [114]. De même, une concentration sérique faible en antigène HBs est un facteur prédictif de la survenue d'une séroconversion HBs chez les porteurs chroniques HBe négatifs [115]. La concentration sérique en antigène HBs peut également être utilisée comme un facteur prédictif de survenue d'un CHC, indépendamment de la charge virale [116]. La mesure de la charge virale hépatite B et la quantification sérique de l'antigène HBs apparaissent donc comme deux marqueurs complémentaires afin de prédire l'évolution de l'hépatopathie. De nombreuses études suggèrent également une influence du génotype du VHB sur le pronostic à long terme de l'infection chronique comme nous l'avons déjà décrit précédemment, avec des génotypes C et D de moins bon pronostic

Certaines mutations dans le génome viral (BCP A1762T/G1764A) [117] ou de l'hôte (SNP rs12979860 dans la région intronique de l'interféron  $\lambda$ -4, S267F dans le gène du récepteur NTCP) [118] ont aussi été identifiées comme associées à une plus grande survenue de formes de mauvais pronostic. Très récemment, une étude a montré que la quantification de la protéine L par Westernblot dans le sérum des sujets chroniquement infectés par le VHB pourrait constituer un biomarqueur d'une évolution active de l'infection chronique B [119]. Cependant, ce test ne permet pas de faire la différence entre la protéine L des virus et celle des filaments sous-viraux.

#### **4. Prophylaxie**

La prévention de l'infection par le VHB repose actuellement sur plusieurs éléments: l'immunisation active des populations, la mise en place de mesures d'hygiène en milieu hospitalier, le dépistage des produits dérivés du sang et la prise en charge de la transmission mère-enfant. L'immunisation active est obtenue par la vaccination. Le vaccin contre l'hépatite B est un vaccin sous-unité contenant de l'antigène HBs sous forme de particules sous-virales non infectieuses. Il est aujourd'hui recombinant, obtenu par insertion du gène du VHB codant la protéine d'enveloppe virale dans des cellules de levures. Il existe sous forme monovalente (ex : Engerix B), sous forme bivalente (VHA-VHB, Twinrix) et sous forme hexavalente (Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Poliomyélite-Haemophilus-VHB, Infanrix hexa<sup>®</sup>). Le schéma complet de primovaccination chez l'enfant ou chez l'adulte comprend trois injections à 0, 1 et 6 mois. La vaccination des nourrissons par le vaccin hexavalent comprend, d'après le calendrier vaccinal, une injection à 2, 4 et 11 mois de vie. Dans la majorité des cas le sujet est répondeur et acquiert une immunité mémoire qui persistera à vie. Il n'est donc pas recommandé de réaliser une injection de rappel si le schéma a été correctement suivi. Chez certains patients, notamment les patients immunodéprimés, la réponse vaccinale peut être fortement diminuée. Il est alors possible d'évaluer l'immunité par le titrage immuno-enzymatique de l'anticorps antiHBs, un titre supérieur à 10 UI/mL étant considéré comme protecteur. Des injections de rappel sont possibles afin de maintenir une immunité suffisante chez les patients présentant un titre trop faible. Depuis 1992, les programmes de l'OMS visent la vaccination universelle des enfants, en particulier dans les régions à forte prévalence de l'antigène HBs (Figure 27). En France, la vaccination contre le VHB est devenue obligatoire pour tous les enfants nés à partir du 1er janvier 2018. Elle est également obligatoire pour le personnel de santé et de laboratoire, la vérification du statut vaccinal par la médecine du travail est également obligatoire au moment de la prise de

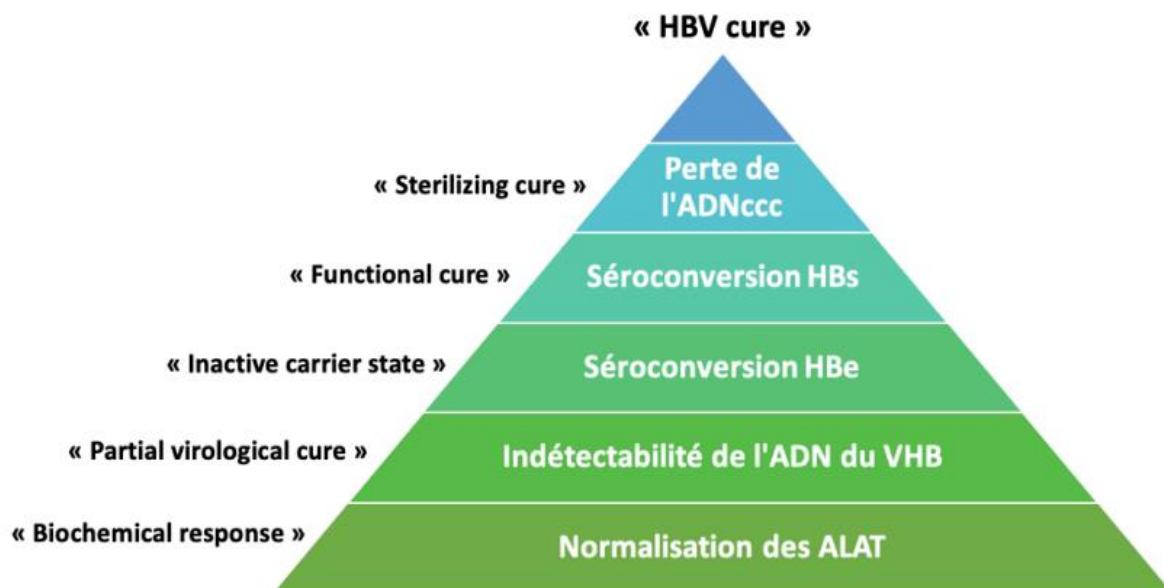
fonction. Elle vise d'autres populations à risque, notamment les patients hémodialysés. Fin 2016, 186 pays avaient introduit à l'échelle nationale le vaccin contre l'hépatite B [120]. La couverture mondiale des individus recevant 3 doses de vaccin anti-hépatite B est estimée à 84 % et évaluée aux environs de 92 % dans la région du Pacifique occidental (Figure 28). La prévention de la transmission mère-enfant est basée sur l'association d'une immunisation passive par l'injection d'immunoglobulines anti-hépatite B et d'une immunisation active par la sérovaccination contre l'hépatite B dès la naissance. Cette association permet de faire chuter le taux de transmission de manière drastique [121]. En 2016, 101 pays ont introduit l'administration d'une dose de vaccin anti-hépatite B aux nouveau-nés dans les 24 heures suivant la naissance ; la couverture mondiale des nouveau-nés est estimée à 39 %. Il est important de noter que le risque de transmission mère-enfant est maximal chez les patientes HBe positives et/ou présentant une charge virale élevée. Les recommandations actuelles préconisent la mise en place d'un traitement par analogue nucléosidique (TDF) pendant le troisième trimestre de grossesse chez les patientes présentant une charge virale supérieure à 200 000 UI/mL, afin de la réduire autant que possible avant la fin de la grossesse [122], et de réaliser une césarienne en cas de charge virale toujours élevée au moment de l'accouchement.

## **5. Thérapeutique**

L'indication à démarrer un traitement médicamenteux dépend principalement de trois facteurs : le niveau de la charge virale, l'augmentation des ALAT et dans une moindre mesure la sévérité de l'atteinte hépatique. Entrent également en ligne de compte : l'âge élevé du patient, les antécédents familiaux de cancer du foie, les comorbidités (obésité ou éthyliste chronique), le risque de transmission du VHB (cf. prophylaxie et grossesse) ainsi que la présence de manifestations extra-hépatiques. Schématiquement, sont concernées par la mise en place d'un traitement les deux phases d'hépatite chronique (HBe positive et HBe négative). Selon la source considérée (EASL, AASLD ou APASL), il est généralement recommandé d'instaurer un traitement chez tout patient ayant une charge virale > 2000 UI/mL (ou > 20 000 UI/mL), et/ou présentant des ALAT supérieure à la normale [123–125]. La présence d'une fibrose au minimum modérée peut également être prise en compte dans certains cas, par exemple chez un patient âgé avec un niveau d'ALAT normal ou subnormal. En cas d'infection aiguë par le VHB, le traitement est essentiellement symptomatique, à l'exception de la survenue d'une hépatite fulminante responsable d'une insuffisance hépatocellulaire. Les objectifs de l'instauration d'un traitement sont multiples, reflétant une fois de plus la complexité de l'histoire naturelle et de la physiopathologie de cette infection



(Figure 19). La rémission biochimique est définie par la résolution de la cytolyse hépatique, avec un retour à la normale du niveau des ALAT. Un objectif aujourd'hui fréquemment atteint chez les patients traités par NUCs est l'obtention d'une réponse virologique soutenue, associant l'indéteçtabilité de la charge virale +/- la séroconversion HBe. La séroclairance de l'antigène HBs (ou « cure fonctionnelle ») sous traitement est plus rarement atteinte (3-11 % des patients sous NUCs), celle-ci permet de réduire le risque de survenue de complications chez le patient [126]. La mise en place précoce du traitement permet une quasi-disparition du risque d'évolution vers la cirrhose. A l'inverse, le risque de développer un CHC diminue sans pour autant disparaître, nécessitant une surveillance à vie des patients concernant ce risque, en particulier chez les patients de plus de 50 ans. Les traitements disponibles à l'heure actuelle ne permettent pas d'obtenir la disparition de l'ADNccc présent dans les cellules infectées, prérequis indispensable à la guérison définitive de l'infection (concept de « HBV cure »), Les molécules validées pour le traitement de l'infection par le VHB appartiennent à deux classes : les agents immunomodulateurs (PEG-IFN $\alpha$ -2a) et les agents antiviraux / analogues nucléosidiques (lamivudine, entecavir, TDF et TAF).



**Figure 19: Objectifs du traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B [25]**

Les traitements basés sur l'utilisation d'interféron alpha pegylé sont administrés à un rythme hebdomadaire par voie sous-cutanée, le plus souvent pour une durée d'un an. Son mode d'action complexe en fait une molécule non spécifique à large spectre avec un impact élevé sur le fonctionnement cellulaire. Une fois fixé à la membrane, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires, notamment l'induction de certaines enzymes via les ISG (gènes stimulés par l'interféron). Ce processus est responsable de diverses

réponses, telles que l'inhibition de la réplication virale, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages, ou l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ses indications sont aujourd'hui limitées du fait d'un taux de réponse modeste (environ 30 % des patients traités à 6 mois sont indétectables) et du risque de survenue de nombreux effets indésirables (neutropénie sévère, syndrome pseudo-grippal, malaise, thyrotoxicité, syndrome dépressif...) nécessitant une surveillance clinique et biologique rapprochée [127,128]. Le principal avantage de l'interféron est un taux plus élevé de séroconversion HBs sous traitement (environ 11 % des patients à 3-4 ans post-traitement) par rapport à la plupart des analogues nucléosidiques. L'interféron peut par exemple être envisagé comme traitement de première ligne chez un patient jeune sans comorbidité infecté par un génotype A ou B. Il est en revanche contre-indiqué chez les patients présentant une cirrhose décompensée. Les analogues nucléosidiques ont un mode d'action plus spécifique, par inhibition de la polymérase du VHB. Ils sont de ce fait beaucoup mieux tolérés sur le plan clinique, mais potentiellement impactés par l'émergence de mutations de résistance dans la séquence de cette enzyme. Le tenofovir disproxil (TDF), tenofovir alafenamide (TAF) et l'entecavir sont les NUCs les plus largement utilisées, respectivement du fait d'un risque de résistance absent pour le tenofovir, ou faible (1,2 % à 7 ans) pour l'entecavir. L'entecavir est indiqué chez les patients naïfs de traitement [129]. A contrario, les patients ayant reçu par le passé un traitement par lamivudine sont à risque de développer plus facilement des mutations de résistance à l'entecavir, d'où la nécessité d'utiliser le tenofovir dans ce cas. Le TAF permet d'atteindre une plus forte concentration intra-hépatique de molécule active par rapport au TDF, et donc d'obtenir un même niveau de suppression virale avec une dose plus faible. Ainsi, les patients traités par TAF sont moins sujets aux effets indésirables qu'avec le TDF (déminéralisation osseuse et impact sur la fonction rénale) [130]. Bien que les traitements courts par NUCs permettent déjà une forte diminution de la charge virale et une normalisation des ALAT, le bénéfice d'un traitement à long terme (> 5 ans) a été démontré, en particulier concernant le risque d'évolution vers la cirrhose et de développement d'un CHC [131,132]. La combinaison d'un analogue nucléosidique et de PEG-IFN $\alpha$  ne fait pour l'heure pas partie des recommandations. Certaines études ont mis en évidence un taux de séroclairance HBs plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement combiné par rapport à une monothérapie 66 (principalement infectés par un génotype A ou B) (133), quand d'autres études ne mettent pas en évidence de différence

significative [134]. Chez les patients présentant un CHC ou une cirrhose décompensée, la transplantation hépatique est une option thérapeutique à considérer. Un risque majeur encouru par les patients transplantés infectés chroniquement par le VHB est celui de la récurrence de l'infection sur le greffon, en particulier en cas de charge virale circulante élevée au moment de la greffe. L'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs associée à un NUCs permet de réduire ce risque [135]. Malgré l'existence des NUCs comme traitement de l'infection chronique par le VHB, le faible nombre de patients traités au niveau mondial par rapport au nombre de patients infectés s'explique par le fait qu'une grande partie d'entre eux n'ont pas été diagnostiqués (Figure 20). La mise en place de campagnes de dépistage dans les zones à forte prévalence est donc une étape essentielle vers l'éradication de l'infection. La mise au point de nouveaux traitements de l'infection par le VHB est un domaine en pleine effervescence [136,137]. Les analogues nucléosidiques aujourd'hui utilisés ciblent uniquement l'étape de réplication du génome du viral. Le bulevirtide (Myreludex B), un inhibiteur compétitif du récepteur NTCP, permet de cibler l'étape d'entrée du virus dans la cellule. Une autre famille de molécules à l'étude est celle des inhibiteurs de l'assemblage de la nucléocapside, avec pour cible la protéine core du VHB (HBc), dont la plupart agissent en modifiant sa conformation (modulateurs allostériques). Les agonistes des TLR sont basés sur des mécanismes cellulaires d'immunomodulation, et font principalement appel à la réponse immunitaire innée afin d'augmenter la clairance virale. Enfin, la cible principale des nouvelles molécules mises au point est l'ADNccc présent dans les cellules infectées. Il est possible d'agir sur trois niveaux : l'inhibition de la formation de l'ADNccc, l'inhibition de l'expression des gènes viraux, et la destruction de l'ADNccc. Les inhibiteurs de la formation de l'ADNccc ciblent des mécanismes cellulaires impliqués dans la réparation de l'ADN. Les inhibiteurs de l'expression des gènes viraux font appel à des ARN interférents spécifiques de la séquence à inhiber (siARN). Du fait de l'interaction entre la protéine core et l'ADNccc, les inhibiteurs de la core participent à cibler indirectement ce dernier, au même titre que les inhibiteurs de la protéine HBx. Les options permettant la destruction directe de l'ADNccc sont principalement représentées par les techniques ciblées d'édition du génome, au premier rang desquelles CRISPR-Cas9 [138,139]

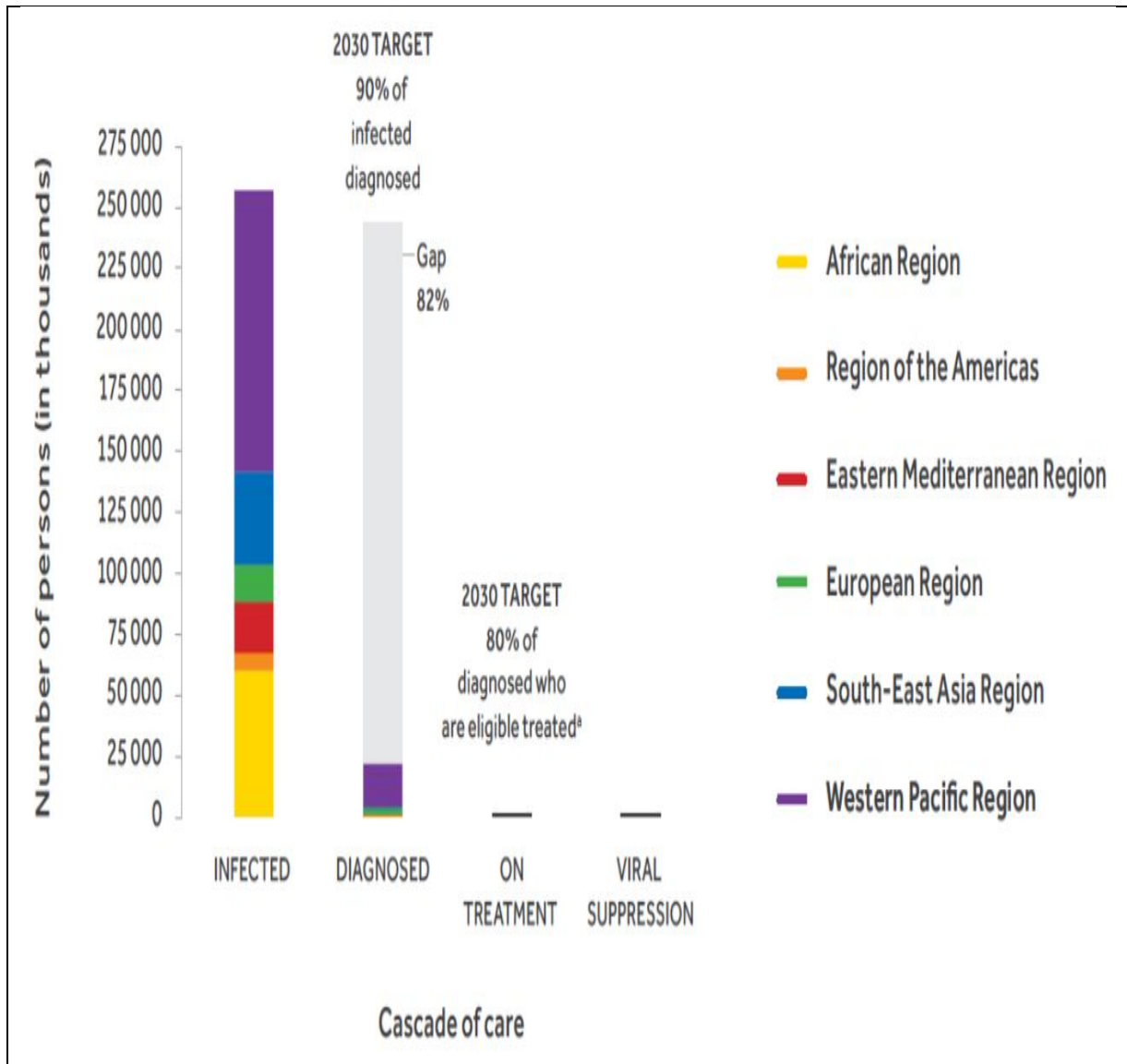


Figure 20 : Cascade mondiale du traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B [120]

