

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la

Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako

Faculté de Pharmacie (FAPH)

Année universitaire 2023 -2024

Thèse N° :... /

THESE

**PROFIL BIOLOGIQUE DES MARQUEURS DE L'HEPATITE B CHEZ
LES PATIENTS AGHBS+ AU LABORATOIRE DE BIOLOGIE
MEDICALE DU CHU POINT G**

Présentée et soutenue publiquement le.../... / 2024 devant le jury
de la Faculté de Pharmacie

Par :

M. Mamadou Bouba TRAORE

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Professeur Sékou BAH
Membre : Professeur Issa KONATE
Membre : Docteur Drissa KONE
Co-Directeur : Docteur Mohamed Ag BARAIKA
Directeur : Professeur Djibril Mamadou COULIBALY

LISTE DES ENSEIGNANTS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

ADMINISTRATION

Doyen : Sékou BAH, Professeur

Vice-doyen : Souleymane DAMA, 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	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Yaya	COULIBALY	Législation
6	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
7	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
8	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
9	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
10	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
11	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
12	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
13	Alou A.	KEÏTA	Galénique
14	Ousmane	KOÏTA	Biologie-Moléculaire
15	Mamadou	KONE	Physiologie
16	Bréhima	KOUMARE	Bactériologie
17	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
18	Saïbou	MAÏCA	Législation
19	Mahamadou	TRAORE	Génétique
20	Sékou Fantamadv	TRAORE	Zoologie

➤ **PROFESSFURS DECEDES**

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
4	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
5	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique
6	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

➤ **DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
S	Amagana	DOLO	Professeur	Parasitologie-Mycologie
6	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
7	Akory Ag	IKNANE	Professeur	Santé Publique/Nutrition
8	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
9	Issaka	SAGARA	Directeur de recherche	Bio-statistique
10	Ousmane	TOURE	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
11	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de recherche	Bactériologie-Virologie
3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de recherche	Bio-statistique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de conférences	Biochimie clinique
5	Djénéba Koumba	DABITAO	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
6	Antoine	DARA	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Maître de conférences	Parasitologie - Mycologie
8	Laurent	DEMBELE	Maître de conférences	Biotechnologie-Microbienne
9	Seydina A. S.	DIAKITE	Maître de conférences	Immunologie

10	Fatou	DIAWARA	Maître de conférences	Epidémiologie
11	Ibrahima	GUINDO	Maître de conférences	Bactériologie Virologie
12	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de conférences	Parasitologie – Mycologie
13	Fanta	SANGHO	Maître de conférences	Santé publ/Santé commun.
14	Yéya dit Sadio	SARRO	Maître de conférences	Epidémiologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
5	Klétigui Casimir	DEMBELE	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
6	Yaya	GOÏTA	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
7	Aminatou	KONE	Maître-Assistant	Biologie moléculaire
8	Birama Apho	LY	Maître-Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Cheick Amadou	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
2	Michel Emmanuel	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
3	Abdallah Amadou	DIALLO	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
4	Bakary	FOFANA	Attaché de Recherche	Recherche clinique
5	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
6	Falaye	KEITA	Attaché de Recherche	Santé Publique/Santé Environn.
7	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
8	Oumou	NIARE	Attaché de Recherche	Biologie appliquée
9	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
10	Aliou	TRAORE	Attaché de Recherche	Sciences biologiques appliquées
11	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

➤ **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES****1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maitre de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Mahamane	HAIDARA	Maitre de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maitre-Assistant	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Maitre-Assistant	Gestion
3	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maitre-Assistant	Pharmacie hospitalière
4	Adama	DENOU	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
5	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maitre-Assistant	Galénique
6	Adiaratou	TOGOLA	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
7	Aminata Tiéba	TRAORE	Maitre-Assistant	Pharmacie hospitalière

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation
6	Aichata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORÉ	Assistant	Gestion pharmaceutique
10	Mohamed dit Sarmove	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

➤ **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoit Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Professeur	Toxicologie

1. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

2.

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maitre de Conférences	Toxicologie
2	Hamadoun Abba	TOURE	Maitre de Conférences	Bromatologie Chef de DER

2. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maitre-Assistant	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
4	Madani	MARIKO	Maitre-Assistant	Chimie Analytique
5	Karim	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacologie

3. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalave Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
6	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
7	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
8	Mohamed	TOURE	Assistant	Pharmacologie

➤ **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Maitre de Conférences	Chimie appliquée
2	Abdoulaye	KANTE	Maitre de Conférences	Anatomie
3	Boubacar	YALCOUYE	Maitre de Conférences	Chimie organique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maitre-Assistant	Botanique-Biol. Végét Chef de DER
2	Joseph Sékou B.	DEMBELE	Maitre-Assistant	Biologie végétale
3	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

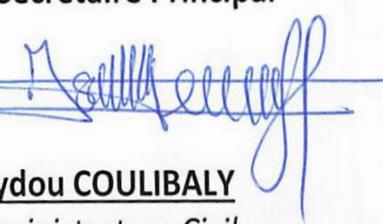
N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Assistant	Génétique
3	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Assistant	Biologie Entomologie

➤ **CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Mahamadou	KONE	Droit et éthique
7	Modibo	SANGARE	Anglais
8	Satigui	SIDIBÉ	Pharmacie vétérinaire
9	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
10	Fana	TANGARA	Mathématiques
11	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
12	Oumar	SAMASSEKOU	Génétique
13	Boubacar	ZOUBEÏROU	Physique

Bamako, le 26 avril 2024

P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal



Seydou COULIBALY
Administrateur Civil



DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DÉDICACES

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

Je dédie cette thèse :

À la mémoire de ma très Chère Grand-Mère Feue Kadiatou SOW

Elle a été une source d'inspiration constante et son dévouement envers notre éducation a toujours été admirable.

Elle m'a montré l'importance de la persévérance, de l'intégrité et du travail acharné, et je suis honoré de pouvoir dédier cette thèse à sa mémoire.

De là où vous êtes puisse Allah Le Tout Puissant Vous faites Miséricorde.

À mon très Cher Oncle Boubacar Sidiki TRAORE

Tu as toujours offert soutien et réconfort, j'exprime envers toi une profonde admiration, reconnaissance et attachement inconditionnels.

Qu'Allah Le Tout Puissant vous donne une longue vie.

À mon très Cher Père Mamadou Alpha TRAORE

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.

Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

À ma très Chère Mère Haby TRAORE

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon cher Grand Frère Dr Cheick Tidiane TRAORE

En gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

À mes oncles, tantes, cousins et cousines

J'éviterai de citer des noms par crainte d'en omettre. Mais c'est l'occasion pour moi de vous remercier pour toutes vos bénédictions qui n'ont cessé de m'accompagner, pour ces moments agréables passés en famille. Que le seigneur vous couvre par sa grâce et vous garde longtemps parmi nous.

À mes frères et sœurs Kadiatou, Cheick Oumar, Adama, Hawa, Gaoussou, Mariam, Nene

Tous, autant que vous êtes, cultivons, ensemble l'esprit de famille et restons unis pour toujours. Pour votre affection, votre gentillesse et votre disponibilité, trouvez ici toute ma reconnaissance. Ce travail est le vôtre. Qu'Allah vous bénisse et vous donne une longue vie afin que nous profitons de ce modeste travail. Amen

À mes aînés, amis et camarades : Dramane SOGODOGO, Mohamadou SANGARE, Sekou FOFANA, Issiaka SIDIBE, Aliou SIDIBE, Mamadou KAGNASSY, Fodé GADIAGA, Abdoulaye KEBE

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À TOUTE LA FAMILLE TRAORE

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements:

Au terme de ce travail nous tenons à remercier Allah le tout Puissant, le très Miséricordieux, l'Omnipotent et l'Omniscient de nous avoir donné la volonté, la patience et le courage de mener à bien ce travail. Que la paix et le salut soient accordés à son bien aimé Mohamed ibn Abdoullah ibn AbdelMoutalib et sa Famille. Seigneur permet nous de tirer le meilleur de ce travail et continue de toujours œuvrer dans nos vies. Amin!

Au corps professoral, au personnel du décanat de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako et de la Faculté de Pharmacie de Bamako

Chers maîtres nous vous remercions pour les savoirs transmis et de vous nous garderons toujours le souvenir des hommes de science pédagogues et dévoués.

A mon encadreur et Directeur de thèse Pr Djibril Mamadou COULIBALY

Je ne vous ai pas toujours facilité la tâche mais vous avez su faire preuve d'une grande patience et d'une compréhension profonde vis-à-vis de ma situation. La réalisation de ce travail n'aurait pas pu être possible sans votre appui et tous vos efforts. Les mots me semblent superficiels pour exprimer à sa juste valeur toute ma reconnaissance et ma gratitude pour ces gestes altruistes dont vous avez fait preuve. Un grand merci.

Aux Docteur DIAWARA, MALLE du service de Banque de sang du CHU Point G

Vos soutiens et vos conseils ont été très précieux pour nous dans la réalisation de ce document. Ni les mots ni les paroles ne sauront exprimer suffisamment ma gratitude. Ce travail est le vôtre. Recevez-le avec tout le respect et considération.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur SEKOU BAH

- Professeur titulaire de pharmacologie à la FAPH ;
- PhD en pharmacologie ;
- Membre du comité technique de pharmacovigilance ;
- Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;
- Chef de services de la pharmacie hospitalière au CHU du Point G ;
- Doyen de la Faculté de Pharmacie.

Honorable Maître,

Vous nous faites un grand honneur d'accepter de présider le jury de notre thèse. Nous avons eu la chance et le privilège de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal, de votre sagesse et votre bonté. Veuillez, cher maître trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération. Puisse le tout puissant ALLAH vous assister dans vos projets et vous donner longue vie. Amen !

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Professeur ISSA KONATE

- Médecin spécialiste en Maladies Infectieuses et Tropicales,
- Diplômé interuniversitaire d'antibiologie et d'antibiothérapie en Afrique subsaharienne ;
- Maître de conférences des maladies infectieuses et tropicales à la faculté de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS) ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Secrétaire administratif de la Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT) ;
- Membre de la Société Africaine des Pathologies Infectieuses (SAPI) ;
- Membre de la cellule assurance qualité de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) ;
- Membre du groupe de coordination multifactorielle de lutte contre les résistances aux antimicrobiens.

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre jury de thèse. Vous nous avez toujours réservée le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Votre amabilité, votre compétence, vos qualités humaines et professionnelles inspirent une admiration et un grand respect. Puisse le tout puissant ALLAH vous assister dans vos projets et vous donner longue vie. Amen !

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur **DRISSA KONE**

- Praticien hospitalier au CHU du point G
- Pharmacien biologiste au CHU du point G
- Titulaire du diplôme universitaire de Rétrovirologie à l'UCAD

Cher Maître,

Votre humanisme, votre disponibilité permanente, votre dévouement et l'amour du travail bien fait, font de vous un maître admiré de tous. Vous n'avez ménagé aucun effort à la réalisation de ce travail. Veuillez accepter notre entière considération.

Puisse le tout puissant ALLAH vous assister dans vos projets et vous donner longue vie.

Amen !

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Docteur MOHAMED AG BARAIKA

- Pharmacien Microbiologiste ;
- Maitre-Assistant en Bactériologie-Virologie à la Faculté de Pharmacie ;
- Praticien à L'Institut National de Santé Publique (INSP)

Pour avoir accepté de co-diriger ce travail, pour vos nombreuses relectures, pour vos conseils et vos diverses formations professionnelles, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Merci de m'avoir tant aidé.

Cher Maître, vous avez suivi pas à pas ce travail, prompt à répondre à toutes nos préoccupations et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Lentement, sûrement mais surtout avec rigueur, vous n'avez ménagé aucun effort pour faire de cette thèse ce qu'il est aujourd'hui. Votre amour pour le travail bien fait, votre grande humilité et votre dévouement sont quelques-unes de vos qualités qui nous ont marqués. Veuillez recevoir toute notre gratitude. Puisse le tout puissant ALLAH vous assister dans vos projets et vous donner longue vie. Amen !

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur DJIBRIL MAMADOU COULIBALY

- Pharmacien Biologiste ;
- Titulaire d'un DES en Biologie clinique ;
- Maître de conférences en biochimie clinique à la faculté de Pharmacie ;
- Chef de service du laboratoire de biologie médicale du CHU Luxembourg ;
- Titulaire d'un Master en Science de la Santé ;
- Membre de la société Sénégalaise de Biochimie clinique ;
- Membre de la société Burkinabè de Biologie clinique ;
- Enseignant chercheur des universités.

Cher maître en acceptant de siéger à ce jury, vous nous faites un grand honneur malgré vos multiples occupations. Nous avons été épanouis par votre accueil chaleureux, votre simplicité, votre gentillesse et votre très grande générosité. Veuillez recevez ici cher maitre notre sincère remerciement et l'expression de notre profonde reconnaissance. Puisse le tout puissant ALLAH vous assister dans vos projets et vous donner longue vie. Amen !

TABLE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

AA	: Acides aminés
Ac	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ADNc	: ADN complémentaire
ADNccc	: ADN circulaire clos de façon covalente
ADNrc	: ADN relâché circulaire
Ag	: Antigène.
ALAT	: Alanine Aminotransférase
ARN	: Acide Ribonucléique
ARNm	: Acide Ribonucléique messenger
ARNpg	: ARN pré génomique
ASAT	: Aspartate Aminotransférase
CDT	: Domaine C-Terminal
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
EASL	: <i>European Association for the Study of the Liver</i>
HBs	: Protéine de surface du VHB
HBx	: Protéine X du VHB
HSPG	: Protéoglycanes à héparane sulfate
ICTV	: <i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IFN	: Interféron
IFN-a	: Interféron-a
IgG	: Immunoglobulines de type G
IgM	: Immunoglobulines de type M
kb	: Kilobases
L-HBs	: Grande protéine de surface du VHB

M-HBs	: Protéine de surface moyenne du VHB
MVB	: Corps multivésiculaires (ou multivesicular bodies en anglais)
NES	: <i>Nuclear Export Signal</i>
NLS	: <i>nuclear localisation signal</i> (ou signal de localisation nucléaire)
NTCP	: Sodium taurocholate cotransporting polypeptide
NUC	: Analogues de nucléos(t)ides de la transcriptase inverse
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORF	: <i>Open Reading Frame</i> (cadre ouvert de lecture)
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEG	: Polyéthylène glycol
PRE	: <i>Post transcriptional Regulation Element</i>
préC/C	: PréCore/Core
SVP	: <i>Subviral particles</i> (particules sous-virales)
TP	: Protéine terminale
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
WHO	: <i>World Health Organization.</i>

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Distribution des différents géotypes par pays	8
Figure 2 : Structure des particules virales et sous-virales d'enveloppe présentes dans un sérum de patient infecté par le VHB	9
Figure 3 : Schématisation du génome du VHB	11
Figure 4 : Représentation schématique des domaines de la polymérase du VHB et des sous-domaines de la protéine terminale.....	12
Figure 5 : Protéines d'enveloppe du VHB	13
Figure 6 : Cycle viral du VHB	15
Figure 7 : Carte de la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B.....	17
Figure 8 : Histoire naturelle et classification de l'infection par le VHB.....	19
Figure 9 : Evolution des marqueurs virologiques et sérologiques après une hépatite aigue d'évolution favorable	24
Figure 10 : Hépatite aigue évoluant vers la chronicité.....	24
Figure 11 : Répartition des patients selon le statut de l'antigène HBe et le sexe.....	41
Figure 12 : Répartition des patients selon la présence de l'Anticorps anti-HBe.....	41
Figure 13 : Répartition des patients selon le taux des ASAT et l'âge moyen.....	44
Figure 14 : Répartition des patients selon le taux de la prothrombine et l'âge moyen	46
Figure 15 : Répartition des patients selon le profil sérologique et le sexe.....	48

Liste des tableaux

Tableau I : Les différents profils sérologiques du VHB	25
Tableau II : Répartition des patients selon le sexe	38
Tableau III : Répartition des patients selon les tranches d'âge	38
Tableau IV : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	39
Tableau V : Répartition des patients selon le service de provenance	39
Tableau VI : Répartition des patients selon le statut de l'antigène HBe.....	40
Tableau VII : Répartition des patients selon le statut de l'antigène HBe et l'âge.....	40
Tableau VIII : Répartition des patients selon le taux des Alanine Aminotransférases	42
Tableau IX : Répartition des patients selon le taux des Aspartate Aminotransférases	42
Tableau X : Répartition des patients selon le taux des ALAT et l'antigène HBe.....	43
Tableau XI : Répartition des patients selon le taux des ASAT et l'antigène HBe.....	43
Tableau XII : Répartition des patients selon le taux des ALAT et l'âge moyen.....	44
Tableau XIII : Répartition des patients selon le taux des ALAT et le sexe	45
Tableau XIV : Répartition des patients selon le taux des ASAT et le sexe	45
Tableau XV : Répartition des patients selon le résultat du taux de prothrombine TP	46
Tableau XVI : Répartition des patients selon le taux de la prothrombine et le sexe	46
Tableau XVII : Répartition des patients selon le taux de prothrombine et le taux des ALAT	47
Tableau XVIII : Répartition des patients selon le taux de prothrombine et l'antigène HBe ...	47
Tableau XIX : Répartition des patients selon le profil sérologique	48
Tableau XX : Répartition des patients selon le profil sérologique et l'âge.....	49
Tableau XXI : Répartition des patients selon le profil sérologique et le taux moyen des ALAT et ASAT.....	49

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION.....	2
1.1	Question de recherche	3
1.2	Hypothèse de recherche.....	3
1.3	Objectifs.....	4
1.3.1	Objectif général.....	4
1.3.2	Objectifs spécifiques	4
2	GÉNÉRALITÉS.....	6
2.1	Historique et découverte du virus de l'hépatite B	6
2.2	Classification	7
2.2.1	Taxonomie	7
2.2.2	Génotypes	7
2.3	Caractéristiques structurales du virus de l'hépatite B	8
2.3.1	Structure des particules virales	8
2.3.2	Structure des protéines virales	11
2.3.3	Le cycle viral du VHB	14
2.4	Caractéristiques épidémiologiques et cliniques du VHB	16
2.4.1	Aspects épidémiologiques de l'infection au VHB	16
2.4.2	Aspects cliniques de l'infection au VHB	18
2.5	Diagnostic biologique de l'hépatite B	22
2.5.1	Marqueurs biologiques de l'hépatite B	22
2.5.2	Schématisation de la cinétique des marqueurs, au cours de l'infection aiguë et chronique par le VHB.	24
2.5.3	Les différents profils sérologiques vis-à-vis du VHB.....	25
2.6	Prévention et traitements contre le VHB	25
2.6.1	Vaccin	25
2.6.2	Traitements	26
3	MÉTHODOLOGIE.....	28
3.1	Cadre d'étude.....	28
3.1.1	Description du CHU Point G	28
3.1.2	Présentation du laboratoire	28
3.2	Type et période d'étude	29
3.3	Population de l'étude	29
3.3.1	Critères d'inclusion.....	29
3.3.2	Critères de non inclusion	29

3.4	Échantillonnage	29
3.5	Variables étudiées.....	29
3.5.1	Variables sociodémographiques	29
3.5.2	Variables biologiques.....	29
3.6	Méthode d'étude	30
3.6.1	Recueil des données	30
3.6.2	La technique de laboratoire.....	30
3.6.3	Tests sérologiques	31
3.7	Définitions opérationnelles.....	34
3.8	Saisie et analyse des données :	35
3.9	Considérations éthiques :.....	35
3.10	Diagramme de GANTT	36
4	RÉSULTATS	38
4.1	Séroprévalence de l'AgHBs	38
4.2	Données sociodémographiques des patients étudiés	38
4.3	Données biologiques.....	40
4.4	Profils sérologiques	48
5	DISCUSSION	51
6	CONCLUSION	59
7	RECOMMANDATIONS.....	60
8	RÉFÉRENCES.....	62
	ANNEXES	70

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

L'hépatite B est une infection virale qui s'attaque au foie et peut entraîner une affection aussi bien aiguë que chronique (1).

Le virus responsable est le plus souvent transmis par la mère à l'enfant lors de la naissance et de l'accouchement, pendant la petite enfance, ou par contact avec du sang ou d'autres liquides biologiques lors d'un rapport sexuel avec un partenaire infecté, d'injections à risque ou d'une exposition à des instruments tranchants ou piquants (1).

L'infection par le VHB évolue vers la chronicité dans environ 95% des cas lorsque la transmission se fait de la mère à l'enfant en période périnatale ; l'incidence de l'évolution chronique diminue progressivement pour atteindre moins de 1% lorsque l'infection survient à l'âge adulte (2).

En effet, lorsque le sujet est infecté à l'âge adulte, les réponses immunitaires innées et adaptatives sont, dans la très grande majorité des cas précoces, efficaces et entraînent l'élimination de l'infection en quelques semaines, habituellement associée à une inflammation hépatique (hépatite aiguë) régressive (3).

Le VHB est un virus extrêmement contagieux, il est 100 fois plus contagieux que le VIH, et 10 fois plus transmissible que le VHC et peut rester stable à 25 °C pendant 07 jours dans un sang séché (4).

La prévalence du VHB est donc de 5,4% à l'échelle mondiale, contre 1% pour celle de VIH et 3% pour celle de VHC. Le VHB arrive au deuxième rang, après le tabac, des agents cancérogènes (OMS).

En 2019, on estimait que, 316 millions de personnes dans le monde étaient touchées par une infection chronique par l'hépatite B, avec la prévalence la plus élevée dans la région du Pacifique occidental (7,1%) et dans la région africaine (6,5%), et la plus faible dans la région européenne (1,1%) (5).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) s'efforce de réduire les nouvelles infections et les décès dus à l'hépatite B, en mettant l'accent sur la vaccination et le traitement. En 2022, 42% des enfants dans le monde auraient reçu la dose de naissance du vaccin contre l'hépatite B (6)

En 2023, les efforts visant à éliminer l'hépatite virale d'ici à 2030 ont été soulignés, avec une couverture de 72% par la vaccination systématique contre l'hépatite B dans la région africaine (7).

