

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE ACADEMIQUE 1979-1980

Directeur Général : Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint : Professeur Bacar SALL
Secrétaire Général : Monsieur Godefroy COULIBALY
Econome : Monsieur Dionkounda SISSOKO
Conseiller : Professeur Philippe RANQUEL

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Sadio SYLLA : Anatomie-Dissection
- Francis MIRANDA : Biochimie
- Michel QUILICI : Immunologie
: Humbert GIONO-BARBER : Pharmacodynamie
: Jacques JOSSELINE : Biochimie
Docteur : Bernard LANDIEU : Biochimie
- Gérard TOURAME : Psychiatrie
- Jean DELMONT : Santé Publique
- Boubacar CISSE : Toxicologie-Hydrologie
- Mme P. GIONO-BARBER : Anatomie-Physiologie Humaines
- Mme Thérèse FARES : Anatomie-Physiologie Humaines

PROFESSEURS TITULAIRES RESIDANT A BAMAKO

Professeur	Alicou B.	: Ophtalmologie
-	Bocar SALL	: Anatomie-Orthopédie-Traumatologie
-	Mamadou DEMBELE	: Chirurgie générale
-	Mohamed TOURE	: Pédiatrie
-	Souleymane SANGARE	: Pneumo-phtisiologie
-	Mamadou KOUHARE	: Pharmacologie-Matière Médicale
-	Mamadou-Lamina TRIORE	: Chirurgie générale Mod.Lét.
-	Aly GUINDO	: Gastro-entérologie
-	Abdoulaye AC-PHALY	: Médecine Interne
-	Sidi Yaya SIMONE	: Santé Publique
-	Sine BAYO	: Histo-Embryo. Anapath.
-	Pierre SAINT ANDRE	: Dermato.Vénéro.Léprologie
-	Philippe BANQUE	: Parasitologie
-	Bernard DUFLO	: Patho.Médicale-Thérap.-Physiol.
-	Robert COLOMAR	: Gynécologie-Obstétrique
-	Oumar COULIBALY	: Chimie organique
-	Adama SISSOKO	: Zoologie
-	Amadou Baba BIALLO	: Physique
-	Boubacar DIARRA	: Microbiologie

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur	Abdel Karim KOUHARE	: Anatomie-Chirurgie
-	Bréhima KOUHARE	: Bactériologie
-	Abderhamane Sidèye MAIGA	: Parasitologie
-	Sory KEITA	: Microbiologie
-	Yaya FOFANA	: Microbiologie-Hématologie
-	Sory Ibrahima KABA	: Santé Publique
-	Moctar DIOP	: Sémio.chirurgicale
-	Balla COULIBALY	: Pédiatrie
-	Bénitiéni FOFANA	: Obstétrique
-	Boubacar CISSE	: Dermatologie

Docteur Yacouba COULIBALY : Stomatologie
 - Soucoussi KONATE : Santé Publique
 - Issa TRAORE : Radiologie
 - Mamadou Koréissi TOURE : Sémio.cardio-vasculaire
 - Mme SY(Assitan)SOW : Gynécologie

CHARGES DE COURS

Docteur GAUCHOT : Microbiologie
 - Gérard TRUSCHEL : Anatomie-Sémio, chirurgicale
 - Boukassoum HAIDARA : Galénique-Diétét.Nutrition
 - Philippe JONCHERES : Urologie
 - Hamadi Mody DIALL : Chimie analytique
 - Mme Brigitte DUFLO : Sémio.digestive
 - Mme KEITA(O)BA : Biologie animale
 Monsieur Cheick T. TANDIA : Hygiène du Milieu

Professeur Tiémoko MALLE : Mathématiques
 - Kalileu MAGUIRAGA : Mathématiques
 - N'Golo DIARRA : Botanique-Cryptogamie-Bio.Veg.
 - Abdoulaye DIALLO : Gestion-Législation
 - Souleymane TRAORE : Physiologie générale
 - Daouda DIALLO : Chimie générale-minérale
 - Mme GAKOU(F)NIANG : Anglais
 - Mme Odile VIMEUX : Chimie analytique

JE DEDIE CE TRAVAIL

A MES GRANDS PARENTS SOGONA DIA ET CUMAR BA

Pour les sacrifices consentis.

Tous nos remerciements et notre profonde
reconnaissance.

A MON FRERE MAHAMADOUN TANGARA

Je n'oublierais jamais que je te dois tout. Tu as toujours travaillé sans ménager aucun sacrifice pour que tes frères et soeurs puissent affronter la vie en responsables.

Il est un devoir pour moi de suivre dans l'honneur et la dignité ton exemple.

Ce travail est un témoignage de mon filial attachement, de ma profonde affection et de ma grande reconnaissance.

A MON PERE, A MA MERE, A MES TANTES

En témoignage de ma plus profonde affection.

A TOUS MES FRERES ET SOEURS

Que se ressente davantage l'attachement fraternel que nous nous portons.

Courage.

A MONSIEUR ET MESDAMES KABORE

Vous avez été pour moi plus que des parents. J'ai trouvé auprès de vous dévouement, affection, compréhension et soutien tant matériel que moral.

Mes sincères remerciements et ma grande reconnaissance.

A KALIFA SANOGO

En témoignage de ma grande reconnaissance.

Sincères remerciements.

A BAMBI DA ET BOUBAGAR TRAORE

En souvenir des durs moments passés ensemble.
Avec tout mon amour.

A TOUS MES AMIS

Avec toute mon affection.

A TOUS LES ETUDIANTS DE L'ECOLE NATIONALE DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE
SINGULIEREMENT LA PROMOTION 1975-1980

En témoignage de toute mon affection.

A TOUT LE PERSONNEL DE L'INSTITUT NATIONAL
DE BIOLOGIE HUMAINE

Vous avez toujours fait preuve de disponibilité
et de compréhension. Recevez l'expression de
notre profonde gratitude.

A TOUS MES MAITRES DE STAGES

A TOUT LE PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE
NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

A TOUT LE PERSONNEL DU SECRETARIAT ET DE LA
BIBLIOTHEQUE DE L'ECOLE NATIONALE DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE.

Sincères remerciements.

A MONSIEUR VATHINE DIALLO
REDACTEUR D'ADMINISTRATION
SECRETARE DE DIRECTION ECOLE NATIONALE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE - BAMAKO

Vous avez dactylographié ce Mémoire avec
dévouement et patience.

Tous mes remerciements et mon amitié
sincère.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALICU BA
DOYEN DE L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DALLAKO

Tous mes remerciements et ma profonde
reconnaissance.

A MADAME FOFANA (MARIE GISSE)

Vous nous avez toujours accueilli
avec gentillesse.

Toute notre reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

PROFESSEUR CHARLES SALMON
DIRECTEUR DU CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DE
L'HOPITAL SAINT-ANTOINE - PARIS -

Vous nous faites le très grand
honneur de présider ce jury de Mémoire.

Ce travail se veut l'expression de
la considération et du respect que nous
éprouvons pour vous.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD D U F L O

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury de Mémoire.

Votre service nous a toujours été ouvert; en plus ce travail a bénéficié de vos judicieux conseils.

Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GERARD GAUCHOT

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail auquel vous vous êtes toujours intéressé.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR YAYA FOFANA

Vous nous avez inspiré ce travail, vous nous avez initié aux problèmes de l'antigène HBs, vous nous avez guidé au cours de son élaboration avec bienveillance et amabilité constantes.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de nos plus sincères remerciements.

P L A N
= = = =

	Pages
INTRODUCTION	1
RAPPEL DES CONNAISSANCES ACTUELLES DU VIRUS HB	4
Historique	5
Nomenclature	6
Etude du virus	6
I. Morphologie	7
II. Propriétés physico-chimiques	7
III. Etude immunologique	8
IV. Etude épidémiologique	11
V. Méthodes de détection des marqueurs sérologiques	16
NOTRE TRAVAIL	19
A - Matériel et méthodes	20
I. Etude des échantillons	20
II. Technique utilisée pour la détection de l'antigène HBs	24
III. Recherche du système HBe/anti HBe chez 50 sujets HBs positif	25
B - Etude analytique des résultats	26
I. Etude du portage de l'antigène HBs en milieu urbain (Bamako)	26
II. Etude comparative de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en milieu rural (Sélingué) et urbain (Bamako)	32
III. Etude des résultats concernant les accouchées et nouveaux-nés (sang du cordon)	35
IV. Etude des résultats concernant les lépreux et contacts	35
V. Etude du système HBe/anti HBe chez les sujets HBs positif	36
DISCUSSION	38
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	45

INTRODUCTION

Les hépatites virales B représentent un problème important de Santé Publique dans le monde, vu leur fréquence et leur gravité potentielle. Le réservoir exclusivement humain de virus est évalué à environ deux cents millions d'individus (106).

L'antigène d'enveloppe de ce virus (antigène HBs) est retrouvé avec une assez grande fréquence non seulement chez des sujets atteints d'hépatite, mais aussi dans le sang de nombreux individus apparemment sains avec des fréquences très variables selon les régions du globe considérées.

Parmi les pays les plus touchés font partie ceux de l'Afrique de l'Ouest (ou la fréquence moyenne est de 10 % (100) et en particulier le Mali. Une étude effectuée en 1976 (60) sur 291 échantillons provenant de la Banque de Sang de Bamako (Mali) a révélé une fréquence de 9,6 % de porteurs apparemment sains d'antigène HBs. Des fréquences similaires ont été trouvées par d'autres auteurs (51 et 95).

L'Afrique noire possède par ailleurs les fréquences les plus élevées de cirrhose et de cancer primitif du foie du monde (94). Une étude effectuée en 1979 (33) par Mme BOCCON (S.M) à l'Hôpital du Point-"G" de Bamako a révélé 17,7 % de cirrhose et 22,2 % de cancer primitif du foie sur 184 cas d'hépatomégalie.

Le rôle de l'hépatite B dans la genèse de ces affections est soupçonné depuis longtemps (34). En 1976 (61), DIEBOLT (G.) a retrouvé l'antigène HBs dans 31,6 % de cas de cirrhose et 61,2 % de cas de cancer primitif du foie étudiés à Dakar, une fréquence plus élevée dans les associations cirrhose-cancer primitif du foie.

Compte-tenu de ces données, il nous a paru intéressant de continuer les études déjà faites sur le portage de l'antigène HBs dans notre pays en élargissant le domaine de l'échantillonnage.

Notre étude comportera :

- un rappel des connaissances actuelles sur le virus HB;
- une étude de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs chez des Bamakois "sains";
- une étude comparative des résultats obtenus à Bamako et en zone rurale de Sélingué;

- une étude chez les accouchées et nouveaux-nés;
- une étude chez les lépreux;
- une étude du système HBe/anti HBe chez les porteurs d'antigène HBs.

RAPPEL DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LE VIRUS HB

- HISTORIQUE.

L'antigène HBs fut fortuitement découvert en 1964 par un généticien américain : BLUMBERG. A cette époque, il travaillait sur les groupes sériques de lipoprotéines (18-19,21) lorsqu'il découvre par hasard chez un aborigène australien, une protéine différente des autres par la ligne de précipitation qu'elle donnait avec le serum d'un hémophile polytransfusé.

A cette nouvelle protéine, il donne le nom d'"antigène Australie" compte tenu de l'origine du sujet.

Avant d'être rattaché à l'hépatite virale, l'"antigène Australie" fut étudié chez des leucémiques et des mongoliens et sa spécificité fut liée à l'hémopathie et à la trisomie 21 (21).