## **5. MATERIELS ET METHODES**

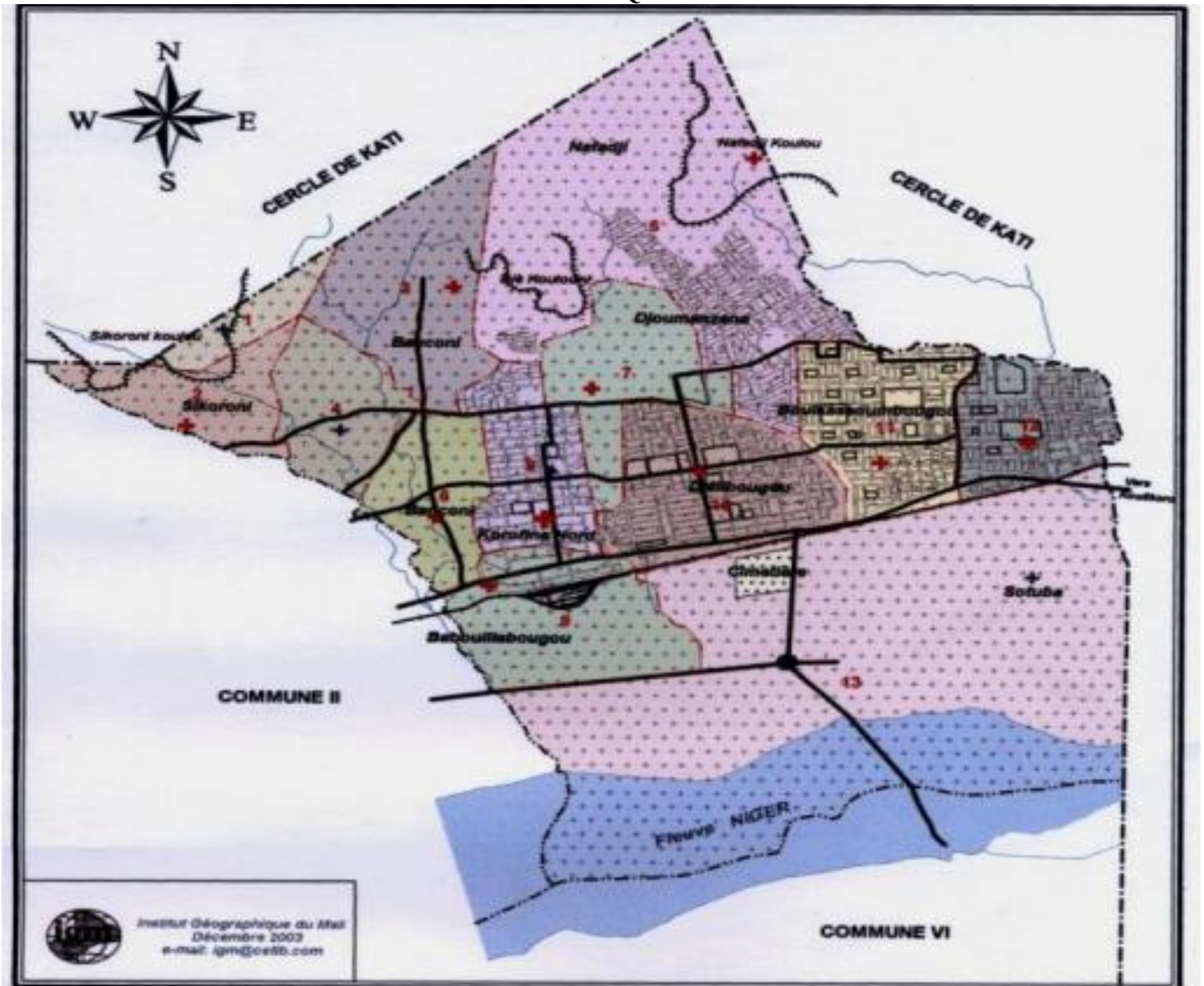
### **5.1 Type, période et lieu de l'étude**

Nous avons mené une étude transversale allant de janvier 2022 à Décembre 2022 en commune I du District de Bamako au Centre de santé communautaire de Mékin-Sikoro et les échantillons ont été analysé au CHU du Point G. Voici un aperçu général sur cette localité.

### **5.2 Description du cadre d'étude**

Notre étude a été réalisée en commune I du District de Bamako au quartier Mékin-Sikoro au CSCOM, ce qui apparut important de faire un aperçu général sur cette localité.

CARTE SANITAIRE THEORIQUE DE LA COMMUNE I



LEGENDE

- Limite du District ..... - - - - -
- Limite de Commune ..... - - - - -
- Aires principales goudronnées ..... —————
- Voie fermée ..... - - - - -
- Talus de colline ..... - - - - -
- Marché ..... —●—
- Girotoire ..... ●
- Limite d'aire de santé ..... - - - - -
- Aire de santé opérationnelle ..... [dotted pattern]
- Aire de santé à créer ..... [dotted pattern]
- CSREF ..... +
- CSCOM opérationnel ..... +
- CSCOM à créer ..... +

NUMEROS DES AIRES DE SANTE

- |  |                                  |
|--|----------------------------------|
| 1. Sourakabougou   | 7. Fadjioula                     |
| 2. Mékin - Sikoro  | 8. Korofina Nord                 |
| 3. Dianguinebougou   | 9. Korofina Sud - Salembougou II |
| 4. Bancori Plateau - Layebougou                                | 10. Djilibougou                  |
| 5. Djoumenzana - Nafadji                                       | 11. Boukassoumbougou II          |
| 6. ASACOBA (Bancori Flabougou, Salembougou I, Zekankorobougou) | 12. Boukassoumbougou I           |
|  | 13. Sotuba                       |

Echelle = 1 / 55 000



Carte de Santé de Référence de la Commune I (CSREF C I)

**Figure 13: Présentation du district sanitaire de la Commune I du district de Bamako  
Présentation du Quartier de Mékin-Sikoro :**

Mékin-Sikoro couvre une superficie de 9,39 km<sup>2</sup>. Le quartier est limité : à l'Est par Banconi, au Nord par Dialakorodji, au Sud par l'Hippodrome et à l'Ouest par N'Gomi.

Le quartier de Mékin-Sikoro comprend sept (07) secteurs.

- Sikoro Base
- Sikoro Plateau
- Sikoro Fèrès
- Sikoro Faranida
- Sikoro Papré
- Sikoro Recasement
- Sikoro Bamon

**- Historique :**

Le quartier de Mékin-Sikoro est le plus ancien du district autour duquel s'est construit jadis le village de Bamako auparavant crée par les Niaré. Il tire son nom d'un arbre dénommé « SI » qui signifie karité. Le fondateur du village de Mékin-Sikoro du nom de Diamoussadjan Niaré serait venu de Lambidou Soma Niakaté dans le cercle de Diéma. Au cours d'une promenade de chasse, il découvrit le site où se trouvaient trois plantes de karité. Il accrocha son sac à la première plante, ses armes de guerre à la seconde et il alla s'asseoir sous la troisième. Attiré par cette place, il décida de fonder un village. Bien avant il s'installa à Mèkin situé à 6 km du site découvert puis à Ginkoumé laissant derrière lui ses enfants à Mékin. Au dire des autorités du quartier Djamoussadjan Niaré venait passer de temps en temps une année à Mékin-Sikoro avant de rejoindre ses enfants à Mékin et à Tomo où il s'installa aussi pour un bout de temps. En réalité, il faut dire que ce sont les arrières petits fils de Djamoussadjan Niaré qui s'installèrent définitivement à Mékin-Sikoro lui conférant du coup le statut de village. Selon l'histoire tous les Niaré de Bamako seraient partis de Mékin-Sikoro qui était considéré à l'époque comme le centre du pouvoir. Depuis sa création, le quartier de Mékin-Sikoro a connu huit (8) chefs qui se sont succédé à la chefferie à savoir :

- Kamory Niaré 1er chef de quartier régna pendant : 37 ans
- Sériba Niaré : 40 ans
- **Boh Niaré: 30 ans**
- Bakoroba Niaré : 35 ans

- Bandiougou Niaré : 27 ans
- Ballé Niaré : 7 ans
- Mamadou Niaré : 1970-2021 :51 ans décédé le 20/08/21
- Flakoro Niaré : (depuis octobre 2022)

A Mékin-Sikoro la succession à la chefferie se fait de façon patriarcale

#### - **Le CSCOM de Mékin-Sikoro**

##### **Création :**

Le Centre de Santé Communautaire de Mékin-Sikoro est le fruit d'une heureuse Coopération de l'O.N. G –IAMANEH-SUISSE. Il a été officiellement créé le 08 mars 1993. Son rayon d'intervention couvre le quartier de Mékin-Sikoro. Aussi il profite aux populations d'autres quartiers.

##### **Composition**

Le CSCOM comprend :

- Trois (03) salles de consultation curative dont une est utilisée pour la garde
- Cinq (05) salles pour la CPN-PTME, la CPON, la déclaration, le PEV-CPES, PF et dépistage du Cancer du Col
- Une (01) salle d'accouchement,
- Une (01) salle de suites de couche de 6 lits
- Une (01) salle de garde de la maternité
- Une (01) salle d'observation de 9 lits pour les patients
- Une (01) salle de soins (injection et pansement),
- Un (01) laboratoire,
- Un (01) dépôt de vente de jour,
- Un (01) dépôt de vente pour la garde,
- Un (01) hangar pour le PEV,
- Un (01) magasin au niveau de la maternité,
- Une (01) salle pour CVD
- Deux (02) blocs de toilettes pour le personnel,
- Un (01) bloc de deux latrines pour les patients,
- Une (01) latrine pour les patients.
- A l'étage nous avons :
- Une salle de réunion

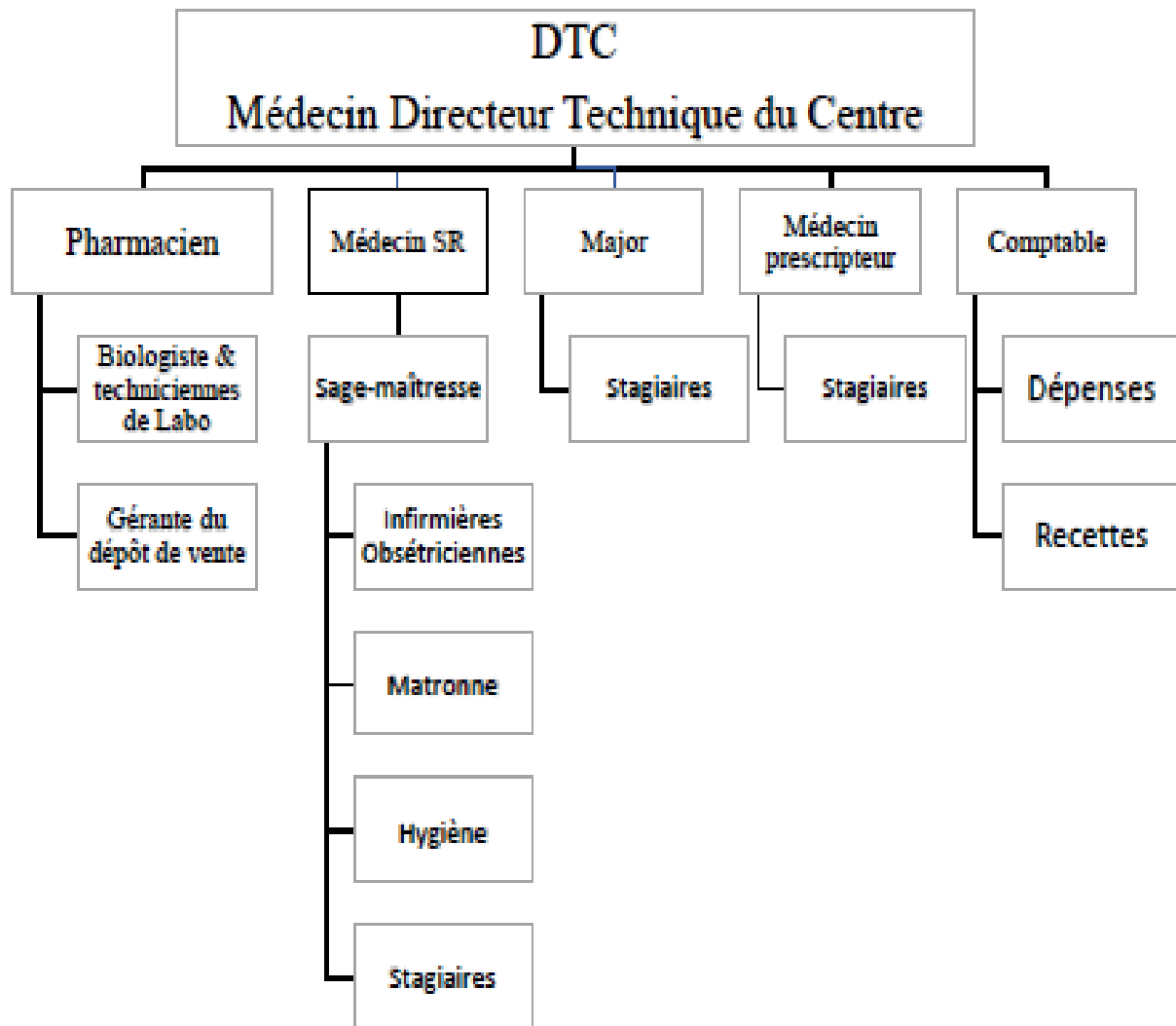


- Une salle d'échographie
- Une toilette
- Une pharmacie pour les ARV
- Un bureau pour le président
- Deux bureaux pour les comptables dont un est partagé avec le comité de gestion

**Organisation du CSCOM de Mékin-Sikoro :**

Le personnel du CSCOM est composé du personnel d'appui technique (dont trois Médecins, une Infirmière d'Etat, un Biologiste, sept Sages femmes, deux Laborantines, une Matrone, Deux infirmières obstétriciennes une Gérante du dépôt de vente, deux Comptables, un Gardien, un pharmacien pour ARV), Il est organisé comme suit :

- Le Médecin Directeur est le responsable du centre et assure les consultations, le traitement des maladies courantes et la gestion des supports.
- Le médecin chargée de la santé de la reproduction assure la consultation et supervise les activités de la maternité, Le troisième médecin assure la consultation curative.
- Les sept Sages femmes assurent les accouchements, les Consultations Périnatales, le Planning familial, les consultations post natale et la vaccination.
- L'Infirmière assiste le Médecin et assure les soins médicaux.
- Le Biologiste et les techniciennes Laboratoire effectuent les analyses de laboratoire.
- La Gérante du dépôt de vente s'occupe de la vente des médicaments.
- Les infirmières obstétriciennes assurent les soins obstétricaux et les accouchements.
- La Matrone assiste les Sages femmes et assurent aussi la vaccination et la garde ;
- Le Gardien assure la sécurité des biens.
- Les femmes de ménage assurent l'hygiène, la propreté du local, et l'entretien de la cour du CSCOM.
- Les stagiaires.



### Activités du CSCOM :

Les activités du CSCOM sont les suivantes :

#### a. Curatives :

- les consultations (curative, prénatale, post natale, ...) ;
- l'accouchement ;
- les soins (injection, perfusion, pansement, suture...) ;
- la lutte contre le HIV / SIDA, le paludisme et autres maladies.
- La prise en charge globale des PV HIV adultes et enfants

#### b. Préventives :

- la vaccination des enfants dans le Programme Élargi de Vaccination avant l'âge d'un (1) an ;
- la vaccination des femmes enceintes et celles en âge de procréer par l'anatoxine Tétanique ;
- les consultations Périnatales ;
- les consultations Postnatales ;
- les accouchements ;

- la surveillance préventive des enfants de zéro (0) à vingt-trois (23) mois ;
- le suivi régulier des malades chroniques et des sujets à risque ;
- la Planification familiale.
- la vaccination contre la COVID-19

c. Promotionnelles

Concernent :

- l'Information, l'Éducation et la Communication en Santé (IECS) ;
- la promotion des activités d'hygiène et d'assainissement ;
- la promotion des activités de développement communautaire.

d. Activités d'examens para cliniques :

- Sang : goutte épaisse (GE), TDR, séro- diagnostique phelix de Widal, glycémie, Urée, Créatininémie, Antigène HBs, sérologie BW, TE, Hb, Groupage/Rhésus ; sérologie -toxoplasmose ; selles POK ; sérologie HIV et typage ;
- Urine : Test HCG, ECBU ; albuminurie, glucosurie ;
- Crachat : BAAR sont analysés présentement au CSCOM ;

Le test de diagnostic rapide du COVID-19

Échographie.

**Mécanisme de gestion :**

Le CSCOM représente l'unité technique opérationnelle de l'ASCOMSI. L'ASACO est gérée par deux organes démocratiquement mise en place par l'Assemblée Générale qui sont : Le Conseil d'Administration et le Comité de Gestion. Comme tous les autres CSCOM, son fonctionnement est basé sur les ressources humaines, matérielles et financières.

□ **Le Conseil d'Administration** : Le Conseil d'Administration est l'organe de gestion du CSCOM. Ses membres sont élus par l'Assemblée Générale parmi les adhérents. Il se réunit tous les trois mois en session ordinaire et peut se réunir en session extraordinaire selon le besoin. Il exerce les pouvoirs nécessaires à l'exécution de la politique qui est définie par l'Assemblée Générale.

A ce titre il est chargé de :

- Convoquer les réunions ordinaires et extraordinaires de l'Assemblée Générale qui sont dirigées par son Président :
- Proposer le programme d'activités et le budget annuel du CSCOM à l'Assemblée Générale

- Communiquer les décisions de l'Assemblée Générale au comité de gestion et veille à leur exécution. Le conseil de gestion est composé de deux représentants de chaque localité et quartier de l'aire de santé.

☐ **Le Comité de Gestion** : Le comité de gestion est l'organe d'exécution quotidienne du programme annuel du Centre de Santé Communautaire. Ses membres sont élus par l'Assemblée Générale au même titre que le conseil de gestion. Il se réunit en session ordinaire une fois par mois et peut également se réunir en session extraordinaire en cas de besoins.

A ce titre il a pour mandat de :

- Tenir les documents comptables du CSCOM ;
- Ordonner, effectuer ou déléguer et justifier ;
- Approuver, exécuter, et réceptionner les commandes de médicaments et fournitures établies par le dépositaire et avalisées par le Chef de poste ;
- Veiller à l'entretien et à la réparation des bâtiments et équipements ;
- Préparer et remettre au conseil de gestion le rapport d'activités, le programme et le budget annuel du centre. Le comité de gestion est composé de six (6) membres dont le Chef de poste.

**Les Ressources du CSCOM** : Les ressources du CSCOM sont constituées de recettes générées par :

- Les consultations curatives, pré et postnatales ;
- Les accouchements ;
- Les vaccinations ;
- Les Soins ;
- La vente de médicaments ;
- La vente des cartes de membres.

### **5.3 Population d'étude**

Elle a concerné les femmes enceintes ayant fréquenté le CSCOM de Mékin-Sikoro pendant la période de l'étude

### **5.4 Echantillonnage :**

Il a été raisonné avec l'inclusion exhaustive de toutes les femmes enceintes suivies au CSCOM de Mekin-Sikoro, qui ont pu bénéficier des paramètres étudiés.

#### 5.4.1 Critères d'inclusion

- ✓ Toute femme enceinte vue en consultation prénatale au CSCOM de Mekin Sikoro ayant consenti à l'étude

#### 5.4.2. Critères de non-inclusion

- ✓ Toute femme enceinte réalisant une consultation autre que prénatale
- ✓ Les personnes ne remplissant pas nos critères d'inclusion.

#### 5.5 Les variables étudiées

##### ✓ Variables quantitatives:

- Profil socio-démographique : l'âge
- Profil clinique : Antécédents médicaux (nombre de gestes, nombre de fausses-couches), cas de vaccination
- Profil biologique : Transaminases, LDH, GGT, Bilirubine

##### ✓ Variables qualitatives

- Profil socio-démographique : Résidence, profession, le statut matrimonial
- Profil biologique: AgHBs, HCV, HIV, Ac anti HBc, Ac anti HBs, Ac anti HBe, Ag HBe

##### ✓ Définition des variables biologiques

###### - Transaminases

Enzyme hépatocellulaire libérée lors de cytolysse hépatique. Présent également en quantité significative dans d'autres tissus, notamment les muscles cardiaque et squelettique.