La prévalence de l'hépatite B peut varier selon les pays et les régions, et des efforts de vaccination et de traitement sont en cours pour réduire l'impact de la maladie. En effet, le VHB constitue le principal facteur de risque de cancer en Afrique, les prévalences en Afrique Subsaharienne augmentent le potentiel épidémique de l'hépatite B dans cette région du monde. L'antigène HBs a été retrouvé chez 55 à 71% des patients cirrhotiques et chez 55 à 66,2% des patients atteints de carcinome hépatocellulaire selon des études menées à Bamako (8). Antérieurement, la détection d'antigène de surface du virus (l'AgHBs) est le seul marqueur d'intérêt comme un test classique au Mali, leur absence indique celle du virus. Néanmoins, l'histoire naturelle de l'infection est complexe et sa compréhension repose sur l'association de plusieurs marqueurs sérologiques : AgHBs ; Ac anti-HBs ; AgHBe ; Ac anti-HBe ; Ac anti-HBc (IgM et IgG) et des marqueurs moléculaires en mesurant la charge virale circulante du VHB, qui sont des éléments prédictifs très importants en pratique clinique.

La connaissance du profil des marqueurs biologiques spécifiques de la maladie chez le patient infecté par le VHB constituera sans nul doute un élément-clé pour un meilleur suivi clinique.

C'est dans cet objectif que nous nous proposons d'entreprendre cette étude dont le but est d'évaluer les déterminants séro-immunologiques et virologiques des patients infectés par le VHB en vue d'améliorer leur prise en charge.

1.1 Question de recherche

Quels sont les différents profils biologiques des marqueurs de l'hépatite B chez les patients AgHBs+ au CHU Point G ?

1.2 Hypothèse de recherche

Les patients AgHBs+ ont différents profils biologiques en fonction de leur statut sérologique.

1.3 Objectifs

1.3.1 Objectif général

Étudier le profil biologique des marqueurs de l'hépatite B chez les patients AgHBs+ au laboratoire du CHU Point G.

1.3.2 Objectifs spécifiques

1. Décrire les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude.
2. Déterminer la prévalence de l'AgHBs en fonction des tranches d'âges.
3. Identifier les différents profils biologiques observés au CHU Point G.

GÉNÉRALITÉS

2 GÉNÉRALITÉS

2.1 Historique et découverte du virus de l'hépatite B

Le « premier traité de médecine » datant de 3000 ans avant J-C décrivait déjà les symptômes associés à une jaunisse (9).

En effet, en 1885, Lührman et Jehn observèrent des épidémies de « jaunisse » au sein de populations ayant récemment été immunisées contre la variole à l'aide d'un vaccin consistant en une préparation de lymphes humaines. À partir de ces observations, Lührman suspecta le vaccin comme source de la maladie, observant pour la première fois des « hépatites sériques », aujourd'hui connues sous le nom d'hépatites B et C (9).

En 1965, Blumberg *et al.*, étudièrent le polymorphisme génétique des lipoprotéines sériques en détectant la précipitation d'anticorps contre certains antigènes. En recherchant de façon systématique des anticorps dirigés contre différentes formes de protéines sériques chez des patients polytransfusés, ils identifièrent un anticorps réagissant contre le sérum d'un patient australien. Ce nouvel antigène présent dans le sérum d'un patient aborigène ciblé par l'anticorps présent dans le sérum du patient transfusé fut appelé « Australia antigen » (10,11).

Dans les années 70, des travaux ont permis d'établir la structure des virions et d'aboutir à l'identification de la structure du génome viral (12,13).

La première génération de vaccins a été obtenue à partir de plasmas riches en AgHBs grâce au développement des techniques de clonage, les vaccins obtenus par recombinaison génétique firent ensuite leur apparition. Le premier vaccin basé sur l'utilisation de protéines recombinantes de l'enveloppe virale, « Engerix B », fut développé en 1985 et mis sur le marché en 1989.

À partir de 1976, les traitements à base d'interféron furent utilisés chez les patients infectés chroniquement, permettant ainsi de réduire la réplication du VHB (14–16).

Suite à la découverte de l'activité reverse transcriptase, ou transcriptase inverse, de la polymérase virale par Summers *et al.* en 1982, les inhibiteurs de polymérase virale firent leur apparition (13).

2.2 Classification

2.2.1 Taxonomie

Le virus de l'hépatite B est un membre de la famille des *Hepadnaviridae*. Parmi les caractéristiques notables de cette famille, on note une organisation simplifiée du génome avec un chevauchement important des gènes, un cycle de réplication singulier et un hépatotropisme. Les *Hepadnaviridae* regroupent des petits virus enveloppés dont le génome à ADN est partiellement double brin (3-3,4 kb). Il existe cinq genres et dix-huit espèces selon la nouvelle classification de l'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) (17).

Les *Orthohepadnavirus* infectent les mammifères avec une spécificité d'hôte étroite pour les 12 espèces virales connues. Le virus de l'hépatite B, espèce type du genre, infecte l'homme et les singes. Le virus de l'hépatite de la marmotte (WHV) infecte les marmottes.

Les *Avihepadnavirus* infectent les oiseaux. Le séquençage de génomes entiers a conduit à la découverte *in silico* de nouvelles espèces et à la création de trois nouveaux genres, chacun représentés par une espèce : *Parahepadnavirus*, *Metahepadnavirus* et *Herpetohepadnavirus*.

2.2.2 Génotypes

Du fait d'une transcriptase inverse sujette aux erreurs lors de réplication, le virus de l'hépatite humain est lui-même caractérisé par une importante hétérogénéité génétique, dont est issue une division en 10 génotypes (A à J). Celle-ci présente une répartition géographique et ethnique complexe à l'échelle du globe, ainsi que des différences en termes de pathogénicité (18,19).

Le génotype A est principalement retrouvé en Amérique du Nord et en Afrique subsaharienne.

Les génotypes B et C son quant à eux, prépondérant en Asie du Sud-est, en Chine, au Japon et en Australie. Le génotype D est majoritairement présent dans le bassin méditerranéen, au Moyen-Orient et en Inde, tandis que le génotype E est représenté en Afrique Centrale et de l'Ouest.

Concernant les génotypes F et G, ils sont répandus en Amérique Centrale et du Sud alors que le génotype H est exclusivement présent en Amérique Centrale.

Les derniers génotypes I et J ont été isolés au Vietnam, au Laos et au Japon.

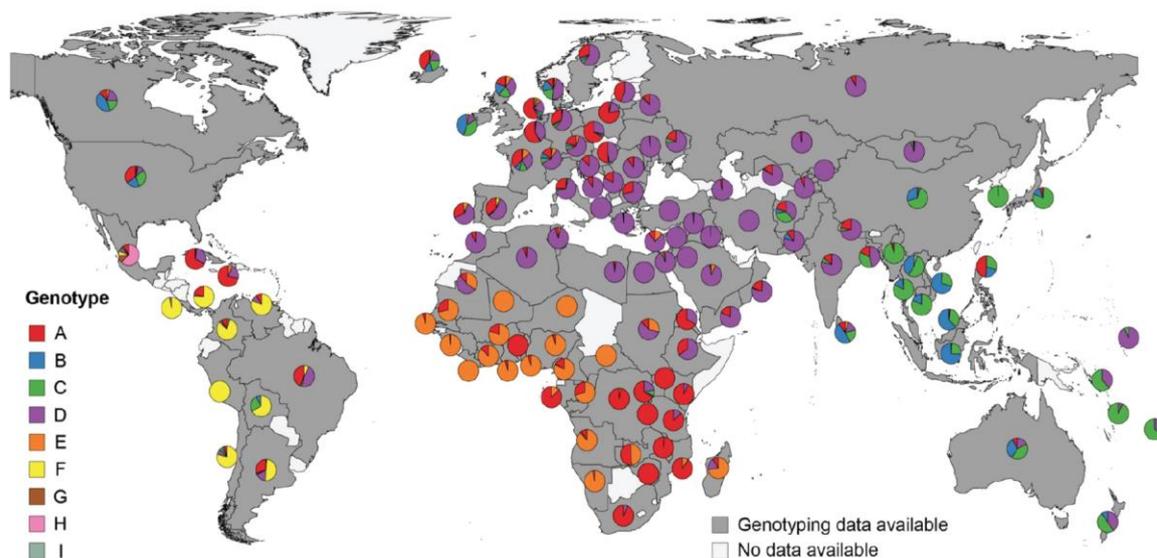


Figure 1 : Distribution des différents génotypes par pays (17)

2.3 Caractéristiques structurales du virus de l'hépatite B

2.3.1 Structure des particules virales

Le VHB a été observé en microscopie électronique pour la première fois par le Dr David Dane et ses collaborateurs en 1970. L'observation de sérums de patients infectés révèle la présence de plusieurs types de particules virales : les particules complètes (nommées particules de Dane) et les particules sous-virales (SVPs) (20) (Figure 2).

2.3.1.1 Les particules de Dane

Ce sont des structures sphériques mesurant environ 42 nm de diamètre. Elles sont infectieuses, car composées de la totalité des éléments viraux essentiels à l'infectiosité (21). Elles sont constituées d'une enveloppe virale, faite d'une bicouche lipidique dérivée de l'hôte dans laquelle sont enchâssées des protéines de surface S (pour Small), M (pour Medium) et L (pour Large) (HBs). Ces protéines sont présentes en quantité inégale au sein de l'enveloppe virale : la protéine S est représentée à hauteur de 65%, la protéine M à 10% et la protéine L à 25% (22). L'enveloppe virale contient une nucléocapside à symétrie icosaédrique de 30 ± 3 nm de diamètre constituée d'un autoassemblage d'une protéine unique 37 de capsid, la protéine core HBc (AgHBc). Cette nucléocapside protège le génome viral constitué d'un ADN relâché circulaire (ADNrc) partiellement bicaténaire de 3,2 kilobases (kb) et lié de façon covalente à la polymérase virale.

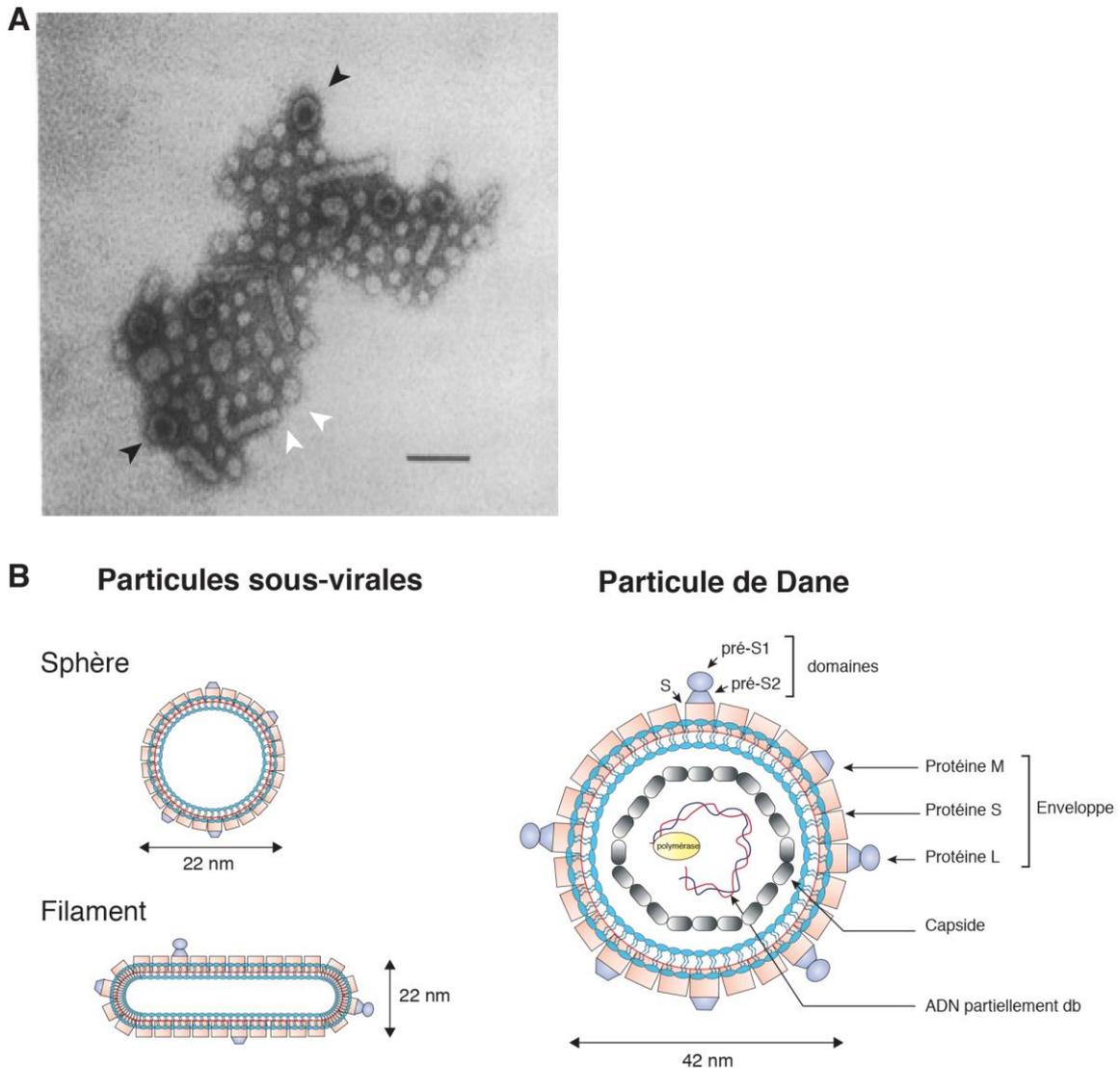


Figure 10 : Structure des particules virales et sous-virales d'enveloppe présentes dans un sérum de patient infecté par le VHB (18)

(A) Ces particules sont enregistrées au microscope électronique à transmission après coloration négative. Les particules de Dane sont indiquées par les pointes noires tandis que les particules sous-virales par les pointes blanches (20).

(B) Représentation schématique des particules virales et sous-virales d'enveloppe.

2.3.1.2 Les particules sous-virales (sphères et filaments)

Elles sont non infectieuses, car uniquement constituées de protéines d'enveloppe. Elles ont un diamètre d'environ 22 nm et une longueur variable pour les filaments. Les sphères et les filaments ont une composition très différente.

En effet, les sphères sont constituées de protéines S à hauteur de 90% et de protéines M à hauteur de 10%.

Les filaments sont, quant à eux, constitués des trois protéines d'enveloppe S (80%), M (10%) et L (10%) (23).

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'a pas été clairement élucidé à ce jour. Il est également à noter que ces SVP sont sécrétées en très grand excès (de 10 000 à 100 000 fois plus) par rapport aux particules de Dane (24).

Trois autres formes de particules sécrétées ont été récemment décrites : les nucléocapsides non enveloppées, les nucléocapsides enveloppées vides et les virions à ARN. Ces particules peuvent contenir l'ADN viral, mais également tous les intermédiaires, depuis l'encapsulation de l'ARN jusqu'à la forme finale d'ADN rétrotranscrit.

2.3.1.3 L'ADN viral

Le génome viral retrouvé dans les particules de Dane infectieuses est composé d'un ADNrc partiellement double brin de 3,2 ko. Il est l'un des plus petits génomes viraux décrits jusqu'à présent (Figure 3). Le brin négatif (-) de l'ADNrc sert de matrice pour la transcription et est lié de façon covalente à une polymérase virale à son extrémité 5'. Le brin complémentaire, de polarité positive (+), est incomplet et possède une extrémité 3' de longueur variable (brin en pointillé sur la figure 3). Il est associé à une courte séquence d'ARN, à son extrémité 5', qui servira d'amorce à la synthèse du brin (-). La circularité du génome viral est assurée par l'appariement des extrémités 5' de chacun des brins sur une longueur d'environ 200 paires de bases (pb). Cette région cohésive est délimitée par deux séquences directement répétées, DR1 et DR2, ayant un rôle dans la réplication virale (25).

Le génome viral comporte quatre cadres ouverts de lecture (ORF) chevauchants (Figure 3) : P, S, C et X (26).

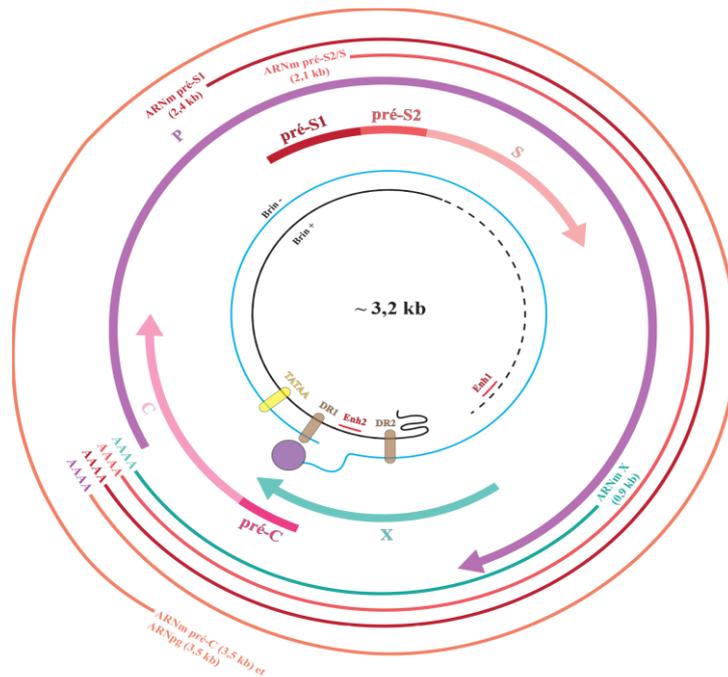


Figure 11 : Schématisation du génome du VHB (20)

2.3.1.4 Les transcrits viraux

La transcription des ARN viraux est initiée par la polymérase II cellulaire au niveau de chacun de leurs promoteurs et se termine au niveau du site unique de polyadénylation. Dans les cellules infectées, on peut détecter cinq transcrits viraux (27) :

- Un ARN pré-génomique (ARNpg) de 3,5kb
- Un messager ARN pré-C (ARNm pré-C) de 3,5 ko
- La protéine transactivatrice X (HBx) sera synthétisée à partir d'un petit ARN messager de 0,9 kb (ARNm X).
- Deux ARN de 2,4 kb (ARNm pré-S1) et de 2,1 kb (ARNm pré-S2/S)

2.3.2 Structure des protéines virales

Les sept protéines principales du VHB sont les trois protéines d'enveloppe, la protéine de capsid, l'antigène HBe, la protéine HBx et la polymérase virale P.

2.3.2.1 La polymérase (P)

La polymérase du VHB (845 AA) ressemble en séquence et en structure à la polymérase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La polymérase virale est une cible thérapeutique de choix et trois molécules utilisées possèdent une activité antivirale contre ces deux virus. Cette protéine est constituée de plusieurs domaines : le domaine terminal de la

protéine (TP), une région non codante (spacer), la transcriptase inverse (ADN polymérase, ARN dépendant) et une RNase H (Figure 4) (28).

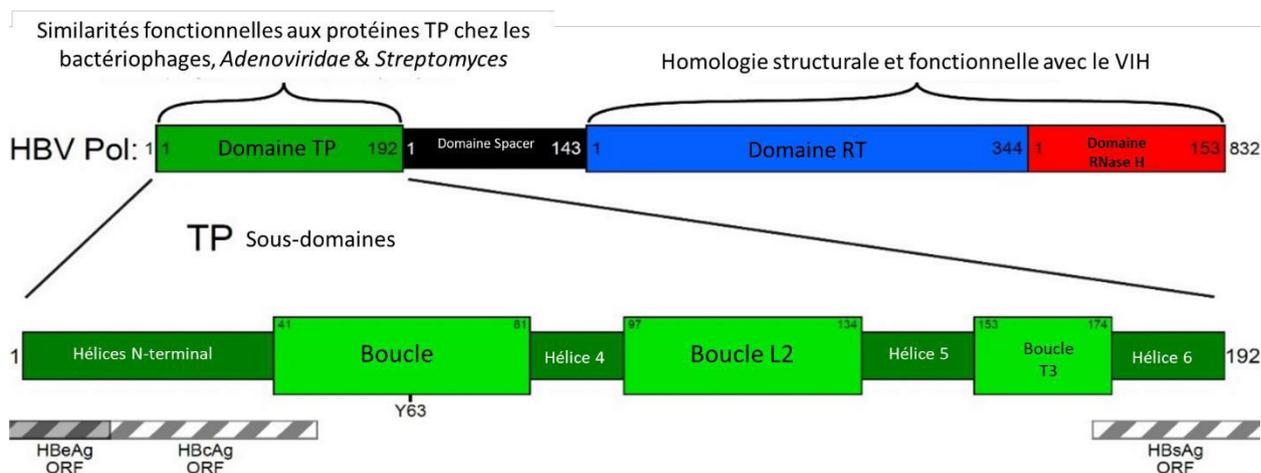


Figure 12 : Représentation schématique des domaines de la polymérase du VHB et des sous-domaines de la protéine terminale (21)

Les régions du domaine TP qui chevauchent les autres ORF sont indiquées par les rayures.

2.3.2.2 La capside « core » et les protéines précocore

La protéine core (ou HBc) est la protéine majeure de la capside (21 kDa) issue du précurseur précocore p25 (212 acides aminés). Ces deux protéines se différencient seulement par les 29 premiers acides aminés en N terminal. En effet, la p25 contient en plus le peptide signal. La protéine core de 183 (ou 185 acides aminés selon le génotype), peut être divisée en 2 régions. En région N terminale, les 149 premiers AA forment le domaine d'assemblage NTD (N terminal domain) riche en hélice alpha. En région C terminale, les 34 derniers résidus forment le domaine C-terminal riche en arginine (CTD). Ce domaine a deux fonctions. Il contient un motif de localisation nucléaire (NLS, nuclear localisation signal) régulé par phosphorylation et des motifs d'exportation nucléaire (NES, nuclear export signal). Son exposition à la surface des nucléocapsides permet leurs transports vers le noyau de la cellule.

La protéine non structurale p22 (193 AA) est quant à elle issue du clivage des 19 acides aminés du peptide signal et se retrouve ainsi libérée au niveau cytosolique.