Son lien avec l'hépatite fut évoqué en 1966 à la suite de sa découverte chez un mongolien qui n'en possédait pas lors d'exams antérieurs, et après une série de tests hépatiques qui ont prouvé que le sujet avait développé une hépatite chronique anictérique entre les premiers résultats et les derniers.

En 1967, BLUMBERG le décèle chez 20 % de malades atteints d'hépatite virale (23).

Dans la même période, des chercheurs japonais OKOCHI et MURAKAMI (86-87) montrent la relation entre l'injection de sang antigène "Australie" positif et l'hépatite post-transfusionnel et trouvent une corrélation entre sa présence et l'élévation des transaminases.

En 1968, PRINCE décrit l'antigène SH (serum hepatitis) étroitement lié à l'hépatite d'inoculation (91) qui s'avèrera peu de temps après identique à l'antigène "Australie" de BLUMBERG (92).

En 1970, KRUGHAN et GILES (70) montrent que l'injection ou l'ingestion de serum MS-2 provenant de malades atteints d'hépatite sérique provoquent l'apparition d'antigène "Australie" dans 100 % des cas, alors que le même processus pour le serum MS-1 provenant de malades atteints d'hépatite dite infectieuse ne donne jamais de positivité.

A ces études rattachant définitivement l'antigène "Australie" à l'hépatite virale B ont fait suite une série de recherches virologiques, immunologiques, physico-chimiques, épidémiologiques et thérapeutiques permettant aujourd'hui une meilleure connaissance de l'antigène "Australie" et du virus HB.

- NOMENCLATURE.

Antigène HBs = Antigène de surface du virus HB = HAA (Hepatitis associated antigen) = Antigène Australie.

HB = Hépatite B.

HBV (Hepatitis B virus) = Virus HB.

Anti HBs = Anticorps dirigé contre l'antigène HBs.

Antigène HBc = Antigène du "cœur" du virus HB.

Anti HBc = anticorps dirigé contre l'antigène HBc.

Antigène HBe = Antigène "e" du virus HB.

Anti HBe = Anticorps dirigé contre l'antigène HBe.

C.P.F. = Cancer primitif du foie.

- ETUDE DU VIRUS.

Le virus HB est un virus à ADN dont la biologie est singulière. Il fait partie des plus petits virus connus. Sa structure est complexe et il comporte une grande diversité d'antigènes et de sérotypes.

Il est à différencier du virus de l'hépatite A (appelé avant hépatite épidémique ou hépatite de courte incubation, etc...) ainsi que d'autres virus hépatiques (virus de la fièvre jaune, cytomégalovirus, virus d'Epstein Barr, adénovirus, virus "non A non B").

I - MORPHOLOGIE.

La microscopie électronique permet d'observer trois types d'éléments dans le serum de sujets contaminés par le virus HB (1-4) :

- des particules sphériques de 22 nm de diamètre ;
- des filaments de même diamètre que les sphères, mais de longueur variable entre 40-600 nm ;
- des particules en cocarde de 42 nm de diamètre appelées "particules de DANE" (56). Ces particules sont formées d'une enveloppe externe et d'une nucléocapside centrale appelée "core". Elles constituent les virions complets. Le "core" mesure 28 nm de diamètre. Il contient l'ADN viral et une ADN polymérase.

Les sphères, les filaments et l'enveloppe des particules de DANE possèdent la même spécificité immunologique qualifiée d'antigène de surface du virus HB ou antigène HBs.

Par contre, la nucléocapside des particules de DANE possède une spécificité différente qualifiée d'antigène HBc.

II - PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.

Elles sont résumées dans le tableau suivant d'après AOKERMAN (1).

	Antigène HBs	Particules de DANE	Nucléocapside
Diamètre en nm	22	42	28
Densité en CsCl, g/ml	1,21	1,25	1,32
Poids x 10 ⁶ Daltons	3,7-4,6		4,5
Vitesse de sédimentation, S ₂₀ , W	30,8-34 ?		110
Point isoélectrique, pH	3,9-4,9		4,1
Mobilité électrophorétique	globuline α ₂ ou β		
Protéines	70 %	+	+
Lipides	25 %	+	-
Glucides	+		
Acides nucléiques	-		ADN bicaténaire

- L'ANTIGÈNE HBs.

C'est une lipoprotéine contenant environ 70 % de protéines, 25 % de lipides, un peu de glucides. Il ne se colore que très faiblement au Noir Soudan (colorant des lipides) alors qu'il prend bien les colorants des protéines (azocarmine et amidoschwarz). De poids moléculaire faible, il apparaît dans le premier pic au cours d'une chromatographie sur colonne SEPHADEX G 200. Il est très stable, résistant aux agents physiques et chimiques (chaleur, dessiccation, congélation et décongélations multiples, pH acide, enzymes protéolytiques). Ses propriétés immunologiques ne sont pas altérées par un séjour de 12 h, à 56°C et d'une heure à 60°C, mais un séjour bref d'une minute à 100°C modifie son infectiosité.

- LA PARTICULE DE DANE.

- * L'enveloppe qui a la spécificité HBs est de nature lipoprotéique.
- * La capside semble être de nature protéique (résistant aux lipases et aux solvants des lipides.)

III - ETUDE IMMUNOLOGIQUE.

Au virus de l'hépatite B sont associés trois systèmes antigène-anticorps spécifiques (HBs/anti HBs ; HBe/anti HBe ; HBe/anti HBe).

L'antigène HBe ne se rencontre que dans les hépatocytes infectés. Les autres antigènes ainsi que tous les anticorps et une activité ADN polymérase constituent les marqueurs sérologiques de l'infection à virus HB et leur étude présente un intérêt certain pour le diagnostic et le pronostic de cette infection.

1. Valeurs diagnostique et pronostic respectives des trois systèmes :

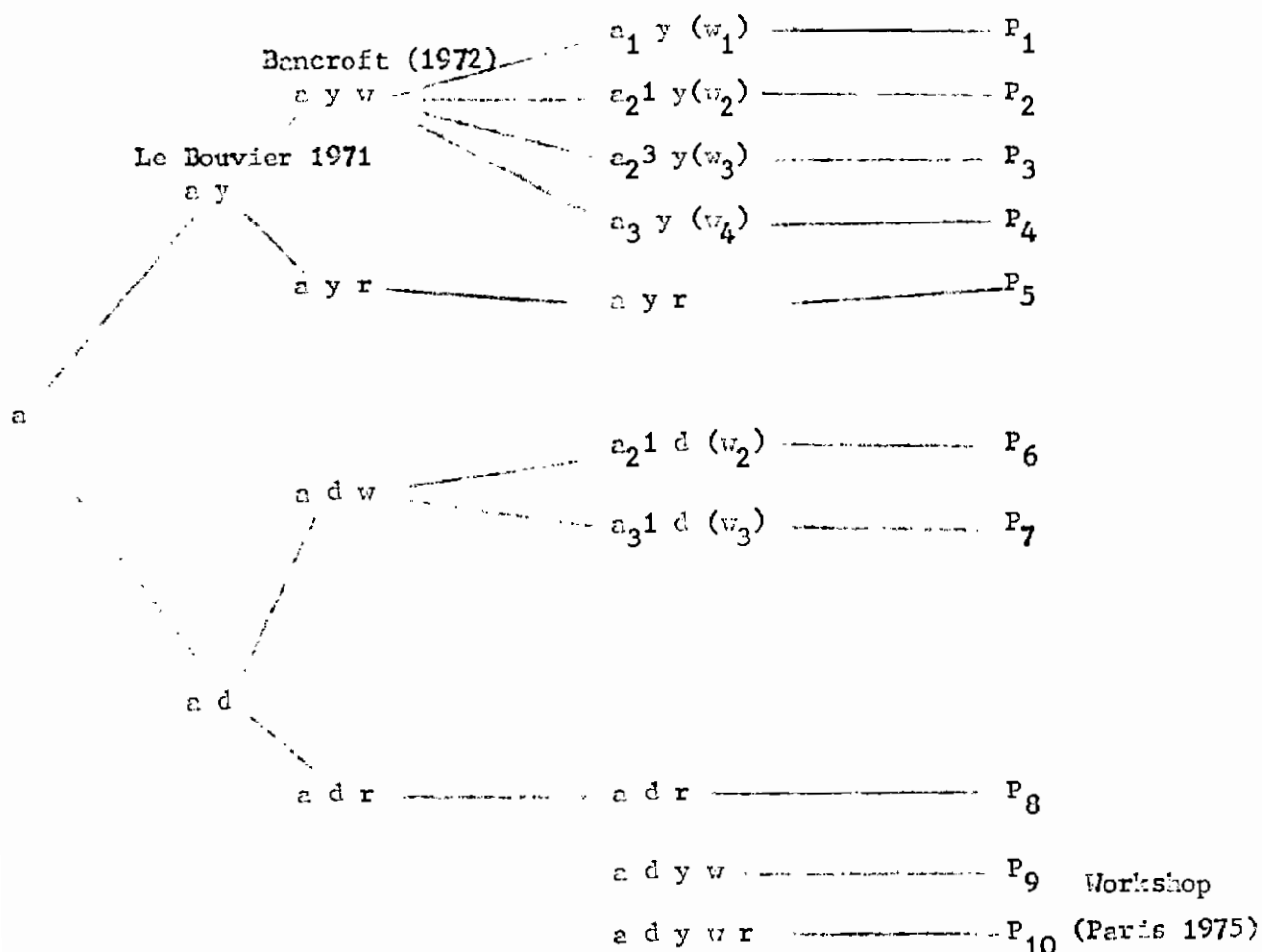
1.1. HBs et anti HBs.

- HBs : devient détectable dans le serum deux à trois mois après la période présumée de contamination (78). En règle générale, il persiste une semaine à 5 mois. Sa persistance au-delà de 5 mois indique un passage à la chronicité.

L'antigène HBS n'est pas homogène. On distingue une spécificité a commune à tous les serums HBS positifs et quatre spécificités d et y, w et r s'excluent mutuellement deux à deux. Le déterminant commun a est lui-même hétérogène, et quatre sous-déterminants ont pu être spécifiés : a_1 , a_2^1 , a_2^3 , a_3 .

A ces différentes spécificités correspondent dix sérotypes différents numérotés de P_1 à P_{10} . Ils sont représentés sur le schéma suivant.

COUROUGE A.M. et SOULIER J.P.
1973



- Anti HBS : il ne devient détectable dans le serum que deux à quatre mois après la disparition de l'antigène HBS. Il joue un rôle protecteur. Sa présence indique une évolution favorable.

1.2. HBc - anti HBc.

- HBc : sa présence dans le foie a une valeur pronostique certaine, mais c'est son anticorps qu'on détecte dans le sang.

- Anti HBc : il apparaît toujours et de façon très précoce (environ deux semaines après l'antigène HBs) en cas d'infection par le virus HB et atteint très vite un taux élevé. Il permet seul de rattacher une hépatite au virus HB. Il persiste au minimum deux à trois ans. En cas de guérison, son taux décroît. Sa persistance à un taux élevé doit faire craindre le développement d'une virémie chronique.

1.3. HBe - anti HBe.

- HBe : comme l'anticorps anti HBc, il apparaît très tôt après l'antigénémie HBs. Sa présence est toujours associée à l'existence de particules virales circulantes et à l'activité ADN polymérasique. Il est de ce fait un marqueur important de la multiplication active du virus et d'une infectiosité élevée du serum. Sa négativation marquerait l'arrêt de la multiplication active du virus et l'évolution vers la guérison, alors que sa persistance indique un passage à la chronicité.