Lors d'hépatopathie, l'augmentation d'ASAT /GOT est habituellement parallèle à celle de l'ALAT/GPT.

L'importance de l'augmentation d'ALAT/GPT dans les pathologies aiguës est plus ou moins proportionnelle au nombre d'hépatocytes atteints, elle ne donne aucune information concernant l'aspect focal ou diffus de la lésion, sa sévérité, sa réversibilité et donc le pronostic.

###### - Bilirubine

La bilirubine est un pigment jaune produit par la dégradation enzymatique de l'hémoglobine. Les érythrocytes sénescents sont phagocytés par les macrophages et l'hémoglobine est dégradée en globine et hème. Le fer de l'hème est recyclé pour l'érythropoïèse. La bilirubine n'est pas hydrosoluble. Elle est libérée par les macrophages et transportée dans le plasma depuis son lieu de synthèse jusqu'au foie liée à l'albumine. Elle se dissocie de l'albumine et

rentre dans les hépatocytes au niveau de la membrane plasmique sinusoidale grâce à un transporteur membranaire. Une fois entrée dans les hépatocytes, la bilirubine se lie à la ligandine, une protéine cytosolique majeure qui a, à la fois, des fonctions de transport et de détoxification.

- **Ac anti HBs**

La présence d'anticorps anti-HBs signe :

- l'arrêt de réplication virale, soit la guérison ou plutôt la «résolution» de l'infection, 2 semaines à 4 mois après la disparition de l'Ag HBs
- ou bien une protection post-vaccinale (seul marqueur VHB présent dans ce cas).

Toutes les techniques d'immunodosage sont actuellement quantitatives et le seuil protecteur est fixé à 10 UI/L (seuil OMS). En résumé, la recherche des Ac anti-HBs n'est indiquée que pour contrôler une immunisation vaccinale ou préciser le statut sérologique d'un sujet Ag HBs négatif/Ac anti-HBc totaux positifs.

- **Ac anti HBe**

L'apparition de l'anti-HBe survient normalement 6 à 8 semaines après l'apparition de l'Ag HBs dans le cas d'une hépatite aiguë résolutive et marque la fin de la réplication active du virus : il s'agit du premier verrou immunologique de réplication virale et il pronostique donc une évolution favorable. *A contrario*, son absence à 3 mois avec persistance de l'Ag HBe fait craindre une évolution chronique qui sera confirmée au 6e mois.

La recherche des Ac anti-HBe permet d'observer la séroconversion anti-HBe (confirmant la disparition de l'Ag HBe), l'un des objectifs du traitement antiviral

- **Ac anti HBc totaux**

Les IgM anti-HBc sont des anticorps d'apparition très précoce (environ 2 semaines après l'Ag HBs). Ils persistent à titre élevé pendant toute la phase aiguë puis se négativent ; leur détectabilité peut durer plusieurs mois (jusqu'à 6 mois environ), elles sont donc souvent encore présentes alors que l'Ag HBs a disparu, dans le cas de l'hépatite résolutive. Lors de la découverte fortuite d'un Ag HBs, la recherche des IgM permet de distinguer une infection ancienne d'une infection aiguë ; toutefois, la sensibilité importante des réactifs permet aussi de les redétecter en cas de réactivation du VHB.

On ne recherche pas les IgG anti-HBc à proprement parler, mais les anticorps totaux, IgG + IgM. Les anticorps anti-HBc totaux apparaissent donc très rapidement après le contact viral, sont non

protecteurs et persistent de très nombreuses années après guérison, voire «à vie» quand l'infection a été prolongée ou a entraîné une infection symptomatique, ce qui en fait un excellent marqueur épidémiologique du contact avec le VHB

- **HCV**

Le dosage des anticorps anti-hépatite C (anticorps anti-VHC) permet de prouver une infection par le virus de l'hépatite C. Le dépistage de l'hépatite C est réalisé grâce à une prise de sang au pli du coude. Le dépistage est possible à partir du premier mois après un épisode aigu

- **HIV**

La sérologie du VIH permet de rechercher dans le sang la présence d'anticorps anti-HIV-1 et anti-HIV-2, signe de l'infection. Ces anticorps sont présents dans le sérum en cas de primo-infection à partir du 22<sup>e</sup> jour après la contamination et sont mis en évidence par des tests ELISA mixtes

## **5.6. Méthodes d'étude :**

### **5.6.1 Prélèvements**

#### **5.6.1.1 Matériels :**

Pour le prélèvement on a besoin des matériels suivants :

Une solution hydro-alcoolique pour les mains, un plateau, des tubes secs des étiquettes au nom des patients, un garrot, des gants non stériles, un antiseptique alcoolique, des compresses non tissées, un conteneur pour objets piquants ou tranchants, des pansements adhésifs. [140].

#### **5.6.1.2 Prélèvement sanguin veineux**

Les étapes de prélèvements sont les suivants : identifier le (la) patient(e) ; rassembler les dispositifs (ou matériels) nécessaires pour le prélèvement sanguin ; étiqueter ou identifier les tubes ; mettre des gants ; mettre en place le garrot ; sélectionner le site de ponction ; désinfecter le site de ponction ; ponctionner la veine ; remplir le premier tube ; desserrer le garrot ; homogénéiser par retournement doux (3 fois) le tube une fois (une inversion complète) ; remplir les tubes supplémentaires en fonction de l'ordre recommandé ; retirer l'aiguille de la veine et enclencher le dispositif de sécurité ; jeter l'aiguille ; placer un pansement sur le site de ponction ; dire au patient d'appliquer une pression douce pendant 5-10 min et de ne pas plier le bras ; homogénéiser par retournement doux tous les tubes 4 fois ; enlever les gants ; conseiller au patient de se reposer pendant 5 min et s'assurer que le saignement s'est arrêté avant de quitter la salle de prélèvement [140].

## **5.7. Techniques au laboratoire**

### **5.7.1 Appareils et tests utilisés**

- Les paramètres biochimiques ASAT/ALAT, LDH, GGT, et Bilirubine ont été dosés sur l'automate de biochimie KENZA MAX 240
- La présence des marqueurs viraux directs et indirects AgHBs, AgHBe, Ac anti HBs, Ac anti HBe, Ac anti HBc totaux ont été testées par le kit HBV 5-paramètres CTK BIOTECH
- Les Ac anti HIV et Ac anti HCV ont été testés respectivement par les kits HIV combo ALERE et HCV First Response

### **5.7.2 Automate KENZA Max 240**

#### **5.7.2.1 Principe et description de l'appareil**

Les systèmes KENZA sont des analyseurs à accès aléatoire avec contrôle par microprocesseur utilisant un procédé turbidimétrique. Lorsqu'un réactif est ajouté à un échantillon, il en résulte une réaction chimique entraînant un changement optique du mélange. La mesure de l'évolution de la densité optique de ce mélange permet d'obtenir un résultat calculé. La concentration de l'analyte mesuré est proportionnelle au changement optique. La densité est mesurée en faisant passer un faisceau de lumière à une longueur d'onde prédéfinie à travers le mélange et mesurer la quantité d'absorbance. Cette valeur est ensuite utilisée dans le calcul du résultat [141]

Le photomètre utilisé dans les instruments KENZA 240 est composé d'une lampe à quartz à puissance stabilisée, qui fournit un spectre d'émission entre UV et IR.

Une roue à filtres, avec un ensemble de 9 filtres interférentiels, tourne en continu, fournissant une série de faisceaux lumineux monochromes qui, à travers un câble à fibre optique, sont puis transmis à un rotor où sont installées 50 cuvettes optiques en plastique.

Les faisceaux lumineux traversant le câble à fibre optique et soumis à l'influence de la réaction chimique à l'intérieur, sont ensuite détectés par une photodiode qui convertit le signal lumineux en un signal électrique analogique. Ce signal est ensuite amplifié pour être converti sous une forme numérique pour d'autres traitements.

Les filtres interférentiels standards suivants sont installés sur la roue à filtres : 340 nm ; 380 nm ; 405 nm ; 450 nm ; 505 nm ; 546 nm ; 570 nm ; 620 nm ; 700 nm.



Un balayage est effectué sur chaque cuvette de lecture, avec toutes les longueurs d'onde disponibles, permettant ainsi la lecture multichromatique. Les cuvettes de lecture sont maintenues à une température de 37°C grâce à une seule résistance qui chauffe le compartiment à cuvettes. Ceux-ci sont maintenus à une température de 37°C grâce à la circulation de l'air entre les parois du rotor.



Figure 21 : Automate KENZA 240 TX [141]

### **5.7.2.2 Mode opératoire**

Ce système effectue une analyse automatisée des échantillons de sérum, de plasma et d'urines. Il mesure l'échantillon composant et génère automatiquement des résultats. Les différentes étapes du processus préanalytique et analytique et postanalytique peuvent être résumés comme suit :

- 1) Lavez et remplissez le réservoir d'eau avec de l'eau distillée,
- 2) Lavez le réservoir à déchets.
- 3) Avant de démarrer la routine analytique, il est nécessaire d'effectuer quelques opérations préliminaires pour s'assurer des conditions de fonctionnement optimales de l'analyseur.

Depuis le menu principal, sélectionnez le sous-menu Service avec la souris. La modification des données de service peut altérer l'accès à l'instrument. L'accès à ce menu est protégé par un mot de passe et l'accès n'est autorisé qu'au personnel préalablement formé et qualifié.

Certaines fonctions supplémentaires sont disponibles dans la partie inférieure du menu :

(Washing Prime) Amorçage du lavage circuit hydraulique.

(Sélectionner la langue) Permet à l'opérateur pour changer la langue utilisée. Faire le changement de langue effectif (**le**). Pour cette option l'opérateur doit redémarrer le logiciel.

(Définir les étapes) Donne accès à un menu où il est possible d'effectuer des contrôles et réglementations des mouvements robotiques.

(Prime) Active la fonction qui remplit le circuit hydraulique de prélèvement.

(Réinitialiser les moteurs) Réinitialise les moteurs de tous les assemblages mécaniques à leur domicile position.

4) Sélectionnez la touche « Prime » pour remplir le circuit hydraulique de prélèvement avec de l'eau distillée afin d'expulser les bulles d'air. Le système demandera à l'utilisateur de définir le nombre de cycles de lavage (de 1 à 9) à effectuer, sélectionnez 9 et répétez la routine deux ou trois fois.

5) Sélectionner la touche « Amorçage lavage » pour amorcer le circuit hydraulique de lavage. Le système demandera que l'utilisateur définisse le nombre de cycles de lavage (de 1 à 9) à effectuer, sélectionne 9 et répète la routine deux ou trois fois.

6) Sélectionnez la touche « Quitter » pour revenir au menu principal. Cliquez sur la touche « Lavage » pour continuer

7) Sélectionnez la touche « H2O » pour laver les cuvettes avec eau distillée. Ce processus durera quelques minutes.

8) Appuyez sur « Quitter » pour revenir au menu principal. Appuyez sur la touche « CK Cuvettes » puis sur la touche « Entrée ».

Les cuvettes seront d'abord remplies d'environ 700 µl d'eau distillée, après quoi chacune sera soumise à une légère lecture du faisceau, représentant le zéro ou le point de départ de la mesure analytique.

Une fois terminé, le tableau suivant sera affiché avec des lectures effectuées sur 50 cuvettes de différentes longueurs d'onde.

9. Ensuite l'utilisateur place les coupelles ou les tubes primaires contenant les échantillons sur le plateau.

10. Le robot distribue le réactif 1 et l'échantillon dans l'une des cinquièmes cuvettes placées sur un carrousel rotatif

11. Après un temps prédéfini, le bras ajoute les réactifs 2 et 3 s'ils sont fournis à la cuvette et au mélange.

12 Une fois le temps d'incubation écoulé, la cuvette est positionnée devant le photomètre. De cette manière, la lumière blanche correctement filtrée qui traverse la cuvette peut être mesurée.

13. Entre le réactif et l'échantillon se produit une réaction chimique dont l'ampleur est proportionnelle à la concentration de l'analyte dans l'échantillon. Cette réaction génère un changement de DO qui est mesuré par l'analyseur.

14. Une fois la phase de lecture terminée, la cuvette est vidée, lavée et séchée, prête à être réutilisée.

15. Pour éliminer des déchets des différents analytes et réactifs, toutes les parties de l'instrument en contact sont automatiquement lavées et prêtes pour un nouveau processus

### **5.7.2.3 Calibration de l'instrument**

Après chargement des calibrateurs et des sérums de contrôle sur le plateau d'échantillons démarrer le processus d'étalonnage. Pour démarrer rapidement le processus, appuyez sur le bouton « Only Calibration ». Une fois que l'utilisateur confirme l'instrument est prêt à démarrer

### **5.7.2.4 Validation de la calibration**

En cliquant sur "Détails", vous accédez à l'écran ci-dessous, où vous pouvez observer les courbes de réaction du blanc de réactif, du calibrateur et du sérum de contrôle. Les relevés effectués toutes les 30 secondes, avec tous les filtres interférentiels, sont également visibles. L'étalonnage peut être considéré comme valide si, à réactif égal, le facteur calculé ne diffère pas trop du précédent et que les sérums de contrôle (2 niveaux) se situent dans la plage indiquée dans la notice du produit.

### **5.7.2.5 Calcul des résultats**

Il est basé sur les deux classes fondamentales de réactions chimiques en chimie clinique : les réactions colorimétriques qui reposent sur le développement d'une coloration dont l'intensité, mesurable photométriquement, est directement proportionnelle à la concentration de l'analyte en question et les réactions cinétiques [141]

## **5.7.3 HBV 5- paramètres CTK Biotech (sérum ou plasma)**

### **5.7.3.1 Principe du test**

C'est un test immune-chromatographique à flux latéral composé de 5 bandelettes de test assemblées dans une cassette. Chaque bandelette incorporée est composée d'un tampon d'échantillon, d'un tampon conjugué d'or colloïdal, d'une bande de membrane de nitrocellulose (membrane NC) pré-enduite d'une bande de contrôle (bande C) et d'une bande de test (bande T) et d'un tampon absorbant.

Lorsqu'un volume adéquat d'échantillon test est déposé dans le puits d'échantillon de la bandelette, l'échantillon test migre par capillarité à travers la bandelette. L'Antigène ou l'anticorps, s'il est présent dans l'échantillon, se liera aux conjugués or anti-Ag ou anti Ac.

L'immunocomplexe est ensuite capturé sur la membrane par l'anticorps anti-HBsAg ou l'anticorps anti- incorporé, formant une bande T de couleur bordeaux, indiquant un résultat positif au test HBsAg. L'absence de la bande T suggère un résultat négatif [142]



Figure 22: HBV combo test rapid card [142]

### 5.7.3.2 Mode opératoire

Étape 1 : Amener l'échantillon et les composants du test à température ambiante s'ils sont réfrigérés ou congelés. Bien mélanger l'échantillon avant le test une fois décongelé.

Étape 2 : Lorsque l'échantillon est prêt à être tester, ouvrez la pochette au niveau de l'encoche et retirez la cassette. Placez le dispositif de test sur une surface propre et plane.

Étape 3 : Assurez-vous d'étiqueter le numéro d'identification de l'échantillon.

Étape 4 : Remplissez le compte-gouttes de la pipette avec l'échantillon. En tenant le compte-gouttes verticalement, distribuez 2 à 3 gouttes (environ 60 à 90  $\mu$ L) d'échantillon dans chacun des puits d'échantillon en vous assurant qu'il n'y a pas de bulles d'air.

**Remarque :** ajoutez 1 goutte de tampon salin ou phosphate-saline (tampons courants utilisés en clinique, non fournis dans le kit) dans le puits d'échantillon si la migration du flux n'est pas observée dans les 30 secondes dans la fenêtre de résultats, ce qui pourrait se produire avec un spécimen très visqueux

Étape 5 : Configurez la minuterie.

Étape 6 : Les résultats peuvent être lus en 15 minutes. Des résultats positifs peuvent être visibles en seulement 1 minute.

Ne lisez pas le résultat après 15 minutes.

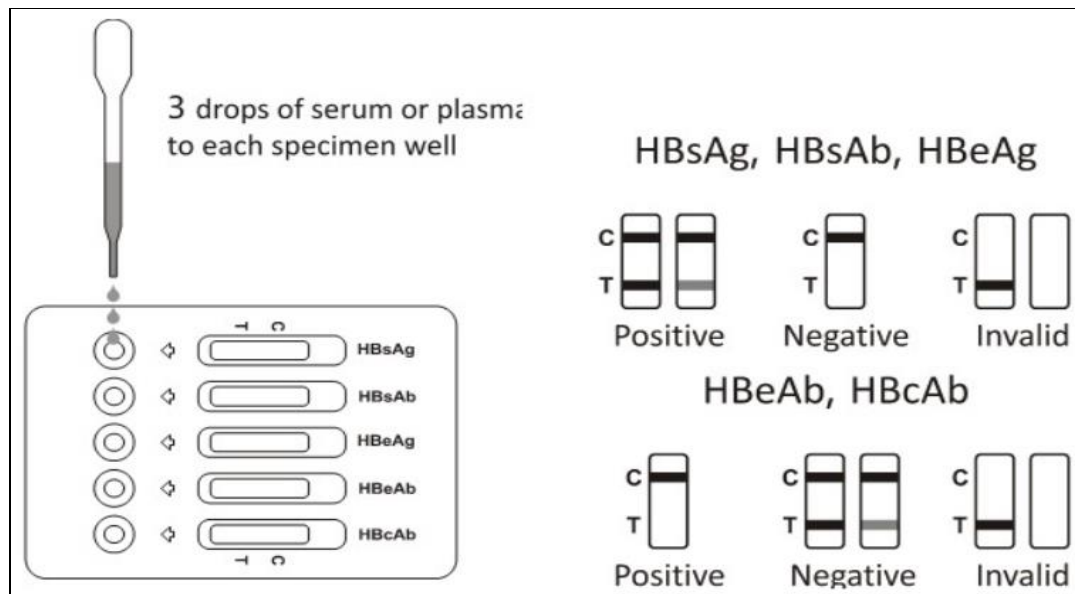


Figure 23: Mode opératoire tests HBV combo rapid [142]

### 5.7.3.3 Contrôle de qualité

En utilisant individuellement les cassettes de test rapide HBV à 5 paramètres comme décrit dans la procédure de test ci-dessus, effectuez 1 contrôle positif et 1 contrôle négatif (fournis sur demande) pour surveiller les performances du test.

### 5.7.4. Abbott Determine Early Detect

#### 5.7.4.1 Description et principe du test

Determine HIV Early Detect est un test immunochromatographique pour la détection qualitative de l'antigène p24 du VIH-1 libre et des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. L'échantillon est déposé sur la zone de dépôt de l'échantillon. Il se mélange à des anticorps anti-p24 biotinylés et à des conjugués au colloïde de sélénium recouverts d'antigènes recombinants du VIH-1, du VIH-2 et du VIH-1 groupe O, d'un peptide de synthèse du VIH-2 et d'un anticorps monoclonal de souris anti-p24. Ce mélange continue à migrer sur la phase solide jusqu'à la fenêtre Anticorps (Ab) où sont immobilisés les antigènes recombinants du VIH-1/VIH-1 groupe O et les peptides de synthèse du VIH-1/VIH-2, et jusqu'à la fenêtre Anti-gène (Ag) où est immobilisée l'avidine. Si des anticorps anti-VIH-1 et/ou anti-VIH-2 sont présents dans l'échantillon, ils se lient aux conjugués au colloïde de sélénium recouverts d'antigènes recombinants du VIH-1, du VIH-2 et du VIH-1 groupe O et d'un peptide de synthèse du VIH-2, ainsi qu'aux anti-gènes recombinants immobilisés du VIH-1/VIH-1 groupe O et aux peptides de synthèse du VIH-1/VIH-2, formant une ligne rouge au niveau de la fenêtre Ab. Si les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 sont absents, les conjugués au

colloïde de sélénium traversent la fenêtre Ab sans former de ligne rouge au niveau de celle-ci. Si un antigène de p24 VIH-1 libre est présent dans l'échantillon, l'antigène se lie aux anticorps anti-p24 biotinylés et au conjugué au colloïde de sélénium recouvert d'anticorps anti-p24 monoclonaux de souris. Ce complexe se lie à l'avidine immobilisée, formant une ligne rouge au niveau de la zone de la fenêtre Ag. Si l'antigène p24 du VIH-1 est absent, les anticorps anti-p24 biotinylés et le conjugué au colloïde de sélénium traversent la fenêtre Ag sans qu'aucune ligne rouge ne se forme au niveau de celle-ci. Une ligne de contrôle de bonne procédure est incluse dans le dispositif au niveau de la zone de contrôle afin d'assurer la validité du test [143].