2.3.2.3 Les protéines d'enveloppe (HBs)

Il existe 3 protéines de surface du VHB, la petite (S-HBs), la moyenne (M-HBs) et la grande (L-HBs). Ces 3 protéines d'enveloppe diffèrent par la longueur de l'extrémité N-terminale (Figure 5). Elles sont traduites à partir de 3 codons d'initiation de la traduction

différents et partagent le domaine S en C-terminal (226 AA). La protéine moyenne M-HBs contient en plus le domaine préS2 en N-terminal (55 AA). La grande protéine L-HBs comprend la partie préS1 en plus de la partie préS2.

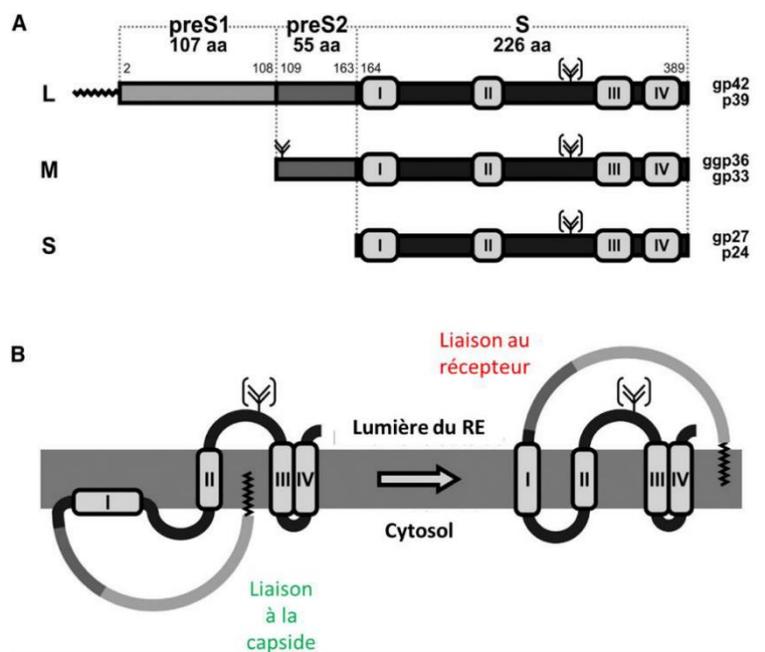


Figure 21 : Protéines d'enveloppe du VHB (22)

A - Structure des protéines d'enveloppe du VHB (L, M, S). Les parties transmembranaires sont indiquées par les chiffres romains. Le symbole entre crochets indique le site de glycosylation partiellement utilisé. Le poids moléculaire de chaque protéine est indiqué à droite ainsi que les variantes de glycosylation. Le zigzag représente la N-myristylation.

B - Modèle proposé avec une double topologie de L-HBs (liaison à la capside à gauche, liaison au récepteur à droite) (29)

2.3.2.4 La protéine HBx

La protéine X du VHB (HBx) est une petite protéine non structurale de 154 AA (17 kDa) codée par le transcrit de 0,7 kb. La protéine régulatrice HBx possède de multiples fonctions d'interaction avec les protéines et exerce un rôle dans la pathogénèse. Rapidement exprimée après l'infection, HBx est principalement localisée dans le noyau des hépatocytes infectés, HBx est constituée de deux domaines.

La protéine X est dite trans-activatrice de la transcription de plusieurs gènes cellulaires et viraux. Elle va favoriser la réplication. HBx joue un rôle essentiel dans le maintien de l'ADNccc dans un état transcriptionnellement actif (30). C'est également une oncoprotéine virale.

2.3.3 Le cycle viral du VHB

2.3.3.1 Entrée virale, libération des nucléocapsides et transport nucléaire

Le cycle viral débute par l'attachement du virion à la surface de sa cellule cible, l'hépatocyte. Les protéoglycanes héparanes sulfates (HSPG) sont des glycoprotéines présentes à la surface de nombreuses cellules et dans la matrice extracellulaire (31). Concernant le VHB, l'entrée du virus nécessite au préalable une liaison de faible affinité aux HSPG, en particulier glypican 5 au niveau de la membrane cellulaire de l'hépatocyte, suivie d'une liaison de haute affinité avec le récepteur du virus.

L'internalisation de la particule se fait par endocytose médiée par la clathrine (32). L'étape de fusion entre l'enveloppe virale et une membrane intracellulaire conduit à la libération des nucléocapsides dans le cytoplasme. La translocation libère les virions entiers dans le cytosol.

Une fois libérée dans le cytosol, la nucléocapside migre alors vers le noyau *via* les microtubules (33). Les nucléocapsides interagissent alors avec les complexes des pores nucléaires grâce à la présence d'un signal de localisation nucléaire situé dans la région C-terminale de la protéine HBc.

Dans le noyau, l'ADN viral relâché circulaire (ADNrc), partiellement bicaténaire, est réparé et converti sous forme d'un ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc) qui forme un minichromosome et sert de matrice pour la transcription. *In vitro*, la formation de l'ADNccc est détectée dès 12 à 16 heures post infection puis augmente avec le temps pour atteindre un plateau 3 à 5 jours après l'infection (34,35). Cela suggère un rôle limité des virions néoformés dans l'enrichissement du pool d'ADNccc.

L'ADNccc est transcrit par l'ARN polymérase II cellulaire en quatre ARN messagers viraux et en ARN pré-génomique (ARNpg).

Tous les transcrits ont la même terminaison :

- ARN de 3,5 kb, plus long que le génome viral, a 4 fonctions : ARNm pour la protéine HBc, ARNm pour la protéine HBe, pour la polymérase virale et ARN pré-génomique (ARNpg) qui sera rétrotranscrit en ADN,
- ARNm de 2,4 kb pour la grande protéine d'enveloppe,
- ARNm de 2,1 kb pour la petite et la moyenne protéine d'enveloppe,
- ARNm 0,7 kb pour la protéine HBx.

L'interaction de protéines comme la GAPDH avec la séquence PRE (Post transcriptional Regulation Element), qui a une conformation en épingle à cheveux, permet l'export des

ARNm viraux du noyau vers le cytoplasme. Ces transcrits sont traduits en protéines dans le cytoplasme.

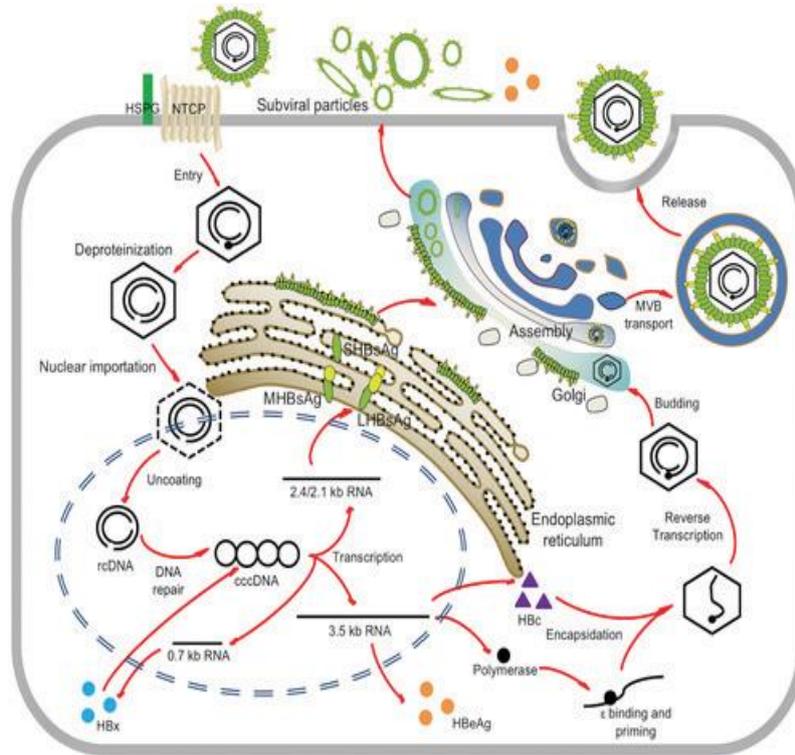


Figure 30 : Cycle viral du VHB (24)

Le VHB se fixe à son récepteur d'entrée NTCP sur les hépatocytes et libère sa capsid dans le cytoplasme qui migre vers le noyau puis libère son génome à ADN partiellement double brin (rcDNA). Cet ADN est ensuite réparé en une forme circulaire clos de façon covalente (cccDNA) qui sera la base de transcription des ARN viraux. L'ARN pré-génomique est ensuite rétrotranscrit dans de nouvelles capsides qui acquièrent les protéines d'enveloppes en traversant le complexe appareil de Golgi et réticulum endoplasmique. De nouveaux virions infectieux sont ainsi formés et sécrétés pour infecter de nouveaux hépatocytes. Des particules non infectieuses AgHBs et AgHBe sont également sécrétés (36).

2.3.3.2 Maturation de la capsid, enveloppement et sécrétion

Le processus de maturation de la capsid implique l'encapsidation de l'ARNpg nouvellement synthétisée et l'étape de transcription inverse de l'ARNpg pour former un intermédiaire ADN, suivi de la synthèse de l'ADN partiellement double brin. L'encapsidation de l'ARNpg est un processus sélectif qui dépend d'interactions spécifiques entre les protéines et l'ARNpg. Elle fait intervenir une structure en épingle à cheveux présente du côté N-terminal de l'ARNpg, appelée signal d'encapsidation ou epsilon (ϵ) (37). La transcription inverse a ensuite lieu au sein des nucléocapsides néoformées. La transcription inverse va

donner naissance à une nouvelle molécule d'ADNrc.

Les nucléocapsides matures ont trois destinées possibles. Soit, elles sont sécrétées au niveau extracellulaire comme des capsides non enveloppées, soit elles sont désassemblées pour libérer l'ADNrc qui va rejoindre le noyau et amplifier ainsi le pool d'ADNccc ou être sécrétées sous forme de particules complètes enveloppées.

Le bourgeonnement et la libération des particules virales infectieuses dépendent de vésicules intraluminales dans les endosomes tardifs, aussi appelés corps multivésiculaires (MVB ; multivesicular bodies) et du système ESCRT (38). Le bourgeonnement est souvent intimement lié à l'assemblage. La plupart des virus utilisent des motifs peptidiques courts appelés domaines d'assemblage tardifs.

2.4 Caractéristiques épidémiologiques et cliniques du VHB

2.4.1 Aspects épidémiologiques de l'infection au VHB

2.4.1.1 Situation dans le monde

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'hépatite B est une infection virale qui affecte le foie et peut provoquer des complications graves comme la cirrhose ou le cancer du foie(1). L'hépatite B se transmet par contact avec le sang ou les liquides biologiques d'une personne infectée (1).

L'OMS estime que 254 millions de personnes vivaient avec une hépatite B chronique en 2022 et l'on dénombre 1,2 million de nouvelles infections chaque année (6). À travers le monde, la prévalence des infections par le VHB est très hétérogène (Figure 7). Dans les zones de haute endémicité telles que l'Afrique Sub-Saharienne et l'Asie du Sud-Est, plus de 8% de la population est porteuse chronique de l'infection par le VHB (39).

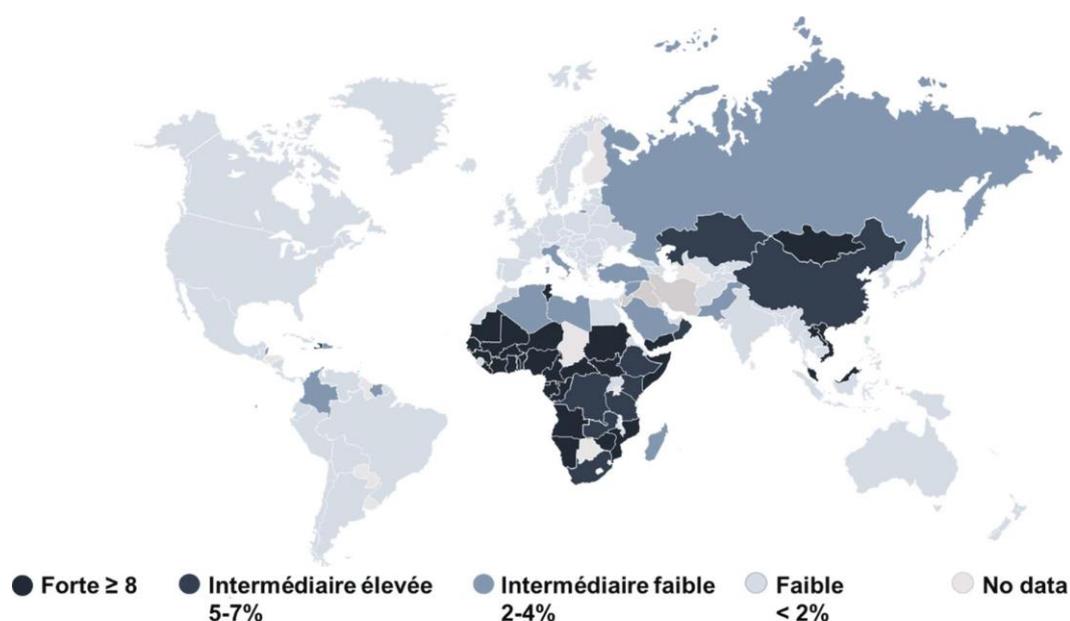


Figure 39 : Carte de la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B (26)

L'OMS a fixé un objectif mondial d'élimination du VHB d'ici à 2030, en intensifiant les actions de prévention, de dépistage, de prise en charge et de traitement des personnes infectées (1). En 2022, 13% de toutes les personnes estimées vivre avec l'hépatite B étaient conscientes de leur infection, tandis que 3% des personnes vivant avec une hépatite B chronique suivaient un traitement (1). L'OMS recommande la vaccination universelle contre l'hépatite B dès la naissance, ainsi que le dépistage des femmes enceintes et des groupes à risque (1).

2.4.1.2 Situation au Mali

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 90 millions d'Africains vivent avec l'hépatite B ou l'hépatite C, qui sont les souches les plus mortelles du virus (40). En 2020, la Région africaine représentait 26% de la charge mondiale de morbidité due aux hépatites B et C, avec 125 000 décès associés (40).

La prévalence de l'hépatite B chez les enfants de moins de 5 ans au Mali est estimée à 77% en 2021, ce qui est supérieur à la moyenne régionale de 72% (41). Le Mali fait partie des 33 pays africains qui enregistrent une prévalence de l'hépatite B supérieure à 1% chez les enfants de moins de 5 ans (40).

La vaccination contre l'hépatite B est un moyen efficace de prévenir la transmission du virus. Le Mali a introduit le vaccin contre l'hépatite B dans son programme élargi de vaccination en

2004 et a atteint une couverture vaccinale de 77% en 2021 (41). L'OMS recommande une couverture vaccinale de 90% pour éliminer l'hépatite B comme menace pour la santé publique.

Selon le Dr Mamadou Dembélé, président de la Plateforme des associations maliennes de lutte contre les hépatites, 15% des femmes enceintes au Mali sont infectées par le virus de l'hépatite B et risquent de le transmettre à leurs enfants (42). Il a également informé que c'est entre 700 000 et 800 000 Maliens qui souffrent de la maladie et que 10% des diabétiques sont porteurs du virus (42).

2.4.2 Aspects cliniques de l'infection au VHB

2.4.2.1 Transmission

2.4.2.1.1 La voie horizontale

Elle correspond à la transmission par exposition à des fluides contaminés. La contamination par exposition au sang peut donc survenir lors de transfusion sanguine ou transplantation d'organes, mais également lors d'utilisation de matériel médical contaminé ou dans le cadre des soins pour les personnels soignants (43). L'infection par voie sanguine a été démontrée comme très efficace et nécessitant moins de 20 particules virales pour infecter un foie entier (44).

2.4.2.1.2 La voie sexuelle

Avec échange de fluides corporels est la voie de contamination principale (45). Le VHB est également détectable dans d'autres fluides corporels tels que la salive, les urines ou encore les larmes (45). Selon l'OMS, le VHB peut se maintenir plus d'une semaine en dehors du corps humain sans perdre de sa virulence (46).

2.4.2.1.3 La voie de transmission verticale ou périnatale

C'est-à-dire de la mère à l'enfant est très fréquente dans les pays endémiques. Elle est la voie de transmission d'un tiers des contaminations dans les pays faiblement endémiques (46). La contamination se produit lors de l'accouchement par micro transfusions materno-fœtales au cours du travail ou par contact avec des sécrétions maternelles infectées. Lors des premiers mois après la naissance, la transmission est possible par contact avec les fluides maternels contaminés (sang, salive, selles, urines ou lait maternel).

2.4.2.2 Histoire naturelle de l'infection au VHB

2.4.2.2.1 L'hépatite B aiguë

L'incubation du VHB est longue, elle varie de 6 semaines à 6 mois. Plus l'infection est tardive (après 5 ans d'âge) et plus le risque que l'hépatite soit symptomatique est grand (de 30 à 50% des cas) ; il existe environ 1% de forme très grave dite "fulminante" avec nécrose hépatocellulaire massive. Environ 90% des adultes en bonne santé infectés par le VHB guérissent et se débarrassent complètement du virus en six mois. Leur risque sera faible d'évoluer vers une infection chronique (de 5 à 10%), où le VHB peut s'intégrer au génome des hépatocytes et le déréguler, favorisant ainsi la survenue du carcinome hépatocellulaire (CHC) (47).

L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B chez l'adulte immunocompétent peut être résumée schématiquement (Figure 8).

Réciproquement, pour les cas d'infection entre 0 et 4 ans inclus, le risque que l'hépatite soit symptomatique est moindre, mais le risque d'évoluer vers une infection chronique est élevé (> à 90% à la naissance et à 30% à l'âge de quatre ans). Le risque de décès par cirrhose ou CHC est approximativement de 25% si l'infection par le VHB a eu lieu pendant l'enfance (47).

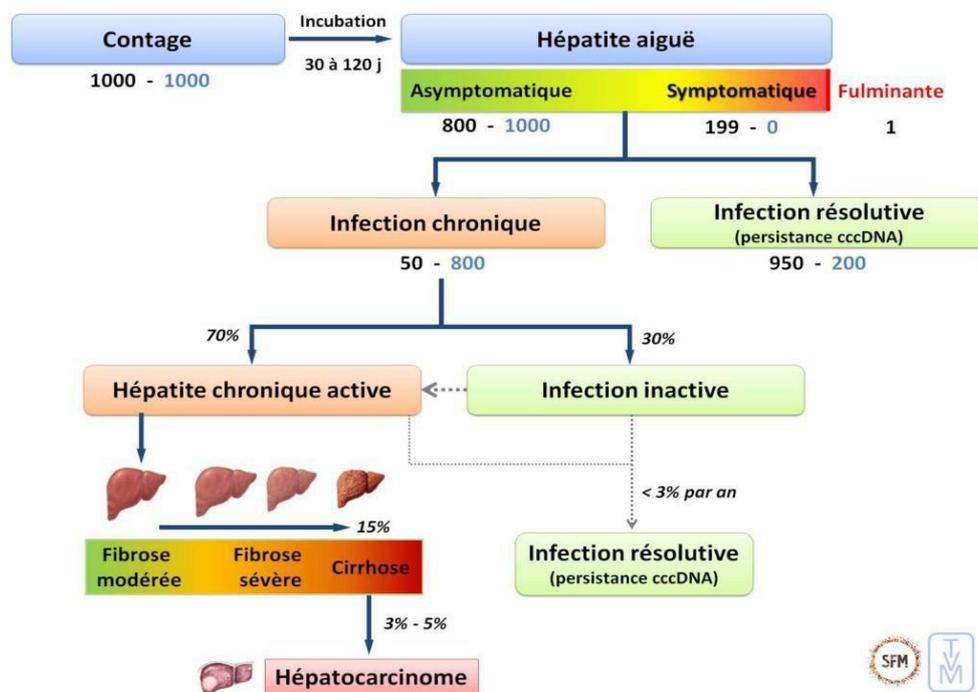


Figure 48 : Histoire naturelle et classification de l'infection par le VHB (28)

2.4.2.2.2 L'hépatite B chronique

L'infection chronique est définie par un antigène HBs positif persistant plus de six mois (47). Elle est en règle générale asymptomatique (jusqu'au stade de complication : Cirrhose décompensée, CHC) en dehors d'une asthénie chronique qui peut être présente ; cela explique pourquoi la plupart des porteurs chroniques du VHB ne sont pas diagnostiqués et ne sont donc pas pris en charge ou traités. Ainsi, la maladie évolue le plus souvent silencieusement et est découverte tardivement, soit de manière fortuite, soit au stade de cirrhose à l'occasion d'une complication. La durée des phases est très variable d'un individu à un autre.

Les dernières recommandations européennes proposent une nouvelle nomenclature des cinq phases différentes de l'infection chronique, basées sur des marqueurs biochimiques (alanine aminotransférase ou ALAT), sérologiques (AgHBe, AgHBs) et moléculaires (ADN VHB) (48). Le statut vis-à-vis de l'antigène HBe est utilisé pour distinguer les phases précoces (AgHBe positif) des phases tardives (AgHBe négatif, séroconversion anti-HBe). Ces phases ne se succèdent pas forcément et peuvent être réversibles.

2.4.2.2.2.1 Phase d'infection chronique AgHBe-positif (= Phase de clairance immunitaire) (47)

C'est une phase de multiplication active du virus sauvage avec une réaction minime du système immunitaire. Cependant, intégration importante de l'ADN viral suggérant que l'hépatocarcinogénèse débute précocement au cours de l'infection chronique. Cette phase caractérise les patients infectés par voie materno-fœtale ou dans la petite enfance chez qui elle peut être très longue (plusieurs dizaines d'années) (47).

À ce stade, il n'y a ni cytolyse, ni fibrose hépatique. Cependant, des phénomènes impliqués dans l'oncogénèse tels que l'intégration de l'ADN viral et la clonalité des hépatocytes ont été rapportés récemment (49).

Le traitement n'est pas recommandé à ce stade.