- Anti HBe : il devient détectable aussitôt après la négativation de l'antigène HBe. Il annonce l'amélioration.

2. Réaction des sujets à la contamination.

La contamination d'un individu par le virus HB peut avoir plusieurs conséquences :

- le sujet peut devenir porteur sain d'antigène HBs;
- il peut développer soit une hépatite aiguë (ictérique ou anictérique), soit une hépatite fulminante mortelle en un à quatre jours;

L'hépatite aiguë peut évoluer soit vers la guérison complète, soit vers une hépatite chronique pouvant elle aussi évoluer vers la guérison ou vers une cirrhose et/ou un C.P.F.

- il peut enfin présenter une réponse type immune primaire (55) : dans ce cas, l'anti HBs apparaît le premier et son taux s'élève rapidement pour atteindre des titres très élevés restant ainsi pendant plusieurs années. L'anticorps anti HBe apparaît environ trois semaines après, et son titre reste généralement faible.

Ces variations dépendraient essentiellement de l'immuno-compétence individuelle de l'hôte (36-54-83), mais les mécanismes immunologiques aboutissant à ces diverses manifestations de la virémie restent encore mal connus .

IV - ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.

La répartition du virus HB est universelle, mais la fréquence des porteurs chroniques d'antigène HBs varie dans la population générale en fonction de la géographie et des conditions socio-économiques et culturelles locales.

1. Répartition géographique des porteurs chroniques d'antigène HBs :

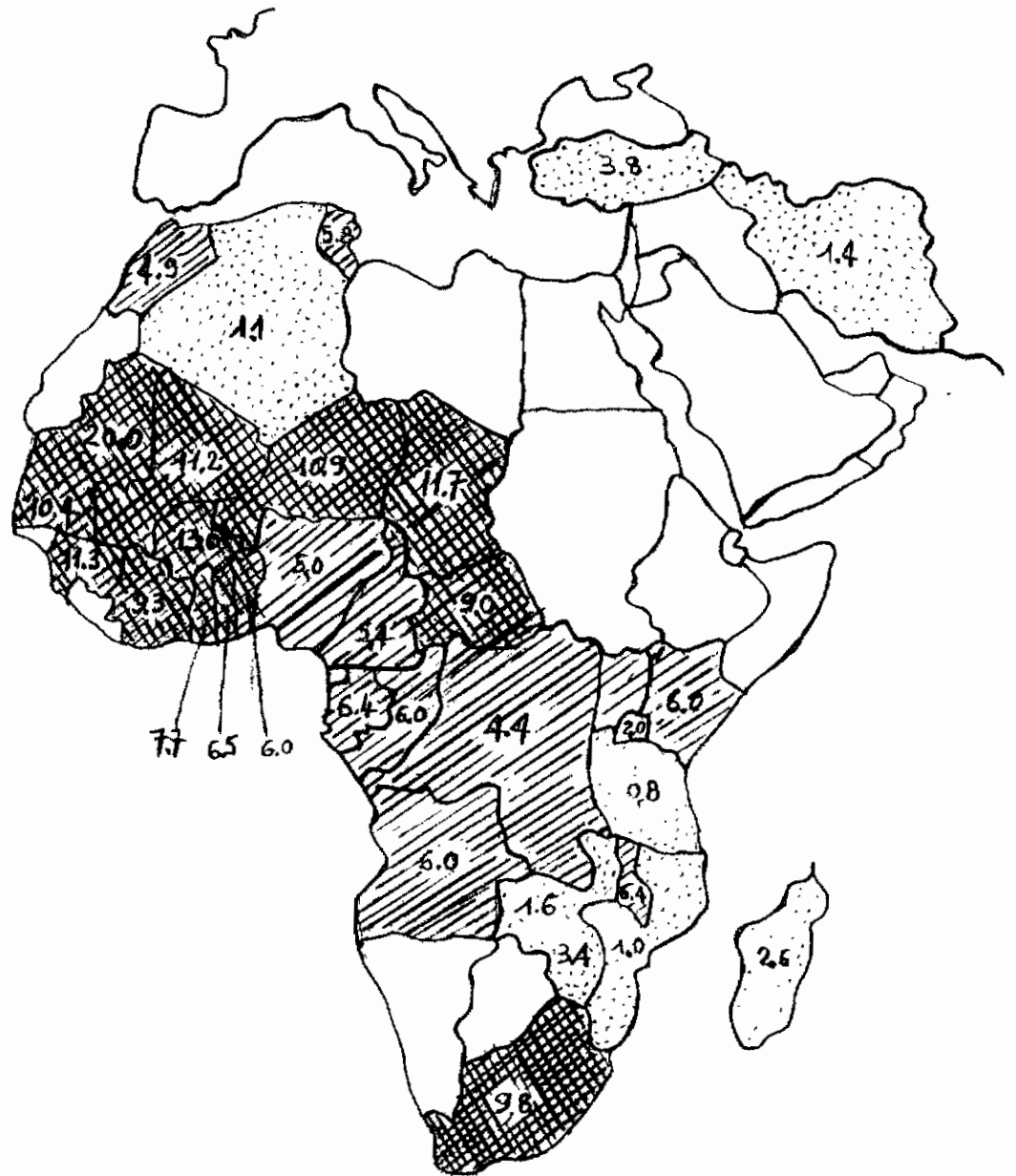
En zone tropicale, les taux de portage de l'antigène HBs sont souvent très élevés (pouvant atteindre 15 à 20 % de la population), contrairement aux régions tempérées où l'on observe généralement les pourcentages les plus faibles (0,1 à 0,2 %).

L'Afrique représente un foyer important de porteurs, mais là encore il existe d'importantes variations suivant les régions. Les plus fortes prévalences se rencontrent dans les pays occidentaux où la fréquence moyenne est de 10 %.

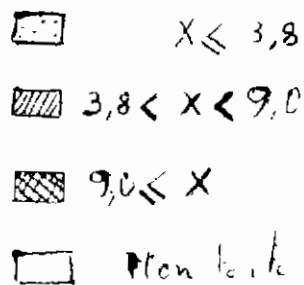
Le tableau suivant et la figure 1 montrent la répartition en Afrique d'après SOULIER (J.P) et COURUCCE-PAUTY (A.M).

	Nombre testé	Porteurs HBs Ag.	Réfé- rences		Nombre testé	Porteurs HBs Ag.	Réfé- rences
Afrique du Nord				Afrique centrale			
Maroc	308	4,9	11	Cameroun	178	5,1	11
Algérie	549	1,1	11	R.C.A.	177	9,0	11
Tunisie	637	3,8	11	Gabon	140	6,4	11
Afrique occident.				Gougo	159	4,4	11
Mauritanie	60	20,0	11	Zaire	215	6,0	11
Sénégal	3093	10,4	11,13,21	Angola	100	6,0	20
Mali	391	11,2	11,13,21	Afrique de l'Est			
Guinée	62	11,3	13	Kenya	200	6,0	1
Côte d'Ivoire	289	9,3	11,21	Ouganda	454	0,2	19,14
Haute-Volta	169	13,0	11	Tanzanie	120	0,8	1
Ghana	195	7,7	6,19	Zozambique	100	1,0	19
Togo	170	6,5	11	Rhodésie	4239	4,3	23
Dahomey	795	6,0	11,21	Madagascar	200	2,5	11
Nigeria	155	5,0	11	Afrique du Sud			
Niger	55	10,9	11	Boutou Afrique du Sud	5130	9,8	25
Tchad	120	11,7	11				

FIGURE I



Taux de prevalence des porteurs d'HB_sAg
dans les différents pays d'Afrique



2. Répartition géographique des sous types de l'antigène HBs :

De même que l'antigène HBs, ses sous types sont inégalement répartis dans le monde.

D'une manière générale, le déterminant d prédominerait dans l'hémisphère Nord, y dans les pays méditerranéens et en Afrique occidentale et centrale ; e en Asie et dans le Pacifique, y dans les autres parties du monde.

Le tableau suivant et la figure 2 montrent la répartition des sous types en Afrique (figure 2) puis en Afrique occidentale (tableau).

	$a_1 y (w_1)$	$a_2 e y (w_2)$	$a_3 y (w_4)$	$a_2 e d (w_2)$	Total
Sénégal	3	38	187	1	229
Mali		1	36		37
Guinée			6		6
Côte d'Ivoire	1		34		35
Haute-Volta		2	22		24
Ghana			2		2
Togo			9		9
Dahomey		3	19		22
Nigeria			2		2
Niger			5		5
Tchad			12		12
Total	4	44	334	1	383
%	1,1	11,5	87,2	0,3	

Le sous type $a_3 y w_4$ prédomine en Afrique occidentale.

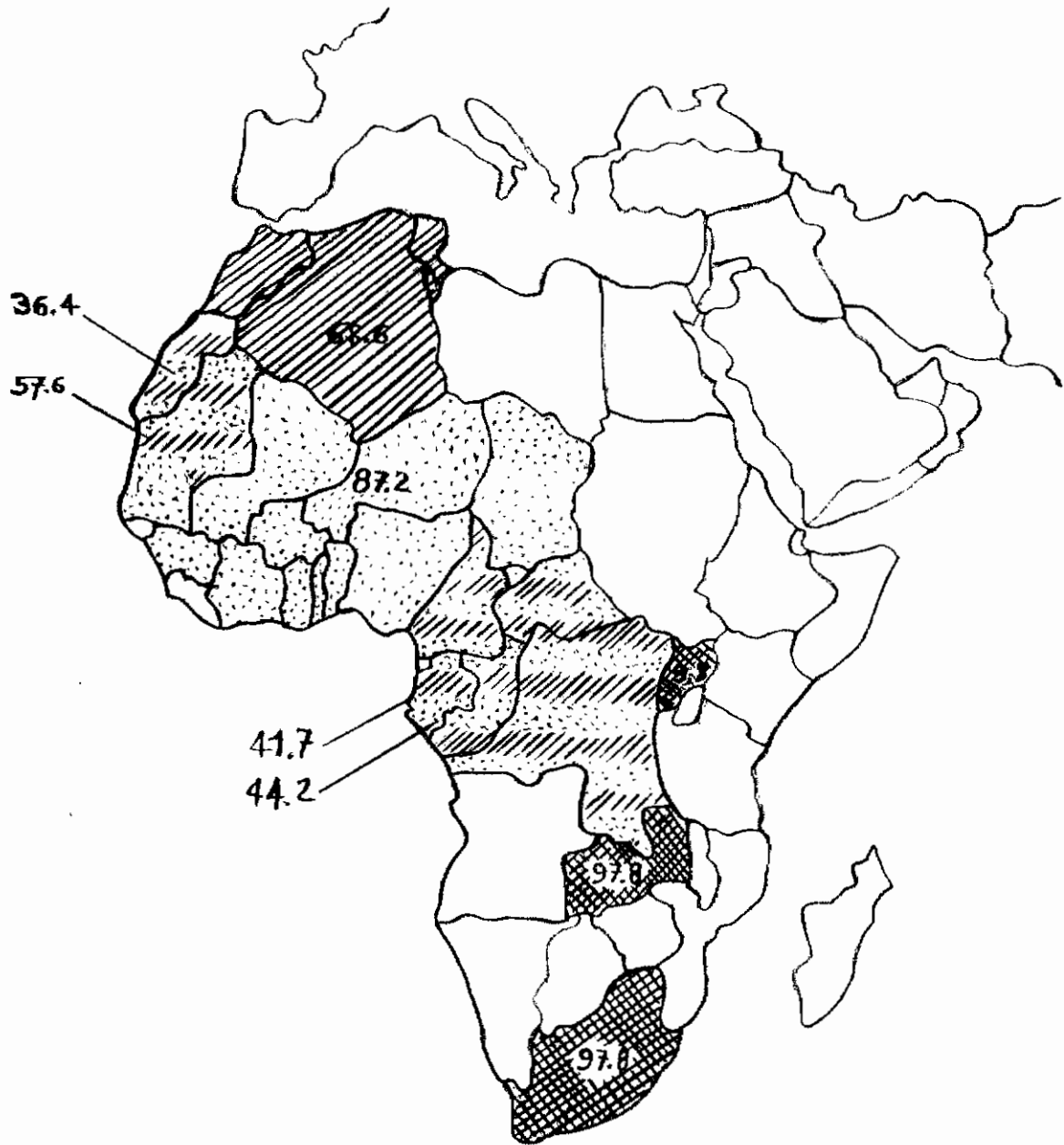
3. Facteurs favorisant le portage chronique de l'antigène HBs :

L'apparition de l'"état de porteur chronique" d'antigène HBs serait liée à plusieurs facteurs : sexe, âge, déficits immunitaires naturels ou acquis; facteurs génétiques.