Figure 24: Determine HIV Early Detect [143]

#### 5.7.4.2 Mode opératoire

1. Retirer le film de protection en aluminium de chaque test.
2. Pour les échantillons de plasma ou de sérum :
  - a. Distribuer 50  $\mu$ L d'échantillon (à l'aide d'une pipette de précision) sur la zone de dépôt de l'échantillon (indiquée par le symbole d'une flèche).
  - b. Attendre au moins 20 minutes après le dépôt de l'échantillon (jusqu'à 40 minutes maximum) et lire le résultat.
3. Pour les échantillons de sang total (prélevés par ponction veineuse) :
  - a. Distribuer 50  $\mu$ L d'échantillon (à l'aide d'une pipette de précision) sur la zone de dépôt de l'échantillon (indiquée par le symbole d'une flèche).
  - b. Attendre une minute que l'échantillon soit absorbé, puis distribuer une goutte de tampon

de migration sur la zone de dépôt de l'échantillon, en tenant le flacon à la verticale.

c. Attendre au moins 20 minutes après le dépôt de l'échantillon (jusqu'à 40 minutes maximum) et lire le résultat.

4. Pour les échantillons de sang total prélevés au bout du doigt en utilisant un tube capillaire avec EDTA :

a. Placer le tube capillaire contenant l'échantillon de sang au centre de la zone de dépôt de l'échantillon (indiquée par le symbole d'une flèche) dans une position verticale.

b. Patienter jusqu'à ce que tout le sang soit transféré du tube capillaire sur la zone de dépôt de l'échantillon. Puis déposer immédiatement une goutte de tampon de migration sur la zone de dépôt, en tenant le flacon à la verticale. Attention : ne pas soulever le tube capillaire de la zone de dépôt de l'échantillon tant que tout le sang n'a pas été transféré : une bulle pourrait se former, empêcher le transfert total et rendre le test non valide. Le transfert complet de l'échantillon peut prendre plus d'une minute.

c. Attendre au moins 20 minutes après le dépôt de l'échantillon (jusqu'à 40 minutes maximum) et lire le résultat.

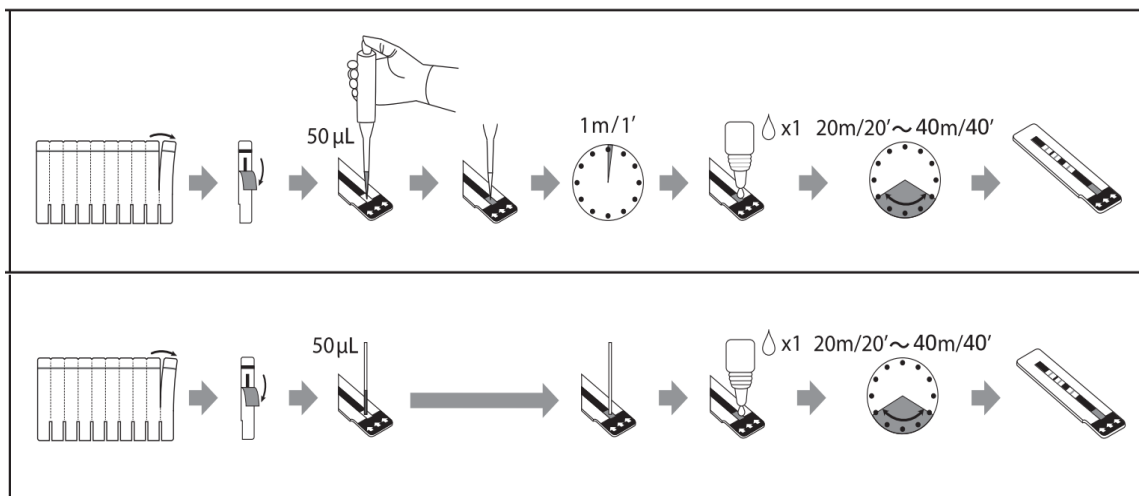


Figure 25 : Etapes de la réalisation du test Determine HIV Early Detect [144]

#### 5.7.4.3 Contrôle qualité

Un contrôle interne de bon fonctionnement de la procédure marqué « C » est inclus dans ce système afin d'assurer la validité du test. Si aucune ligne de contrôle n'apparaît à la fin du temps requis pour le test, le résultat du test n'est pas valide. Recommencer le test en utilisant une nouvelle bandelette.

#### 5.7.4.4 Interprétation des résultats

**Résultat réactif pour les anticorps** (deux lignes - ligne de contrôle et ligne AB) Des lignes rouges apparaissent dans la fenêtre de contrôle (marquée « C ») et dans la fenêtre

Ab (marquée « AB ») de la bandelette. Interpréter comme réactive toute ligne rouge apparaissant dans la fenêtre Ab, aussi faible soit-elle [144]

**Résultat réactif pour l'antigène (p24)** (deux lignes - ligne de contrôle et ligne AG) Des lignes rouges apparaissent dans la fenêtre de contrôle (marquée « C ») et dans la fenêtre Ag (marquée « AG ») de la bandelette. Interpréter comme réactive toute ligne rouge apparaissant dans la fenêtre Ag, aussi faible soit-elle. La seule présence d'une réponse à l'antigène suggère que l'infection est à un stade précoce. Il est conseillé de procéder à des tests de suivi afin de détecter les anticorps ultérieurement.

**Résultat réactif aux anticorps et à l'antigène (p24)** (Trois lignes - ligne de contrôle, ligne AB et ligne AG) Des lignes rouges apparaissent dans la fenêtre de contrôle (marquée « C »), dans la fenêtre Ab (marquée « AB ») et dans la fenêtre Ag (marquée « AG ») de la bandelette. Toute ligne rouge apparaissant dans les fenêtres Ab et Ag doit être interprétée comme réactive.

**Résultat non réactif** (une ligne - ligne de contrôle) Une ligne rouge apparaît dans la fenêtre de contrôle de la bandelette (marquée « C »), et aucune ligne rouge n'apparaît dans les fenêtres Ab et Ag de la bandelette (marquée « AG » et « AB »).

**Test non valide** (pas de ligne de contrôle) Si aucune ligne rouge n'apparaît dans la fenêtre de contrôle de la bandelette, et même si une ligne rouge apparaît dans la fenêtre Ab ou Ag de la bandelette, le résultat n'est pas valide. Recommencer le test en utilisant une nouvelle bandelette.

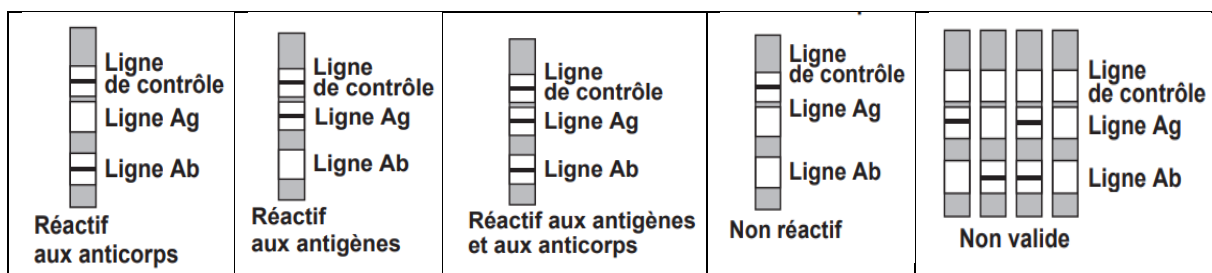


Figure 26: Interpretation des profils de Determine Early Detect [144]

### 5.7.5. HCV First Response

#### 5.7.5.1 Principe du test

Le test First Response® HCV Card est basé sur le principe d'un dispositif immunochromatographique à flux latéral au format cassette. Les nanoparticules d'or de la ligne de contrôle sont conjuguées à des anticorps IgY de poulet. Les nanoparticules d'or de la ligne de test sont conjuguées à l'antigène recombinant du VHC. Les antigènes du VHC sont immobilisés dans la zone de test (T) et les protéines de la lignée de contrôle sont immobilisées



dans la zone de contrôle (C). Lorsque l'échantillon et le tampon d'analyse sont ajoutés, ils migrent par diffusion capillaire en réhydratant le conjugué d'or. Si les échantillons contiennent des anticorps anti-VHC, ils se lieront à l'antigène recombinant du VHC conjugué à l'or. Ces complexes continueront à migrer latéralement sur la bandelette jusqu'à la zone test (T) où les complexes sont capturés par les antigènes du VHC et forment une ligne visible de couleur rouge. Le conjugué d'or non lié continuera à se déplacer et à se lier à la protéine de la ligne de contrôle au niveau de la zone de contrôle (C), formant une ligne de couleur rouge visible. S'il n'y a pas d'anticorps anti-VHC dans l'échantillon, seule une ligne rouge apparaît dans la zone de contrôle (C), ce qui indique la validité du test [145].

#### **5.7.5.2 Mode opératoire**

1. Assurez-vous que le dispositif de test et les autres composants sont à température ambiante (20 °C à 30 °C) avant de commencer la procédure.
2. Sortez le dispositif de test et le dispositif de transfert d'échantillon du kit. Ne pas utiliser le dispositif de test si le déshydratant est saturé.
3. Étiquetez le dispositif de test avec le numéro d'identification du patient. Placez le dispositif de test sur une surface plane, propre et sèche
4. Ajoutez une goutte (35 µl) de sang total/sérum/plasma capillaire ou veineux dans le puits d'échantillon à l'aide du dispositif de transfert d'échantillon.  
Attention : Jetez le dispositif de transfert d'échantillons usagé comme un déchet biologiquement dangereux immédiatement après utilisation.
5. Tenez le flacon de tampon de test verticalement et ajoutez une goutte de tampon de test dans le puits de l'échantillon. Ne touchez pas la buse du flacon tampon pour tester le dispositif car cela pourrait contaminer la solution tampon. Démarrez immédiatement la minuterie après l'ajout du tampon.
6. Observez le développement de lignes de couleur rouge dans la fenêtre de résultats.
7. Interprétez les résultats du test 15 minutes après avoir ajouté le tampon de test au puits d'échantillon.
8. Ne pas interpréter après 20 minutes.

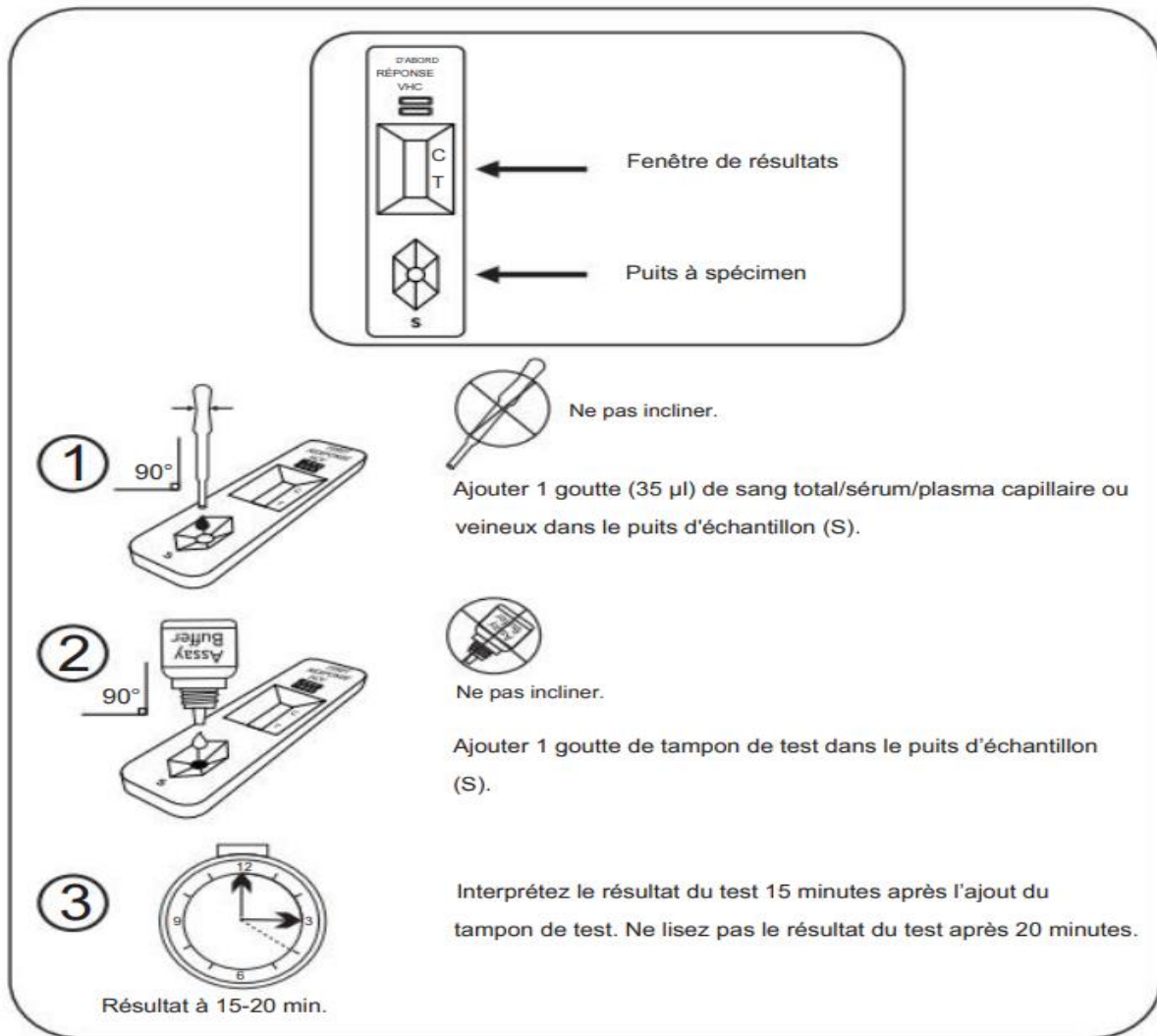


Figure 27 : Procédure du test First response HCV card [145]

### 5.7.5.3 Contrôle de qualité

La visualisation de la ligne de contrôle de couleur rouge dans le test First Response® HCV Card indique que les ingrédients actifs liés au contrôle procédural sont fonctionnels et que la migration est réussie. La ligne de contrôle de couleur rouge dans le test First Response® HCV Card n'est pas destinée à la surveillance de l'ajout d'échantillons.

### 5.7.5.4 Résultats et interprétations

#### Résultats négatifs

Si une seule ligne rouge apparaît, au niveau de la ligne de contrôle « C », comme sur la figure, l'échantillon n'est pas réactif aux anticorps anti-VHC.

### Résultats positifs

Si deux lignes de couleur rouge apparaissent, une sur la ligne de contrôle « C » et l'autre sur la ligne de test « T » comme sur la figure, l'échantillon est réactif aux anticorps anti-VHC.

Interpréter une ligne faible comme une ligne réactive

### Résultats invalides

L'absence de ligne de contrôle de couleur rouge « C » dans la fenêtre de résultats (indépendamment de la présence de lignes de test de couleur rouge) indique un résultat invalide. Les instructions peuvent ne pas avoir été suivies correctement ou le test peut s'être détérioré.

Les résultats de test invalides doivent être retestés

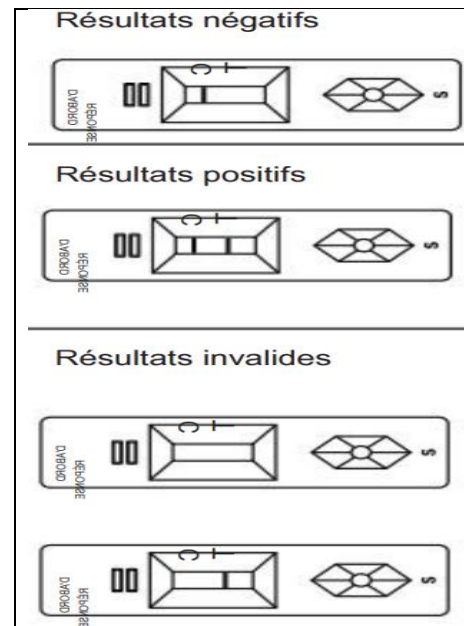


Figure 28: Profils des résultats de First Response card HCV [145]

### 5.8 Collecte des données :

Les informations ont été recoltées à travers une fiche d'enquête administrée à toutes les participantes qui ont accepté de faire parti de l'étude. Les données biologiques ont été obtenus par l'analyse au laboratoire de biologie de l'Hôpital Point G des échantillons prélevés chez les sujets de notre cohorte

### 5.9 Saisie et analyses des données :

Les données ont été saisies sur le logiciel Word 2016 et Microsoft Exel 2016 et SPSS. Le Test T de student nous a permis de comparer les moyennes de paramètres biochimiques des deux groupes (AgHbs négatif et AgHBs positif) de notre cohorte. Les valeurs de  $p < 0,005$  ont été considérées comme significatives

### 5.10 Considérations éthiques

Le respect de la déontologie médicale fait partie intégrante de la présente étude qui s'est évertuée au respect des aspects suivants :

- ❖ Respect de la personne humaine
- ❖ Consentement oral
- ❖ Garantie la confidentialité et l'anonymat, (seule l'équipe de recherche avait l'accès à la banque des données)

## 6. RÉSULTATS

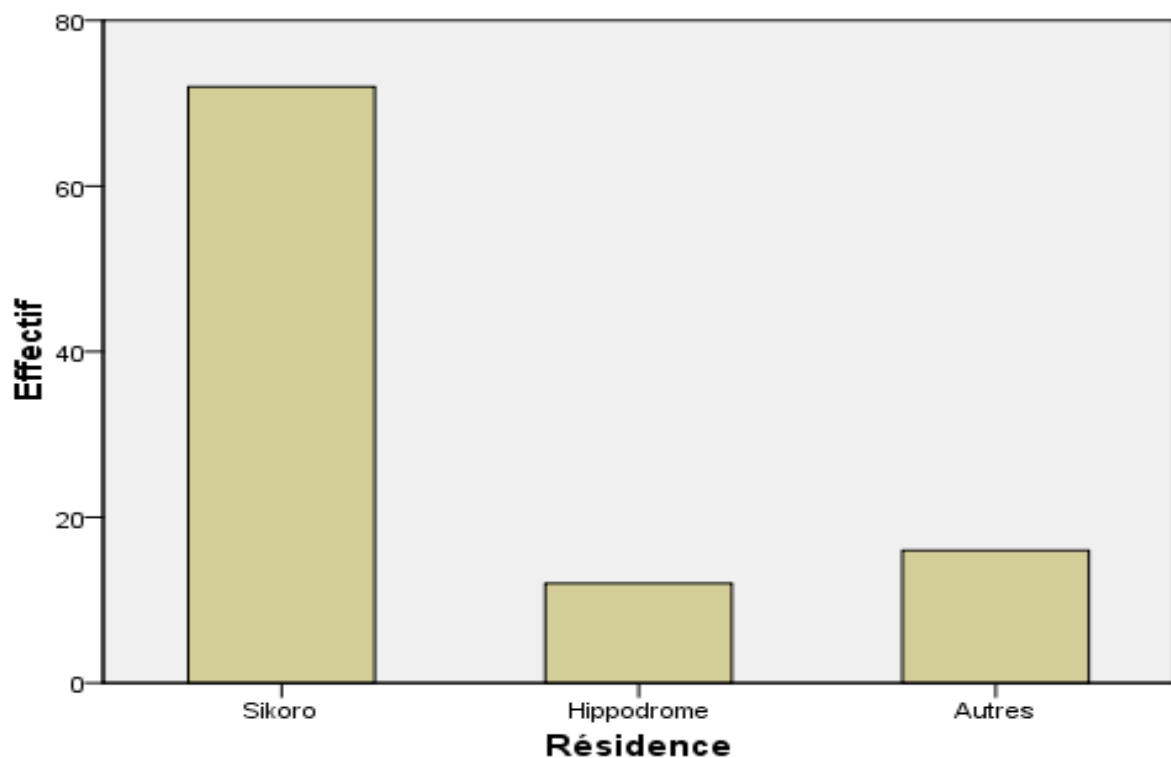
Cette étude transversale concernant 100 femmes enceintes au Centre de santé communautaire de Mékin-sikoro avait montré une prévalence de l'AgHbs à 13%.