2.4.2.2.2.2 Phase d'hépatite chronique AgHBe-positif (= d'immuno-élimination) (47,48)

C'est une phase où le virus sauvage se multiplie moins et le système immunitaire se défend contre les cellules du foie infectées avec la destruction des hépatocytes par les lymphocytes. Cette phase caractérise les patients infectés à l'adolescence ou à l'âge adulte, car elle apparaît rapidement lorsque la contamination a lieu à cet âge. C'est une phase plus brève que la précédente.

Le traitement est recommandé à ce stade.

Cette phase évalue généralement vers la phase d'infection AgHBe-négatif (anciennement dénommée "portage inactif"). Néanmoins, certains patients évoluent vers une phase d'hépatite chronique AgHBe-négatif.

2.4.2.2.2.3 Phase d'infection chronique AgHBe-négatif (= portage inactif) (47,48)

L'activité de l'hépatite est absente : transaminases normales et absence de lésions d'activité histologique. Le degré de fibrose hépatique résiduel dépend de la durée de la deuxième phase. Les patients avec une fibrose hépatique extensive ou une cirrhose séquellaire sont à risque de développer une complication (CHC).

Guérison : Cette troisième phase peut se terminer par une perte de l'antigène HBs (la fréquence est de l'ordre de 1% à 3% par an) puis une apparition d'anticorps anti-HBs (séroconversion HBs). On parle d'hépatite B guérie.

2.4.2.2.2.4 Phase d'hépatite chronique AgHBe-négatif (= Réactivation) (47,48)

Environ 40% des patients n'arrivent pas à résoudre leur infection chronique par le VHB et développent une hépatite chronique à virus mutant (Ag HBe indétectable, anticorps anti-HBe détectables, transaminases élevées, ADN-VHB supérieur à 2 000 UI/mL). Ce virus mutant présente des mutations dans la région pré-C entraînant la non-translation de l'antigène HBe. Il présente la particularité de ne plus exprimer l'antigène HBe, tout en conservant sa capacité de multiplication et son caractère pathogène. Malgré l'absence de l'antigène HBe, la maladie est encore à un stade actif.

Cette phase est favorisée par les situations d'immunosuppression. Elle est souvent asymptomatique, cependant elle peut prendre la forme d'une hépatite aiguë, avec ou sans ictère.

Cette phase est généralement associée à une faible probabilité de rémission spontanée.

2.4.2.2.2.5 Phase latente AgHBs-négatif (= Hépatite B occulte) (47,48)

Les infections dites « occultes » sont définies par l'absence d'antigène HBs et la présence d'ADN du VHB en très faible quantité. Dans cette phase, la présence d'anticorps anti-HBc est associée, ou non, à la présence d'anticorps anti-HBs. Les patients ont généralement une activité sérique des ALAT dans la normale et un niveau de réplication virale faible ou nulle.

Rarement, le patient perdra spontanément l'antigène HBs pour aboutir à l'apparition des anticorps anti-HBs. Dans cette dernière phase, bien que la virémie VHB plasmatique soit négative, les techniques modernes d'analyse moléculaire ont permis de mettre en évidence de l'ADN viral intrahépatocytaire persistant parfois à long terme dans le noyau hépatocytaire et

pouvant mener à une infection par le VHB « occulte ». Cette dernière explique les rares cas de réactivation VHB chez les patients AgHBs négatifs.

2.4.2.2.3 Cirrhose et carcinome hépatocellulaire

À long terme, ces patients atteints d'hépatite B chronique ont un risque accru de développer une cirrhose, voire un CHC. Ces lésions hépatiques sont en partie dues à la réponse immunitaire de l'hôte médiée par les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules Natural Killer (NK). En effet, une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes du VHB se met en place afin d'éliminer les hépatocytes infectés. Cette réponse est traduite par une inflammation nécrosée cellulaire et tissulaire. Les lésions induisent une régénération anarchique hépatocytes associée à une cicatrisation (fibrose) et constituant des nodules de régénération, parle de cirrhose lorsqu'il existe dans tout le foie une quantité exagérée de tissu cicatriciel hépatique.

2.5 Diagnostic biologique de l'hépatite B

2.5.1 Marqueurs biologiques de l'hépatite B

Il repose sur la recherche d'antigènes et d'anticorps spécifiques du VHB. Parmi eux, on retrouve principalement l'AgHBs, les Ac anti-HBs et les Ac anti-HBc, et l'Ag HBc.

2.5.1.1 L'antigène HBs

C'est l'antigène de surface du virus. C'est un marqueur très précoce d'exposition au virus. Il se positive même avant les premiers symptômes pendant la phase d'incubation, et il demeure positif dans l'hépatite B chronique (50).

2.5.1.2 Les anticorps anti-HBs

Ces anticorps sont dirigés contre les antigènes de surfaces du virus. Leur présence signe la guérison de l'infection. Ils deviennent détectables en moyenne deux mois après que l'antigène HBs est devenu indétectable au cours de la résolution d'une hépatite aiguë B (50).

Les anticorps anti-HBs constituent également des marqueurs d'efficacité de la vaccination. La réponse vaccinale est définie par un titre d'anticorps anti-HBs >10 mUI/mL 1 à 3 mois après la dernière injection.

2.5.1.3 Les anticorps anti-HBc (50)

Ce sont les anticorps dirigés contre l'antigène de core du virus, ils sont le meilleur marqueur sérologique d'un contact avec le VHB. Les anticorps anti-HBc de type IgM sont présents à un titre élevé au cours de l'infection aiguë. Ils peuvent également être présents à un titre faible et

fluctuant au cours de l'hépatite chronique AgHBe-positif (anciennement phase d'immuno-élimination) ou réapparaître en cas de réactivation d'une hépatite chronique B chez un individu ayant une infection chronique.

Les IgG anti-HBc apparaissent également précocement et sont le témoin du contact avec le VHB. Elles persistent toute la vie. Contrairement aux anticorps anti-HBs, les IgG anti-HBc ne sont pas protectrices. On parle d'anticorps anti-HBc totaux quand on évoque les IgM anti-HBc + les IgG anti-HBc. Les anticorps totaux anti-HBc, essentiellement de classe IgG, sont détectés lors d'hépatites aiguës et chroniques et persistent à la guérison.

2.5.1.4 L'antigène HBe (50)

La présence d'antigène HBe dans le sang indique une réplication active du VHB, associée à une infectiosité élevée du sang. La mesure de l'antigène HBe peut aussi être utilisée pour mesurer l'efficacité thérapeutique, en cas de traitement efficace, on constate en effet l'élimination de l'antigène HBe du sang et le développement des anticorps anti-HBe (anti-HBe). Il existe des variants viraux qui ne produisent pas de l'antigène HBe. Ces variants sont habituellement retrouvés en Asie et au Moyen-Orient. Ils sont également maintenant fréquents en Europe. Dans ces pays, la recherche de l'antigène HBe n'est donc pas réellement utile.

2.5.2 Schématisation de la cinétique des marqueurs, au cours de l'infection aiguë et chronique par le VHB.

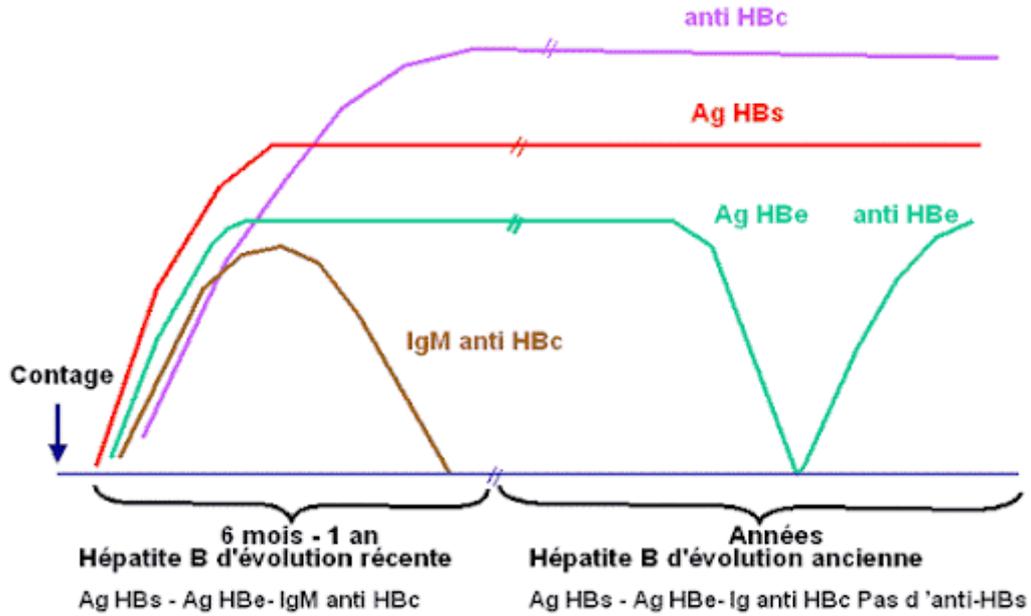


Figure 58 : Hépatite aiguë évoluant vers la chronicité (33)

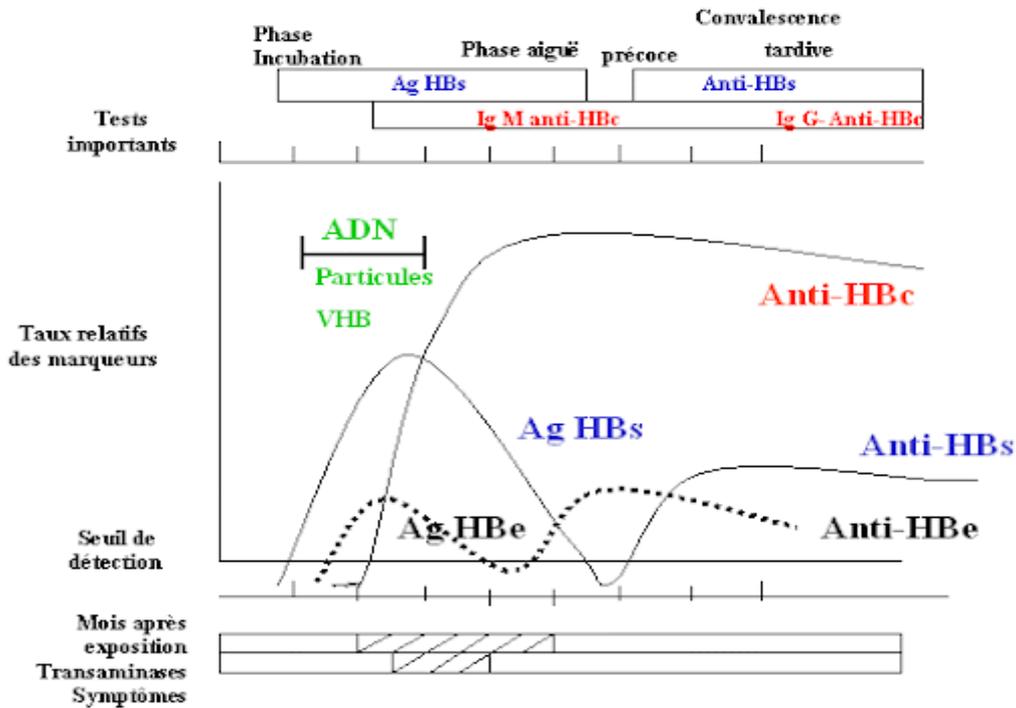


Figure 57 : Evolution des marqueurs virologiques et sérologiques après une hépatite aiguë d'évolution favorable (33)

2.5.3 Les différents profils sérologiques vis-à-vis du VHB.

En fonction de l'association du résultat de chacun de ces marqueurs sérologiques de l'hépatite B, on obtient différents profils sérologiques vis-à-vis de celle-ci. Ces profils peuvent être résumés dans le tableau I.

Tableau I : Les différents profils sérologiques du VHB (34)

Nouvelle terminologie	Phase 1 Infection chronique AgHBe +	Phase 2 Hépatite chronique AgHBe+	Phase 3 Infection chronique AgHBe -	Phase 4 Hépatite chronique AgHBe-	Phase 5 Perte de l'Ag HBs
Ancienne terminologie	Immunotolérance	Clairance immune	Portage inactif	Hépatite chronique AgHBe -	Ag HBs-/anti-HBc+
CVB (UI/mL)	$> 10^7$	$10^4 - 10^7$	< 2000	> 2000	Indétectable ou faible
ALAT	Normales	Élevées	Normales	Élevées ou fluctuantes	Normale
Activité/fibrose	Absentes minimales	Modérées ou sévères	Absentes	Modérées ou sévères	Absentes

2.6 Prévention et traitements contre le VHB

2.6.1 Vaccin

En 1976, le professeur Philippe Maupas, à la faculté de pharmacie de Tours, développe la première génération de vaccin contre le VHB (51). Il contenait de l'AgHBs purifié à partir du sang des patients porteurs chroniques du VHB. Par la suite, l'Institut Pasteur prit en charge le développement d'un vaccin à grande échelle et obtint l'autorisation de mise sur le marché du vaccin plasmatique « Hevac B » en 1981. Dès 1986, plusieurs vaccins recombinants furent également commercialisés. Le schéma complet de primo-vaccination chez l'enfant ou chez l'adulte comprend trois injections à 0,1 et 6 mois. La vaccination des nourrissons 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 vaccinal a été correctement suivi. Depuis 1991, les programmes de l'OMS visent la vaccination universelle des enfants, en particulier dans les régions à forte prévalence de l'AgHBs. À l'heure actuelle, plus de 150 pays ont suivi cette recommandation permettant de réduire la prévalence de l'infection au VHB de 8,5% chez les enfants de moins de 15 ans.

2.6.2 Traitements

Actuellement, il y a sept molécules ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché pour lutter contre les infections chroniques liées au VHB. On peut les diviser en deux grandes classes de traitements : les agents immunomodulateurs et les agents antiviraux / analogues nucleos(t)idiques.

2.6.2.1 La classe des immunomodulateurs : interféron-a (IFN-a)

Ce sont des cytokines interférant avec la réplication virale et améliorant la réponse immunitaire cellulaire. La stratégie de cette catégorie de traitement est de stimuler le système immunitaire en vue d'accélérer l'élimination des cellules infectées. La demi-vie et l'efficacité des IFN peuvent être améliorées par l'ajout de polyéthylène glycol (PEG). Cependant, une étude a montré que seuls 30% des patients ont une réponse virologique prolongée avec ce traitement et présentent de nombreux effets secondaires indésirables (malaises, dépression, anorexie, etc) (52).

2.6.2.2 La classe des analogues nucléos(t)ides (NUCs)

Des molécules proches des nucléos(t)ides naturels ont été développées afin de cibler directement l'activité de la polymérase virale. En 1998, la lamivudine fut la première molécule, approuvée par l'Agence Européenne du Médicament, introduite sur le marché pour le traitement des infections chroniques au VHB. À l'heure actuelle, on distingue les analogues nucléosidiques (lamivudine, l'adéfovir dipivoxil, l'entécavir et la telbivudine) des analogues nucléotidiques (le ténofovir disoproxil fumarate et le ténofovir alafenamide). Ces molécules visent à limiter la réplication virale/transcription inverse de trois façons (58) : En inhibant l'initiation de la transcription inverse (en empêchant la liaison covalente du premier nucléoside à la polymérase virale). En inhibant l'activité de transcriptase inverse de la polymérase virale (inhibe l'élongation du brin d'ADN négatif). En inhibant l'activité d'ADN polymérase (inhibe l'élongation du brin d'ADN positif). Ces NUCs, bien tolérés par les patients, présentent l'inconvénient de devoir être administrés à vie (54).

MÉTHODOLOGIE

3 MÉTHODOLOGIE

3.1 Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au laboratoire du CHU Point G en collaboration avec les services cliniques.

3.1.1 Description du CHU Point G

L'hôpital du Point G a été construit de 1906 à 1913 sur une superficie de 25 hectares et était administré par des médecins militaires français jusqu'en 1958. Aujourd'hui, l'hôpital du Point G est la plus grande formation sanitaire du Mali et est la dernière référence.

Géographiquement, l'hôpital du Point G est situé sur la Colline, située au nord de la ville de Bamako, à 8 km du centre-ville, face à la colline de Koulouba et il reçoit beaucoup de patients référés.

Il comprend :

- L'unité des urgences.
- Les services de médecine : maladies infectieuses, cardiologie, hématologie oncologie, médecine interne, néphrologie, neurologie, pneumologie, psychiatrie, rhumatologie, kinésithérapie, gastro-entérologie, SAU (Service d'Accueil des Urgences).
- Les services de chirurgie : anesthésie, réanimation, chirurgie A et B, gynéco-obstétrique, urologie.
- Les services paracliniques : imagerie médicale et de médecine nucléaire, laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière et la pharmacie hospitalière, anatomie et cytologie pathologiques.

L'hôpital a un bloc opératoire comprenant cinq salles d'opérations dont une salle pour le service de gynécologie obstétrique. Le bloc opératoire comprend une unité de stérilisation centrale.

3.1.2 Présentation du laboratoire

Le laboratoire du CHU du Point G est composé de :

Des bureaux ; une salle de réception, une salle de prélèvement, un secrétariat, une chambre froide, une unité d'hématologie, une unité de microbiologie (parasitologie-mycologie et la bactériologie), une unité de biochimie ; une unité d'immuno-sérologie, une unité de biologie moléculaire, des magasins ; une salle de conservation des produits chimiques et des toilettes.

Toutes les paillassees sont exploitées par des spécialistes, des techniciens supérieurs, des agents de soutien.

3.2 Type et période d'étude

Il s'est agi d'une étude prospective descriptive qui s'est déroulée sur une période de 12 mois. Les données cliniques et les échantillons ont été collectés de février 2023 à octobre 2023.

3.3 Population de l'étude

La population d'étude a concerné tous les patients ayant consulté au CHU Point G au cours de notre étude et ayant bénéficié de la prescription d'une sérologie de l'hépatite B, à l'issue de cette consultation.

3.3.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients répondant à chacun des critères suivants :

- Les patients suivis en ambulatoire ou hospitalisés qui ont l'AgHBs positif.
- Les patients ayant accepté et signé le consentement éclairé.

3.3.2 Critères de non inclusion

Les patients présentant l'une des conditions suivantes n'ont pas été inclus dans l'étude :

- Les patients ayant un AgHBs négatif.
- Les patients co-infectés par le VIH.
- Les patients ayant refusé le consentement.

3.4 Échantillonnage

Il a été non probabiliste avec l'inclusion exhaustive des patients sur la période de l'étude.

3.5 Variables étudiées

3.5.1 Variables sociodémographiques

- Age
- Sexe

3.5.2 Variables biologiques

- AgHBs
- AgHBe

- Ac anti-HBe
- Ac anti-HBc totaux
- ASAT / ALAT
- Taux de prothrombine TP

3.6 Méthode d'étude

3.6.1 Recueil des données

L'outil de collecte des données utilisé dans notre étude a été un questionnaire pré-testé conçu pour les patients testé positif à l'AgHBs (ANNEXE II) ;

Le recueil des informations a été effectué en remplissant des fiches de renseignement préétablies (données épidémiologiques, renseignements cliniques, âge, sexe et bilans demandés).

Au niveau du laboratoire, les patients ont été classés dans le service du prélèvement par des codes et des numéros selon le terme de dépistage ou bien de suivi.

3.6.2 La technique de laboratoire

3.6.2.1 Matériels

- Corps et aiguille de système de prélèvement sous vide ;
- Tubes de prélèvement sous vide ;
- Garrot ;
- Coton hydrophile
- Alcool à 70°
- Pansements
- Boîte récupératrice d'aiguilles, poubelle pour déchets contaminés et poubelle pour déchets non contaminés
- Mini VIDAS
- Centrifugeuse.

3.6.2.2 Réactifs et consommables

3.6.2.2.1 Consommables

- Pipette à embout jetable
- Gants non talqués à usage unique.

3.6.2.2.2 Réactifs

- VIDAS® Anti-HBc Total II (HBCT)

- VIDAS® HBe (HBE)
- First Response Ag HBs Card-test

3.6.2.3 Prélèvements

Les prélèvements ont été effectués par phlébotomie correcte d'une veine périphérique. Un volume de 5 ml de sang a été prélevé de manière aseptique par ponction veineuse chez les patients, après avoir désinfecté le pli du coude à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Ces prélèvements ont été collectés dans des tubes secs pour la sérologie.

3.6.2.4 Prétraitement des échantillons

L'échantillonnage a été de type aléatoire. Les échantillons de sang ont été laissés au repos à température de laboratoire (25°C) pour sédimentation et s'assurer que le caillot s'est complètement formé dans les échantillons de sérum avant de les centrifuger à 3000 tours/min pendant 15 min afin de séparer le sérum du caillot.

Les sérums ont été ensuite aliquotés dans des cônes puis conservés à une température inférieure ou égale à -50°C avant d'être soumis au dépistage des autres marqueurs sérologiques.

3.6.3 Tests sérologiques

3.6.3.1 Sérodiagnostic du VHB par le test First Response Ag HBs Card-test

Principe

Le test rapide First Response AgHBs Card-test est basé sur le principe de l'immunochromatographique pour la détection qualitative de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs) dans des échantillons de sang total, de sérum et de plasma humains. Des anticorps monoclonaux et polyclonaux sont utilisés pour identifier spécifiquement Ag HBs. Le test rapide Ag HBs est très sensible et les résultats peuvent être lus visuellement sans aucune instrumentation. Ce test rapide Ag HBs utilise un dispositif chromatographique à flux latéral. Des anticorps monoclonaux conjugués à l'or colloïdal réactifs à Ag HBs (sAb-Au) sont immobilisés à sec sur une bande de membrane de nitrocellulose. Lorsque l'échantillon est ajouté, il migre par diffusion capillaire à travers la bande réhydratant le conjugué d'or. S'il est présent, l'Ag HBs se liera aux particules formant des anticorps conjugués à l'or. Ces particules vont continuer à migrer le long de la bandelette jusqu'à la Zone de Test (T) où elles sont capturées par les anticorps anti-HBs qui y sont immobilisés et une ligne rouge visible apparaît.