3.1. Sexe :

Le portage chronique de l'antigène HBs semble beaucoup plus fréquent dans le sexe masculin que dans le sexe féminin.

Distribution des sous types de L'Antigène HBs en Afrique (%)



Sous TYPES




$a_2^1 y w$	
$a_3 y w$	
$a_2^1 d w$	

FIGURE II

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette prédominance masculine :

- tolérance individuelle de l'antigénémie HBs prolongée définie génétiquement ;
- critères sociologiques (différences d'éducation, différences de comportement) qui seraient à l'origine d'une exposition précoce ;
- développement lent des mécanismes immunitaires de résistance chez le garçon.

3.2. L'âge :

Il semble que dans les pays à bas niveau de vie, les sujets entrent très tôt en contact avec le virus HB. En effet, dans ces pays, le pourcentage le plus élevé s'observe généralement entre 7 et 10 ans, alors que dans les pays développés, le pic se situerait entre 20 et 29 ans (37-103).

Cette forte prévalence serait due à des déficits immunitaires naturels ou provoqués par des agressions parasitaires, infectieuses ou nutritionnelles et au risque élevé d'exposition précoce au virus.

3.3. Exposition précoce et corrélation avec les déficits immunitaires :

L'infection contractée tôt dans la vie semble favoriser l'apparition de l'"état de porteur chronique". Elle est en relation avec les facteurs entraînant un déficit immunitaire. On distingue deux groupes de facteurs :

- facteurs d'environnement :

- * Facteurs infectieux : en milieu tropical, des affections telles que la lèpre lépromateuse et la tuberculose pulmonaire tiennent une place non négligeable parmi les agressions déviant les réponses immunitaires ; ces affections favoriseraient l'apparition de l'"état de porteur chronique" d'antigène HBs chez les sujets contaminés par le virus HB.
- * Facteurs parasitaires : certaines parasitoses (paludisme, anguillulose, myklostomiase) entraîneraient une dépression des réactions immunitaires à médiation cellulaire et rendraient ainsi les sujets qui en sont atteints, plus susceptibles de développer une antigénémie HBs persistante après exposition au virus HB.

* Facteurs métaboliques et nutritionnels : en zone tropicale, on observe souvent des syndromes de malnutrition avancée (marasme, kwashiorkor) chez des enfants de moins de 5 ans, qui s'accompagnent d'une altération des réponses immunologiques à médiation cellulaire. Ces syndromes seraient par conséquent favorables à l'apparition d'une antigénémie prolongée chez les enfants contaminés par le virus HB.

- Facteurs individuels :

* Inactivité physiologique et immunitaire : certains auteurs (DIEBOLT (G.) (59)) expliquent la fréquence élevée de porteurs chroniques d'antigène HBs en milieu tropical par une exposition précoce de l'enfant au virus avant l'âge de maturation des systèmes immunologiques de défense.

* Tolérance individuelle déterminée génétiquement : la chronicisation de l'antigénémie HBs selon certains auteurs serait due à une réponse anormale du système immunitaire déterminée génétiquement.

D'autres tel que BLUMBERG (27) pensent que la tolérance prolongée de l'antigénémie HBs se transmettrait comme un caractère autosomique récessif dit Aut . Ainsi, au génotype Aut / Aut correspondrait le portage chronique.

4. Réservoir de virus :

Il est essentiellement humain, représenté par :

- les sujets atteints d'hépatite aiguë : ils représentent un réservoir peu important à cause de la virémie éphémère ;
- les virémiques chroniques : ils constituent la plus grande source de contamination et peuvent être répartis en plusieurs groupes :

* les sujets présentant un déficit immunitaire (leucémiques, maladie de Hodgkin, lépreux lépromateux, mongoliens, etc...) et qui deviennent porteurs chroniques (ils sont méconnus car ne présentent pas de signe hépatique) ;

* les sujets atteints d'hépatite chronique : ils sont peu dangereux, car souvent connus ;

* les porteurs latents : ils sont très dangereux par leur nombre très élevé et du fait qu'ils ne sont souvent pas connus.

D'autres primates supérieurs (chimpanzés : Ourang outans...) peuvent représenter un réservoir potentiel à cause de leur réceptivité particulière au virus HB.

5. Transmission du virus :

Elle est en rapport avec la localisation du virus chez les porteurs et son élimination occasionnelle hors de l'organisme.

5.1. Produits virulents : ce sont :

- le sang et tous ses dérivés sauf les gamma globulines et l'albumine ;
- les produits biologiques : salive, bile, lait, fèces et urines, sécrétions génitales, qui d'après différents auteurs peuvent contenir l'antigène HBs (mais virions complets ?)

5.2. Voies de contamination :

- voie parentérale : peuvent entraîner une contamination :

* toute injection de sang ou de ses dérivés sauf les gamma globulines et l'albumine,

* les injections faites avec du matériel insuffisamment stérilisé (toxicomanes) ou secondairement souillé par exemple par le reflux de sang ;

* l'utilisation de matériel médico-chirurgical non ou insuffisamment stérilisé (scarification, piqûre pour numération globulaire, tatouage, épuration extra-rénale, soins dentaires, etc...).

- voie cutané-muqueuse : contact avec du sang infectieux à l'occasion de lésions cutanées ou muqueuses.

- voie orale : ingestion de sang infectieux avec des mains souillées ou au cours de pipetage.

- voie vénérienne : à partir de sécrétions génitales infectées.

- voie aérienne : n'est pas à exclure à cause de la fréquence des porteurs sains et de la fréquence du virus dans la salive.

- contamination par les insectes hématophages (moustiques, punaises) : des études ont montré que les moustiques peuvent être infectés en les faisant s'alimenter sur des sujets porteurs d'antigène HBs circulant et qu'ils peuvent le rester quelques jours, bien que le virus ne se développe pas chez eux. Ces insectes pourraient donc dans certaines mesures intervenir.

- Transmission de la mère à l'enfant : elle peut se faire soit dans la période prénatale par voie transplacentaire, soit au moment de l'accouchement par voie orale ou parentérale à partir de produits maternels contaminés, soit après la naissance, au cours de l'allaitement par le lait ou à ~~sur~~ l'occasion d'excoriation du mamelon.

Les mères HBs+ semblent être plus dangereuses pour leur enfant.

5.3. Facteurs favorisant la transmission :

Des facteurs écologiques (climat, parasitoses), socio-économiques (niveau de vie, urbanisme, médicalisation) et culturels telles que les cérémonies rituelles en Afrique (circoncision, excision) interviendraient dans les modalités et mécanismes de transmission de la "virose australie".

V - METHODES DE DETECTION DES MARQUEURS SEROLOGIQUES.

Elles sont toutes basées sur la réaction antigène-anticorps. De ce fait toutes les techniques immunologiques développées jusqu'ici sont utilisables. Nous rappellerons seulement les principes et les avantages et inconvénients des techniques couramment utilisées.

1. Immuno-diffusion (I.D) :

- Principe : lorsqu'on met en présence, sur une lame gélosée, un serum contenant l'anticorps et un serum supposé contenir l'antigène, il apparaît au bout de 18 à 72 heures, dans la zone de contact, un arc de précipitation traduisant la positivité de la réaction.

- Avantages et inconvénients : technique très spécifique (si bon antigène) mais lente (18 à 72 h.) et peu sensible. (Demeure la méthode de référence).

2. Fixation de complément (F.C) :

- Principe : le complexe antigène-anticorps fixe le complément et empêche l'hémolyse du terrain (hématies de mouton, Anticorps anti-hématies de mouton).
- Avantages et inconvénients : très sensible, mais il existe de nombreux faux positifs.

3. Electro-immuno-diffusion (E.I.D)

- Principe : au cours de l'électro-immuno-diffusion réalisée en tampon basique, le champ électrique entraîne normalement les globulines : antigène vers l'anode (pôle positif) tandis que les immuno-globulines de nature gamma : anticorps, sont entraînés vers la cathode (pôle négatif). On dispose donc l'échantillon à analyser dans le puits cathodique et l'anticorps spécifique dans le puits anodique ; ils vont migrer l'un vers l'autre et donner une ligne de précipitation entre les puits. Cette ligne sera alors significative d'une réaction positive.
- Avantages et inconvénients : technique rapide (30 à 120 mm selon le protocole utilisé), plus sensible et aussi spécifique que l'immuno-diffusion.

4. Les méthodes d'héماغlutination passive :

4.1. Héماغlutination passive inversée (H.P.I) : son principe est que la mise en contact d'une solution contenant l'antigène et d'hématies stabilisées recouvertes d'anticorps anti-HBs entraîne l'agglutination de celles-ci.

4.2. Inhibition de l'héماغlutination : elle est basée sur le principe suivant : on met en contact les hématies recouvertes d'antigène HBs avec le serum à étudier et un réactif anticorps. L'antigène présent dans le serum à étudier va réagir avec l'anticorps en empêchant ainsi l'héماغlutination.

4.3. Avantages et inconvénients de ces méthodes : elles sont sensibles mais assez onéreuses.

5. Méthodes radio-immunologiques.

5.1. Radio-immunologie en phase solide :

- Principe : le serum à étudier supposé contenir l'antigène HBs est pris en "sandwich" entre l'anticorps spécifique fixé à la paroi d'un tube et un réactif contenant l'anticorps anti-HBs marqué à l'iode 125.

La radio-activité restant dans le tube est directement proportionnelle à la richesse en antigène du serum étudié.

- Avantages et inconvénients : c'est une technique d'utilisation simple, très sensible, mais assez coûteuse.

5.2. Radio-immunologie en phase soluble.

- Principe : l'antigène contenu dans le serum à étudier est mis en compétition avec un antigène HBs marqué à l'iode 125 vis-à-vis d'un anticorps spécifique. La radio-activité est proportionnelle à la richesse en antigène du serum étudié.

- Avantages et inconvénients : c'est une technique sensible et spécifique mais longue et coûteuse.

6. Méthode immuno-enzymologique :

- Principe : le serum contenant l'antigène est pris entre l'anticorps spécifique fixé à la paroi d'un tube et un réactif qui contient l'anticorps anti-HBs marqué avec une enzyme : la peroxydase. La révélation de la présence de l'enzyme permet la mise en évidence de l'antigène HBs.