### 1. Caractéristiques sociodémographiques

**Tableau I : Répartition des patients selon la tranche d'âge**

Tranche d'âge	Effectif	Fréquence
15-20	25	25,0
<b>21-26</b>	<b>33</b>	<b>33,0</b>
27-32	26	26,0
33-38	12	12,0
≥ 39	4	4,0
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La tranche d'âge 21 à 26 ans était majoritaire avec 33,0%, L'âge moyen des patientes était de 25,8±6,3 ans avec des extrêmes de 15 et 42 ans



**Figure 29: Répartition des patientes selon la résidence**

Autres: Korofina=1, Missira=1 ; Banconi=4 Titibougou=2 Djalakorodji= 2 Gomi=6

La majorité des patientes résidait à Sikoro dans 72% des cas

**Tableau II : Répartition des patients selon la profession**

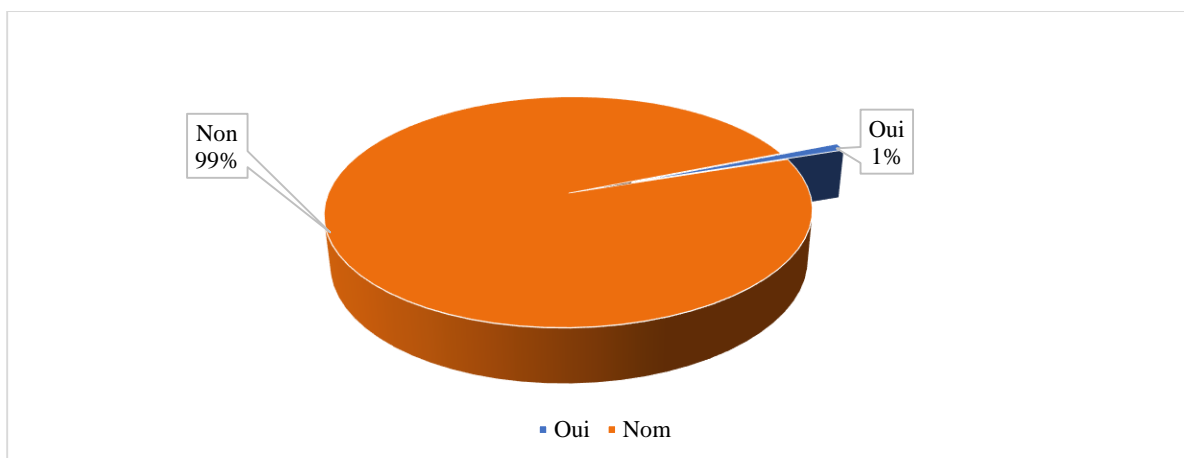
Nombre de gestes	Effectif	Fréquence
Femmes au Foyer	73	73,0
Commerçante	16	16,0
Elève	4	4,0
Enseignante	2	2,0
Coiffeuse	2	2,0
Caissière	1	1,0
Sécretaire	1	1,0
Couturière	1	1,0
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Les femmes au foyer étaient majoritaires (73%) suivies des commerçantes (16%)

**Tableau III : Répartition des patientes selon le nombre de gestes**

Nombre de gestes	Effectif	Fréquence
Moins de 4	51	51,0
[4 - 6]	40	40,0
[7 - 9]	8	8,0
10 et plus	1	1,0
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Dans notre cohorte la majorité 51,0 % avait moins de 4 gestes suivie 40,0 % qui avaient entre 4 à 6 gestes. Le nombre de geste moyen était de  $3,5 \pm 2,1$  avec des extrêmes de 1 et 10



**Figure 30 : Répartition des patientes selon le statut vaccinal au VHB**

La majorité des patientes 99,0% n'avait pas été vaccinée contre VHB

## 2. Resultats analytiques

**Tableau IV : Répartition des patientes selon le portage de l'AgHBs**

Ag HBs	Effectif	Fréquence
Positif	13	13,0
Négatif	87	87,0
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>

L'Antigène HBs était positif chez 13% des femmes enceintes

**Tableau V: Répartition des patients selon les tranches d'âge et la positivité de l'AgHBs**

Tranche d'âge	AgHBs+	
	Effectif	Fréquence
15-20	2	15,4
<b>21-26</b>	<b>6</b>	<b>46,1</b>
27-32	1	7,7
33-38	2	15,4
≥ 39	2	15,4
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

La tranche d'âge de 21-26 ans était à majorité AgHBs positif ( 46,1%). L'âge moyen était de 25,8±6,3 ans avec des extrêmes de 15 et 42 ans

**Tableau VI: Répartition des patientes selon la profession et la positivité de l'AgHBs**

Profession	AgHBs+	
	Effectif	Fréquence
<b>Femmes au Foyer</b>	<b>9</b>	<b>69,2</b>
Commerçante	1	7,7
Elève	1	7,7
Enseignante	1	7,7
Coiffeuse	1	7,7
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

Parmi les patientes AgHBs positif les femmes au foyer prédominaient avec 69,2% de cas

**Tableau VII: Répartition des patientes en fonction du portage de l'AgHBs et du nombre de gestes**

Nombre de gestes	AgHBs+	
	Effectif	Fréquence
Moins de 4	6	46,2
4-6	5	38,4
7-9	1	7,7
Plus de 10	1	7,7
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

L'AgHBs positif était plus rencontré chez les patientes ayant moins de 4 gestes et celles entre 4-6 gestes avec respectivement 46,2% et 38,4%. La moyenne était de  $3,5 \pm 2,1$  gestes.

**Tableau VIII: Répartition des patientes selon les coinfections VHB/VIH et VHB/VHC**

Coinfections (n=100)	Antigène HBs				Total	(%)	
	Positif	(%)	Négatif	(%)			
Ac anti VHC	Positif	0	(0,0)	2	(2,0)	<b>2</b>	<b>(2,0)</b>
	Négatif	11	(11,0)	87	(87,0)	<b>98</b>	<b>(98,0)</b>
Ac anti HIV	Positif	1	(1,0)	0	(0,0)	<b>1</b>	<b>(1,0)</b>
	Négatif	12	(12,0)	87	(87,0)	<b>99</b>	<b>(99,0)</b>

La prévalence de la coinfection avec le VIH était de 1%.

**Tableau IX : Répartition des patientes selon les marqueurs directs et indirects et l'Ag HBs**

Marqueurs sérologiques (n=95)	Antigène HBs				Total	(%)	
	Positif	(%)	Négatif	(%)			
Antigène HBe	Positif	0	(0,0)	0	(0,0)	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>
	Négatif	13	(13,6)	82	(86,3)	<b>95</b>	<b>(100,0)</b>
Ac anti Hbe	Positif	6	(6,3)	82	(86,3)	<b>88</b>	<b>(92,6)</b>
	Négatif	5	(5,3)	2	(2,1)	<b>7</b>	<b>(7,4)</b>
Ac anti HBs	Positif	0	(0,0)	2	(2,1)	<b>2</b>	<b>(2,1)</b>
	Négatif	11	(11,6)	82	(86,3)	<b>93</b>	<b>(97,8)</b>
Ac anti Hbc totaux	Positif	4	(4,2)	81	(85,3)	<b>85</b>	<b>(89,5)</b>
	Négatif	7	(7,4)	3	(3,2)	<b>10</b>	<b>(10,5)</b>

Parmi les femmes porteuses d'AgHBs la présence d'Ac anti Hbe et Ac anti Hbc était respectivement de 6,3% et de 4,2%. Dans le groupe AgHBs négatif la positivité des marqueurs était de 86,3% pour Ac anti HBe, 2,1 % pour les Ac anti HBs et de 85,3 % pour les

Ac anti HBc totaux.

**Tableau X : Répartition des patientes selon les marqueurs biochimiques et l'AgHBs**

Marqueurs biochimiques (n=97)		Antigène HBs				Total	(%)
		Positif	(%)	Négatif	(%)		
GOT	Normal	11	(11,3)	85	(87,6)	<b>96</b>	<b>(98,9)</b>
	> Normal	1	(1,0)	0	(0,0)	<b>1</b>	<b>(1,0)</b>
GPT	Normal	12	(12,4)	85	(87,6)	<b>97</b>	<b>(100)</b>
	> Normal	0	(0,0)	0	(0,0)	<b>0</b>	<b>(0)</b>
LDH	Normal	10	(10,3)	75	(77,3)	<b>85</b>	<b>(87,6)</b>
	> Normal	2	(2,1)	10	(10,3)	<b>12</b>	<b>(12,4)</b>
GGT	Normal	12	(12,4)	85	(87,6)	<b>97</b>	<b>(100)</b>
	> Normal	0	(0)	0	(0,0)	<b>0</b>	<b>(0)</b>
Bilirubine totale	Normal	12	(12,4)	84	(86,6)	<b>96</b>	<b>(0)</b>
	> Normal	0	(0,0)	1	(1,0)	<b>1</b>	<b>(1,0)</b>
Bilirubine Conjuguée	Normal	12	(12,4)	83	(85,6)	<b>95</b>	<b>(97,9)</b>
	> Normal	0	(0,0)	2	(2,1)	<b>2</b>	<b>(2,1)</b>

Les seules augmentations des paramètres biochimiques chez les porteuses AgHBs étaient les transaminases GOT (1%) et la LDH (2 %)

**Tableau XI : Répartition des patientes selon les moyennes des marqueurs biochimiques et l'AgHBs**

Marqueurs biochimiques (n=97)		Antigène HBs		P (T-test)
		Positif	Négatif	
GOT	Moyenne	21,1	17,1	0,0
	Ecart type	8,3	5,3	
GPT	Moyenne	8,6	7,1	0,2
	Ecart type	2,9	3,5	
LDH	Moyenne	379,3	379,8	1,0
	Ecart type	95,1	107,3	
GGT	Moyenne	16,2	16,2	1,0
	Ecart type	7,8	5,9	
Bilirubine totale	Moyenne	5,7	6,3	0,8
	Ecart type	3,0	3,0	
Bilirubine Conjuguée	Moyenne	1,0	0,9	1,0
	Ecart type	0,8	1,1	

Les valeurs absolues des transaminases (GOT/GPT) étaient supérieures chez les porteuses



d'AgHbs.

**Tableau XII: Répartition des patientes AgHbs positif en fonction des tranches d'âge**

Marqueurs sérologiques (n=11)		Tranches d'âge					Total (%)
		15-20	21-26	27-32	33-38	≥ 39	
Antigène HBe	Positif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<b>0 (0,0)</b>
	Négatif	1 (9,1)	5 (45,4)	1 (9,1)	2 (18,2)	2 (18,2)	<b>11 (100,0)</b>
Ac anti Hbe	Positif	1 (9,1)	4 (36,3)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	<b>6 (54,5)</b>
	Négatif	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (18,2)	<b>5 (45,5)</b>
Ac anti HBs	Positif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<b>(0,0)</b>
	Négatif	1 (9,1)	5 (45,0)	1 (9,1)	2 (18,2)	2 (18,2)	<b>11 (100)</b>
Ac anti Hbc	Positif	1 (9,1)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<b>4 (36,4)</b>
	Négatif	0 (0,0)	2 (18,2)	1 (9,1)	2 (18,2)	2 (18,2)	<b>7 (63,4)</b>

Les marqueurs Ac anti Hbe, Ac anti HBc étaient plus retrouvés dans la tranche d'âge de 21-26 ans avec respectivement 36,3% et 27,3%

**Tableau XIII: Répartition des patientes AgHbs positif en fonction de la profession et des marqueurs sérologiques**

Marqueurs sérologiques (n=11)		Profession				Total (%)	
		F. au foyer	Commerçante	Elève	Enseignante		Coiffeuse
Antigène HBe	Positif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<b>0 (0,0)</b>
	Négatif	8 (72,7)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (0,0)	1 (0,0)	<b>11 (100)</b>
Ac anti HBe	Positif	5 (45,6)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	<b>6 (54,5)</b>
	Négatif	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (9,1)	<b>5 (45,5)</b>
Ac anti HBs	Positif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<b>0 (0,0)</b>
	Négatif	8 (72,7)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	<b>11 (100)</b>
Ac anti HBcT	Positif	3 (27,3)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	<b>4 (36,4)</b>
	Négatif	5 (45,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (9,1)	<b>7 (63,6)</b>

Les marqueurs Ac anti Hbe (45,6%) et les Ac anti HBc totaux (27,3%) étaient plus retrouvés chez les femmes au foyer.

**Tableau XIV : Répartition des patientes AgHBs positif selon les marqueurs indirects du VHB et l'AgHBe**

Marqueurs indirects VHB (n=11)	Antigène HBe				Total	(%)	
	Positif	(%)	Négatif	(%)			
Ac anti HBs	Positif	0	(0,0)	0	(0,0)	0	<b>(0,0)</b>
	Négatif	0	(0,0)	11	(100,0)	11	<b>(100,0)</b>
Ac anti HBe	Positif	0	(0,0)	06	(54,5)	6	<b>(54,5)</b>
	Négatif	0	(0,0)	05	(45,5)	5	<b>(45,5)</b>
Ac anti HBc totaux	Positif	0	(0,0)	4	(36,3)	4	<b>(36,4)</b>
	Négatif	0	(0,0)	7	(63,6)	7	<b>(63,6)</b>
Transaminases GOT	Normal	0	(0,0)	10	(90,9)	10	<b>(90,9)</b>
	> Normal	0	(0,0)	1	(9,1)	1	<b>(9,1)</b>
Transaminases GPT	Normal	0	(0,0)	11	(100,0)	11	<b>(100,0)</b>
	> Normal	0	(0,0)	0	(0,0)	0	<b>(0,0)</b>

Les marqueurs indirects retrouvés étaient de 54,5% pour les Ac anti HBe , 36,4% pour les Ac anti HBc totaux et une augmentations des transaminases GOT dans 9,1% des cas. Il n' y avait pas de cytolysé hépatique (Transaminases GPT normales dans 100%des cas).

**Tableau XV: Répartition des patientes AgHBs positives en fonction des profils sérologiques**

Profils sérologiques (n=11)	Effectif	Fréquence
Infection chronique AgHBe positif	0	0
Hépatite chronique AgHBe positif	0	0
Infection chronique AgHBe négatif	11	100
Hépatite chronique AgHBe négatif	0	0
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>

Toutes les patientes AgHBs positif avaient un profil d'infection chronique AgHBe négatif (100%)

**Tableau XVI: Répartition des patientes AgHBs positives selon les profils sérologiques et les tranches d'âge**

Profils sérologiques (n=11)	Tranches d'âge					Total (%)
	15-20	21-26	27-32	33-38	≥ 39	
Infection chronique AgHBe positif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,00)
Hépatite chronique AgHBe positif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,00)
Infection chronique AgHBe négatif	1 (9,0)	5 (45,0)	1 (9,0)	2 (18,0)	2 (18,0)	<b>11 (100,0)</b>
Hépatite chronique AgHBe négatif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,00)

Le profil d'infection chronique à AgHBe négatif était celui rencontré chez nos patientes et majoritairement (45%) chez les 21-26 ans avec une moyenne de 25,8±6,3 ans

**Tableau XVII: Répartition des patientes AgHBs positives selon les profils sérologiques et la profession**

Profils sérologiques (n=11)	Profession					Total (%)
	F. au foyer	Commerçante	Elève	Enseignante	Coiffeuse	
Infection chronique AgHBe positif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,00)
Hépatite chronique AgHBe positif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,00)
Infection chronique AgHBe négatif	8 (72,7)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	<b>11 (100,0)</b>
Hépatite chronique AgHBe négatif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,00)

Le profil d'infection chronique à AgHBe négatif était majoritaire avec (72,7%) chez les femmes au foyer.

## 6. DISCUSSION

### 1. Caractéristiques sociodémographiques

#### ✓ Age

Dans notre étude la tranche d'âge majoritaire était celle de 21-26 ans soit 33,0% avec un âge moyen de  $25,8 \pm 6,3$ . Cette tranche d'âge relativement jeune correspond à une période où la majorité des femmes sont en procréation et font plus de maternité. Nos résultats s'accordent avec les données nationales qui montrent un taux de fécondité plus important entre 25-29 ans mais plus de naissances vivantes entre 20-24 ans [146].

Brouard dans son étude avait trouvé la classe d'âge des 20-29 ans plus représentée (36,7%) parmi les femmes enceintes dépistées positives [147]. Ce résultat est proche du nôtre et le renforce. Nos observations sont différentes de celles de Dembélé [148] qui avait trouvé la tranche d'âge de 26-35 ans majoritaire avec 33,9%.

Dans le même sens que nos résultats l'INSAT Mali indique un étalement des naissances sur les âges de la vie procréative plafonné à des niveaux élevés entre 20 et 29 ans [148].

Xaydalasouk et *al* dans une étude faite au Vietnam avait trouvé une tranche de 26-30 plus représentée soit 40,5% avec un âge moyen de  $27 \pm 4,8$  ans [149]. Cette tranche était plus prolongée que la nôtre bien que cette classe corresponde aux femmes sexuellement actives et procréatrices. En Occident, une étude menée en France montre un âge de maternité plus avancé avec comme moyenne d'âge 27 ans, dont les extrêmes sont compris entre 19 - 37 ans [150].

Les données nationales dans ce pays montrent un dépistage plus fréquent chez les femmes (67 % des dépistages en 2015) et notamment celles en âge de procréer [151] ; ce pourrait faire penser à une prévalence élevée dans cette couche de la population comme dans notre travail.

Il ressort ainsi que les moyennes d'âge des femmes en désir de procréation ou en maternité sont relativement jeunes dans la majorité des pays.

#### ✓ Résidence

La majeure partie des femmes enceintes 72% venaient de Sikoro puis de l'Hippodrome (12%) et des autres quartiers (16%). Ces fréquences se comprennent car le CSCOM « ASACOMSi » au-delà d'être la seule structure de santé publique du secteur est aussi géographiquement situé à la limite des deux quartiers Sikoroni-Hippodrome. Il faut signaler que le CSCOM n'est pas loin de la partie Nord-Ouest de Banconi. S'agissant des autres quartiers tels que Djalakorodji, Korofina, Missira il s'agit dans la plupart des cas de femmes qui résidaient à Sikoro qui ont changé d'adresse après le mariage et ont gardé l'habitude de fréquenter la structure

### ✓ **Profession**

La majorité de nos femmes était des femmes au foyer 73% suivi des commerçantes 17% les autres professions représentaient chacune 1%. Cette tendance était également retrouvée dans une étude au Vietnam avec une prédominance des femmes au foyer (33,5%) [149].