Interprétation :

POSITIF : Deux lignes colorées distinctes apparaissent, une ligne dans la zone de contrôle (C) et une autre dans la zone de test (T). **NOTE** : L'intensité de la ligne colorée dans la zone de test (T) peut varier en fonction de la concentration d'HBsAg dans l'échantillon. Par conséquent, toute nuance de rouge dans la zone de test (T) doit être considérée comme un résultat positif. Une ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle (C). Aucune ligne colorée visible n'apparaît dans la zone de test (T).

NÉGATIF : une seule ligne colorée apparaissant dans la zone de contrôle (C) et aucune ligne dans la zone de test (T).

INVALIDE : Aucune ligne colorée n'apparaît dans la zone de contrôle (C). Un volume d'échantillon insuffisant ou des techniques de procédure incorrectes sont les causes les plus probables. Revoyez la procédure et répétez le test avec une nouvelle cassette-test. Si le problème persiste, cessez immédiatement d'utiliser la cassette-test et contactez votre distributeur local.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Le test comprend un contrôle de procédure interne. La présence d'une ligne rouge dans la zone de contrôle (C) constitue ce contrôle procédural interne. Il confirme que le liquide a complètement pénétré la membrane. Les normes de contrôle ne sont pas incluses dans ce kit de test. Il est néanmoins recommandé, dans le cadre des bonnes pratiques de laboratoire, d'utiliser un contrôle positif (10 ng/ml d'HBsAg) et un contrôle négatif (0 ng/ml d'HBsAg) pour vérifier les performances du test et corriger les résultats.

3.6.3.2 Mode opératoire du dosage sur le système mini Vidas BioMérieux. (Référence : fabricant BioMérieux SA, voir ANNEXE)**Principe**

Le principe du dosage associe soit :

- La méthode immunologique sandwich à une détection finale en fluorescence pour l'antigène HBe (HBE).
- La méthode immunologique par inhibition à une détection finale en fluorescence pour l'anticorps anti-HBc total II (HBCT).

Le cône (SPR= Solid Phase Receptacles) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-repartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

Dans une première étape, l'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant l'anticorps marqué (conjugué). Le mélange échantillon-conjugué est aspiré et refoulé plusieurs fois dans le cône afin d'augmenter la vitesse de réaction. Cette opération permet à l'antigène de se lier d'une part aux anticorps fixés sur le cône et d'autre part au conjugué.

Lors d'une seconde étape, une saturation des sites restés libres est réalisée par aspiration et refoulement du conjugué contenu dans le cinquième puits de la cartouche. Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthylombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthylombelliférol) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm.

La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle ou inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène ou d'anticorps présent dans l'échantillon.

Les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée puis imprimés.

Scan des données de la carte MLE

À l'ouverture du nouveau lot, les spécifications (ou données d'usine) ont été entrées dans l'instrument à l'aide de la carte MLE (fiche de spécifications). Si cette opération n'était pas effectuée avant de commencer les tests, l'instrument ne pourrait pas éditer de résultats. Ces spécifications ne sont entrées qu'une seule fois pour chaque lot. Les spécifications étaient scannées automatiquement grâce à la carte MLE présente sur le coffret par la lecture du code-barres.

Calibration

La calibration, à l'aide du standard fourni dans le coffret, doit être effectuée à l'ouverture de chaque nouveau lot après entrée des spécifications du lot tous les 14 jours (l'antigène HBe et l'anticorps HBc total II). Cette opération permet d'ajuster la calibration à chaque instrument et l'évolution éventuelle du réactif dans le temps.

Le standard, identifié par S1, sera analysé en double (l'antigène HBe) et en triple (l'anticorps HBc total II). La valeur du standard doit être comprise dans les limites de RFV (Relative Fluorescence Value) fixée. Si ce n'est pas le cas : refaire une calibration.

Réalisation du test

Sortir uniquement les réactifs nécessaires, les classer 30 minutes à température ambiante avant utilisation.

Utiliser une cartouche et un cône pour chaque échantillon, contrôle ou standard à tester. Vérifier que le sachet de cônes a bien été refermé après chaque utilisation.

Le standard, identifié obligatoirement par « S1 », doit être utilisé en double. Si le contrôle positif doit être testé, il sera identifié par C1. Si le contrôle négatif doit être testé, il sera identifié par C2.

Homogénéiser à l'aide d'un agitateur de type vortex le standard, les contrôles et les échantillons. Distribuer le volume recommandé de standard, d'échantillon, ou de contrôle dans le puits échantillon des cartouches en fonction de l'analyse. Placer dans l'instrument les cônes et les cartouches.

Bien vérifier la concordance des codes (couleurs et lettres) entre le cône et la cartouche.

Démarrer l'analyse. Toutes les étapes sont alors gérées automatiquement par l'appareil.

Les résultats sont obtenus en 90 minutes pour l'anticorps HBc total II et l'antigène HBe ;

À la fin de l'analyse, retirer les cônes et les cartouches utilisés dans un container approprié.

Interprétation

➤ HBCT

$i < 1$: Présence d'anticorps anti-HBc

$1 < i < 1,4$: Résultat équivoque

$i > 1,4$: Absence d'anticorps anti-HBc

Tout résultat équivoque doit être confirmé sur un second prélèvement.

➤ HBE

$i < 0,1$: Négatif : absence d'antigène HBe

$i > 0,1$: Positif : présence d'antigène HBe

3.7 Définitions opérationnelles

Tous les patients ont été classés en fonction des différentes phases de l'infection chronique par le VHB dont les critères de diagnostic étaient basés sur les lignes directrices de pratique clinique de l'Association européenne pour l'étude du foie (48).

Nous avons catégorisé quatre profils biochimiques et virologiques :

Infection chronique AgHBe(+) : antigène HBs positif, anticorps anti-HBc positif, antigène HBe positif, transaminases normales et taux de prothrombine normal ou légèrement diminué.

Infection chronique AgHBe(-) : antigène HBs positif, anticorps anti-HBc positif, antigène HBe négatif, transaminases normales et taux de prothrombine normal ou légèrement diminué.

Hépatite chronique AgHBe(+) : antigène HBs positif, anticorps anti-HBc positif, antigène HBe positif, transaminases élevées et taux de prothrombine diminué.

Hépatite chronique AgHBe(-) : antigène HBs positif, anticorps anti-HBc positif, antigène HBe négatif, transaminases élevées et taux de prothrombine diminué.

3.8 Saisie et analyse des données :

Les différentes données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Excel 2016 Le chi carré (khi 2) a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

3.9 Considérations éthiques :

L'autorisation du responsable de l'hôpital a été obtenue au préalable (ANNEXE I).

L'anonymat et la confidentialité des patients ont été respectés.

Nous avons demandé et obtenu le consentement oral et écrit des patients (ANNEXE III).

Les échantillons ont été traités en respectant les bonnes pratiques de laboratoire.

3.10 Diagramme de GANTT

	Jan 23-Avr 23			Mai 23-Aout 23			Sept 23-Dec 23			Jan 24-Avr 24			Mai 24-Aout 24		
Protocole	■	■													
Conception Base de données			■												
Enquête			■	■	■	■									
Généralités					■	■	■								
Saisie des données								■	■						
Analyse des données										■	■				
Correction											■	■	■	■	
Soutenance															■

RÉSULTATS

4 RÉSULTATS

4.1 Séroprévalence de l'AgHBs

Sur 505 échantillons testés pour le virus de l'hépatite B (VHB) au test rapide chez les patients hospitalisés ou ambulatoires, 48 avaient l'antigène HBs positifs, soit 9,6% de l'ensemble de l'échantillon.

4.2 Données sociodémographiques des patients étudiés

Tableau V : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
Homme	37	77%
Femme	11	23%
Total	48	100%

Dans notre population d'étude, il y avait 37 hommes (77%) et 11 femmes (soit 23%) avec un sex-ratio de 3,36.

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

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
18-27	9	18,75%
28-37	21	43,75%
38-47	10	20,83%
48-57	5	10,42%
58-67	3	6,25%
Total	48	100%

L'âge moyen de nos patients était de $36,6 \pm 13,5$ ans avec des extrêmes de 18 et 67 ans.

La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 28-37 ans avec une fréquence de 43,75%.

Tableau VII : Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Tranche d'âge	Sexe				Total Effectifs	Total %
	Homme		Femme			
	Effectif	%	Effectif	%		
18-27	6	12,50%	3	6,25%	9	18,75%
28-37	17	35,42%	4	8,33%	21	43,75%
38-47	7	14,58%	3	6,25%	10	20,83%
48-57	5	10,42%	0	0,00%	5	10,42%
58-67	2	4,17%	1	2,08%	3	6,25%
Total	37	77,08%	11	22,92%	48	100%

P=0,56

Ceci indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'âge et le sexe.

Tableau VIII : Répartition des patients selon le service de provenance

Service de provenance	Effectif	Pourcentage
Externe	11	22,92%
Gastro-entérologie	4	8,33%
Gynécologie-Obstétrique	3	6,25%
Maladies infectieuses et tropicales	10	20,83%
Médecine interne	7	14,58%
Néphrologie	3	6,25%
Pneumologie	4	8,33%
Psychiatrie	2	4,17%
Urgence	4	8,33%
Total	48	100%

Les patients reçus à titre interne provenaient essentiellement du service des Maladies infectieuses et tropicales, dans 20,83%, suivi du service de Médecine interne 14,58%.

4.3 Données biologiques

➤ Marqueurs sérologiques

Tableau IX : Répartition des patients selon le statut de l'antigène HBe

AgHBe	Effectif	Pourcentage
Positif	9	19%
Négatif	39	81%
Total	48	100%

L'antigène HBe était positif chez 19% des patients testés pour cet antigène.

Tableau X : Répartition des patients selon le statut de l'antigène HBe et l'âge

Tranche d'âge	AgHBe				Total Effectifs	Total %
	Positif		Négatif			
	Effectif	%	Effectif	%		
18-27	0	0,00%	9	18,75%	9	18,75%
28-37	1	2,08%	20	41,67%	21	43,75%
38-47	3	6,25%	7	14,58%	10	20,83%
48-57	3	6,25%	2	4,17%	5	10,42%
58-67	2	4,17%	1	2,08%	3	6,25%
Total	9	18,75%	39	81,25%	48	100%

Nous avons observé une corrélation statistiquement significative entre l'âge et la présence de l'antigène HBe.

MEDICALE DU CHU POINT G

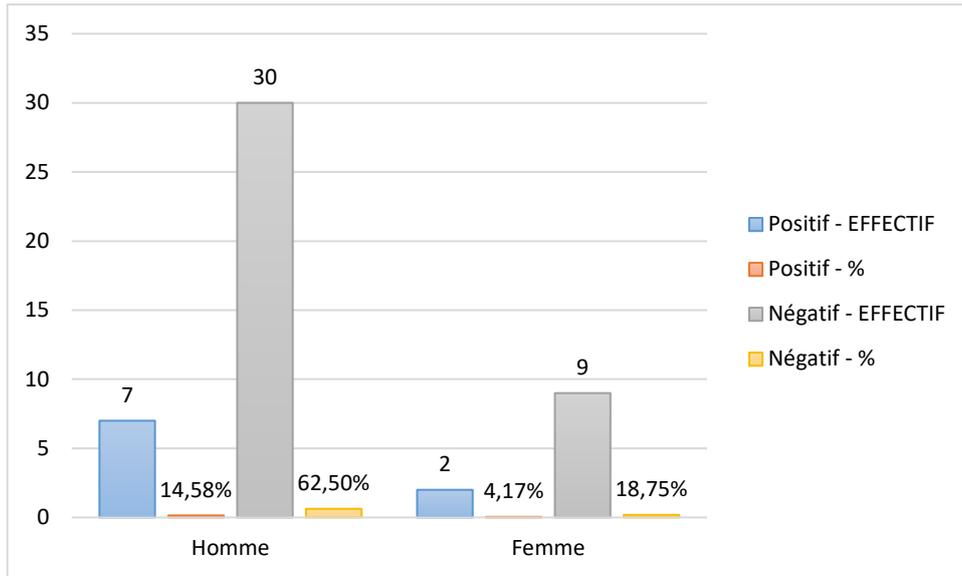


Figure 64 : Répartition des patients selon le statut de l'antigène HBe et le sexe

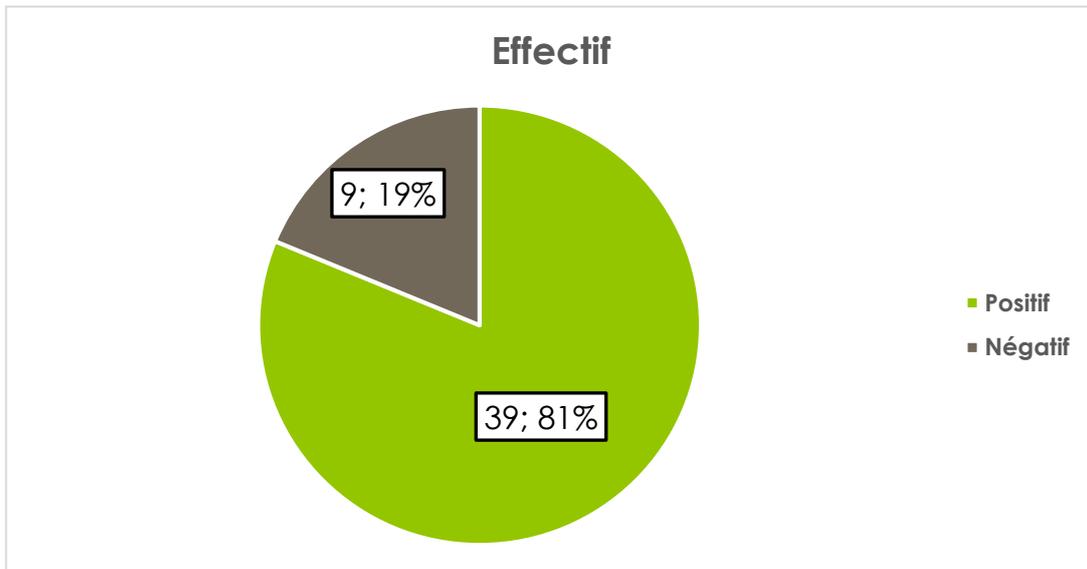


Figure 73 : Répartition des patients selon la présence de l'Anticorps anti-HBe

➤ Marqueurs biochimiques

Tableau XI : Répartition des patients selon le taux des Alanine Aminotransférases

ALAT	Effectif	Pourcentage
Normal	30	62,50%
>1N	11	22,92%
>2N	4	8,33%
>3N	3	6,25%
Total	48	100%

La valeur des ALAT a été évalué par rapport à celle de la valeur normale qui est de <31 UI /ML. Les ALAT étaient normales chez 62,50% des patients, supérieurs à la normale chez 22,92% et avec une moyenne de $51,68 \pm 32,53$.

Tableau XII : Répartition des patients selon le taux des Aspartate Aminotransférases

ASAT	Effectif	Pourcentage
Normal	32	66,67%
>1N	11	22,92%
>2N	3	6,25%
>3N	2	4,17%
Total	48	100%

La valeur des ASAT a été évalué par rapport à celle de la valeur normale qui est de <37 UI /ML. Les ALAT étaient normales chez 66,67% des patients, supérieurs à la normale chez 22,92% et avec une moyenne de $36,66 \pm 22,05$.

Tableau XIII : Répartition des patients selon le taux des ALAT et l'antigène HBe

ALAT	AgHBe				Total Effectifs	Total %
	Positif		Négatif			
	Effectif	%	Effectif	%		
Normal	2	4,17%	28	58,33%	30	62,50%
>1N	1	2,08%	10	20,83%	11	22,92%
>2N	3	6,25%	1	2,08%	4	8,33%
>3N	3	6,25%	0	0,00%	3	6,25%
Total	9	18,75%	39	81,25%	48	100%

P=0,00056

La relation entre l'augmentation des ALAT et l'AgHBe reste variable. Dans notre étude, nous avons trouvé une différence statistiquement significative ($p < 0,005$) entre les valeurs des ALAT et les groupes AgHBe (+) et AgHBe (-).

Tableau XIV : Répartition des patients selon le taux des ASAT et l'antigène HBe

ASAT	AgHBe				Total Effectifs	Total %
	Positif		Négatif			
	Effectif	%	Effectif	%		
Normal	2	4,17%	30	62,50%	32	66,67%
>1N	2	4,17%	9	18,75%	11	22,92%
>2N	3	6,25%	0	0,00%	3	6,25%
>3N	2	4,17%	0	0,00%	2	4,17%
Total	9	18,75%	39	81,25%	48	100%

La relation entre l'augmentation des ASAT et l'AgHBe reste variable. Dans notre étude, nous avons trouvé une différence statistiquement significative ($p < 0,005$) entre les niveaux des ASAT et les groupes AgHBe (+) et AgHBe (-).

Tableau XV : Répartition des patients selon le taux des ALAT et l'âge moyen

ALAT	Âge moyen					Total
	18-27	28-37	38-47	48-57	58-67	
Normal	24,25	31,50	42,67	49,00	67,00	33,03
>1N	25,00	34,67	41,75	56,00	60,00	42,91
>2N	0	32,00	43,00	0	0	37,50
>3N	0	0	41,00	52,00	0	48,33
Total	24,33	32,00	42,20	51,60	62,33	36,63

Le coefficient de corrélation de Pearson entre l'âge et l'ALAT est de 0,422, et la valeur p pour la corrélation entre l'âge et l'ALAT est de 0,0028. Cela indique une corrélation positive modérée entre l'âge et les niveaux d'ALAT, la valeur p suggérant que la corrélation est statistiquement significative. Cela signifie qu'il y a une faible probabilité que cette corrélation se soit produite par hasard.

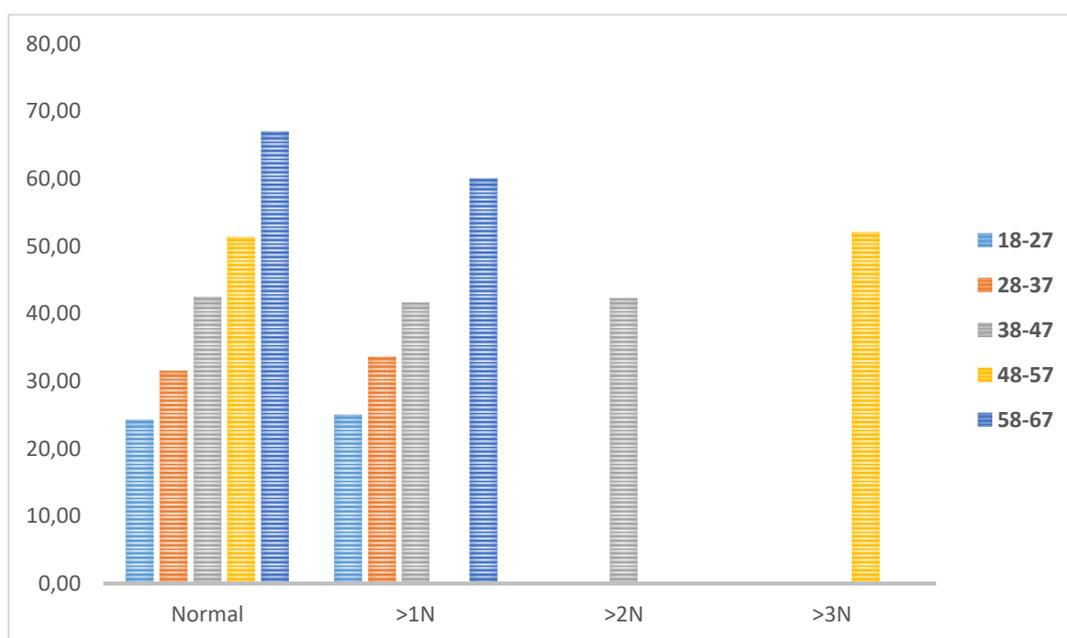


Figure 82 : Répartition des patients selon le taux des ASAT et l'âge moyen

Tableau XVI : Répartition des patients selon le taux des ALAT et le sexe

ALAT	Sexe				Total Effectifs	Total %
	Homme		Femme			
	Effectif	%	Effectif	%		
Normal	24	50,00%	6	12,50%	30	62,50%
>1N	7	14,58%	4	8,33%	11	22,92%
>2N	3	6,25%	1	2,08%	4	8,33%
>3N	3	6,25%	0	0,00%	3	6,25%
Total	37	77,08%	11	22,92%	48	100%

Les ALAT étaient normales chez 50% des hommes et 12,50% des femmes ; Supérieures à la normale chez 14,58% des hommes et 8,33% des femmes.

Tableau XVII : Répartition des patients selon le taux des ASAT et le sexe

ASAT	Sexe				Total Effectifs	Total %
	Homme		Femme			
	Effectif	%	Effectif	%		
Normal	25	52,08%	7	14,58%	32	66,67%
>1N	7	14,58%	4	8,33%	11	22,92%
>2N	3	6,25%	0	0,00%	3	6,25%
>3N	2	4,17%	0	0,00%	2	4,17%
Total	37	77,08%	11	22,92%	48	100%

Les ASAT étaient normales chez 52,08% des hommes et 14,58% des femmes ; Supérieures à la normale chez 14,58% des hommes et 8,33% des femmes.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon le résultat du taux de prothrombine TP

TP	Effectif	Pourcentage
≥ 70	41	85,42%
< 70	7	14,58%
Total	48	100%

Le taux de prothrombine était ≥ 70% chez 85,42% des patients d'étude.