- Avantages et inconvénients : méthode d'utilisation assez longue et assez onéreuse, mais très sensible.

7. Résultats comparés de ces différentes méthodes (d'après le Conseil de l'Europe tenu en Mars 1977).

Les plus grandes sensibilité et spécificité sont obtenues par la détection radio-immunologique, mais cette technique ne paraît utilisable que pour les grands centres, car elle nécessite d'abord l'autorisation spéciale d'utilisation des isotopes radio-actifs, les déchets radio-actifs posant un problème d'évacuation.

Elle est suivie de très près par la technique immuno-enzymatique, puis la technique d'hémagglutination passive inversée. Moins sensibles sont les techniques d'inhibition de l'hémagglutination passive, puis les techniques d'électro-immuno-diffusion et d'immuno-diffusion simple.

NOTRE TRAVAIL

A - MATERIEL ET METHODES.

Quatre groupes de sujets constituent le matériel de ce travail :

- 1). 1 370 sujets "sains" Bamakois dont 606 explorés par nous même dans deux formations différentes (Institut National de Biologie Humaine ; Ecole Fondamentale de Koulouba), et 764 sujets du Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako explorés par SIDIBE (S.) (97).
- 2). 1 860 sujets prélevés en zone rurale de Sélingué au cours d'une enquête sanitaire.
- 3). 100 accouchées de l'Hôpital Gabriel Touré (Bamako) et leurs nouveaux-nés (sang du cordon).
- 4). 200 sujets prélevés à l'Institut Marchoux dont 179 lépreux et 21 contacts.

Tous les prélèvements ont été effectués durant l'année 1980.

I - Etude des échantillons.

1. Population "saine" de Bamako :

1.1. Sujets prélevés à l'Institut National de Biologie Humaine :

Nous avons choisi au niveau de cette formation, les consultants dont le bilan comportait un B.W. systématique. Cet examen n'étant effectué que les Lundi et Jeudi, il permet d'avoir un grand nombre de sujets par séance et facilite ainsi notre tâche. Il concerne par ailleurs des sujets que l'on peut supposer "sains".

Cet échantillon comporte 308 sujets dont 75 hommes (19,3 %) et 313 femmes (80,7 %).

83,76 % d'entre eux sont âgés de 15 à 34 ans.

La répartition suivant l'âge et le sexe est donnée dans le tableau suivant :

Sexe	Age						Total
	14 ans	15-24 ans	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55 ans et plus	
Masculin	1	16	34	13	5	6	75
	33,3 %	9,2 %	22,5 %	35,1 %	55,6 %	42,9 %	19,3 %
Féminin	2	158	117	24	4	8	313
							60,7 %
Total	3	174	151	37	9	14	388

Les ethnies prédominantes sont le Bambara (34,5 %), le Sarakolé (17,2 %), le Peulh (16,5 %), le Malinké (11,1 %). Toutes les autres ethnies sont peu représentées (moins de 10 sujets) constituent le groupe des divers.

En plus des paramètres âge, sexe et ethnie, nous avons retenu les antécédents d'ictère et de transfusion.

1.2. Sujets prélevés à l'Ecole Fondamentale de Koulouba.

L'échantillon précédent ne comportant pratiquement pas de sujets âgés de moins de 14 ans, nous avons choisi des élèves de la 1ère à la 6ème année fondamentale afin d'étudier cette tranche d'âge. Cela ramène la limite inférieure des âges à 7 ans.

Ce groupe comporte 218 individus dont 186 de moins de 14 ans (85,3 %) ; et 125 garçons (57,3 %).

Là encore l'ethnie Bambara prédomine (51,4 %), suivie des Malinké (15,6%) et des Peulh (12,4 %). Les ethnies représentées par moins de 10 sujets constituent le groupe des divers.

1.3. Sujets sains du Centre National de Transfusion Sanguine :

Cet échantillon déjà étudié par SIDIBE (S.) concerne 332 donneurs bénévoles de sang (306 hommes et 26 femmes) et 458 femmes venues au Centre National de Transfusion Sanguine pour bilan systématique (prénuptial ou prénatal).

Il ne comporte que trois enfants de moins de 15 ans et 47 sujets de plus de 45 ans.

Il existe une prédominance des femmes avec un sex-ratio M/F = 0,67.

Sur le plan ethnique, les Bambara (39 %) dominent suivis des Peulhs (13 %), des Malinké (12 %), des Sarakolé (10 %).

2. Population rurale de Sélingué :

2.1. Circonstances de l'étude : au cours d'une action sanitaire menée au niveau de la zone de développement de Sélingué, par une équipe pluridisciplinaire, nous avons participé à une enquête sur le portage de l'antigène HBs en milieu rural. Sur 3 649 sujet recensés pour l'enquête, 1 860 ont fait l'objet de la recherche d'antigène HBs.

2.2. Répartition des sujets en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie :

- 51,8 % des sujets sont âgés de moins de 15 ans ;
- les femmes sont plus nombreuses (52,7 %) que les hommes.

La répartition suivant l'âge et le sexe est donnée dans le tableau suivant :

Age	0-11 mois	1-4 ans	5-14 ans	15-44 ans	45-64 ans	65 ans et plus	Total
Masculin	19	174	333	230	107	17	880
	46,3%	55,1%	54,9%	34,7%	53%	53,1%	47,3%
Féminin	22	142	273	433	95	15	980
							52,7%
Total	41	316	606	663	202	32	1 860

- les ethnies prédominantes sont les Peulh (45,6 %), les Malinké (39,1 %) et les Bambara (15,6 %).

Nota : nous ne nous étendrons pas sur les résultats de cette enquête étant donné qu'ils ont été largement discutés dans la thèse de SIDIBE (S.) (97).

3. Les accouchées et leurs nouveaux-nés :

L'étude de cet échantillon a pour but d'une part d'affirmer ou d'infirmer l'existence d'une transmission transplacentaire de l'antigène HBs, d'autre part de constater s'il existe une relation entre le sexe des nouveaux-nés et l'antigénémie des mères.

Notre échantillon n'étant malheureusement pas très important (100 sujets), nos résultats sont à prendre avec beaucoup de réserve.

Par ailleurs, nous n'avons pas effectué la recherche du système HBe anti/HBe qui nous aurait permis de mieux discuter nos résultats.

Chez les nouveaux-nés, les deux sexes sont représentés à pourcentage égal.

4. Lépreux et contacts :

Ils sont au nombre de 200 sujets dont 127 lépromateux, 30 tuberculoïdes, 22 Bordelines, et 21 contacts venant de diverses familles de lépreux.

Le but de cette dernière étude est de faire une comparaison entre les lépromateux (donc sujets immuno-déprimés) et les autres groupes. Là encore nos résultats sont donnés sous toute réserve compte-tenu des effectifs très faibles.

Sur les 127 lépromateux, 33 étaient hospitalisés.

II - Technique utilisée pour la détection de l'antigène HBS.

A part l'échantillon des accouchées et nouveaux-nés qui a été analysé à l'Institut de Microbiologie et d'Immunologie Médicale de Hambourg (service du Professeur LAUTS) par la technique radio-immunologique en phase solide, tous les autres ont été analysés ici par nous même à l'Institut National de Biologie Humaine par la méthode contre-électro-phorétique selon la technique SEBIA(France).

Nous ne reviendrons pas sur le principe qui est déjà décrit dans le chapitre " Méthodes de détection ".

1. Matériel :

- GRP-FIM (plaques d'agarose pré-perforées SEBIA)
- Curve à électrophorèse
- Générateur de courant stabilisé
- Pipette de précision avec cônes de prélèvement à usage unique.

2. Réactifs :

- Tampon Véronal-Tris (pH 9,2)
- Immun-sérum mono spécifique (anticorps anti HBS de l'Institut Pasteur ou du laboratoire Behring)
- Eau physiologique (solution de NaCl à 9 o/oo)
- Colorant amidoschwarz
- Méthanol
- Acide acétique.

3. Manipulation :

- Sortir le film du sachet polytène scellé et découper le nombre d'analyses nécessaires.
- L'immerger entièrement et verticalement dans un bécet d'eau distillée (600 ml) en évitant que le gel touche les parois du récipient, pendant une heure au moins.
- Avant l'utilisation, tamponner le film dans le Véronal-Tris 15 ml (200 ml pour un film). Le film doit être horizontal (gel à la partie supérieure et parfaitement immergé).

- Éliminer l'excès de tampon à l'aide d'un papier filtre fin simplement posé sur la surface du gel, puis retirer délicatement.
- Aspirer le liquide qui pourrait rester dans les puits.
- Poser l'immuno-film sur le support rigide placé sur le porteoir, puits côté cathodique (coin coupé en bas et à droite).
- Placer des ponts de papier filtre épais pour assurer la jonction du film au tampon.
- Déposer dans chaque couple de puits :
 - * côté cathodique : 10 microlitres d'échantillon à analyser ou de serum teste positif ;
 - * côté anodique : 10 microlitres d'antiserum monospécifique.
- Faire migrer à 150 volts pendant 35 minutes en veillant à ne pas dépasser 17 milliampères par plaque.
- Laver à l'eau physiologique pendant 24 h. avec agitation pour éliminer les protéines non précipitées. (Renouveler les bains deux à trois fois).
- Rincer dans l'eau distillée pendant 2 h. avec agitation.
- Sécher à la température ambiante ou à l'étuve à 50°C. Attendre la déshydratation complète.
- Immerger l'immuno-film dans le colorant 5 mn.
- Laver dans la solution décolorante 15 mn.
- Sécher à la température ambiante ou à l'étuve à 50°C.

La composition de la solution décolorante est la suivante : 500 ml de méthanol + 100 ml d'acide acétique + 400 ml d'eau distillée.

Le colorant est préparé en mettant 5 g d'amidoschwarz dans 1 litre de décolorant.

III - Recherche du système HBe/anti HBe chez 50 sujets HBs positif.

Cette recherche a été effectuée au Centre National de Transfusion Sanguine à Paris dans le service du Dr. COURUCGE-PAUTY (A.M.).

La méthode utilisée est l'immuno-diffusion simple selon la fiche technique ci-contre.

RECHERCHE DE L'ANTIGENE HBe ET DE L'ANTICORPS ANTI-HBe

Immuno-diffusion simple

- Agarose (Δ 45 - IBF) à 0,9 % dans le tampon suivant :
 - Cl Na 0,1 M
 - TRIS 0,01 M PH = 7,6
 - E.D.T.A. 0,001 M
- Gel de 2 mm, d'épaisseur

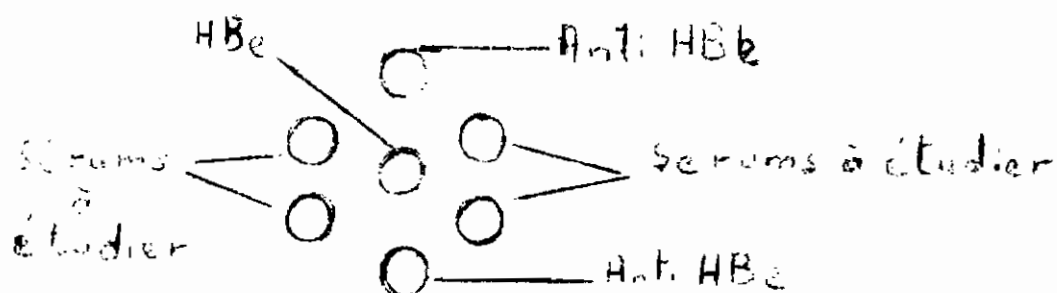
Les puits, en disposition circulaire, ont 6 mm de ϕ ; les puits périphériques étant distants de 6 mm, de bord à bord du puits central.