A la différence de nos résultats un auteur travaillant sur la transmission mère-enfant de l'hépatite B en Côte d'Ivoire rapportait que la plupart des mères étaient des femmes au foyer (49,7%) suivies de celles qui exerçaient dans le secteur informel (40,9%) [151]. La même étude précisait une fréquence faible des élèves à 2,5% comme dans notre étude.

Dans le travail de Dembélé [149] sur les hépatites en milieu urbain les femmes au foyer étaient peu représentées avec 7,2% contrairement aux fonctionnaires qui étaient majoritaires. Ces différences pourraient s'expliquer par l'acceptabilité plus facile des fonctionnaires mais aussi au site de l'étude augmentant la chance de rencontrer cette classe de la population (policiers, personnels soignants, population générale).

### ✓ **Nombre de gestes**

Plus de la moitié 51% des femmes dans notre étude avait moins de 4 gestes. Ce résultat est inférieur à la moyenne nationale de 6,4 enfants par femme et de 5,1 enfants à Bamako [146]. Cette observation est superposable au taux de natalité au Ghana estimé à 3,6 enfants par femme [152] et supérieure à celui de la Corée du sud de 0,8 enfant par femme [153].

Le Mali à l'instar des pays de la CEDEAO sont parmi ceux qui ont les taux de fécondité les plus élevés au monde. Indice synthétique de fécondité (ISF) pour le Niger : 7,0 ; Nigéria : 5,4 ; Gambie : 5,3 ; Burkina Faso : 5,2. L'ISF moyen pour l'Afrique de l'Ouest s'élève à 5,2 contre 4,4 pour l'Afrique [154].

Cette fréquence est suivie de celles qui avaient entre 4 et 6 gestes soit 40%. Ce résultat est proche de la moyenne du pays à 6,0 et de celle du Burkina (4,9 enfants par femme) [155] et du Niger à 6,2 [156]. Dans les pays du Maghreb les taux de fécondité restent inférieurs à ceux observés dans notre étude avec un nombre moyen de grossesse par femme à 2,9 en Tunisie [157] et une moyenne de 2,3 [0-7] par femme dans une étude au Maroc. [158]

### ✓ **Vaccination contre l'Hépatite B**

La fréquence de la vaccination contre l'Hépatite B était faible avec 1%. La couverture mondiale est de 45 % et atteint 80 % dans la Région OMS du Pacifique occidental, alors que, les estimations sont de 18 % dans la Région africaine de l'OMS [159]. Le nombre de femmes enceintes vaccinées dans notre étude était très faible comparé aux données de l'OMS dans

différentes régions. La vaccination de la femme en âge de procréer est l'un des piliers de la prévention de la transmission verticale du VHB, cependant elle reste peu pratiquée selon différentes études avec 2,4% [158] et 1,4 % [148]. Une autre investigation [127] en Afrique de l'Ouest avait trouvé qu'aucune des mères n'avait été vaccinée contre le VHB. En Asie et au Vietnam le nombre de femmes ayant une prophylaxie vaccinale contre l'Hépatite dans une étude était également faible avec 8% [149]

En Europe la couverture vaccinale variant de 52-98% chez les adolescents est plus importante [159]. En France, une étude révélait une couverture de 46,2 % pour les adolescents [160].

## **2. Resultats analytiques**

### **✓ Prévalence de l'Hépatite B et des co-infections VHB/VIH et VHB/VHC**

Dans notre cohorte de femmes enceintes, la séroprévalence de l'Hépatite B était de 13%. Les couches les plus touchées concernaient les tranches d'âge de 21-26 (46,1%) et les femmes au foyer (69,2%). L'AgHBs positif était plus rencontré chez les patientes ayant moins de 4 gestes et celles entre 4-6 gestes avec respectivement 46,2% et 38,4%.

Notre prévalence est proche de celle observée dans une étude camerounaise qui rapportait la prévalence de porteurs de l'antigène HBs (AgHBs) à 12 % [161] dans la population générale et inférieure aux 18,5% retrouvée chez les femmes enceintes [161]. La même tendance était ressortie du travail de Dembélé où l'Antigène HBs (AgHBs) était estimée à 15,5% chez les femmes enceintes, a été retrouvé chez 43,2% des enfants nés de ces mères [148]. Cette transmission verticale contribue largement à l'épidémie de cette infection pour laquelle la couverture vaccinale reste faible en Asie et en Afrique. De la transmission mère-enfant, le passage à un portage chronique est très fréquent [148]. D'autres pays connaissent des prévalences nettement plus faibles que notre résultat précisément en Tunisie et au Maroc où des auteurs avaient rapporté successivement une prévalence de l'AgHBs à 4 % [157] et une endémicité moyenne inférieure pour le VHB avec un taux de portage chronique de l'AgHBs variant de 2 à 4 % dans la population générale [158]. Cependant la majorité (96,8 %) des femmes testées ignoraient leur statut sérologique vis-à-vis du VHB [157]

Selon le Scorecard Hépatites de l'OMS 2019, le taux de prévalence du VHB au Mali est estimé à 8,5% dans la population générale, inférieure à notre résultat. Cette variation peut être due à une évolution dans le temps de l'infection.

Un taux de prévalence du VHB de 14,9 % dans un quartier de Bamako a été rapporté dans une étude de l'hôpital Gabriel Touré [162].

Dans la région magrébine également la découverte du statut sérologique est fortuite avec peu

de patients (8,3%) qui connaissaient antérieurement leur statut sérologique vis-à-vis du VHB [163]. Selon des études dans des pays voisins la prévalence était estimée à 11,6% au Burkina Faso [164] à 5,4% en Côte d'Ivoire [6] et de 8,4 % au Niger [165]

En France, la prévalence de l'AgHBs chez la femme enceinte varie de 0,5 à 1,6 % [166, 167]. Les prévalences sont très variables en fonctions de la période de l'étude et des cibles comme le montre les résultats de Traore [168] avec 17% de AgHBs positifs chez des gestantes au CHU Gabriel Touré et de Sidibé [169] avec 10,5% de femmes enceintes porteuses de l'AgHBs au CSRéf de la Commune III.

La coinfection du VIH avec le VHB était de 1% dans notre cohorte. Nous n'en avons pas trouvé avec le VHC. Toutefois la prévalence de cette dernière dans notre étude était de 2%. Une méta-analyse publiée en 2010 sur le dépistage des coinfections VIH/virus de l'hépatite B montre qu'en Afrique subsaharienne, le risque relatif d'être AgHBs+ pour un patient infecté par le VIH est de 1,4 [161] ; ce qui superposable à nos observations. Selon l'OMS environ 1 % des personnes vivant avec le VHB (2,7 millions) sont aussi infectées par le VIH [170]. Une coinfection VHB-VHC était retrouvée chez 2,5% des patientes, et VHB/VIH chez 3,4% [169]. Au CHU Point G en 2021 Sidibé [171] dans son étude chez les PVVIH n'avait trouvé aucun cas de VHC positif. Ce qui reflète une prévalence faible de ce virus comparativement au VHB.

#### ✓ **Marqueurs sérologiques de l'hépatite B**

Sur nos 95 échantillons traités pour les marqueurs de l'Hépatite B, nous avons obtenu 92,6% d'Ac anti Hbe positif, 89,5% Ac Anti HBc totaux positif. Une seule ne serait ni infectée ni vaccinée ((AgHBs-/AgHBe-/Ac anti HBe-/Ac anti HBc-/Ac anti HBs-) Parmi les femmes enceintes ayant l'AgHBs positif des marqueurs indirects positifs étaient Ac anti Hbe 6,3 %, Ac anti Hbc totaux 4,2%. Les Ac anti Hbs ont été retrouvés chez 2,1 % des femmes négatives pour l'AgHBs parmi lesquelles une patiente serait vaccinée (AgHBs-/AgHBe-/Ac anti HBe-/Ac anti HBc-/Ac anti HBs+) et une deuxième semblerait avoir éliminé le virus (AgHBs-/AgHBe-/Ac anti HBe+/Ac anti HBc+/Ac anti HBs+). Ces marqueurs étaient plus rencontrés chez sujets jeunes entre 21-26 ans et parmi les femmes au foyer. Cette tendance serait liée à une plus grande représentativité des jeunes et des femmes au foyer dans notre échantillon.

Nos résultats suivent la même tendance que l'étude de prévalence conduite en 2011 auprès de 398 femmes enceintes dans deux grandes villes Vietnamiennes, Luang Prabang et Vientiane, qui révélait une séroprévalence des anticorps anti-HBc et de l'antigène de surface du VHB (Ag HBs) respectivement égales à 49,5 % et 8,2 % [172].

De plus, 30 % des femmes en âge de procréer porteuses de l'Ag HBs en Asie du Sud-Est ont

un marqueur sérologique de réplication virale (antigène HBe), indiquant un risque élevé de transmission verticale du VHB [173].

Nos observations sur le profil AgHBe négatif (100%), Ac anti HBe positifs (92,6%) se renforcent par les travaux de Sbiti et al [158] qui a trouvé que chez 24 femmes positives pour l'AgHBs, 79,1% (19/24) avaient un profil AgHBe (-), Ac Anti HBe (+).

A l'instar de notre étude le portage de l'AgHBe avait une prévalence relativement faible, notamment en Tunisie où une étude rapportait que quatre femmes AgHBs (+) l'étaient aussi en AgHBe. [157]. Dans une autre étude prospective incluant 28 femmes porteuses de l'AgHBs dont 21 couples mère-enfant il a été révélé qu'une seule mère était Ag HBe+.

Des phénomènes de réactivation ont été rarement rapporté durant la grossesse [174]. Des séroconversions AgHBe/anticorps anti-HBe, mais également des séroconversions AgHBs/anticorps anti-HBs ont été observé durant le post-partum [175]. Dans une étude rétrospective, il a été montré que la charge virale augmentait en fin de grossesse ou lors du post-partum, quel que soit le statut HBe [176]

Peu de femmes étaient porteuses du marqueur de réplication (9,3%), tout comme la cytolysse qui était retrouvée chez 3,4% des femmes [168]. L'infection chronique à Ag HBe négative était la plus représentée [177]. Toutefois, même en l'absence d'Ag HBe, le risque de transmission du VHB existe et l'interprétation de l'absence de l'Ag HBe doit tenir compte de l'éventualité d'une réplication virale chez des porteurs asymptomatiques et lors de mutation virale du gène C, de fortes virémies étant alors possibles (mutants pré-core) [178]

Des travaux ont révélé qu'une faible proportion de patients pourra perdre spontanément leur AgHBs associée ou non à l'apparition des Ac anti HBs (séroconversion HBs) (1-3%/ an) [179] La fréquence des Ac HBc positif dans 85,3% sans portage d'AgHBs sans anticorps anti-HBs correspondrait à une forme d'hépatite B occulte. L'absence de détection d'AgHBs peut être la conséquence de la faible sensibilité des trousse diagnostiques utilisées pour la détection de ce marqueur (rare). Les patients ont généralement une activité sérique des ALAT inférieure à la LSN et un niveau de réplication virale faible ou nulle. [179]

Dans l'étude de Sbiti et al [158], 79,1% des femmes positives à AgHBs, (19/24) avaient un profil AgHBe (-), Ac Anti HBe (+) dont l'analyse moléculaire avait permis de détecter l'ADN viral dans cas 17/19 soit (89,4%).

L'AgHBs est un bon marqueur de dépistage du VHB dans une population, car il révèle soit un statut de VHB aiguë ou un statut de porteur chronique du VHB. La faible prévalence de l'AgHBe dans notre étude n'écarterait pas une possible infection par un mutant virus pré-C ou



prénucléocapside, identifié par un portage de l'AgHBs et une charge virale importante de l'ADN chez ces femmes avec un AgHBe négatif [158]. Ces observations viennent étayer les nôtres avec un profil biologique à AgHBs négatif avec 85,3% des Ac anti HBe totaux positifs

#### ✓ **Les marqueurs biochimiques**

Parmi les femmes enceintes ayant l'AgHbs positif nous avons une élévation des paramètres GOT, LH, chez respectivement 1% et 2,1%. Malgré ces fréquences de perturbations biochimique faibles nous constatons que les moyennes de ces paramètres GOT (21,1 UI/l± 8,3), GPT (8,6UI/l±2,9) étaient supérieures chez les AgHBs+ comparativement à celles observées chez les AgHBs négatives avec GOT (17,1UI/l±5,3), GPT (7,1±3,5). Les enzymes LDH, GGT et Bilirubine moins spécifiques que les transaminases n'ont pas évolué dans le même sens. Les résultats ont été normaux chez toutes les patientes AgHBs positifs avec 12,4% pour les GPT, 10,3% pour la LDH, 12,4% pour les GGT et enfin 12,4% pour la bilirubine (totale et conjuguée) D'autres auteurs à la différence de nos résultats avaient observé une cytolysé hépatique dans 19,1% [179] et dans 28,8% % [168].

Ces marqueurs biochimiques sont sensibles à la lyse de l'hépatocyte, qui provoque la libération de certaines enzymes, notamment les aminotransférases : alanine aminotransférase (ALAT) ou glutamate pyruvate transaminase (GPT) et aspartate aminotransférase (ASAT) ou glutamate oxaloacétate transaminase (GOT) [185]. Ces deux enzymes sont présentes dès la phase pré-ictérique et peuvent atteindre des concentrations 10 à 30 fois supérieures à la normale. La LDH est augmentée de façon non spécifique. Seule l'isoenzyme M4 ou LDH 5 est spécifique du foie bien que n'ayant pas observé d'augmentation de taux d'enzymes hépatiques, le bilan hépatique doit toujours prendre en compte, le dosage de la GGT et des transaminases, test non spécifique mais sensible pour toute hépatopathie, même de présentation asymptomatique [180].

#### ✓ **Profils sérologiques de l'infection par le VHB (AgHBs positif)**

S'agissant des profils sérologiques des patientes porteuses d'AgHbs les tranches d'âges de 21-26 prédominaient avec 36,3% des Ac anti HBe positif et 27,3% des Ac anti HBe totaux positifs et les femmes au foyer étaient les plus touchées avec 45,6% des Ac anti Hbe positifs et 27,3% des Ac anti HBe totaux positifs. Notre résultat sur la prédominance des femmes au foyer est conforté par l'étude de Katilé et al [181] dans laquelle elles étaient plus représentées (31,3%) ; cependant avec une classe d'âge majoritaire de 31- 40 ans (36,5 %) différente et plus avancée que la nôtre. Cette différence serait liée au caractère de leur étude axée sur la population générale fréquentant l'Hôpital de Kayes pendant que notre approche ciblait les femmes enceintes chez lesquelles les âges de maternité sont généralement moins avancés dans notre

pays. Nos patientes pouvaient se distinguer en deux groupes : un premier correspondant aux AgHBe-/ AgHBs+/Ac anti Hbe+/ Ac anti HBc totaux+ avec les fréquences de 100% /100% /54,5% /36,3% avec des transaminases normales (90,9% des cas pour les GOT et 100% pour les GPT) et un deuxième groupe avec AgHBe-/AgHBs+/Acanti HBe-/ Ac anti HBc totaux- avec les fréquences respectives de 100%, 100% 45,5% et 63,3% avec les transaminases GOT augmentées chez 9,1% patientes et les transaminases GPT normales chez 100% des patientes. Il ressort de nos résultats que le profil sérologique de nos patientes AgHBs+ était celui d'une infection chronique à AgHBe- (100%). La fréquence élevée des AgHbe négatifs s'observe dans plusieurs études avec notamment 92,6% dans celle de Katilé [181] bien que la virémie fût importante et détectable chez 30% des patients. Il en était de même dans d'autres travaux [157 ; 158].

### **3. Limites de l'étude**

Cette étude sur l'hépatite B chez la femme enceinte facilitée par l'adhésion de participante à connu des retards de traitement des échantillons par manque de moyens et de réactifs. Elle aurait mieux gagné à quantifier l'ADN viral de patientes sachant qu'une infection à AgHBe négatif n'exclut pas une possibilité d'infection

## **7. CONCLUSION**

Cette investigation sur le profil de l'hépatite chez les femmes enceintes a révélé une prévalence élevée (>8%) tout comme dans la population générale. Il ressort de ce travail que certains des marqueurs serologiques du VHB (Ac anti HBe, Ac anti HBc) ont été retrouvés chez presque toutes les femmes incluses, avec la présence de 92,6% des Ac anti HBe, et 89,5% des Ac anti HBc totaux. La couverture vaccinale était de 1% et la présence des Ac anti Hbs de 2%, ce qui ferait penser à une faible proportion de résolution de l'infection ou éventuellement une immunisation contre le virus. Sur le plan biochimique nous avons observé 1% de cytolysse hépatique bien que l'AgHBe était absent chez l'ensemble des patientes. Dans le contexte de notre pays avec une couverture vaccinale faible et de forte prévalence et tenant compte de la capacité de mutation du virus (mutant pré-C), il serait nécessaire de reprendre cette étude pilote à l'échelle nationale en incluant le génotypage pour une meilleure épidémiologie de ce virus souvent responsable d'hépatites occultes.

## **8. RECOMMANDATIONS**

### **A la structure sanitaire communautaire**

- Former le personnel au conseling sur le dépistage du virus de l'hépatite B.
- Initier un programme d'IEC dans les structures pour le dépistage des usagers.
- Doter le centre en réactif pour le dépistage gratuit de l'hépatite B.

### **Au Ministère de la Santé et du développement social**

- Entreprendre des études multicentriques sur l'impact de l'hépatite sur le cours de la grossesse.
- Subventionner les médicaments pour la prise en charge des hépatites particulièrement de l'hépatite B
- Entreprendre une étude de genotypage pour mieux identifier les mutants des hépatites occultes
- Entreprendre des campagnes d'IEC sur l'hépatite B, son dépistage et sa prevention
- Vacciner les enfants dès la naissance

## REFERENCES

- [1] Le L. Maladies infectieuses. Pathologies classées par spécialités. 2<sup>nd</sup> ed. Paris ; Vernazobres Grego. 2005
- [2] Sanon LRM. Infectons virales chroniques (VIH, VHB, VHC) chez les migrants en situation de précarité consultant à la Pass : Parcours de santé et obstacles [Mémoire : Médecine]. Marseille : Faculté de Médecine Aix Marseille Université ; 2018.
- [3] OMS. Hépatite B. Principaux repères [En ligne] 2020. [Consulté le 28 novembre 2022]. Disponible sur [https:// www.who.int](https://www.who.int)
- [4]. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107
- [5]. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 546-55.
- [6]. Biomnis. Hépatite B. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées [En ligne]. 2012 [Consulté le 12 juillet 2022]; [8 pages]. Consultable à l'URL: <https://www.eurfins-biomnis.com>
- [7]. Sogni P. Hépatites virales et grossesse. *Hépato-Gastro*. Octobre 2013 ; 20 (8) : 595-600
- [8]. Sidibe S. Marqueurs sérologiques de l'hépatite B au Mali [Thèse : Medecine]. Bamako : Ecole de médecine et de pharmacie 1981
- [9]. Bougoudogo F ; Diarra S ; Traore S ; Niangaly A. Rapport sur la prévalence des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B au Mali 2000 ; p 1-35.
- [10]. CNTS. Rapport annuel sur la transfusion sanguine au Mali (2009). [En ligne] Disponible sur <https://www.sante.gov.ml> (Consulté le 10 mars 2022)
- [11]. Sidibe S ; Sacko Y ; Traoré I. Prévalence des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes dans le district de Bamako, Mali *Bull Soc Pathol Exot*. 2001; 94 (4): 339-341.
- [12]. Sidibe S; Sacko M; Sangho HA; Sacko BY; Doumbo O; Traore I et al. Epidémiologie de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B dans le district de Bamako. *L'Euro biologiste*. 2000 ; 34 (246) : 93-96.
- [13]. National Institutes for Health. Lignes directrices de l'OMS applicables aux prélèvements sanguins : meilleurs pratiques en phlébotomies [En ligne]. 2010 [Consulté le 12 decembre 2022]; [130 pages]. Consultable à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- [14]. Dill JA, Camus AC, Leary JH, Giallonardo FD, Holmes EC, Ng TFF. Distinct Viral Lineages from Fish and Amphibians Reveal the Complex Evolutionary History of Hepadnaviruses. *J Virol*. 2016 Sep 1; 90 (17):7920–33.