Tableau XIX : Répartition des patients selon le taux de la prothrombine et le sexe

TP	Sexe				Total Effectifs	Total %
	Homme		Femme			
	Effectif	%	Effectif	%		
≥ 70	32	66,67%	9	18,75%	41	85,42 %
< 70	5	10,42%	2	4,17%	7	14,58 %
Total	37	77,08%	11	22,92%	48	100%

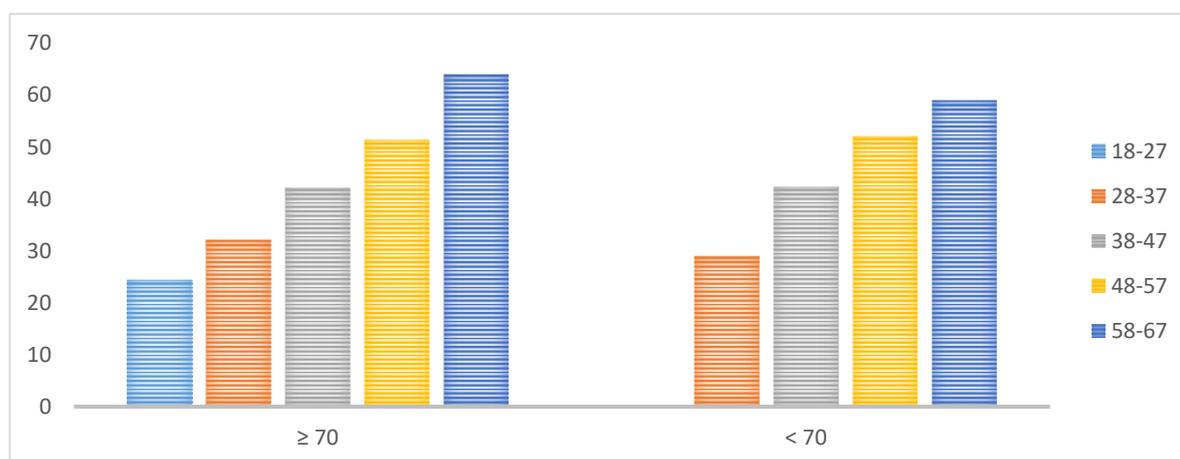


Figure 83 : Répartition des patients selon le taux de la prothrombine et l'âge moyen

Tableau XX : Répartition des patients selon le taux de prothrombine et le taux des ALAT

ALAT	TP				Total Effectifs	Total %
	≥ 70		< 70			
	Effectif	%	Effectif	%		
Normal	30	62,50%	0	0,00%	30	62,50%
>1N	10	20,83%	1	2,08%	11	22,92%
>2N	1	2,08%	3	6,25%	4	8,33%
>3N	0	0,00%	3	6,25%	3	6,25%
Total	41	85,42%	7	14,58%	48	100%

Tableau XXI : Répartition des patients selon le taux de prothrombine et l'antigène HBe

TP	AgHBe				Total Effectifs	Total %
	Positif		Négatif			
	Effectif	%	Effectif	%		
≥ 70	2	4,17%	39	81,25%	41	85,42%
< 70	7	14,58%	0	0,00%	7	14,58%
Total	9	18,75%	39	81,25%	48	100%

4.4 Profils sérologiques

Tableau XXII : Répartition des patients selon le profil sérologique

Profils sérologiques	Effectif	Pourcentage
Infection chronique AgHBe(+)	2	4,17%
Infection chronique AgHBe(-)	28	58,33%
Hépatite chronique AgHBe(+)	7	14,58%
Hépatite chronique AgHBe(-)	11	22,92%
Total	48	100%

Dans notre population d'étude, le profil sérologique était en faveur d'une infection chronique AgHBe(-) chez 58,33% des patients.

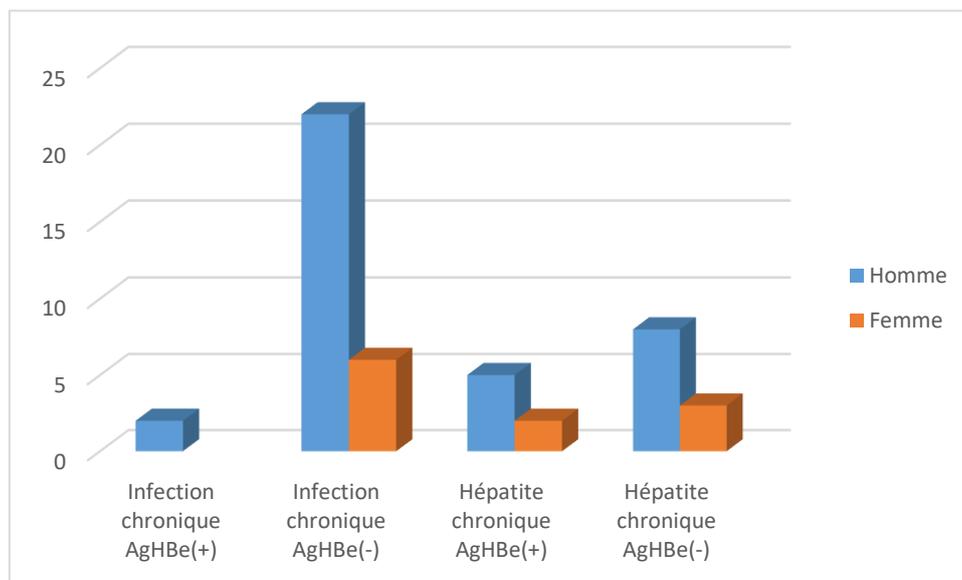


Figure 90 : Répartition des patients selon le profil sérologique et le sexe

Tableau XXIII : Répartition des patients selon le profil sérologique et l'âge

Profils sérologiques	Âge moyen					Total
	18-27	28-37	38-47	48-57	58-67	
Infection chronique AgHBe(+)	0	0	0	50,00	67,00	58,50
Infection chronique AgHBe(-)	24,25	31,50	42,67	48,00	0	31,21
Hépatite chronique AgHBe(+)	0	29,00	42,33	52,00	59,00	45,57
Hépatite chronique AgHBe(-)	25,00	34,75	41,75	56,00	61,00	40,73
Total	24,33	32,00	42,20	51,60	62,33	36,63

Tableau XXIV : Répartition des patients selon le profil sérologique et le taux moyen des ALAT et ASAT

Profils sérologiques	Moyenne ALAT (UI/L)	Moyenne ASAT (UI/L)
Infection chronique AgHBe(+)	35,50	29,00
Infection chronique AgHBe(-)	34,64	24,96
Hépatite chronique AgHBe(+)	117,43	81,14
Hépatite chronique AgHBe(-)	56,18	39,55
Total	51,69	36,67

DISCUSSION

5 DISCUSSION

➤ Limites et contraintes de l'étude

Notre étude a présenté des limites à savoir :

La non-réalisation de certains examens complémentaires nécessaires au suivi, du fait de leur coût élevé (charge virale, alpha-foetoprotéine) et le non retrait des résultats par certains patients n'ont pas permis une complétude des données. De plus, l'échantillon est de petite taille, nos résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à l'ensemble de la population. Malgré tout, notre étude garde son intérêt en rapportant son expérience sur un sujet encore insuffisamment étudié. En dépit de ces limites qui ont été prises en compte au cours de l'analyse, ces résultats suscitent des commentaires.

Cette étude prospective descriptive qui s'est déroulée au laboratoire de biologie médicale du CHU Point G en collaboration avec les services cliniques sur une période de 12 mois allant de Janvier 2022 à Décembre 2022 a permis de dépister 505 patients dont 48 ont été testés positif, soit un taux de 9,6%.

➤ Prévalence

La fréquence de l'infection par le virus de l'hépatite B dans notre étude était de 9,6%. Elle est superposable à celle retrouvée dans l'étude de Katile au Mali (11,1%) (8), supérieure à celle de Kakisingi en République Démocratique du Congo (8,01%) (55) et inférieure à celles rapportées par d'autres auteurs africains comme Buseri (56) au Nigeria (18,6%), Kra (57) à Abidjan (15,6%) et Nagolo (58) au Burkina Faso (13,4%). Ces différences de fréquences peuvent s'expliquer par une différence de la taille des échantillons et du type d'étude. Par ailleurs, Maiga a rapporté une prévalence de 19,9% de porteurs d'AgHBs en 2014 dans une étude réalisée au Laboratoire Rodolphe Mérieux de Bamako (59). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les gens ont maintenant plus d'information sur la maladie d'une part et l'introduction du vaccin de l'hépatite B dans le PEV d'autre part.

➤ Caractéristiques sociodémographiques

❖ L'âge

Au cours de notre étude, la tranche d'âge de 28 à 37 ans a représenté 43,75% des patients. L'âge moyen était de $36,6 \pm 10,9$ ans avec des extrêmes de 18 et 67 ans. Notre moyenne d'âge est superposable à celle de Katilé et *al.* qui était de $36,9 \pm 10,8$ ans au Mali (8), de Dembélé avec $35,11 \pm 11,12$ ans au Mali (60). Ce jeune âge pourrait s'expliquer dans notre contexte par

une contamination verticale et horizontale précoce comme modes majeurs de transmission de la maladie (61), et à la forte exposition de celui-ci à la maladie, principalement par la voie sexuelle.

❖ Le sexe

Le sexe masculin est dominant dans notre étude à 77% avec un sex-ratio (H/F) de 3,36. Ce résultat concorde avec l'étude de Dembélé (60) au Mali et Ankouane et *al.* (61) au Cameroun qui avaient obtenu respectivement une prédominance masculine à 72,8% et à 74,6%. Notre résultat est similaire à ceux obtenus par : Ntagirabiri et *al.* (62), Traoré (63), Sombié et *al.* (64), Diallo et *al.* (65) qui ont également rapporté une prédominance masculine avec respectivement (52,4%), (63,6%), (66,9%), (71,6%). Cette prédominance s'expliquerait par le mode de vie de l'homme s'exposant au contact des facteurs de risque le plus souvent que la femme (alcool, tabac, comportement sexuel à risque).

❖ Services cliniques

Selon les données recueillies au laboratoire de biologie médicale du CHU Point G, la majorité de la population d'étude était à titre externe avec une prévalence de 22,92%. À titre interne, le service des maladies infectieuses et tropicales présente la plus forte prévalence, avec 20,83% des cas, suivi du service de médecine interne avec un taux de 14,58%. Les autres services présentent un faible pourcentage. Dans une étude réalisée par Sow (66), une prévalence élevée de l'antigène HBs a été retrouvée en odontostomatologie où l'on compte 29,05% de porteurs, mais aussi dans les services de médecine et les laboratoires avec respectivement des taux de 18,55% et 6,12%. Donc, l'hépatite B est fréquemment observée au sein du service des maladies infectieuses en raison de sa spécialisation dans le diagnostic, le traitement et la gestion des maladies infectieuses, y compris l'hépatite B. Les patients atteints d'hépatite B sont souvent référés ou admis dans ce service pour bénéficier d'une prise en charge spécialisée adaptée à leurs conditions. Il est donc crucial de concentrer les efforts de surveillance et de traitement de l'hépatite B dans ce service afin d'assurer des soins appropriés aux patients et de prévenir la propagation de la maladie.

➤ Profils biologiques des patients étudiés

• Marqueurs sérologiques

❖ Antigène HBe

Sur les 48 patients positifs à l'AgHBs, 39 (81%) étaient négatifs pour l'AgHBe et 9 (19%) étaient positifs pour l'AgHBe. Ce résultat concorde avec celle de Mallem (67) qui a trouvé 83,4% de l'AgHBe négatif contre 16,6% AgHBe positif. Notre résultat est comparable aux études menées par Ankouane et *al.* (61), pour qui l'AgHBe était négatif chez 91,10% des patients testés et Katilé et *al.* (8), chez qui l'AgHBe était négatif dans 92,6% des patients et inférieur à celle de Coulibaly A pour qui l'antigène HBe était positif chez 30,40% des patients testés. Ce résultat négatif élevé de l'AgHBe dans ces différentes études pourrait s'expliquer par une séroconversion à long terme de l'AgHBe conformément à l'histoire naturelle de la maladie (61). Cela est en faveur d'une absence de réplication virale chez la majorité des patients. Cependant, il pourrait également s'agir de virus mutants pour certains cas car selon la littérature (64,68), il existe de nombreux virus n'exprimant pas l'AgHBe quand bien même il y a une réplication virale. Sombié et *al.* (64) au Burkina Faso ont ainsi constaté que 88,7% de leurs patients avaient un profil sérologique de mutant précore (AgHBe négatif, ADN-VHB positif).

❖ Prévalence de l'antigène HBe selon la tranche d'âge

La répartition de la prévalence de l'AgHBe selon les tranches d'âge a montré qu'il a plus touché les groupes d'âge 38-57 (12,50%). Par contre, les tranches d'âge 18-27 n'ont pas été touchées. Ces résultats chez cette tranche d'âge semblent donner raison à l'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans le programme élargi de vaccination (PEV). Des résultats contraires ont été trouvés par Tanko Rufai et *al.* suite à une étude réalisée au Ghana en 2014 des donneurs de sang, où la majorité des cas étaient âgés de 10-20 ans et que la prévalence diminuait avec l'âge (69).

❖ Prévalence de l'antigène HBe selon le sexe

L'antigénémie positive HBe a plus atteint les hommes (14,58%) que les femmes (4,17%) avec une différence significative ($p=0,91$). Ce qui laisse croire que les homologues masculins sont plus exposés que les femmes. Ces résultats sont similaires à ceux effectués au Nigeria par Forbi et *al.* (70). Cette forte prépondérance chez les hommes pourrait être associée à la population d'étude mais également du fait qu'au cours de leur cycle de vie le système immunitaire de la femme devient plus résistant. Les femmes secrètent des hormones comme les estrogènes qui pourraient leur protéger de ces genres d'infection.

❖ Anticorps anti-HBc totaux

Les anticorps anti-HBc totaux sont des anticorps qui réagissent avec le cœur du virus de l'hépatite B. Ils apparaissent dès la phase aiguë de l'infection et persistent à vie, même après la guérison ou la vaccination. Ils témoignent donc d'une exposition passée au VHB, mais ne permettent pas de distinguer une infection active d'une infection résolue. Pour cela, il faut associer d'autres marqueurs sérologiques, tels que l'antigène HBs (AgHBs), l'anticorps anti-HBs (Ac anti-HBs), l'antigène HBe (AgHBe) et l'anticorps anti-HBe (Ac anti-HBe) (71,72).

Dans notre étude, les anticorps anti-HBc totaux étaient positifs chez tous patients (100%) témoignant d'une exposition au VHB. Des études menées au Mali par Njimogna (73), et de Diallo (74) pour qui les Ac anti-HBc totaux étaient positifs respectivement chez 95% et 89% des patients testés.

Il a été estimé qu'en Europe, zone de faible endémie, 1 à 1,4% de la population générale possède des Ac anti-HBc isolés (75). Ce profil est particulièrement fréquent dans certaines populations comme les toxicomanes par voie intraveineuse (54%), les hémodialysés (31%), les transplantés, les femmes enceintes, les immigrés, les personnes coinfectées par le VIH et/ou le VHC. En effet, 17 à 42% des sujets coinfectés par le VIH et 20 à 49,2% des sujets coinfectés par le VHC, ont des Ac anti-HBc comme seuls marqueurs de leur infection B (76–79).

• Marqueurs biochimiques

❖ Les transaminases

Il ressort de notre étude que 62,50% de nos patients avaient un taux normal d'ALAT. Nos résultats sont supérieurs à ceux de Traoré (63) qui a trouvé des taux d'ALAT normaux chez 56,49% de ses patients. Concernant le taux d'ASAT, il était normal chez 66,67% de nos patients, ce qui dépasse la fréquence de 55,84% trouvée par Traoré (63) dans sa série.

La moyenne des ALAT et des ASAT étaient respectivement $51,68 \pm 32,53$ UI/L et $36,66 \pm 22,05$ UI/L avec des extrêmes respectivement de 30 à 175 UI/L et de 20 à 115 UI/L.

Ces résultats sont différents de ceux de Kaboré (80) et Sia (81) qui notaient des transaminases anormales chez respectivement 69% et 67% des patients. Cette différence pourrait s'expliquer, d'une part, par le fait que leurs populations d'étude étaient constituées en majorité de patients porteurs d'une hépatite chronique active, et d'autre part, par le fait que les transaminases n'ont été dosées qu'une seule fois dans notre cas. Dans la littérature, il est admis que le virus mutant est caractérisé par un taux d'ALAT souvent peu marqué et une évolution fluctuante (82,83).

❖ Relation entre les transaminases et l'antigène HBe

Pour les patients ayant un statut Antigène HBe négatif, le taux moyen d'ALAT est d'environ $40,72 \pm 12,02$ UI/L. Les niveaux d'ALAT vont de 30,0 UI/L à 76,0 UI/L. Pour les patients ayant un statut Antigène HBe Positif, le taux moyen d'ALAT est significativement plus élevé à environ 99,22 UI/L avec un écart type de 49,01. Les niveaux d'ALAT dans ce groupe vont de 34,0 UI/L à 175,0 UI/L. Cette analyse suggère que les patients ayant un statut Antigène HBe positif ont tendance à avoir des taux d'ALAT plus élevés que ceux ayant un statut Antigène HBe négatif, ce qui indique une association potentielle entre le statut Antigène HBe et les taux d'enzymes hépatiques. L'âge moyen dans le premier groupe était de $33,90 \pm 9,03$ ans et dans le second groupe de $48,44 \pm 11,24$ ans. Une étude menée à Hong Kong incluant 350 malades atteints d'hépatite chronique B, 69% avaient un AgHBe négatif contre 31% ayant un AgHBe positif. Ceux avec sérologie AgHBe négative étaient significativement plus âgés que ceux avec sérologie positive. Le taux d'ALAT était normal chez la majorité des patients AgHBe négatif par rapport à ceux AgHBe positif (63% contre 38%) (84).

❖ Le taux de prothrombine

Le taux de prothrombine était compris entre 70 et 100% chez 41 cas (85,42%), et était inférieur à 70% chez 7 cas (14,58%). Dans la littérature, il est admis que les patients porteurs d'une hépatite chronique B ayant un taux d'ALAT subnormal présentent, à l'examen histologique, une activité inflammatoire minime à modérée et une fibrose moindre par rapport à ceux qui ont des taux élevés (85,86).

➤ Les profils sérologiques**❖ Infection chronique AgHBe(-)**

Cette phase est caractérisée par la normalité des transaminases sur plusieurs examens successifs, une négativité de l'AgHBe. Environ un tiers des porteurs chroniques du VHB sont considérés comme des porteurs inactifs (87,88). Dans notre étude, l'analyse a montré que la fréquence des cas d'infection chronique AgHBe(-) était la plus élevée avec 58,33% des patients d'étude. L'analyse a également montré que l'âge moyen des cas était de $31,21 \pm 6,95$ ans. Ceci concorde avec une étude italienne, pour laquelle 66% des patients étaient en phase d'infection chronique AgHBe(-) porteurs inactifs du VHB. Une étude réalisée au Burkina Faso trouvait 23,3% de porteurs inactifs (64). Le pronostic est habituellement favorable chez ces patients, cependant il existe un risque très faible de développer une cirrhose ou un CHC. Le traitement n'est pas recommandé mais le suivi reste obligatoire (90).

❖ Hépatite chronique AgHBe(-)

Elle correspond à la phase dite de réactivation virale, qui se caractérise par une augmentation des transaminases, une charge virale supérieure à 2000 UI/ml, et une inflammation modérée à sévère du foie. Elle résulte d'une mutation du VHB qui lui permet de continuer à se répliquer malgré la présence des anticorps anti-HBe. Cette phase peut être intermittente ou persistante, et expose à un risque élevé de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Dans notre étude, 11 patients (22,92%) avaient un possible profil sérologique de mutant pré-core. Une étude réalisée au Burkina Faso en 2010 retrouvait 88,7% de mutants pré-core (64). En Italie, une étude retrouvait 15% de cas d'hépatite chronique d'AgHBe(-) à virus mutant (89). Cette différence entre ces études et nos résultats est peut-être due d'une part à la taille de notre échantillon, d'autre part à un biais de sélection. La fréquence de la mutation pré-core dans l'hépatite chronique B est très variable d'une région à l'autre. Actuellement, les études montrent que l'hépatite chronique B AgHBe(-) semble prédominante quelle que soit l'origine géographique (91). Les patients avec un virus mutant étaient plus âgés que ceux avec un virus sauvage dans notre étude conformément aux données de la littérature (91,92).

L'hépatite B chronique AgHBe(-) est marquée par une prédominance masculine, ce qui concorde avec l'étude réalisée par Ankouane à Yaoundé, Cameroun (61).

❖ Infection chronique AgHBe(+)

Elle correspond à la phase dite d'immunotolérance, qui se caractérise par une forte répllication virale, des transaminases normales ou peu élevées, et une faible activité inflammatoire du foie. Elle concerne surtout les patients infectés à la naissance ou dans l'enfance, et dure généralement plusieurs années, voire décennies. Tout d'abord, il n'existe pas de critère universel pour définir l'immunotolérance, et il existe une variabilité interindividuelle et géographique dans les seuils de transaminases et de charge virale utilisés pour identifier cette phase (93). Ensuite, il n'est pas toujours facile de distinguer l'immunotolérance de l'immunoélimination, qui est la phase suivante, marquée par une réaction immunitaire de l'hôte contre le VHB, et qui nécessite un traitement antiviral. Il faut donc surveiller attentivement l'évolution des paramètres virologiques et biochimiques, et rechercher des signes d'activité hépatique ou de fibrose (94). L'infection chronique AgHBe(+) était présente chez 4,17% des patients dans notre étude. La moyenne des ALAT est de $35,50 \pm 2,12$ UI/L.

❖ Hépatite chronique AgHBe(+)

Elle correspond à une réaction immunitaire de l'hôte contre le VHB, qui peut entraîner une séroconversion de l'AgHBe en anticorps anti-HBe, signe d'un meilleur contrôle de l'infection. L'hépatite chronique AgHBe(+) était présente chez 7 patients soit 14,58% de nos patients d'étude. L'âge moyen des cas était de $45,57 \pm 10,06$ ans. Cela suggère que l'infection par le VHB se produit principalement chez les adultes, probablement par des voies de transmission sexuelle ou parentérale. Il est donc important d'éduquer la population sur les modes de transmission du VHB et les moyens de s'en protéger, tels que l'utilisation de préservatifs ou de matériel stérile pour les injections. L'analyse a aussi montré que les valeurs moyennes des transaminases étaient nettement plus élevées avec un taux moyen d'ALAT et ASAT respectivement à $117,42 \pm 38,24$ UI/L et $81,14 \pm 25,47$ UI/L et un taux de prothrombine plus bas pour l'hépatite chronique AgHBe(+) que pour les autres catégories, témoignant d'une atteinte hépatique sévère.

Une étude réalisée en Côte d'Ivoire trouvait des valeurs plus basses avec un taux moyen d'ALAT et ASAT respectivement $76,8 \pm 76$ UI/L et $77,3 \pm 88,7$ UI/L (95).