Le réactif antigène HBe est déposé au centre.

Le réactif anticorps anti HBe est déposé dans 2 puits périphériques diamétralement opposés.

Les 4 puits restants sont utilisés pour les sérums inconnus.

Après incubation en chambre humide, à la température du laboratoire, les arcs de précipitation sont observés du 2^e au 7^e jour.



B - ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS.

I - Etude du portage de l'antigène HBs en milieu urbain (Bamako).

Cette étude comportera quatre parties :

- l'étude des résultats obtenus à l'Institut National de Biologie Humaine
- l'étude des résultats obtenus à l'Ecole Fondamentale de Kouleuba
- l'étude des résultats obtenus au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako (d'après SIDIBE (S.))
- l'étude générale du portage chronique de l'antigène HBs à Bamako.

1. Etude des résultats obtenus à l'Institut National de Biologie Humaine

La prévalence globale du portage de l'antigène HBs dans cet échantillon est de 10,3 %.

Les tableaux I, II, III et IV/^{montrent} les variations de la prévalence en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie, des antécédents d'ictère et de transfusion.

1.1. Age et sexe (Tableau I).

Les remarques faites sont les suivantes :

- la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs est significativement plus élevée dans la classe d'âge 15-24 ans que dans la classe 25-34 ans ($\chi^2 = 5,12$; $\alpha = 0,02$) d'une part, et d'autre part chez les sujets de moins de 35 ans que chez les sujets plus âgés ($\chi^2 = 7,2$; $\alpha = 0,01$).
- elle semble plus élevée chez les hommes (12 %) que chez les femmes (9,9 %), mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

1.2. Ethnie (Tableau II)

Les Malinké (16,3 %) et les Sarakolé (16,4 %) semblent plus atteints que les autres ethnies, mais ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

Sexe \ Age	0-14 ans	15-24 ans	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55 ans et plus	Total
Masculin	0/1	4/16	5/34	0/13	0/5	0/6	9/75 12,0 %
Féminin	0/2	21/158	8/117	1/24	0/4	1/8	31/313 9,9 %
Total	0/3	25/174 14,4 %	13/151 8,6 %	1/27 2,7 %	0/9	1/14	40/388 10,3 %

TABLEAU I : Variation de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction de l'âge et du sexe chez les consultants de l'Institut National de Biologie Humaine.

Ethnies	Effectifs	HBs positif	Prévalence
Bambara	134	9	6,1 %
Sarakolé	67	11	16,4 %
Peul'	64	3	4,7 %
Malinké	43	7	16,3 %
Sonraï	19	2	-
Mianka	16	2	-
Divers	45	6	-
Total	388	40	10,3 %

TABLEAU II : Variation de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction de l'éthnie chez les consultants de l'Institut National de Biologie Humaine.

1.3. Antécédents d'ictère.

Le tableau III montre qu'il existe plus de porteurs parmi les sujets n'ayant pas présenté un antécédent d'ictère (12,6 %) que parmi ceux qui en ont présenté (3,2 %) et cette différence est statistiquement significative ($\chi^2 = 5,93$ alpha inférieur à 0,02). A cela, nous ne pouvons pas donner d'explication.

	Effectif	HBs positif	Prévalence
Ictère (+)	95	3	3,2 %
Ictère (-)	293	37	12,6 %
Total	388	40	10,3 %

TABLEAU III : Variation de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction des antécédents d'ictère chez les consultants de l'Institut National de Biologie Humaine.

1.4. Antécédents de transfusion (Tableau IV)

Il est difficile d'interpréter ces résultats compte-tenu de l'effectif très faible de sujets transfusés (8/388).

	Effectif	HBs positif	Prévalence
Transfusion sanguine (+)	8	1	12,5 %
Transfusion sanguine (-)	380	39	10,2 %
Total	388	40	10,3 %

TABLEAU IV : Variation de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction des antécédents de transfusion chez les consultants de l'Institut National de Biologie Humaine.

2. Etude des résultats concernant les élèves de l'Ecole Fondamentale de Koulouba.

Cet échantillon représente des sujets en majorité âgés de moins de 14 ans (186/218).

- La prévalence globale du portage chronique de l'antigène HBs est de 12,8 %.

- Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre garçons et filles aussi bien dans l'ensemble (12,8 % chez les garçons, 12,9 % chez les filles) que pour les sujets âgés de moins de 15 ans (12,1 % chez les garçons, 13,9 % chez les filles). Après 15 ans, il est difficile d'interpréter les résultats en raison des effectifs faibles.

- Sur le plan ethnique, les Malinké sont significativement plus atteints (29,4 %) que les autres ethnies ($\chi^2 = 9,88$; $\alpha = 0,01$). (Tableau VI).

Sexe	Age		Total
	< 14 ans	> 15 ans	
Masculin	13/107	3/18	16/125
	12,1 %		12,8 %
Féminin	11/79	1/14	12/93
	13,9 %		12,9 %
Total	24/186	4/32	28/218
	12,9 %		12,8 %

TABLEAU V : Variation de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction de l'âge et du sexe chez les élèves.

Ethnie	Effectif	HBs positif	Prévalence
Bambara	112	10	8,9 %
Malinké	34	10	29,4 %
Peulh	27	3	11,1 %
Divers	45	5	-
Total	218	28	12,8 %

TABLEAU VI : Variation de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction de l'ethnie chez les élèves.

3. Etude des résultats obtenus au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako (d'après SIDIBE (S.)).

Les échantillons précédents ne permettent pas une bonne interprétation des variations de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie. C'est pourquoi il nous a paru intéressant d'ajouter nos résultats à ceux de SIDIBE (S.) concernant 764 sujets "sains" Bamakois explorés au Centre National de Transfusion Sanguine.

Le tableau VII montre la répartition des porteurs chroniques d'antigène HBs en fonction de l'âge et du sexe dans cet échantillon.

Sexe \ Age	14 ans	15-24 ans	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55 ans et plus	Total
Masculin	0	31/202	8/60	3/27	0/10	0/7	42/306
		15,3 %	13,3 %				13,7 %
Féminin	0/3	26/251	17/142	1/52	0/10	0	44/453
		10,3 %	12 %				9,6 %
Total	0/3	57/453	25/202	4/79	0/20	0/7	86/764
		11,9 %	9,9 %	5,1 %			11,2 %

TABLÉAU VII : Répartition des porteurs chroniques d'antigène HBs suivant l'âge et le sexe chez les sujets prélevés au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako.

Les remarques suivantes ont été faites :

- la prévalence globale du portage chronique de l'antigène HBs dans cette population est de 11,2 % ;
- elle semble plus élevée chez les hommes (13,7 %) que chez les femmes (9,6%), mais cette différence n'est statistiquement significative ;
- elle est plus élevée chez les sujets de moins de 35 ans que chez les sujets plus âgés ($\chi^2 = 6,37$; $\alpha = 0,02$) ; pour des raisons d'effectifs, il n'est possible de démontrer statistiquement de différence entre les classes d'âge plus étroites ;
- elle est nettement plus élevée chez les hommes que chez les femmes entre 15 - 24 ans ; la différence est statistiquement significative ($\chi^2 = 6,1$, $\alpha = 0,02$) ;
- elle est de 13 % (12/99) chez les Malinké, 11 % (32/300) chez les Bambara et 11 % chez les Peulh, mais cette différence n'est pas significative.

4. Etude du portage chronique de l'antigène HBs à Bamako (Synthèse des trois études précédentes).

4.1. Prévalence globale du portage chronique de l'antigène HBs à Bamako : elle est de 11,2 %.

4.2. Variation de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie :

- Age et sexe. (Ta leau VIII).

* la prévalence du portage semble plus élevée chez les hommes (13,2 %) que chez les femmes (10,1 %), mais la différence n'est statistiquement significative que dans la tranche d'âge 15-24 ans ($\chi^2 = 5,41$, $\alpha = 0,02$) ;

* elle est plus élevée chez les sujets de moins de 35 ans que chez les sujets plus âgés. Il existe une différence statistiquement significative entre les classes d'âge 25-34 ans et 35-44 ans ($\chi^2 = 7,44$, $\alpha = 0,01$) et cette différence existe aussi bien pour les femmes que pour les hommes (χ^2 , respectivement = 5,48 et 6,06).

- Ethnie.

Les résultats obtenus au Centre National de Transfusion Sanguine et ceux exposés dans le tableau IX nous permettent de conclure qu'à Bamako, l'ethnie la plus affectée est la Malinké.

Le tableau IX montre un taux de portage significativement plus élevé chez les Malinké (22,8 %) que chez les autres ethnies réunies ($\chi^2 = 10,4$; $\alpha = 0,001$).

Sexe	Age	14	15-24	25-34	35-44	45-54	55 ans et	Total
	ans	ans	ans	ans	ans	plus		
Hommes	13/100	38/236	13/94	3/40	0/15	0/13	67/506	13,2 %
Femmes	11/84	48/423	25/259	2/76	0/14	1/8	87/864	10,1 %
Total	24/192	86/659	38/353	5/116	0/29	1/21	154/1370	11,2 %

TABLEAU VIII : Variation de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction de l'âge et du sexe chez les Bamakois "sains".

Éthnie	HBs positif	Effectif	Prévalence
Bambara	19	246	7,7 %
Foulbé	6	91	6,6 %
Malinké	17	77	22,8 %
Sarrkolé	11	72	15,3 %
Soussou	2	23	-
Mianka	2	10	-
Dogon	3	13	-
Séncoulo	2	11	-
Bobo	0	10	-
Koussouké	1	10	-
Divers	5	35	-
Total	68	606	11,2 %

TABLEAU IX : Variation de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction de l'éthnie chez les sujets "sains" Bambaras.

II - Etude comparative de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en milieu rural (Sélingué) et urbain (Bamako).

Les tableaux X et XI montrent les variations de la prévalence en zone rurale de Sélingué.

Sexe	Age	0-11 ! mois !	1-4 ! ans !	5-14 ! ans !	15-44 ! ans !	45-64 ! ans !	65 ans ! et plus !	Total	Prévalence ! standardisée
Masculins		! 2/19 ! 10,5 % !	! 23/174 ! 13,2 % !	! 48/333 ! 14,4 % !	! 15/230 ! 6,5 % !	! 3/107 ! 2,8 % !	! 1/17 ! 9 % !	! 92/880 ! 10,5 % !	! 9,46 %
Féminins		! 2/22 ! 9,1 % !	! 14/142 ! 9,9 % !	! 26/273 ! 9,5 % !	! 23/433 ! 5,3 % !	! 3/95 ! 3,2 % !	! 2/15 ! - % !	! 70/980 ! 7,1 % !	! 7,55 %
Total		! 4/41 ! 9,7 % !	! 37/316 ! 11,7 % !	! 74/609 ! 12,2 % !	! 38/663 ! 5,7 % !	! 6/202 ! 3 % !	! 3/32 ! - % !	! 162/ 1860 ! 8,7 % !	! 8,48 %

TABLEAU X : Variation de la prévalence du portage de l'antigène HBs en fonction de l'âge et du sexe en zone rurale de Sélingué.

Ethnie	HBs positif	Total	Prévalence
Malinké	! 80	! 728	! 11 %
Poullé	! 62	! 840	! 7,4 %
Bambara	! 16	! 253	! 9,9 %
Autres	! 4	! 39	! -
Total	! 162	! 1860	! 8,7 %

TABLEAU XI : Variation de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en fonction de l'éthnie en zone rurale de Sélingué.