- [15]. Lauber C, Seitz S, Mattei S, Suh A, Beck J, Herstein J, et al. Deciphering the Origin and Evolution of Hepatitis B Viruses by Means of a Family of Non-enveloped Fish Viruses. *Cell Host Microbe*. 2017 Sep 13; 22 (3):387-399.
- [16]. Kramvis A, Arakawa K, Yu MC, Nogueira R, Stram DO, Kew MC. Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus. *J Med Virol*. 2008; 80 (1):27-46.
- [17]. Kostaki E-G, Karamitros T, Stefanou G, Mamais I, Angelis K, Hatzakis A, et al. Unravelling the history of hepatitis B virus genotypes A and D infection using a full-genome phylogenetic and phylogeographic approach. *Life*. 2018 Aug 7; 7: 36709.
- [18]. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* Baltim Md. 2009 May; 49 (5 Suppl): 13-21.
- [19]. Meredith LW, Hu K, Cheng X, Howard CR, Baumert TF, Balfe P, et al. Lentiviral hepatitis B pseudotype entry requires sodium taurocholate co-transporting polypeptide and additional hepatocytespecific factors. *J Gen Virol*. 2016 Jan; 97 (1):121-7.
- [20] Lauber C, Seitz S, Mattei S, Suh A, Beck J, Herstein J, *et al*. Deciphering the origin and evolution of hepatitis B viruses by means of a family of non-enveloped fish viruses. *Cell Host Microbe*. 2017 Sep 13; 22 (3):387-399.e6
- [21] Kostaki EG, Karamitros T, Stefanou G, Mamais I, Angelis K, Hatzakis A *et al*. *eLife*. 2018 Aug 7;7: e36709
- [22]. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11; 350 (11):1118-29.
- [23]. Yang C-C, Huang E-Y, Li H-C, Su P-Y, Shih C. Nuclear Export of Human Hepatitis B Virus Core Protein and Pregenomic RNA Depends on the Cellular NXF1-p15 Machinery. Vol. 9. 2014. 106683 p.
- [24]. Rydell GE, Prakash K, Norder H, Lindh M. Hepatitis B surface antigen on subviral particles reduces the neutralizing effect of anti-HBs antibodies on hepatitis B viral particles in vitro. *Virology*. 2017 ; 509 :67-70.
- [25] Tarik A. Paris hepatology conference [internet]. Paris : APHC. 15-16 janvier 2018) [consulté le 12 décembre 2022]. Consultable à l'URL: <https://www.swissliver.ch>
- [26] Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology: a clinical textbook*, 9<sup>th</sup> edition. Quebec: Dokumen Pub; 2018
- [27]. Stephenne J. Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 1990 Mar; 8 Suppl: S69-73; discussion S79-80.
- [28]. Slagle BL, Andrisani OM, Bouchard MJ, Lee CGL, Ou J-HJ, Siddiqui A. Technical standards for hepatitis B virus X protein (HBx) research. *Hepatology* Baltim Md. 2015 Apr; 61(4):1416-24.

- [29]. Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, Buendia M-A. Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Aug; 58 (4):267–72.
- [30]. Kim C-H. Hidden secret in hepatitis B viral X protein mutation and hypoxia-inducible factor  $1\alpha$  in hepatocarcinoma cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014 Jun; 3 (3):115-7.
- [31] Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Stratégies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014 juil; 147 (1): 48-64
- [32] Hulo C, Castro E, Masson P, Bougueleret L, Bairoch A, Xenarios I et al. Viralzone: A knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Research*. 2010 Oct;39: D576-82
- [33]. Verrier ER, Colpitts CC, Bach C, Heydmann L, Weiss A, Renaud M, et al. A targeted functional RNA interference screen uncovers glypican 5 as an entry factor for hepatitis B and D viruses. *Hepatology*. 2016 Jan; 63(1):35–48.
- [34]. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Life*. 2012 Nov 13; 1:49– 49.
- [35]. Ji M, Hu K. Recent advances in the study of hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Virol Sin*. 2017 Dec; 32(6):454–64.
- [36]. Patient R, Hourieux C, Roingeard P. Morphogenesis of hepatitis B virus and its subviral envelope particles. *Cell Microbiol*. 2009 Nov; 11(11):1561–70.
- [37]. Caballero A, Taberner D, Buti M, Rodriguez-Frias F. Hepatitis B virus: The challenge of an ancient virus with multiple faces and a remarkable replication strategy. *Antiviral Res*. 2018 Oct; 158: 34–44.
- [38] Morikawa *et al*. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2016;46(9):871–7.)
- [39]. Alter HJ. The road not taken or how I learned to love the liver: a personal perspective on hepatitis history. *Hepatology*. 2014 Jan;59 (1):4–12.
- [40]. Blumberg BS, Alter HJ. A New Antigen in Leukemia Sera. *JAMA*. 1965 Feb 15;191 (7):541– 6.
- [41]. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968 Jul; 60 (3):814–21.
- [42]. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis. *Lancet Lond Engl*. 1970 Apr 4;1(7649):695-8.
- [43]. Maupas P, Chiron JP, Barin F, Coursaget P, Goudeau A, Perrin J, et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children. Controlled trial in an endemic area (Senegal). *Lancet Lond Engl*. 1981 Feb 7;1 (8215):289–92.

- [44]. Patient R, Hourieux C, Roingeard P. Morphogenesis of hepatitis B virus and its subviral envelope particles. *Cell Microbiol.* 2009 Nov; 11 (11): 1561-70.
- [45]. Zheng Y, Lu Y, Ye Q, Xia Y, Zhou Y, Yao Q, et al. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta analysis. *BMC Public Health.* 2011 Jun 27;11: 502.
- [46]. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* Baltim Md. 2009 Sep; 50 (3):661–2.
- [47]. Arankalle VA, Gandhi S, Lole KS, Chadha MS, Gupte GM, Lokhande MU. An outbreak of hepatitis B with high mortality in India: association with precore, basal core promoter mutants and improperly sterilized syringes. *J Viral Hepat.* 2011 Apr;18 (4): e20-28
- [48]. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, Holmberg SD. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med.* 2009 Jan 6; 150 (1):33–9.
- [49]. 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 Mar 9; 30 (12):2212–9.
- [50]. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004 Mar; 11 (2):97–107.
- [51]. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 2012 Dec 15; 380 (9859):2095–128.
- [52]. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology.* 2001 Jun; 120 (7):1828–53.
- [53]. Previsani N, Lavanchy D. Hepatitis B. Geneva: Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. Ed Organ WH World Health Organ. 2002;
- [54] Schinazi RF, Ehteshami M, Bassit L, Asselah T. Towards HBV curative therapies. *Liver Int.* 2018; 38 Suppl 1: 102-14
- [55]. Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine.* 2009 Nov 5; 27 (47):6550–7.
- [56]. Kowdley KV, Wang CC, Welch S, Roberts H, Brosgart CL. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin. *Hepatology* Baltim Md. 2012 Aug; 56(2):422–33.
- [ 57]. Marschall T, Kretzschmar M, Mangen M-JJ, Schalm S. High impact of migration on the prevalence of chronic hepatitis B in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20(12).



- [58]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov; 68(6):394–424.
- [59]. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, Liu C-J, Lai M-W, Wu T-C, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology.* 2016; 151(3):472- 480.e1.
- [60]. Polaris observatory collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hépatol.* 2018; 3(6): 383-403
- [61]. Lin C-L, Kao J-H. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 May 1; 5(5): a021436.
- [62]. Peiffer K-H, Kuhnhen L, Jiang B, Mondorf A, Vermehren J, Knop V, et al. Divergent preS Sequences in Virion-Associated Hepatitis B Virus Genomes and Subviral HBV Surface Antigen Particles From HBV e Antigen-Negative Patients. *J Infect Dis.* 2018 Jun 5;218(1):114–23.
- [63]. Lau JY, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet Lond Engl.* 1993 Nov 27; 342 (8883):1335–40.
- [64]. Kao J-H, Chen P-J, Lai M-Y, Chen D-S. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology.* 2003 Feb; 124 (2):327–34.
- [65]. Fan YF, Lu CC, Chen WC, Yao WJ, Wang HC, Chang TT, et al. Prevalence and significance of hepatitis B virus (HBV) pre-S mutants in serum and liver at different replicative stages of chronic HBV infection. *Hepatology Baltim Md.* 2001 Jan; 33 (1):277–86.
- [66] Li ITS, Ha T, Chemla YR. Mapping cell surface adhesion by rotation tracking and adhesion footprinting. *Sci Rep.* 2017 May 16 ; (1) : 1990-1990
- [67] Velkov S, Ott JJ, Protzer U, Michler T. The global hepatitis B virus genotype distribution approximated from available genotyping data *Genes (Basel).* 2018 Oct 15 ; 9 (10) : 495.
- [68]. Jungermann K, Kietzmann T. Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. *Annu Rev Nutr.* 1996; 16:179–203.
- [69]. Allen JW, Khetani SR, Bhatia SN. In vitro zonation and toxicity in a hepatocyte bioreactor. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2005 Mar; 84(1):110–9.
- [70]. Désert R, Rohart F, Canal F, Sicard M, Desille M, Renaud S, et al. Human hepatocellular carcinomas with a periportal phenotype have the lowest potential for early recurrence after curative resection. *Hepatology.* 2017 ; 66(5) :1502–18.
- [71] Eymieux SCR. Mise au point de modèles innovants d'étude du virus de l'hépatite B: élaboration d'une nouvelle lignée cellulaire infectable in vitro [thèse: Médecine]. Tours. Université de Tours 2019.

- [72] Donato MT, Gomez-Lechon MJ. Fluorescence based screening of cytochrome P450 activities in intact cells. *Arch Toxicol.* 2013 Aug ; 87(8) :1315–530.
- [73] Pronier C. Formes circulantes du virus de l'hépatite B et nouveaux marqueurs viraux. [Thèse: Biologie]. Rennes: Ecole doctorale 2020
- [74]. Limmer A, Knolle PA. Liver sinusoidal endothelial cells: a new type of organ-resident antigen-presenting cell. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2001;49 Suppl 1: S7-11.
- [75]. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006 Dec 14; 12(46):7413–20.
- [76]. Atzori L, Poli G, Perra A. Hepatic stellate cell: a star cell in the liver. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 Sep; 41(8–9):1639–42. 108
- [77]. Miyajima A, Tanaka M, Itoh T. Stem/Progenitor Cells in Liver Development, Homeostasis, Regeneration, and Reprogramming. *Cell Stem Cell.* 2014 May 1;14(5):561–74.
- [78]. Meier PJ, Sztul ES, Reuben A, Boyer JL. Structural and functional polarity of canalicular and basolateral plasma membrane vesicles isolated in high yield from rat liver. *J Cell Biol.* 1984 Mar; 98(3):991–1000
- [79]. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral Clearance without Destruction of Infected Cells during Acute HBV Infection. *Science.* 1999 Apr 30; 284(5415):825–9
- [80]. Wieland SF, Chisari FV. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses. *J Virol.* 2005 Aug; 79(15):9369–80
- [81]. Fisicaro P, Valdatta C, Boni C, Massari M, Mori C, Zerbini A, et al. Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection. *Gut.* 2009 Jul 1; 58(7):974–82.
- [82]. Revill P, Yuan Z. New insights into how HBV manipulates the innate immune response to establish acute and persistent infection. *Antivir Ther.* 2013;18(1):1–15.
- [83]. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* 2000 Mar; 64(1):51–68.
- [84]. Ferrari C, Penna A, Bertoletti A, Valli A, Antoni AD, Giuberti T, et al. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1990 Nov 15; 145(10):3442–9.
- [85]. Asabe S, Wieland SF, Chattopadhyay PK, Roederer M, Engle RE, Purcell RH, et al. The size of the viral inoculum contributes to the outcome of hepatitis B virus infection. *J Virol.* 2009 Oct; 83(19):9652–62.
- [86]. Lee JY, Chae DW, Kim SM, Nam ES, Jang MK, Lee JH, et al. Expression of FasL and perforin/granzyme B mRNA in chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2004 Mar; 11(2):130–5.

- [87]. Wieland SF, Eustaquio A, Whitten-Bauer C, Boyd B, Chisari FV. Interferon prevents formation of replication-competent hepatitis B virus RNA-containing nucleocapsids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 12; 102(28):9913–7.
- [88]. Heise T, Guidotti LG, Chisari FV. Characterization of Nuclear RNases That Cleave Hepatitis B Virus RNA near the La Protein Binding Site. *J Virol*. 2001 Aug; 75(15):6874–83.
- [89]. Burton DR, Williamson RA, Parren PW. Antibody and virus: binding and neutralization. *Virology*. 2000 Apr 25; 270(1):1–3.
- [90]. Schilling R, Ijaz S, Davidoff M, Lee JY, Locarnini S, Williams R, et al. Endocytosis of Hepatitis B Immune Globulin into Hepatocytes Inhibits the Secretion of Hepatitis B Virus Surface Antigen and Virions. *J Virol*. 2003 Aug; 77(16):8882–92.
- [91]. Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, Werneburg N, Grambihler A, Bronk SF, et al. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *Hepatology*. 2003 Nov; 38(5):1188–98.
- [92]. Marrone G, Shah VH, Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. *J Hepatol*. 2016; 65(3):608–17.
- [93]. Zhan S-S, Jiang JX, Wu J, Halsted C, Friedman SL, Zern MA, et al. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology*. 2006 Mar; 43(3):435–43.
- [94]. Yuen KF, Chen Ds, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA. Hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018 juin 7 ; 4 :18035.
- [95]. Zhao L-H, Liu X, Yan H-X, Li W-Y, Zeng X, Yang Y, et al. Genomic and oncogenic preference of HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun*. 2016 Oct 5; 7:12992– 12992.
- [96]. Kekulé AS, Lauer U, Weiss L, Luber B, Hofschneider PH. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumour promoter signalling pathway. *Nature*. 1993 Feb 1; 361(6414):742–5.
- [97]. Tang H, Oishi N, Kaneko S, Murakami S. Molecular functions and biological roles of hepatitis B virus x protein. *Cancer Sci*. 2006 Oct; 97(10):977–83.
- [98]. Iavarone M, Trabut J-B, Delpuech O, Carnot F, Colombo M, Kremsdorf D, et al. Characterisation of hepatitis B virus X protein mutants in tumour and non-tumour liver cells using laser capture microdissection. *J Hepatol*. 2003 Aug; 39(2):253–61.
- [99]. Hildt E, Saher G, Bruss V, Hofschneider PH. The hepatitis B virus large surface protein (LHBs) is a transcriptional activator. *Virology*. 1996 Nov 1; 225(1):235–9.
- [100]. Chisari FV, Filippi P, Buras J, McLachlan A, Popper H, Pinkert CA, et al. Structural and pathological effects of synthesis of hepatitis B virus large envelope polypeptide in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Oct; 84(19):6909–13.

- [101] Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hépatol.* 2017; 66 (1): 212-27
- [102]. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2005; 25 Suppl 1:3–8.
- [103]. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B Virus: Inactive carriers. *Virology.* 2005 Sep 28; 2:82.
- [104]. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology.* 2001 Jun; 120(7):1828–53.
- [105]. Hsu Y-S, Chien R-N, Yeh C-T, Sheen I-S, Chiou H-Y, Chu C-M, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002; 35(6):1522–7.
- [106]. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology.* 1998 Jul; 28(1):231–6.
- [107]. Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology.* 2001 Jul; 34(1):194–203.
- [108]. Raimondo G, Allain J-P, Brunetto MR, Buendia M-A, Chen D-S, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008 Oct 1; 49 (4):652–7.
- [109] European Association for Study of Liver (EASL). EASL 2017 clinical practice Guideline on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017 Aug; 67 (2): 370-398
- [110]. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996 Aug; 24(2):289–93.
- [111]. Chang PE, Goh GB-B, Ngu JH, Tan HK, Tan CK. Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016 Feb 6; 7(1):91–106.
- [112]. Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret M-N, et al. Prospective evaluation of FibroTest®, FibroMeter®, and HepaScore® for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: Comparison with hepatitis C. *J Hepatol.* 2014 Jul 1; 61(1):28–34.
- [113]. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006 Jan 4; 295(1):65–73.
- [114]. Lin C-L, Kao J-H. Hepatitis B viral factors and treatment responses in chronic hepatitis B. *J Formos Med Assoc.* 2013 Jun 1; 112(6):302–11.

- [115]. Tseng T-C, Liu C-J, Yang H-C, Su T-H, Wang C-C, Chen C-L, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* Baltim Md. 2012 Jan; 55(1):68–76.
- [116]. Lee M-H, Yang H-I, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen C-L, Iloeje UH, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* Baltim Md. 2013 Aug; 58(2):546–54.
- [117]. Liu C-J, Chen B-F, Chen P-J, Lai M-Y, Huang W-L, Kao J-H, et al. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *J Infect Dis*. 2006 May 1; 193(9):1258–65.
- [118]. Hu H-H, Liu J, Lin Y-L, Luo W-S, Chu Y-J, Chang C-L, et al. The rs2296651 (S267F) variant on NTCP (SLC10A1) is inversely associated with chronic hepatitis B and progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Gut*. 2016; 65(9):1514–21.
- [119]. Pfefferkorn M, Böhm S, Schott T, Deichsel D, Bremer CM, Schröder K, et al. Quantification of large and middle proteins of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) as a novel tool for the identification of inactive HBV carriers. *Gut*. 2018 Nov 1; 67(11):2045–53.
- [120]. WHO. Global hepatitis report [En ligne] 2017 Apr 19. [Consulté le 01 Decembre 2022]. Consultable à l'URL : <https://www.who.int>
- [121]. Chang M-H, Chen D-S. Prevention of hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 5(3): a021493–a021493.
- [122]. Aslam A, Campoverde Reyes KJ, Malladi VR, Ishtiaq R, Lau DTY. Management of chronic hepatitis B during pregnancy. *Gastroenterol Rep*. 2018 Nov; 6(4):257–62.
- [123]. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug 1; 67(2):370–98.
- [124]. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* Baltim Md. 2016 Jan; 63(1):261–83.
- [125]. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology* Int. 2016 Jan; 10(1):1– 98.
- [126]. Kim G-A, Lim Y-S, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut*. 2014 Aug; 63(8):1325–32.
- [127]. Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive

chronic 111 hepatitis B: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2005 Jan 8 ; 365(9454):123–9.

[128]. Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon  $\alpha$ -2a therapy in genotype D HBe-Ag negative chronic hepatitis B. *Gut.* 2013 Feb; 62(2):290–8.

[129]. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology Baltim Md.* 2009 May; 49(5):1503–14.

[130]. Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist E-I, Babusis D, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(6):3563–9.

[131]. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet Lond Engl.* 2013 Feb 9; 381(9865):468–75.

[132]. Lai C-L, Yuen M-F. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy. *Hepatology Baltim Md.* 2013 Jan; 57(1):399–408.

[133]. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon  $\alpha$ -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology.* 2016 Jan; 150(1):134-144.e10.

[134]. Bourlière M, Rabiéga P, Ganne-Carrie N, Serfaty L, Marcellin P, Barthe Y, et al. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(3):177–88.