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

6 CONCLUSION

La séroprévalence de l'HVB est élevée au laboratoire de biologie médicale du CHU Point G. Le profil immuno-virologique des patients infectés par le VHB suivis CHU Point G était chronique et à majorité AgHBe négatif et plus de la moitié ont montré un taux normal de transaminases.

L'hépatite B demeure à ce jour un enjeu majeur de santé mondiale malgré la disponibilité du vaccin contre le VHB. Cependant, la présence de l'AgHBe peut rendre plus complexe la situation. Notons qu'un antigène HBe positif est le reflet d'une contagiosité propulsant la transmission virale mais également d'une réplication virale active dans les hépatocytes. Il est considéré comme un marqueur de substitution de la présence de l'ADN du virus de l'hépatite B. Ces résultats restent alarmants pour le risque de transmission dans la population générale du fait d'une augmentation de l'infectiosité. Notons aussi que les patients à AgHBe négatif sont également des sujets à risques à cause de la susceptibilité de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire.

Les analyses immuno-enzymatiques pour la détection de l'AgHBe peuvent paraître coûteux pour certains et que ce dernier constitue un marqueur de réplication et de contagiosité. Il faut donc faciliter l'accès au test de diagnostic rapide (TDR) de l'AgHBe pour éviter le diagnostic tardif de celui-ci et par conséquent la propagation de la maladie.

7 RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous proposons les recommandations suivantes :

Au Ministère de la Santé et du Développement Social

- Tenir une campagne d'information et de sensibilisation sur l'infection par le virus de l'hépatite B.
- Organiser des campagnes de masse pour le dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- Sensibiliser et orienter les sujets infectés vers un centre spécialisé à la prise en charge.
- Vacciner tous les enfants nés de mère VHB (+) à la naissance.
- Renforcer le plateau technique pour le diagnostic et l'évaluation de l'impact de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- Subventionner la prise en charge de l'hépatite B (examens paracliniques, médicaments antiviraux)

À la direction de l'hôpital Point G

- Subventionner le test de diagnostic rapide pour le dépistage de l'AgHBs.

Aux personnels soignants

- Sensibiliser tous les prescripteurs afin que le dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B au cours des bilans sanguins de nos patients soit un réflexe.
- Sensibiliser et orienter les sujets infectés vers un centre spécialisé à la prise en charge.
- Remplir correctement les dossiers des patients.

À la population

- Utiliser les moyens nécessaires pour prévenir la contamination du VHB.
- Accepter de se faire vacciner contre l'hépatite B.

REFERENCES

8 RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. Hepatitis B. Genève: WHO; 2024.
2. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003; 362(9401):2089–94.
3. Bertoletti A, Tan AT, Gehring AJ. HBV-Specific Adaptive Immunity. *Viruses*. 2009; 1(2):91-103.
4. Sbai A. Epidémiologie, génotype et facteurs de risque De l'hépatite B au Maroc [Thèse]. *Epidemiologie* : Rabat ; 2012. 165 p.
5. Institut national de santé publique du Québec. Hépatite B : épidémiologie et risques en voyage. Québec: INSPQ; 2022.
6. World Health Organization. World Hepatitis day 2022. Genève: WHO; 2022.
7. Organisation mondiale de la santé, Bureau régional pour l'Afrique. Journée mondiale contre l'hépatite 2023. Brazzaville: OMS; 2023.
8. Katilé D, Konate 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* [En ligne]. 2018 Octobre [30/06/2024];19(4). Disponible à l'URL: <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/1193>.
9. Trepo C. A brief history of hepatitis milestones. *Liver Int*. 2014; 34 Suppl 1:29-37.
10. Blumberg BS. The discovery of the hepatitis B virus and the invention of the vaccine : a scientific memoir. *J Gastroenterol hepatol*. 2002; 17 Suppl: S502-3.
11. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A « "New" » Antigen in leukemia sera. *Jama*. 1965; 191:541-6.
12. Robinson WS, Clayton DA, Greenman RL. DNA of a human hepatitis B virus candidate. *J Virol*. 1974; 14(2):384-91.
13. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B—like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell*. 1982; 29(2):403-15.
14. Desmyter J, De Groote J, Desmet VJ, Billiau A, Ray MB, Bradburne AF, et al. Administration of human fibroblast interferon in chronic hepatitis-B infection. *Lancet*. 1976; 2(7987):645-7.
15. Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, Gregory PB, Robinson WS, Merigan TC. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med*. 1976; 295(10):517-22.

16. Purcell RH, London WT, McAuliffe VJ, Palmer AE, Kaplan PM, Gerin JL, et al. Modification of chronic hepatitis-B virus infection in chimpanzees by administration of an interferon inducer. *Lancet*. 1976; 2(7989):757-61.
17. Magnius L, Mason WS, Taylor J, Kann M, Glebe D, Dény P, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepadnaviridae. *J Gen Virol*. 2020; 101(6):571-2.
18. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017; 31(3):249-55.
19. Velkov S, Ott JJ, Protzer U, Michler T. The global hepatitis B virus genotype distribution approximated from available genotyping data. *Genes*. 2018; 9(10):495.
20. Dane DS, Cameron CH et Briggs M. VIRUS-LIKE PARTICLES IN SERUM OF PATIENTS WITH AUSTRALIA-ANTIGEN-ASSOCIATED HEPATITIS. *The Lancet*. 1970; 295(7649):695-8.
21. Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatology Res*. 2016; 2:163-86.
22. Wunderlich G, Bruss V. Characterization of early hepatitis B virus surface protein oligomers. *Arch Virol*. 1996; 141(7):1191-205.
23. Patient R, Hourieux C, Roingeard P. Morphogenesis of hepatitis B virus and its subviral envelope particles. *Cell Microbiol*. 2009; 11(11):1561-70.
24. Hu J, Liu K. Complete and Incomplete Hepatitis B Virus Particles : Formation, Function, and Application. *Viruses*. 2017; 9(3):56.
25. Hu J, Seeger C. Hepadnavirus Genome Replication and Persistence. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5(7):a021386.
26. Tu T, Budzinska M, Shackel N, Urban S. HBV DNA Integration: Molecular Mechanisms and Clinical Implication. *Viruses*. 2017; 9(4):75.
27. Moolla N, Kew M, Arbuthnot P. Regulatory elements of hepatitis B virus transcription. *J Viral Hepat*. 2002; 9(5):323-31.
28. Buhlig TS, Bowersox AF, Braun DL, Owsley DN, James KD, Aranda AJ, et al. Molecular, Evolutionary, and Structural Analysis of the Terminal Protein Domain of Hepatitis B Virus Polymerase, a Potential Drug Target. *Viruses*. 2020; 12(5):570.
29. Seitz S, Iancu C, Volz T, Mier W, Dandri M, Urban S, et al. A slow maturation process renders hepatitis B virus infectious. *Cell Host Microbe*. 2016; 20(1):25-35.
30. Lucifora J, Arzberger S, Durantel D, Belloni L, Strubin M, Levrero M, et al. Hepatitis B virus X protein is essential to initiate and maintain virus replication after infection. *J Hepatol*. 2011; 55(5):996-1003.
31. Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011; 3(7):a004952–a004952.

32. Herrscher C, Pastor F, Burlaud- Gaillard J, Dumans A, Seigneuret F, Moreau A, et al. Hepatitis B virus entry into HepG2-NTCP cells requires clathrin-mediated endocytosis. *Cell Microbiol.* 2020; (22):e13205.
33. Rabe B, Glebe D, Kann M. Lipid-mediated introduction of hepatitis B virus capsids into nonsusceptible cells allows highly efficient replication and facilitates the study of early Infection events. *J Virol.* 2006; 80(11):5465-73.
34. Gripon P, Diot C, Guguen-Guillouzo C. Reproducible High Level Infection of Cultured Adult Human Hepatocytes by Hepatitis B Virus: Effect of Polyethylene Glycol on Adsorption and Penetration. *Virology.* 1993; 192(2):534-40.
35. Tu T, Zehnder B, Qu B, Ni Y, Main N, Allweiss L, et al. A novel method to precisely quantify Hepatitis B Virus covalently closed circular (ccc)DNA formation and maintenance. *Antiviral Res.* 2020; 181:104865.
36. Hong X, Kim ES, Guo, H. Epigenetic regulation of hepatitis B virus covalently closed circular DNA: Implications for epigenetic therapy against chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2017; 66(6):2066-77.
37. Junker-Niepmann M, Bartenschlager R, Schaller H. A short cis-acting sequence is required for hepatitis B virus pregenome encapsidation and sufficient for packaging of foreign RNA. *EMBO J.* 1990; 9(10):3389-96.
38. Jiang B, Hildt E. Intracellular Trafficking of HBV Particles. *Cells.* 2020; 9(9):2023.
39. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet.* 2015; 386:1546-55.
40. Nations Unies. Plus de 90 millions d'africains infectés par l'hépatite B ou C. New York: OMS; 2022.
41. World Bank Open Data. World Bank Open Data. Washington: OMS, UNICEF; 2023.
42. Mali Web. Lutte contre les hépatites B et C : Les membres de la plateforme des associations maliennes de lutte contre déterminés à couper la chaîne de transmission. Bamako: Mali Web; 2021.
43. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis b virus infection. *Lancet.* 2014; 384(9959):2053-63.
44. Candotti D, Assennato SM, Laperche S, Allain JP , Levicnik-Stezinar S. Multiple hbv transfusion transmissions from undetected occult infections: Revising the minimal infectious dose. *Gut.* 2019; 68(2):313-21.
45. Kidd-Ljunggren K, Holmbergand A, Blackberg J, Lindqvist B. High levels of hepatitis b virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect.* 2006; 64(4):352-57.
46. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Genève: WHO; 2017.

47. Encyclopedie Médicale Libre pour étudiants et professionnels de santé. Hépatite B. Paris: MedG; 2019.
48. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017; 67(2):370-98.
49. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. *Gastroenterology.* 2016; 151(5):986-98.e4.
50. Société Française de Microbiologie. Virus de l'hépatite B. Paris: SFM; 2019.
51. Maupas P, Goudeau A, Coursaget P, Drucker J, Bagros P. Immunisation against hepatitis b in man. *Lancet.* 1976; 1(7974):1367-70.
52. Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: Current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(20):6262-78.
53. Billioud G, Ait-Goughoulte M, Zoulim F. Cycle de réplication du VHB et molécules antivirales. *Virologie.* 2010; 14(1):57-73.
54. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology.* 2009; 137(5):1593-608.e1-2.
55. Kakisingi CN, Mukuku O, Matanda SK, Manika MM, Kyabu VK, Kasamba EI, et al. Profil épidémiologique et séroprévalence des donneurs de sang aux cliniques universitaires de Lubumbashi, République Démocratique du Congo. *Pan Afr Med J* [En ligne]. 2016 Avril [30/06/2024]; 23(175):[9 pages]. Disponible à l'URL: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/175/full/>.
56. Buseri FI, Muhibi MA, Jeremiah ZA. Sero-epidemiology of transfusion-transmissible infectious diseases among blood donors in Osogbo, south-west Nigeria. *Blood Transfus.* 2009; 7(4):293-9.
57. Kra O, N'dri N, Ouattara B, Kadjo K, Aba T, Bissagnéné E. Prévalence du portage de l'antigène HBs dans une population de recrues de la Gendarmerie nationale de Côte d'Ivoire en 2008. *Medecine et Santé Tropicales.* 2012; 22(2):219-20.
58. Nagalo BM, Bisseye C, Sanou M, Kienou K, Nebié YK, Kiba A, et al. Seroprevalence and incidence of transfusion-transmitted infectious diseases among blood donors from regional blood transfusion centres in Burkina Faso, West Africa. *Trop Med Int Health.* 2012; 17(2):247-53.
59. Maiga F. Contribution du laboratoire Rodolphe Mérieux dans le diagnostic biologique de l'infection par le virus de l'hépatite b [Thèse]. Santé Publique: Bamako; 2014. 98 p.
60. Dembelé R. Profil épidémiologique et sérologique du virus de l'hépatite B dans un milieu urbain Bamako [Thèse]. Santé Publique: Bamako; 2011. 62 p.

61. Ankouane F, Kowo M, Njoya O, Sida MB, Tzeuton C, Ndam ECN. Hépatite B Chronique à Antigène Hbe Négatif à Yaoundé, Cameroun. *Health Sci Dis* [En ligne]. 2015 Août [29/06/2024]. 16(3): [5 pages]. Disponible à l'URL: <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/506>.
62. Ntagirabiri R, Munezero B, Nahimana C, Ndabaneze E. Génotypes du virus de l'hépatite B et marqueurs évolutifs des patients porteurs chroniques de l'AgHBs à Bujumbura [Hepatitis B virus genotypes and evolutionary markers in chronic HBsAG patients in Bujumbura]. *Pan Afr Med J*. 2016; 23:95.
63. Traoré O. Profil épidémiologique de l'hépatite virale B chronique au CHU HASSAN II Fès [Thèse]. *Epidemiologie: Fès*; 2016. 58 p.
64. Sombié R, Bougouma A, Diallo O, Bonkougou G, Cissé R, Sangré L, et al. Hépatite B chronique : aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou. *J Afr Hepato Gastroenterol*. 2010; 4:3-10.
65. Diallo S, Bassène ML, Gueye MN, Thioubou MA, Dia D, Mbengue M, et al. Hépatite virale B : aspects cliniques, paracliniques et évolutifs dans le service d'Hépatologie Gastroentérologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec : à propos de 728 cas. *Pan Afr Med J*. 2018; 31:82.
66. Sow AL. Etude séro-épidémiologique de l'hépatite B et de l'hépatite delta en milieu professionnel au C.H.U. de Dakar [Thèse]. *Sérologie-Immunologie: Dakar*; 1988. 132 p.
67. Enel C, Desgrées du Loû A, N'Dri Yoman T, Danel C, Larmarange J. Viral hepatitis B and C in Ivory Coast: stepping up the fight, a pressing need. *Afr J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9(3):94-8.
68. Bennajma I. L'approche épidémiologique et le profil évolutif du porteur chronique du VHB. [Thèse]. *Santé Publique: Marrakech*; 2008. 115 p.
69. Rufai T, Mutocheluh M, Kwarteng K, Dogbe E. The prevalence of hepatitis B virus E antigen among Ghanaian blood donors. *Pan Afr Med J*. 2014; 17(53).
70. Forbi JC, Iperepolu OH, Zungwe T, Agwale SM. Prevalence of hepatitis B e antigen in chronic HBV carriers in North-central Nigeria. *J Health Popul Nutr*. 2012; 30(4):377-82.
71. Hépatites Info Service. *Interpréter un résultat*. Paris: Hépatites Info Service; 2024.
72. Biron. *Anti-HBc Totaux, Glossaire*. Paris: Biron; 2024.
73. Njimogna K. Étude de l'hépatite virale b chez le personnel d'une société minière au mali [Thèse]. *Maladies Infectieuses: Bamako* ; 2023, 90 p.
74. Diallo D. Profil sérologique du virus de l'hépatite b au laboratoire d'analyses biomédicales de l'hôpital de Sikasso [Thèse]. *Sérologie-Immunologie: Bamako*; 2019, 109 p.
75. Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Günther S, et al. Serological pattern « anti-HBc alone »: report on a workshop. *J Med Virol*. 2000; 62(4):450-5.

76. Jilg W, Sieger E, Zachoval R, Schätzl H. Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J Hepatol.* 1995; 23(1):14-20.
77. Piroth L, Binquet C, Vergne M, Minello A, Livry C, Bour JB, et al. The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol.* 2002; 36(5):681-6.
78. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, McGovern B, Boczanowski M, Gerwin R et al. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1602-5.
79. Denis F, Adjide CC, Rogez S, Delpeyroux C, Rogez JP, Weinbreck P. Séroprévalence des marqueurs des virus des hépatites B, C et D chez 500 patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [Seroprevalence of HBV, HCV and HDV hepatitis markers in 500 patients infected with the human immunodeficiency virus]. *Pathol Biol.* 1997; 45(9):701-8.
80. Kaboré D. Traitement de l'hépatite virale B chronique par les analogues de nucléosides au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo [Thèse]. Santé Publique: Ouagadougou; 2014. 134 p.
81. Sia R. Les hépatites chroniques virales B au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo : aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs [Thèse]. Santé Publique: Ouagadougou; 2013. 77 p.
82. Diallo S. Hépatite virale B: aspects cliniques, paracliniques et évolutifs dans le service d'hépatogastroentérologie de l'hôpital Aristide Le Dantec. A propos de 728 cas [Mémoire d'obtention du diplôme d'études spécialisées en hépatogastroentérologie]. Santé Publique: Dakar; 2017. 90p.
83. Marie-Aude C. Aspects épidémiologiques et cliniques du portage chronique de l'antigène HBs dans les unités militaires de la région nord-est de la France [Thèse]. Santé Publique: Nancy; 2009. 82 p.
84. Henry LY Chan, Nancy WY Leung, Hussain M, May L, Wong, Anna SF LOK. Hepatitis B e Antigen- Negative Chronic Hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology*, 2000; 31(3):763-8.
85. Zoulim F. Traitement des hépatites B chroniques associées au virus sauvage positif pour l'antigène HBe, par la lamivudine : 1) Traitement d'un an par la lamivudine. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002; 26(5):501-5.
86. Yuan HJ, Yuen, MF, Ka-Ho Wong D, Sablon E, Lai CL. The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B. *J Vir Hepat.* 2005; 12(4):373-9.
87. Trépo C, Merle P, Zoulim F. Hépatites virales B et C. 1ère édition. Paris: John Libbey; 2006.
88. Bailly F, Zoulim F. Les hépatites chroniques B : histoire naturelle et traitements. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002; 26(5):492-500.

89. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients : mortality after 25 years. *Gut*. 2008; 57(1):84-90.
90. Causse X, Potier P, Labarrière D, Si-Ahmed SN. Le porteur inactif du VHB existe-t-il ?. *J Dig Oncol Gastroenterol Hepatol*. 2016; 23(8):739-44.
91. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France : predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol*. 2006; 45(3):355-60.
92. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM, Bouche C, Rais A. Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France. French Multicentre Group. *J Hepatol*. 1994; 20(5):636-40.
93. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Prise en charge d'un patient porteur chronique de l'AgHBs. Paris: SNFGE; 2018.
94. Formation Médicale Continue en Hépatologie-Gastro-Entérologie. Le Portage inactif du VHB. Paris: FMC-HGE; 2018.
95. Kissi Anzouan-Kacou YH, Doffou AS, Diallo D, Bangoura DA, Adéhouni Y , Kouamé HD, et al. Treatment of Chronic Hepatitis B with Tenofovir Disoproxil Fumarate in Ivory Coast. *Open J Gastroenterol*. 2016; 6(2):39-45.

ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE I : DEMANDE D'INTRODUCTION DE THESE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi


U.S.T.T.B
Secretariat du Doyen

FACULTE DE PHARMACIE

Bamako, le 1^{er} novembre 2022

LE DOYEN


Monsieur le Directeur du CHU du Point-G
BAMAKO

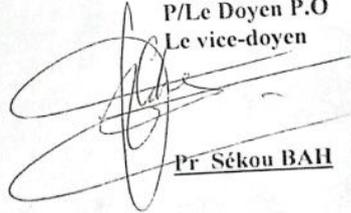
Lettre N°2022/ 217 /FAPH-DECANAT

Objet : demande d'introduction

Dans le cadre de la réalisation de sa thèse intitulée « PROFIL BIOLOGIQUE DES MARQUEURS DE L'HEPATITE B CHEZ LES PATIENTS AgHBs+ AU LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE DU CHU POINT-G », je viens par la présente vous introduire la thèse de M. Mamadou Bouba TRAORE, étudiant en 6^{ème} année *pharmacie* à effectuer sa thèse de Pharmacie dans vos officines, pour les besoins de ses enquêtes.

Co-directeur de thèse : Dr Djibril M. COULIBALY

Veillez recevoir, Monsieur, l'expression de ma très haute considération.


P/Le Doyen P.O
Le vice-doyen
Pr Sécou BAH

BP : 1805 : (223) 20-22-14-18 : (223) 20-22-14-17 Email : contact@faph.usttb.edu.ml-Bamako-MALI

ANNEXE II : FICHE D'ENQUETE

FICHE D'ENQUÊTE

N° d'identification :

I. Données sociodémographiques :

Q1 Sexe :

Q2 Age :

Q3 Service clinique :

II. Données sérologiques et biochimiques :

Q4 AgHBs

1 (Positif) ; 2 (Négatif)

Q5 AgHBe

1 (Positif) ; 2 (Négatif)

Q6 Ac anti-HBc totaux :

1 (Positif) ; 2 (Négatif) ;

Q7 Transaminases

ALAT :

ASAT :

Q8 Taux de prothrombine TP

TP : ...

ANNEXE III : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Bonjour,

La recherche à laquelle vous êtes demandé de participer vise à trouver une connaissance sur le profil biologique des marqueurs de l'hépatite B. Elle est menée par M. Mamadou Bouba TRAORE, étudiant en pharmacie sous la direction du Professeur Djibril Mamadou COULIBALY. Votre participation consiste à nous donner des informations sur votre profil sociodémographiques et biologiques. Les informations concernant votre identité seront strictement confidentielles et nous ne conserverons pas votre identité dans nos bases de données lorsque la recherche sera terminée. Il ne sera pas non plus mentionné dans les textes et les communications scientifiques. En cas de questions ou de demandes d'éclaircissement que votre participation pourrait soulever, les chercheurs demeureront disponibles pour les répondre :

Le Directeur d'étude : _____ N° de téléphone :

L'Etudiant : _____ N° de téléphone :

Si vous le souhaitez, nous vous ferons parvenir un rapport des résultats de la recherche. Votre signature atteste que vous avez clairement compris les renseignements concernant votre participation au projet de recherche et indique que vous acceptez d'y participer. Vous êtes libre de vous retirer en tout temps de l'étude.

Je souhaite être informé des résultats de la recherche : Oui Non

Je consens à participer à la recherche décrite dans ce qui précède.