La comparaison n'est possible qu'à partir de 5 ans, l'échantillon urbain ne comportant pas de sujets plus jeunes.

Les tableaux XII, XIII et XIV permettent de faire les constatations suivantes.

- La prévalence du portage chronique de l'antigène HBs est plus élevée en zone urbaine (11,2 %) qu'en zone rurale (8 %) et cette différence est statistiquement significative ($\chi^2 = 8,7$; $\alpha = 0,01$).

- Dans les deux zones les hommes sont plus atteints que les femmes.

- Il existe une différence statistiquement significative entre les femmes des deux milieux ($\chi^2 = 6,50$; $\alpha = 0,02$).

Paradoxalement, la prévalence ne diffère pas significativement chez les citadins et les ruraux du sexe masculin, si on les étudie dans leur ensemble. Cela s'explique en fait par la différence de la répartition en fonction de l'âge des deux échantillons qui mineure les différences.

- Dans la tranche d'âge 15-44 ans, la prévalence du portage est plus élevée en zone urbaine qu'en zone rurale aussi bien pour l'ensemble des sujets ($\chi^2 = 14,30$; $\alpha = 0,001$) que pour les hommes ($\chi^2 = 9,08$; $\alpha = 0,01$) ; et pour les femmes ($\chi^2 = 5,56$; $\alpha = 0,02$).

Tableaux comparatifs de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en milieu rural (R) et urbain (U).

Zone	Age			Total
	<14 ans	15-44 ans	45 ans	
U	24/192 12,5 %	129/1128 10,9 %	1/50 2 %	154/1370 11,2 %
R	74/609 12,2 %	38/663 5,7 %	9/234 3,8 %	121/1506 8,0 %

TABLEAU XII : Variations en fonction de l'âge.

Zone	Sexe		Total
	Masculin	Féminin	
U	67/506 13,2 %	87/864 9,3 %	154/1370 11,2 %
R	67/687 9,7 %	54/816 6,6 %	121/1506 8,0 %

TABLEAU XIII : Variation en fonction du sexe.

Sexe	Age	Age			Total
		≤ 14 ans	15-44 ans	45 ans	
Hommes	U	13/108	54/370	0/28	67/506
	R	12 %	14,6 %	0 %	13,2 %
Femmes	U	40/333	15/230	4/124	67/687
	R	14,4 %	6,5 %	3,2 %	9,7 %
Total	U	11/84	75/758	1/32	87/864
	R	13 %	9,8 %	3,1 %	10,0 %
Total	U	24/192	123/1128	1/50	154/1370
	R	12,5 %	10,9 %	2 %	11,2 %
Total	U	74/609	38/663	9/234	121/1506
	R	12 %	5,7 %	3,8 %	8 %

TABLEAU XIV : Variation en fonction de l'âge et du sexe.

III - Etude des résultats concernant les accouchées et nouveaux-nés (sang du cordon).

- Sur 100 femmes explorées nous avons trouvé 5 porteuses d'antigène HBs, toutes âgées de moins de 25 ans.

- Aucun enfant n'a été trouvé porteur.

- Quatre des enfants nés de mères HBs positif sont du sexe masculin.

IV - Etude des résultats concernant les lépreux et contacts.

- La prévalence du portage chronique de l'antigène HBs semble plus élevée chez les lépromateux (11,8 %) que chez les Bordelins (9,1 %), les tuberculeux (6,7 %) et les contacts (4,8 %), mais ces différences ne sont pas statistiquement significatives. (Tableau XV).

- Le tableau XVI semble montrer que l'antigénémie Hbs est beaucoup plus fréquente chez les lépromateux hospitalisés que les non hospitalisés, mais là encore la différence n'est pas significative.

	HBs positif	Effectif	Prévalence
Lépromateux	15	127	11,8 %
Bordeline	2	22	9,1 %
Tuberculeux	2	30	6,7 %
Contacts	1	21	4,8 %
Total	20	200	10 %

TABLEAU XV : Prévalence du portage chronique de l'antigène HBs chez les lépreux et contacts.

	HBs positif	Effectif	Prévalence
Lépromateux hospitalisés	7	33	21,2 %
Lépromateux non hospitalisés	8	94	8,5 %
Total	15	127	11,8 %

TABLEAU XVI : Prévalence du portage chez les lépromateux en fonction de l'hospitalisation.

V - Etude du système HBe/anti HBe chez les sujets HBs positif.

Ce système d'après certains auteurs (54-96) traduirait la situation de replication du virus HB et l'infectivité des serums HBs positif.

La présence d'antigène HBe dans le serum correspondrait à une hyperactivité de la replication avec synthèse maximale d'antigène HBs et de virions complets infectieux circulants. Les sujets concernés seraient de ce fait dangereux non seulement pour leur entourage car très contaminants, mais aussi pour eux-mêmes puisque susceptibles de développer des lésions hépatiques graves.

L'anticorps au contraire serait caractéristique de la replication abortive se traduisant par une production d'antigène HBs sans virions complets, et correspondrait à une contagiosité très faible voire même nulle.

Notre étude n'a pu concerner que 50 porteurs d'antigène HBs dont 17 femmes et 33 hommes.

L'antigène HBs a été retrouvé chez 7 sujets (14 %), tous de sexe masculin et l'anticorps chez 5 personnes (10 %) dont 1 femme et 4 hommes.

DISCUSSION

Cette étude nous a amené à faire plusieurs constatations concernant le portage de l'antigène HBs au Mali à savoir :

1). La grande fréquence des porteurs "sains" d'antigène HBs : de 8,4 % en zone rurale, elle atteint 11,2 % en zone urbaine. Ces pourcentages sont comparables à ceux trouvés par DIEBOLT en 1976 (60) et SOULIER (J.P) en 1977 (100).

Une étude similaire effectuée au Sénégal en 1976 par DIEBOLT a également révélé que le taux de portage est plus élevé chez les urbains (15,1 %) que chez les ruraux (5,3 %) (61).

Cette différence s'expliquerait principalement par la promiscuité plus grande en ville qu'en campagne.

2). La forte prévalence chez les sujets jeunes de moins de 14 ans, le taux de portage devenant très faible à partir de 45 ans.

Nos résultats corroborent ceux de SZUTNESS et coll.(103). Selon ces auteurs, le pic du portage dans les pays tropicaux se situerait vers 7-9 ans, le décalage s'amorçant vers 20 ans.

Cette prédominance est également de règle dans les pays tempérés où les fréquences sont généralement faibles, mais le pic se situerait vers 20-30 ans (41-53).

Cela aurait pour raison la forte prévalence du portage en zone tropicale, la grande diversité des facteurs de contamination auxquels les sujets sont exposés très tôt.

3). La prédominance masculine : cette remarque peut se faire pour les deux populations que nous avons étudiées et correspond à ce qui est généralement constaté dans les autres parties du monde (31,53,105). Par contre elle est très marquée chez les sujets de moins de 14 ans, contrairement à ce que trouvent certains auteurs (79).

4). La variation de la prévalence en fonction de l'ethnie : toutes nos études ainsi que celles de SIDIBE (S.) (97) montrent que les Malinké sont plus atteints que les autres ethnies. Nous ne pouvons donner aucune explication à ce phénomène.

5). La transmission périnatale :

La transmission de l'antigène HBs par des mères porteuses à leurs enfants semble être un facteur non négligeable de diffusion du virus HB dans certains pays, mais son mécanisme reste encore incertain. On pense que l'infection se produit le plus souvent au cours de l'accouchement ou peu après, alors que l'éventualité d'une contamination du fœtus in utéro semble rare.

Notre étude a révélé 5 porteuses d'antigène HBs parmi 100 accouchées, mais aucun nouveau-né ne l'était. Ceci semble confirmer la remarque précédente, mais nous ne pouvons pas conclure compte-tenu du pourcentage relativement faible des mères porteuses.

6). Rapport de masculinité :

Divers auteurs (40-80) ont constaté que lorsqu'une femme était porteuse d'antigène HBs, elle mettait au monde plus d'enfants du sexe masculin que du sexe féminin.

Dans notre étude nous avons remarqué le même phénomène. En effet sur les 5 enfants issus des mères porteuses d'antigène HBs, 4 sont du sexe masculin. Ceci est une constatation qui mérite d'être vérifiée sur une échelle plus large de femmes porteuses.

7). L'antigénémie HBs chez les lépromateux :

Selon la littérature, le portage chronique de l'antigène HBs serait beaucoup plus fréquent chez les lépromateux que chez les autres lépreux (Bordeline et tuberculoïde) et les sujets contacts. (24-58).

Nos résultats semblent également montrer des différences mais elles ne sont pas statistiquement significatives.

Elles semblent d'autre part liées à l'hospitalisation, puisque nous avons trouvé un taux de portage plus élevé chez les lépromateux hospitalisés (7/33 soit 21,2 %) que chez les non hospitalisés (8/94 soit 8,5 %). Nous ne pouvons cependant pas l'affirmer, du fait que cette différence n'est non plus pas statistiquement significative.

8). Les porteurs dangereux, appréciés par la présence d'antigène HBe.

Leur fréquence (14 %) n'est pas négligeable si l'on tient compte du danger potentiel lié au portage de l'antigène HBe, notamment le risque accru de contamination que courent leurs contacts, la possibilité pour eux mêmes de développer des lésions hépatiques graves.

CONCLUSION

Ce travail consacré à l'étude des porteurs apparemment sains d'antigène HBs au Mali a porté sur 3 630 sujets explorés au cours de différentes enquêtes.

Au terme de cette étude nous avons retenu plusieurs points à savoir :

- 1). Les porteurs "sains" d'antigène HBs sont très fréquents au Mali, le taux de portage étant de 9,7 % en moyenne. Ce résultat le place parmi les pays les plus touchés en Afrique, si l'on ^{se} réfère aux travaux de SOULIER et COURROUGE - PAULY (100).
- 2). La prévalence du portage est significativement plus élevée en milieu urbain (11,2 % à Bamako) qu'en zone rurale (8,4 % à Sélingué).
- 3). Les pourcentages les plus élevés s'observent chez les sujets de moins de 14 ans et on note une diminution à partir de 15 ans. Ceci prouve bien la précocité de la contamination par le virus HB au Mali.
- 4). Les hommes sont plus porteurs d'antigène HBs (13,2 % à Bamako ; 9,4 % à Sélingué) que les femmes (9,3 % à Bamako ; 7,5 % à Sélingué). Ils constitueraient de ce fait un réservoir de virus plus important. Ils semblent par ailleurs, par l'étude du système HBe/anti HBe, plus impliqués dans la diffusion horizontale du virus.
- 5). Parmi les ethnies dominantes dans notre échantillon, nous avons trouvé les taux de prévalence les plus élevés chez les Malinké (15,6 % en moyenne).

Les raisons de ces variations du portage suivant les différents paramètres étudiés, n'ont pas été recherchées dans ce mémoire. Il serait cependant souhaitable que cet aspect soit abordé au cours de travaux ultérieurs.

Les résultats obtenus à propos du portage de l'antigène HBs chez les accouchées et nouveaux-nés d'une part, et chez les lépreux et contacts d'autre part, sont peu significatifs pour en tirer des conclusions valides.