[135]. Zhou K, Terrault N. Management of hepatitis B in special populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017 Jun; 31(3):311–20.

[136]. Schinazi RF, Ehteshami M, Bassit L, Asselah T. towards HBV curative therapies. *Liver Int off J Int Assoc Study Liver.* 2018; 38 Suppl 1:102–14.

[137]. Seto W-K, Yuen M-F. New pharmacological approaches to a functional cure of hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2016; 8(4):83–8.

[138]. Kennedy EM, Kornepati AVR, Cullen BR. Targeting hepatitis B virus cccDNA using CRISPR/Cas9. *Antiviral Res.* 2015 Nov 1; 123:188–92

[139]. Bloom K, Maepa MB, Ely A, Arbuthnot P. Gene Therapy for Chronic HBV-Can We Eliminate cccDNA? *Genes.* 2018 Apr 12 ; 9(4):207.

[140] OMS. Lignes directrices de l'OMS applicables aux prélèvements sanguins : meilleures pratiques en phlébotomies ISBN 978 92 4 159922 12LL0

- [141]. Biolabo. Manuel d'utilisation biolabo diagnostics KENZA 240 TX [Internet]. Paris. 2019 Consulté le 20/11/2023. Consultable à l'URL : <https://manualzz.com/doc/68154827/biolabo-diagnostics-kenza-240-tx-user-manual>
- [142]. Biozek. HBV combo rapid test. [Internet]. Lan van de Ram. 2020. [Consulté le 29/12/2023]. Consultable à l'URL : <https://www.biozek.com/hbv-combo-rapid-test/>
- [143]. Abbott. Determine HIV Early Detect. [En ligne]. Chiba. 2023. [Consulté le 20 décembre 2022]. Consultable à l'URL : <https://www.globalpointofcare.abbott/za/fr/product-details/determine-hiv-early-detect.html>
- [144]. WHO. Prequalification of In Vitro Diagnostics. Public report Product: Determine HIV Early Detect1 [En ligne]. 2023 juil [Consulté le 28 décembre 2023]; [8 pages]. Consultable à : [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/whopr\\_files/PQDx\\_0243-013-00DetermineHIVEarlyDetect\\_v8.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/whopr_files/PQDx_0243-013-00DetermineHIVEarlyDetect_v8.pdf)
- [145]. WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Public Report Product: First Response HCV Card Test [En ligne]. 2023 Nov. [Consulté le 28/12/2023]. Consultable à l'URL : [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/whopr\\_files/PQDx\\_0469-010-00\\_FirstResponse\\_HCV-CardTest\\_v1.0.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/whopr_files/PQDx_0469-010-00_FirstResponse_HCV-CardTest_v1.0.pdf)
- [146]. Fané DA, Coulibaly T. Recensement general de la population et de l'habitat du Mali. Analyse des résultats définitifs : Natalité et fécondité. 4<sup>e</sup> éd. Bamako : INSTAT ; 2012
- [147]. Brouard C. Hépatites B et C en populations spécifiques. Santé publique France [En ligne]. 2017 [Consulté le 20 Aût 2023]; (14-15): 277-84. Consultable à l'URL : [https://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/14-15/2017\\_14-15\\_4.html](https://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/14-15/2017_14-15_4.html)
- [148]. Dembélé R. Profil épidémiologique et sérologique du virus de l'hépatite b dans un milieu urbain Bamako [Thèse : médecine]. Bamako: USTTB; 2011
- [149]. Xaydalasouk K, Keomalaphet S, Latthaphasavang V, Souvong V, Buisson Y. Évaluation du risque de transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite B en consultation prénatale à Vientiane, Laos. Bull. Soc. Pathol. Exot. (2016) 109:13-19 DOI 10.1007/s13149-016-0474-5
- [150]. Agheb EM, Grange JD. Prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B. Pan Afr Med J. 2015; 20: 316.
- [151]. Kouakou C, Dainguy ME, Djoman A, Ake A, Gro BA, Djivehoussoun A et al. Transmission mère - enfant des marqueurs du virus de l'hépatite b dans un hôpital de référence en Côte d'Ivoire. Mali Médical 2020 Tome XXXV N°2
- [152]. Banque Mondiale. Taux de fertilité, total (naissances par femme) -Ghana. [En ligne]. 2021. [Consulté le 11/11/2023]. Consultable à l'URL : <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.DYN.TFRT.IN?locations=GH>
- [153]. Banque mondiale. Corrélation du Sud/Taux de fécondité. [En ligne]. 2023 [Consulté le 11/11/2023]. Consultable à l'URL:

[https://datacommons.org/place/country/KOR/?utm\\_medium=explore&mprop=fertilityRate&opt=Person&cpv=gender,Female&hl=fr](https://datacommons.org/place/country/KOR/?utm_medium=explore&mprop=fertilityRate&opt=Person&cpv=gender,Female&hl=fr)

[154]. Nations Unies. Commission économique pour l'Afrique. La dynamique démographique au service du développement. Fiche d'information. [En ligne] Avr 2021.

[Consulté le 11/11/2023]. Consultable à l'URL :

<https://repository.uneca.org/bitstream/handle/10855/47944/b12003281.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

[155]. USAID. Améliorer les soins de santé et l'accès aux contraceptifs au Burkina Faso pour sauver des vies. Rapport d'impact : Burkina Faso. [En ligne]. 2022. [Consulté le 11/11/2023]. Consultable à l'URL

[https://www.ghsupplychain.org/sites/default/files/202306/BurkinaFasoImpactBrief\\_2023\\_FR\\_final.pdf](https://www.ghsupplychain.org/sites/default/files/202306/BurkinaFasoImpactBrief_2023_FR_final.pdf)

[156]. ENAFEME. Enquête nationale sur la fécondité et la mortalité des enfants de moins de cinq ans [En ligne] 2021. [Consulté le 11/11/2023]. Consultable à l'URL : [https://www.stat-niger.org/wp-content/uploads/rapport\\_enquete/ENAFEME\\_NIGER\\_20201\\_FINAL\\_REPORT.pdf](https://www.stat-niger.org/wp-content/uploads/rapport_enquete/ENAFEME_NIGER_20201_FINAL_REPORT.pdf)

[157]. Hannachi N, Bahri O, Mhalla S, Marzouk M, Sadraoui A, Belguith A, et al. Hépatite virale B chez les femmes enceintes tunisiennes : facteurs de risque et intérêt de l'étude de la répllication virale en cas d'antigène HBe négatif. Science direct May 2009; 57 (3): 43-47

[158] Sbiti M, Khalki H, Benbella I, Louzi L. Séroprévalence de l'AgHBs chez la femme enceinte dans le centre du Maroc. Pan Afr Med J. 2016 ; 24 : 187.

[159]. OMS. Couverture vaccinale. [En ligne] 2018. [Consulté le 1 septembre 2023].

Consultable à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage&hl=fr&g=ml>

[160]. François Denis. La vaccination contre l'hépatite B en France: Enquête sur la couverture vaccinale en 2002. Sciences Direct. Janvier 2004; 188 (1): 115-123

[161]. Loriette M, Birguel J, Damza R, Ratoua M, Karsikam S, Sobnangou J.J et al. Une expérience de lutte contre l'hépatite B en zone rurale à l'extrême nord du Cameroun. John Libbey Eurtext. Medecine et Sante ´ Tropicales 2015 ; 25 : 422-427

[162]. CSLS-TBH. Le Plan Stratégique National Intégré de lutte contre le VIH/SIDA, la TB et les hépatites virales du Mali 2021-2025 (PSNI 2021-2025). [En ligne] juin 2020. [Consulté le 19 octobre 2023]. Consultable à l'URL :

[https://files.aho.afro.who.int/afahobckpcontainer/production/files/Plan\\_](https://files.aho.afro.who.int/afahobckpcontainer/production/files/Plan_)

[163]. Fonds des Nations Unies Pour l'Enfance. Organisation mondiale de la santé et Fonds des Nations Unies pour la Population. Lignes directrices pour la surveillance de la disponibilité et de l'utilisation des services obstétricaux. Manuel [En ligne] octobre 1997. Consulté le [29/12/2023]; (1): [104 pages]. Consultable à l'URL: <https://apps.who.int>

[164]. Sangaré L, Sombié R, Combasséré AW. Transmission anténatale du virus de l'hépatite B en Zone de prévalence modérée du VIH, Ouagadougou, Burkina Faso. Bull Soc Pathol Exot



2009 ; 102(4) : 226-9.

[165]. Abdoulaye O, Maiga DA. Facteurs de risque et prévalence de l'antigène HBs chez les femmes enceintes et leurs nouveau-nés à Niamey au Niger. *HealthSci. Dis* 2018 ; 19 (3) : 27-31.

[166]. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975 oct 18; 2 (7938):740-1

[167]. Barin F, Denis F, Chiron JP, Goudeau A, Yvonnet B, Coursaget P *et al.* Immune response in neonates to hepatitis B vaccine. *Lancet*. 1982 jan 30; 319 (8265): 251-3

[168]. Traoré A. L'infection par le virus de l'hépatite B chez la femme enceinte au service de Gynécologie-obstétrique du CHU Gabriel Touré [These : médecine]. Bamako : USTTB ; 2020

[169]. Sidibé M. Prévalence de l'AgHBs chez les femmes enceintes au CSRef de la commune III du district de Bamako [These : médecine]. Bamako : USTTB ; 2020

[170]. WHO. Hépatite B. [En ligne] 27/07/2020 [Consulté le 20/10/2023]. Consultable à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

[171]. Sidibe A. Dysimmunité liée au VIH au cours du traitement antiretroviral au CHU Point G. [Thèse : pharmacie]. Bamako: USTTB; 2021

[172]. Black AP, Nouanthong P, Nanthavong N, et al (2014) Hepatitis B virus in the Lao People's Democratic Republic: a cross sectional serosurvey in different cohorts. *BMC Infect Dis* 14:457

[173]. Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST (2012). The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC Infect Dis* 12:9

[178]. Y. Bacq. Hépatite virale B et grossesse. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. January 2008; 32 (1): 2, S12-S19

[174]. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely Barbara, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers *Obstet Gynecol*. 2002 jun; 99 (6): 1049-52

[175]. Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WCJ, Gerards LJ, De Gast GC *et al.* Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997 oct; 15 (15): 1624-30

[176]. Von Weizsacker F, Pult I, Geiss K, Wirth S, Blum HE. Selective transmission of variant genomes from mother to infant in neonatal fulminant hepatitis B *Hepatology* 1995 jan; 21 (1): 8-13

[177] Diarra A. L'infection par le virus de l'épatite B chez la femme enceinte au service de Gynécologie obstétrique du centre de santé de référence de Koulikoro. [Thèse: médecine]. Bamako: USTTB; 2022

[178]. Christie AB, Allam AA, Aref MK, Muntasser IH, El-Nageh M. Pregnancy hepatitis in Libya. *Lancet* 1976 Oct 16; 2 (7990): 827-9

[179]. Stéphane C. Virus de l'hépatite B (VHB). ECN

[180]. Laberrenne JE. Les perturbations du bilan biologique hépatique. Congrès de Médecine Générale [En ligne] 19 novembre 2023 [Consulté le 11/12/2023]. Consultable à l'URL : <https://formathon.fr/Formathon/169/les-perturbations-du-bilan-biologique-hepatique>

[181] Katilé D, Konaté I, Goita D, Kaboré M, Dicko MY, Malla O et *al.* Prévalence de l'Antigène Hbs et Profil Sérologique du Virus de l'Hépatite B en Consultation de Médecine Générale à l'Hôpital Régional de Kayes au Mali. *Health Sci. Dis* October – November – December 2018; Vol 19 (4): 16-19

## **RESUME**

L'Hépatite virale B, infection systémique atteignant préférentiellement les cellules du foie constitue un véritable problème de santé publique dans le monde, responsable principalement de cirrhose ou de carcinome. Son incidence préoccupante de 1,5 millions de cas/an nous a fait entreprendre cette étude sur sa prévalence et les profils biologiques chez la femme enceinte.

Pour ce faire nous avons mené une étude transversale allant de janvier 2022 à Décembre 2022 chez 100 femmes enceintes vues en consultations prénatales au CSCOM de Mékin-Sikoro dont la majorité était entre la tranche d'âge de 21-26 ans avec une prédominance des femmes au foyer (69,2%), Le nombre de geste moyen était de  $3,5 \pm 2,1$  enfants. Le quartier Mékin-sikoro était plus représenté (72%).

L'analyse des examens sérologiques et biochimiques des participantes de notre étude a permis d'observer une prévalence de l'AgHBs à 13%, et la coinfection VHB/VIH à 1%. Il n'y avait pas de coinfection VHB/VHC. Chez les 95 patientes, la vaccination anti-VHB était de 1% ; les autres marqueurs retrouvés étaient 92,6% d'Ac anti Hbe positif, 89,5% Ac Anti HBc totaux positif, 2% Ac anti HBs. Ainsi on peut distinguer deux situations en fonction du portage de l'AgHBs : une première correspondante à AgHBs+/AgHBe-/Acanti HBe+/Ac anti HBs-/Ac anti HBc totaux+ avec les fréquences respectives 13% ; 0% ; 6,3% et 4,2% et une deuxième avec AgHBs-/AgHBe-/Ac anti HBe+/Ac anti HBs+/Ac HBc totaux+ avec respectivement les fréquences de 87% ; 0% ; 86,3% ; 2,1% et 85,3%. Cette dernière correspondrait à la perte de l'AgHBs avec une possible résolution de l'infection et une probabilité d'apparition futur des Ac HBs+ bien que sa présence soit faible dans notre échantillon (Ac anti HBs= 2%). Les perturbations biochimiques ont représenté 1% et 2,1% d'augmentations respectivement de GOT (cytolyse hépatique) et la LDH. Cependant les valeurs moyennes des GOT dans les deux groupes AgHBs- (GOT=21,1 UI/l $\pm$ 8,3) et AgHBs+ (GOT=17,1UI/l $\pm$ 5,3) montraient une différence significative ( $p < 0,1$ ). Chez les femmes enceintes porteuses d'AgHBs (n=11) le profil sérologique retrouvé était une infection chronique à AgHbe négatif (100%) et prédominant chez les tranches d'âges de 21-26 avec 45,0% et les femmes au foyer avec 72,7%.

De ce travail il ressort que des marqueurs de l'Hépatite B étaient très présentes dans notre échantillon d'où la nécessité nécessitant des tests moléculaires (Recherche ADN viral, et génotypage) pour mieux une meilleure épidémiologie de ce virus dans le pays.

**Mots clés** : Hépatite B, VHB, VIH, VHC, Marqueurs sérologiques et biochimiques, AgHBs, Femmes enceintes, Ac anti HBc

## **SHEET AND SUMMARY**

### **SHEET**

**Name: TEKETE**

**First name: Oumou**

**Phone number: 79227952**

**Email: oumoutekete@hotmail.com**

**Thesis title: Sero-epidemiological and biochemical profile of hepatitis B in pregnant women at the CSCOM of Mekin-Sikoro**

**Year : 2022-2023**

**City: Bamako**

**Country: Mali**

### **SUMMARY**

Viral Hepatitis B, a systemic infection preferentially affecting liver cells, constitutes a serious disease of public health, mainly responsible for cirrhosis or carcinoma. Its worrying incidence of 1.5 million cases/year led us to undertake this study on the prevalence of hepatitis B and the biological profiles in pregnant women.

We made a descriptive study going from January 2022 to December 2022 among 100 pregnant women seen in prenatal consultations at the CSCOM of Mekin-Sikoro, the majority of whom were between the age group of 21-26 years with a predominance housewives (69.2%), The average number of children was  $3.5 \pm 2.1$ . The districts of Mékin-sikoro were more represented (72%).

The analysis of the serological and biochemical tests of our participants made it possible to observe a prevalence of HBsAg at 13%, and HBV/HIV coinfection at 1%. There was no HBV/HCV coinfection. In the 95 patients, anti-HBV vaccination was 1%; the other markers found were 92.6% anti-Hbe Ab positive, 89.5% total Anti-HBc Ab positive, 2% anti-HBs Ab. Thus we can distinguish two situations depending on the carriage of HBsAg: the first corresponding to HBsAg+/HBeAg-/Acanti HBe+/Anti HBs Ac-/Total anti HBc Ac+ with respective frequencies 13%; 0%; 6.3% and 4.2% and a second with HBsAg-/HBeAg-/Anti HBe+ Ab/Anti HBs+ Ab/total HBc Ab+ with respectively frequencies of 87%; 0%; 86.3%; 2.1% and 85.3% the latter would correspond to the loss of HBsAg with a possible resolution of the infection and a probability of future appearance of HBs+ Ab although its presence is low in our sample (anti HBs Ab = 2%). The biochemical disturbances were not very significant, only 1% and 2.1% increases for GOT and LDH respectively were observed. However, the mean GOT values in the two HBsAg- (GOT=21. IU/l $\pm$ 8.34) and HBsAg+ (GOT=17.1IU/l $\pm$ 5.3) groups showed a significant difference ( $p < 0.05$ ). In pregnant women carrying HBsAg (n=11) the serological profile found was a chronic HbeAg negative infection (100%) and predominant in the age groups of 21-26 with 45.0% and housewives with 72.7%.

From this work it appears that Hepatitis B markers were very present in our sample, hence the need for molecular tests (viral DNA research and genotyping) for better epidemiology of this virus in the country.

**Keywords:** Hepatitis B, HBV, HIV, HCV, Serological and biochemical markers, HBsAg, Pregnant women, Anti HBc Ab

**FICHE DE COLLECTE DE DONNEES**

**I. Données sociodémographiques et épidémiologiques**

Prénoms et Noms : .....  
Sexe : M  F  Age ..... Ethnie.....  
Statut matrimonial : Célibataire  Marié  Divorcé  Vœuf   
Profession : .....  
Résidence.....  
Nombre de gestes :.....  
Notion de vaccination contre Hépatite B : Oui  Non  Ne sais pas

**II. Données biologie**

**- Immunologie**

Sérologie VHB (Ag HBs) :	Positif <input type="checkbox"/>	Négatif <input type="checkbox"/>	Indéterminé <input type="checkbox"/>
Ag HBe :	Positif <input type="checkbox"/>	Négatif <input type="checkbox"/>	Indéterminé <input type="checkbox"/>
Ac anti HBs :	Positif <input type="checkbox"/>	Négatif <input type="checkbox"/>	Titre.....
Ac anti HBe :	Positif <input type="checkbox"/>	Négatif <input type="checkbox"/>	Titre.....
Ac anti HBc totaux :	Positif <input type="checkbox"/>	Négatif <input type="checkbox"/>	Titre.....
Sérologie VHC (Ac anti VHC) :	Positif <input type="checkbox"/>	Négatif <input type="checkbox"/>	Indéterminé <input type="checkbox"/>
Sérologie HIV (Ac anti HIV) :	Positif <input type="checkbox"/>	Négatif <input type="checkbox"/>	Indéterminé <input type="checkbox"/>

**- Biochimie**

Transaminases : ASAT/GOT : ..... ALATA/GPT : .....  
Lactate-déshydrogénase (LDH) : .....  
Gamma Glutamyl Transférase (GGT) : .....  
Biliribine totale : .....Bilirubine conjugée : .....

**- Profils sérologiques**

Infection chronique AgHBe positif : Nombre de cas : ..... Pourcentage : .....  
Hépatite chronique AgHBe positif : Nombre de cas : ..... Pourcentage : .....  
Infection chronique AgHBe négatif : Nombre de cas : ..... Pourcentage : .....  
Hépatite chronique AgHBe négatif : Nombre de cas : ..... Pourcentage : .....

## SERMENT DE GALIEN

**Je jure en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et des condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs, et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque.**

**Je le jure.**