Nom et prénom : _____

N° de téléphone :

Date : _____

Signature : _____

ANNEXE IV : ANTICORPS ANTI-HBC TOTAL II**REF 30 314 09577 F****VIDAS® Anti-HBc Total II (HBCT)**

VIDAS Anti-HBc Total II (HBCT) est un test immunoenzymatique qualitatif, automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la détection des anticorps totaux dirigés contre l'antigène core du virus de l'hépatite B (anti-HBc) dans le sérum ou le plasma humain par la méthode ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

INTRODUCTION ET OBJET DU TEST

Le virus de l'hépatite B est responsable d'hépatites aiguës et chroniques. Les hépatites aiguës peuvent être asymptomatiques ou présenter des symptômes de gravité variable pouvant conduire à une hépatite fulminante dans 0,1 à 0,5 % des cas. La chronicité survient dans 5 à 10 % des cas chez l'adulte mais jusqu'à 90 % des cas chez l'enfant lors de transmission périnatale. Actuellement, environ 300 millions de personnes dans le monde sont porteurs chroniques du virus. L'hépatite chronique peut être asymptomatique ou conduire à des lésions du foie de gravité plus ou moins importante pouvant entraîner une cirrhose puis une évolution possible, dans 5 % des cas, vers un hépatocarcinome. Le virus de l'hépatite B peut être transmis par voie parentérale, périnatale et sexuelle. Les personnes les plus exposées incluent le personnel de santé, les toxicomanes, les personnes à partenaires sexuels multiples, les polytransfusés ou hémodialysés, l'entourage familial d'un sujet contaminé et les nouveau-nés de mère infectée.

INTERET CLINIQUE

Les anticorps totaux dirigés contre l'antigène core du virus de l'hépatite B (anti-HBc de classe IgM et IgG) peuvent être détectés dans le sérum de patients atteints d'hépatite B aiguë, chronique ou de patients guéris. Les anticorps totaux anti-HBc constituent par conséquent un témoin épidémiologique d'une infection en cours ou ancienne à VHB.

Lors d'une hépatite aiguë, les anti-HBc (IgM et IgG) sont généralement détectés 2 à 4 semaines après l'apparition des antigènes HBs et HBe. Tandis que les IgM anti-HBc sont transitoires et diminuent progressivement, qu'il y ait guérison ou passage à la chronicité, des titres élevés d'IgG anti-HBc sont détectés durant l'infection et persistent après guérison. Les IgG anti-HBc peuvent perdurer pendant plusieurs années, voire toute la vie.

Lors d'une hépatite chronique, seul le titrage des anticorps anti-HBc de classe IgM pourra mettre en évidence une phase active de la maladie.

Les anticorps anti-HBc ne sont pas protecteurs. Seuls les anticorps anti-HBs permettent d'affirmer l'immunité.

PRINCIPE

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique par inhibition à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument.

Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

Après dilution, l'échantillon est incubé avec le cône. Celui-ci, sensibilisé au préalable par de l'antigène recombinant HBc, fixe alors les anticorps anti-HBc (IgM et IgG) présents dans l'échantillon. Les composants non liés de l'échantillon sont éliminés par lavages.

La phase solide est ensuite incubée avec le conjugué : anticorps monoclonal anti-HBc marqué à la phosphatase alcaline. Ce conjugué va entrer en compétition avec les anticorps du sérum fixés sur la phase solide par l'antigène HBc. Le conjugué non fixé est éliminé par lavage.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthylombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthylombellifère) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm.

La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-HBc présents dans l'échantillon. À la fin du test, les résultats sont analysés automatiquement par l'instrument et exprimés en indice par rapport à un standard.

MODE OPÉRATOIRE

Pour des instructions complètes, se référer au Manuel d'Utilisation de l'instrument.

Saisie des données MLE

À l'ouverture d'un nouveau lot, les spécifications (ou données usine) doivent être entrées dans l'instrument à l'aide des données MLE. Si cette opération n'était pas effectuée **avant de commencer les tests**, l'instrument ne pourrait pas éditer de résultats. Ces spécifications ne sont entrées qu'une seule fois pour chaque lot.

Il est possible de saisir les données MLE manuellement ou de façon automatique en fonction de l'instrument (se référer au Manuel d'Utilisation).

Calibration

La calibration, à l'aide du standard fourni dans le coffret, doit être effectuée à l'ouverture de chaque nouveau lot après entrées des spécifications du lot, puis tous les 14 jours. Cette opération permet d'ajuster la calibration à chaque instrument et à l'évolution éventuelle du réactif dans le temps.

Le standard, identifié par S1, sera analysé **en triple** (voir Manuel d'Utilisation). La valeur du standard doit être comprise dans les limites de RFV ("Relative Fluorescence Value") fixées. Si ce n'est pas le cas : refaire une calibration.

Réalisation du test

1. Sortir uniquement les réactifs nécessaires, les laisser 30 minutes à température ambiante avant utilisation.
2. Utiliser une cartouche "HBCT" et un cône "HBCT" pour chaque échantillon, contrôle ou standard à tester.

Vérifier que le sachet de cônes a été refermé complètement après chaque utilisation.

3. Le test est identifié par le code "HBCT" sur l'instrument. Le standard, identifié obligatoirement par "S1", doit être utilisé **en triple**. Si le contrôle positif doit être testé, il sera identifié par C1. Si le contrôle négatif doit être testé, il sera identifié par C2.
4. Homogénéiser à l'aide d'un agitateur de type vortex, le standard et/ou les contrôles et les échantillons (pour sérum ou plasma séparé du culot).
5. **La prise d'essai du standard, du contrôle et des échantillons est de 150 µl pour ce test.**
6. Placer dans l'instrument les cônes "HBCT" et les cartouches "HBCT". Vérifier la concordance des codes (couleurs et lettres) entre le cône et la cartouche.
7. Lancer l'analyse (voire le manuel d'utilisation). Toutes les étapes sont alors gérées automatiquement par l'instrument.
8. Reboucher les flacons et les remettre à la température préconisée après pipetage.
9. Les résultats sont obtenus en 90 minutes environ. À la fin de l'analyse, retirer les cônes et les cartouches de l'instrument.
10. Éliminer les cônes et cartouches utilisés dans un récipient approprié.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

Dès le test terminé, les résultats sont analysés automatiquement par le système informatique. L'instrument effectue deux mesures de fluorescence dans la cuvette de lecture pour chacun des tests. La première lecture prend en compte le bruit de fond dû à la cuvette substrat avant mise en contact du substrat avec le cône.

La seconde lecture est effectuée après incubation du substrat avec l'enzyme présente dans le cône. Le calcul de la RFV (Relative Fluorescence Value) est le résultat de la différence des deux mesures. Il apparaît sur la feuille de résultat.

Les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument et exprimés en indice par rapport à un standard.

La RFV du patient est interprétée par le système VIDAS de la manière suivante :

$$i = \text{valeur du test} = \text{RFV patient} / \text{RFV standard S1}$$

Cette valeur du test ainsi que l'interprétation figurent également sur la feuille de résultat.

L'interprétation en fonction de la valeur du test est la suivante :

Indice	Interprétation
$i < 1$	Présence d'anticorps anti-HBc
$1 < i < 1,4$	Résultat équivoque
$i > 1,4$	Absence d'anticorps anti-HBc

Tout résultat équivoque doit être confirmé sur un second prélèvement.

L'interprétation des résultats du test doit être faite en tenant compte du contexte clinique et éventuellement des résultats d'autres tests.

CONTROLE DE QUALITE

Un contrôle positif et un contrôle négatif sont inclus dans chaque coffret VIDAS HBCT.

Ces contrôles doivent être utilisés à l'ouverture de chaque nouveau coffret afin de vérifier l'absence d'altération des réactifs. Chaque calibration doit être également vérifiée à l'aide de ces contrôles. Pour que l'instrument puisse vérifier la valeur des contrôles, il faut les identifier par C1 et C2.

Si les valeurs des contrôles s'écartent des valeurs attendues, les résultats ne peuvent pas être validés.

Remarque

Il est de la responsabilité de l'utilisateur de s'assurer que le contrôle de qualité est mis en œuvre conformément à la législation locale en vigueur.

ANNEXE V : ANTIGÈNE HBE**REF 30 305 09078 G****VIDAS® HBe**

VIDAS HBe/Anti-HBe est un test qualitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la détection de l'antigène e du virus de l'hépatite B (Ag HBe) ou des anticorps (anti-HBe) dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium, citrate de sodium ou EDTA) par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

INTRODUCTION ET OBJET DU TEST

Environ 5 % de la population mondiale est infectée par le virus de l'hépatite B (HBV), responsable de pathologies nécro-inflammatoires du foie, de durée et de sévérité variables. Les patients porteurs d'une hépatite chronique active présentent un risque important de développer une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. La réponse immunitaire dirigée contre les antigènes du HBV est responsable de l'élimination du virus, mais aussi des lésions hépatiques au cours de l'infection. La transmission peut être sexuelle, parentérale ou périnatale.

La transmission périnatale peut atteindre 90% chez les femmes porteuses chroniques du HBV, dans les zones de forte endémie ou les régions dans lesquelles le dépistage chez les femmes enceintes n'est pas systématique. L'enfant devient porteur chronique d'antigène HBs dans 90 % des cas.

Le gène C de l'HBV code pour deux protéines fonctionnellement différentes : 1) Une protéine particulaire (Ag HBc) qui forme la nucléocapside. 2) une protéine e (Ag HBe) soluble détectée dans le sérum des patients infectés par le virus sauvage, lors d'une réplication virale active. La fonction de l'antigène HBe dans le cycle de réplication virale n'est pas clairement définie. Il n'est pas indispensable au virus, pourtant cet antigène est une cible immunologique majeure intervenant dans l'élimination du virus.

Généralement, l'antigène HBe est détecté de manière précoce au cours de l'hépatite B aiguë. Il coïncide avec l'apparition de l'antigène HBs ou la suit. Dans les cas aigus évoluant vers la guérison, l'antigène HBe disparaît le plus souvent après quelques semaines avec une séroconversion vers anti-HBe. Dans les cas d'hépatite B chronique, l'antigène HBe peut persister plusieurs mois voire même plusieurs années, témoignant du stade de réplication active de l'infection chronique. Les personnes trouvées Ag HBe positives sont considérées comme étant fortement infectieuses pour l'hépatite B. L'antigène HBe est utilisé pour la surveillance des hépatites chroniques et les traitements antiviraux.

L'objectif du traitement est de prévenir la progression vers la cirrhose du foie. La séroconversion Ag HBe/anti-HBe est généralement considérée comme un témoin de la transition vers un stade de latence virale avec normalisation du taux de transaminases. La séroconversion est associée à la diminution du risque d'évolution vers la cirrhose ou vers la décompensation de la maladie.

Un résultat trouvé anti-HBe positif pour des patients en cours de guérison d'une hépatite aiguë indique une guérison normale, surtout si l'antigène HBs et l'antigène HBe ne sont plus détectables. Pour un porteur du HBV, un résultat anti-HBe positif indique habituellement une inactivité du virus et un bas niveau d'infectivité.

Cependant, un résultat anti-HBe positif en présence d'un résultat positif en ADN viral, peut indiquer une réplication virale active et une progression de la maladie. C'est le cas notamment, des infections provoquées par des virus mutants incapables de synthétiser l'antigène HBe. Ces mutants peuvent prévaloir par rapport à la souche sauvage chez les patients atteints d'hépatite B aiguë, sévère ou chronique, et chez les porteurs de l'antigène HBs en cours de séroconversion Ag HBe / anti-HBe.

Le test VIDAS HBe/anti-HBe permet de dépister la présence de l'antigène HBe ou de l'anticorps anti-HBe qui sont, en dehors du cas des infections à virus HBe mutants, les marqueurs respectifs d'une phase de réplication virale ou d'une évolution vers la guérison.

PRINCIPE

Antigène HBe

Le principe du dosage HBe associe la méthode immunoenzymatique à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche, à l'exception du standard et des contrôles.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

Après une première étape de dilution réalisée dans l'instrument, l'échantillon est aspiré et refoulé plusieurs fois à l'intérieur du cône. Cette opération permet à l'antigène HBe, s'il est présent dans l'échantillon, de se lier simultanément à l'anticorps monoclonal fixé sur le cône et à un autre anticorps monoclonal conjugué à la biotine. Des étapes de lavage éliminent les composants non fixés. La présence de biotine est révélée par incubation avec de la streptavidine liée à la phosphatase alcaline. Une nouvelle étape de lavage élimine les composants non fixés.

Lors de l'étape finale, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; la phosphatase alcaline catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-ombelliferone) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration d'antigène présente dans l'échantillon.

À la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument, puis imprimés.

MODE OPÉRATOIRE

Pour des instructions complètes, se référer au Manuel d'Utilisation de l'instrument.

Saisie des données MLE

A l'ouverture d'un nouveau lot, les spécifications (ou données usine) doivent être entrées dans l'instrument à l'aide des données MLE. Si cette opération n'était pas effectuée **avant de commencer les tests**, l'instrument ne pourrait pas éditer de résultats. Ces spécifications ne sont entrées qu'une seule fois pour chaque lot. Il est possible de saisir les données MLE manuellement ou de façon automatique en fonction de l'instrument (se référer au Manuel d'Utilisation).

L'instrument pourra vérifier la valeur des contrôles, seulement si le contrôle positif Ag HBe est identifié par C1, le contrôle négatif Ag HBe/Anti-HBe par C2, le contrôle positif Anti-HBe par C3 et les standards par S1 (Ag HBe) et par S2 (Anti-HBe).

Calibration

La calibration, à l'aide des standards fournis dans le coffret, doit être effectuée à l'ouverture de chaque nouveau lot après entrée des spécifications du lot, puis tous les 14 jours. Cette opération permet d'ajuster la calibration à chaque instrument et à l'évolution éventuelle du réactif dans le temps.

Les standards, identifiés par S1 (Ag HBe) et S2 (Anti-HBe), seront analysés en double (voir Manuel d'Utilisation). La valeur du standard doit être comprise dans les limites de RFV ("Relative Fluorescence Value") fixées, et le coefficient de variation sur le doublet doit être inférieur à la norme indiquée sur la carte MLE. Si ce n'était pas le cas : refaire une calibration.

Réalisation du test HBe

1. Sortir uniquement les réactifs nécessaires, les laisser 30 minutes à température ambiante avant utilisation.
2. Utiliser une cartouche "HBE" et un cône "HBE" pour chaque échantillon, contrôle ou standard à tester.

Vérifier que le sachet de cônes a été complètement refermé après chaque utilisation.

3. Le test est identifié par le code "HBE" sur l'instrument. Le standard identifié obligatoirement par "S1" doit être utilisé **en double** et placé impérativement en début de la série. Si le contrôle positif doit être testé, il sera identifié par "C1". Si le contrôle négatif doit être testé, il sera identifié par "C2".
4. Homogénéiser à l'aide d'un agitateur de type vortex le standard, les contrôles et les échantillons (pour sérum ou plasma séparé du culot).
5. **La prise d'essai du standard, des contrôles et des échantillons est de 150 µl pour ce test.**
6. Placer dans l'instrument les cônes "HBE" et les cartouches "HBE". Vérifier la concordance des codes (couleurs et lettres) entre le cône et la cartouche.
7. Lancer l'analyse (voire le manuel d'utilisation). Toutes les étapes sont alors gérées automatiquement par l'instrument.
8. Reboucher les flacons et les remettre à 2-8 °C après pipetage.
9. Les résultats sont obtenus en 90 minutes environ. À la fin de l'analyse, retirer les cônes et les cartouches de l'instrument.
10. Éliminer dans un récipient approprié les cônes et cartouches utilisés.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION DU TEST HBe

Dès le test terminé, les résultats sont analysés automatiquement par le système informatique. L'instrument effectue deux mesures de fluorescence dans la cuvette de lecture pour chacun des tests. La première lecture prend en compte le bruit de fond dû à la cuvette substrat avant mise en contact du substrat avec le cône. La seconde lecture est effectuée après incubation du substrat avec l'enzyme présente dans le cône. Le calcul de la RFV (Relative Fluorescence Value) est le résultat de la différence des deux mesures. Il apparaît sur la feuille de résultats.

L'indice du test est calculé en divisant la RFV de l'échantillon ou du contrôle par la RFV du standard : $i = \text{indice} = \text{RFV de l'échantillon} / \text{RFV du standard S1}$

Cet indice ainsi que l'interprétation figurent sur la feuille de résultats :

Indice	Interprétation
$i < 0,1$	Négatif : absence d'antigène HBe
$i > 0,1$	Positif : présence d'antigène HBe

L'interprétation des résultats du test doit être faite en tenant compte du contexte clinique et éventuellement des résultats d'autres tests.

Aucun standard international n'étant disponible pour le dosage de l'antigène HBe, le réactif VIDAS est calibré par rapport à des sérums de sérothèque.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Un contrôle Ag HBe positif (C1) et un contrôle Anti-HBe positif (C3) sont inclus dans chaque coffret VIDAS HBe/Anti-HBe ainsi qu'un contrôle HBe/Anti-HBe négatif (C2) utilisable pour les deux tests.

Ces contrôles doivent être utilisés à l'ouverture de chaque nouveau coffret afin de vérifier l'absence d'altération des réactifs. Chaque calibration doit être également vérifiée à l'aide de ces contrôles. Si la valeur d'un des contrôles s'écarte des valeurs attendues, les résultats ne peuvent être validés.

Remarque

Il est de la responsabilité de l'utilisateur de s'assurer que le contrôle de qualité est mis en œuvre conformément à la législation locale en vigueur.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom et Prénom : TRAORE Mamadou Bouba

Email : mamadouboubat@yahoo.fr

Titre de thèse : Profil biologique des marqueurs de l'hépatite b chez les patients AgHBs + au laboratoire de biologie médicale du CHU Point G.

Année Universitaire : 2023-2024

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Secteur d'intérêt : Sérologie-Immunologie, Maladies Infectieuses et Tropicales, Virologie

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie, Bamako, Mali.

RÉSUMÉ

Introduction : L'hépatite B est une infection virale du foie qui peut avoir des conséquences graves sur la santé. L'objectif de cette thèse était d'étudier le profil biologique des marqueurs de l'hépatite B chez les patients antigène HBs positive au laboratoire de biologie médicale du CHU POINT G. **Méthodologie :** Il s'agissait d'une étude prospective descriptive qui a porté sur 48 patients âgés de 18 à 67 ans, recrutés entre février et octobre 2023. **Résultats :** Les résultats ont montré que la prévalence de l'antigène HBs était de 9,8 % parmi les 505 personnes testées au laboratoire pendant la période d'étude. Parmi les 48 patients positifs à l'antigène HBs, 77 % étaient des hommes et 23 % des femmes, avec une moyenne d'âge de 36,6 ans. Le taux moyen de transaminases (ALAT) était normal chez 62,50 % des patients, légèrement élevé chez 22,92 % des patients et fortement élevé chez 14,58 % des patients, reflétant le degré d'atteinte hépatique. La présence de l'antigène HBe était observée chez 19% des patients, signifiant une réplication virale intense. La présence des anticorps anti-HBe était observée chez 81 % des patients, indiquant une réplication virale faible ou nulle. La présence des anticorps anti-HBc était observée chez 100 % des patients, attestant d'un contact ancien ou récent avec le virus, et le taux de prothrombine était supérieur ou égal à 70 % dans la plupart des cas. La majorité des patients présentaient une infection chronique AgHBe négatif, avec des niveaux normaux d'ALAT et ASAT, indiquant une possible infection chronique inactif. Les patients avec une infection chronique AgHBe positive montraient des niveaux plus élevés d'ALAT et ASAT, indiquant une atteinte hépatique sévère. **En conclusion,** l'étude recommande une intensification des campagnes de sensibilisation, l'organisation de tests de dépistage de masse, l'incitation à la vaccination contre l'hépatite B, ainsi que le renforcement des programmes de traitement.

Mots-clés : hépatite B, marqueurs, patients AgHBs +, profil biologique

MATERIAL SAFETY DATA SHEET (MSDS)**Name and surname :** TRAORE Mamadou Bouba**Email :** mamadouboubat@yahoo.fr**Title of thesis :** Biological profile of hepatitis b markers in AgHBs+ patients at the medical biology laboratory of CHU Point G.**Academic year :** 2023-2024**City of thesis defense :** Bamako**Country of origin :** Mali**Research sector :** Serology-Immunology, Infections and Tropical Diseases**Place of deposit :** Library of the Faculty of Medecine, Pharmacy and Odonto-Stomatology, Bamako, Mali.**ABSTRACT****Introduction :** Hepatitis B is a viral infection of the liver which can have serious consequences for health. The aim of this thesis was to study the biological profile of hepatitis B markers in HBsAg-positive patients at the medical biology laboratory of POINT G University Hospital.**Methodology :** This was a prospective descriptive study of 48 patients aged between 18 and 67, recruited between February and October 2023. **Results :** The results showed that the prevalence of HBsAg was 9.8 % among the 505 people tested in the laboratory during the study period. Of the 48 HBsAg-positive patients, 77 % were men and 23 % women, with an average age of 36.6 years. Mean transaminase (ALT) levels were normal in 62.50 % of patients, slightly elevated in 22.92 % and highly elevated in 14.58 %, reflecting the degree of liver damage. The presence of HBe antigen was observed in 19 % of patients, indicating intense viral replication. The presence of anti-HBe antibodies was observed in 81 % of patients, indicating low or no viral replication. The presence of anti-HBc antibodies was observed in 100 % of patients, attesting to former or recent contact with the virus, and the prothrombin level was greater than or equal to 70 % in most cases. The majority of patients had HBeAg-negative chronic infection, with normal levels of ALT and AST, indicating possible chronic inactive infection. Patients with HBeAg-positive chronic infection showed higher levels of ALT and AST, indicating severe liver damage. **In conclusion,** the study recommends stepping up awareness campaigns, organising mass screening tests, encouraging vaccination against hepatitis B, and strengthening treatment programmes.**Keywords :** Biological profile, hepatitis B markers, HBsAg + patients

SERMENT DE GALIEN

- ✓ Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :
 - ✓ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
 - ✓ D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de 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 les actes criminels ;
 - ✓ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses
 - ✓ Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.
- Je le jure !!!!!!!