En conclusion de ce travail, il apparaît clairement que la virose HB pose un véritable problème de Santé Publique au Mali, puisque l'importance du portage conditionne l'incidence des manifestations pathologiques liées à ce virus, notamment l'hépatite aiguë et les complications graves qu'elle peut entraîner (hépatite chronique, cirrhose, C.P.F., etc...).

Ceci commande à l'échelon national, la prise de mesures appropriées pour son endiguement. Ces mesures doivent être surtout d'ordre prophylactique et applicables à large échelle.

Il est certain que l'institution d'une vaccination de masse serait la formule idéale, surtout qu'il existe actuellement un vaccin approprié.

Nous pensons cependant que, dans un pays comme le nôtre, où la forte prévalence de l'antigénémie HBs peut être liée à des conditions socio-économiques, culturelles et climatiques particulières, l'instauration d'une politique éducative visant à promouvoir une hygiène collective et individuelle devrait prévaloir.

Ensuite la mise sur pied d'une campagne de vaccination pourrait être envisagée.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACKERMAN (H.W.) - Morphologie et propriétés physico-chimiques des virus des hépatites A et B et de l'antigène Australie.
Rev. Méd. Toulouse, 1976, 12, (2) : 1025-1030.
2. ALEXICU (D.), PAPAANGELOU (G.), PAPADATOS (K.) - Transmission of the antigen related to viral hepatitis (Australia-antigen) to the foetus and to the neonate.
Arch. Hellenic-Pediatr. Assoc., 1972, 1-2, 1-7.
3. ALLISON (A.C.), BLUMBERG (B.S.) - An isoprecipitation reaction distinguishing human serum protein types.
Lancet, 1961, 1, 634.
4. ALMEIDA (J.D.) - Electron microscopy findings in the field of serum hepatitis.
Proc. Roy. Soc. Med., 1971, 64, 276.
5. ALMEIDA (J.D.) - New antigen-antibody system in Australia-antigen positive hepatitis.
Lancet, 1971 : 1225-1227.
6. ANOUCHE (P.J.), DROUET (J.) - Dosage radio-immunologique de l'antigène Australie.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1971, 11 : 656-658.
7. AUGER (C.), DIEBOLT (G.), LETHARD (J.) - Antigène Australie et hépatopathies. Expérience Saint-Louisienne.
Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang. Franç., 1973, 18 : 417-421.
8. AZIZ (M.), KAHN (G.), KHANUM (T.), SIDDIQUI (A.) - Transplacental and post-natal transmission of the hepatitis associated antigen.
J. Infect. Dis., 1973, 127 : 110-112.
9. BANCROFT (W.H.), LUNDON (F.K.), RUSSEL (P.K.) - Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen.
J. Immunol., 1972, 109 : 842.
10. BANCROFT (W.H.) - The geographical distribution of HBs antigen subtypes.
Bull. Hemat., 1976, 42 : 42-47.
11. BARBOTIN (M.), OUDART (J.L.) - Intestinal parasites and epidemiology of Australia antigen in Africa.
Brit. Med. J., 1972, 2 : 653-663.
12. BARBOTIN (M.), OUDART (J.L.) - Antigène Australie et helminthiases.
Nouv. Pres. Méd., 1972, 1, (17) : 1162.
13. BARBOTIN (M.), OUDART (J.L.) - Réflexions sur l'incidence de la transfusion sanguine dans les hépatites en milieu africain.
Soc. Méd. Afr. Noire Lang. Franç., 1973, 18, (3) : 298-303.
14. BAYER (M.E.), BLUMBERG (B.S.), WARNER (D.) - Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukemia, Down's syndrome, hepatitis.
Nature, 1968, 218 : 1057-1059.

15. BAYLET (R.), DIEBOLT (G.), LINDARD (J.), DIOP (S.) - Fréquence de l'antigène Australia étudiée comparativement à l'activité anopélistique dans 7 villages Sérés au Sénégal.
Bull. Soc. Path. Exot., 1974, 67 : 64-70.
16. BAYLET (R.) et coll. - Prévalence of Australia antigen among children in rural populations of Senegal.
Rev. Epidémiol. Méd. Soc. Santé Publ., 1975, 23 : 285-295.
17. BEASLEY (R.P.), STEVENS (G.E.), SHISO (I.S.), IENG (H.G.) - Evidence against breast feeding as a mechanism for vertical transmission of Hepatitis B.
Lancet, 1975, 740-743.
18. BLUMBERG (B.S.) - Polymorphism of the serum proteins and the development of isoprecipitins in transfused patients.
Bull. N.Y. Acad. Med., 1964, 40 : 377.
19. BLUMBERG (B.S.), ALTER (H.J.), RIDDEL (N.) et ERLANDSON (L.) - Multiple antigenic specificities of serum lipoproteins detected with sera of transfused patients.
Von. Sang, 1964, 9 : 128.
20. BLUMBERG (B.S.), ALTER (H.J.) - Precipitating antibodies against a serum protein (Australia antigen) in serum of transfused hemophiliac.
J. Clin. Invest., 1965, 44 : 1029.
21. BLUMBERG (B.S.), ALTER (H.J.), VIENSON (S.) - A "new" antigen in leukemia sera.
J.A.M.A., 1965, 191 : 541.
22. BLUMBERG (B.S.), MELARTIN (L.), GUITTO (R.S.), WERNER (B.) - Family studies of a human serum isoantigen system (Australia antigen).
Amer. J. Hum. Genet., 1966, 18 : 594.
23. BLUMBERG (B.S.) and coll. - A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome leukemia and hepatitis.
Ann. Intern. Med., 1967, 66 : 924-931.
24. BLUMBERG (B.S.), MELARTIN (L.), LEGRET (H.), GUITTO (R.S.) - Association of congenitously leprosy and Australia antigen.
Lancet, 1967, 2 : 173-176.
25. BLUMBERG (B.S.) and coll. - Hepatitis and leukemia : their relation to Australia antigen.
Bull. N.Y. Acad. Med., 1968, 44 : 1566-1565.
26. BLUMBERG (B.S.), GUTWICK (A.I.), LONDON (W.J.) - Australia antigen and hepatitis.
J. Amer. Med. Ass., 1969, 207 : 1895-1896.
27. BLUMBERG (B.S.), FRIEDLANDER (J.S.), WOODSIDE (A.), GUTWICK (A.I.), LONDON (W.T.) - Hepatitis and Australia antigen : autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans.
Proc. Nat. Soc. USA, 1969, 62 : 1108.

28. BEILBERG (B.S.), SUTNICK (A.I.), LINDICH (W.F.) - Australia antigen as a hepatitis virus.
Variation in host response.
J. Amer. Med. Ass., 1970, 48, 1-8.
29. BEILBERG (B.S.), DELARTIN (L.) - Anticorps australien et hépatite. Etude chez des sujets témoins et chez des lépreux.
Chicago, 1970, 125, (2) : 287-292.
30. BEILBERG (B.S.) - Lepromatous leprosy and H.A.A. with comments on the genetics of leprosy.
J. Chron. Dis., 1970, 23 : 507-516.
31. BEILBERG (B.S.), SUTNICK (A.I.), LINDICH (W.F.) and coll. Sex distribution of Australia antigen.
Arch. Intern. Med. 1972, 130 : 227-231.
32. BEILBERG (B.S.) - Hepatitis B and its relation to primary hepatic carcinoma.
Soc. Franç. de Path. Inf. Toulouse, 1976.
33. BOGOUJ (H.S.) - Les hépatomégalies de l'adulte en milieu hospitalier bordelais.
Thèse Méd. Bordeaux, 1979, n°15.
34. BURGEADE (A.) - Corrélation entre la cirrhose chronique de l'Afrique, l'hépatite virale et le cancer primitif du foie.
Thèse Méd. Bordeaux, 1966, n°104.
35. ERCHIAN (B.), PRINCE (A.M.), GODEFREY (H.R.) - Transmission of hepatitis B virus in the tropics : Role of arthropods.
Lancet, 1973, 1 : 1305-1308.
36. FUYER (R.) - Serodiagnostic de l'hépatite virale ; activité du laboratoire national de référence.
Méd. et Hyg. 1973, 36 : 1293-1297.
37. GAZAL (P.), ROBINET-LEVY (H.), BLANC (R.), LEMAIRE (J.M.) - Geography and demography of a viral disease in apparently healthy patients.
Nouv. Rev. Franç. Hématol. 1972, 12 : 526-540.
38. GAZAL (P.) - Les différentes réactivités au virus de l'hépatite B.
Bordeaux Méd., 1973, 7 : 985-988.
39. GAZAL (P.), LEMAIRE (J.M.), ROBINET-LEVY (H.) - Nouvelle enquête sur la diffusion familiale de l'antigène HBs.
Rev. Franç. Transf., 1976, 19 : (4) : 569-576.
40. GAZAL (P.), LEMAIRE (J.M.), ROBINET-LEVY (H.) - Hépatite B et rapport de masculinité.
Rev. Franç. Transf., 1976, 19 (4) : 577-581.
41. GAZAL (P.), LEMAIRE (J.M.), ROBINET-LEVY (H.) - Age et sexe des porteurs chroniques d'antigène HBs parmi 130 000 donneurs de sang.
Rev. Franç. Transf., 1976, 19 (4) : 583-587.

42. CHAVENTRE (A.) - HBs antigen in KBL KUJÄER Tzarep.
Inst. Nat. Demog., Paris, 1979.
43. CHICOT (D.) - Virus de l'hépatite B et pathologie associée.
Rev. Franç. Transf. Immuno-Hémat., 1976, 19 (2) : 307-314.
44. COLETTE (J.) et coll. - Letter : relation ship between the presence of HBs antigen and helminthiasis.
Nouv. Pres. Méd., 1976, 5 (24) : 1540.
45. COSSART (Y.E.) et coll. - Virus like particles in serum of patients with australia antigen associated hepatitis.
Lancet, 1970, 1 : 646.
46. COULERU (O.) - L'antigène australie dans le sang.
Thèse Pharm., Paris, 1972, n°255.
47. COURCOUCÉ-PAUTY (A.M.), BENAMON-DUJAINES - L'antigène australie en transfusion sanguine.
Rev. Prat. 1972, 22, (9) : 1441-1450.
48. COURCOUCÉ-PAUTY (A.M.), SOULIER (J.P.) - Subtyping of HBs antigen: subdeterminants of the common determinant a.
Memo. H., 1973, 496 .
49. COURCOUCÉ-PAUTY (A.M.) et SOULIER (J.P.) - Further data in HBs antigen subtypes, Geographical distribution.
Vox. Sang. 1974, 27 : 533-549.
50. COURCOUCÉ-PAUTY (A.M.) - Sous-types de l'antigène HBs : répartition géographique et aspects épidémiologiques.
Rev. Méd. 1976, 6 : 299-305.
51. COURCOUCÉ-PAUTY (A.M.) - Un published results.
52. COURCOUCÉ-PAUTY (A.M.) - Subtypes of HBs antigen in Europe and Africa.
Bibl. Haemato. (Basel), 1976, 42 : 52-57.
53. COURCOUCÉ-PAUTY (A.M.) et SOULIER (J.P.) - Observation chez 2000 porteurs chroniques de l'antigène HBs.
Sem. Hôp. Paris, 1977, 53 (22-23) : 1327-1335.
54. COURCOUCÉ-PAUTY (A.M.), TREPC (G.), JUNGERS (P.) - Progrès récents dans la connaissance des hépatites virales.
Nouv. Pres. Méd., 1979, 8 (21) : 1731-1734.
55. COURCOUCÉ-PAUTY (A.M.) - Les marqueurs des / ^{virus} A et B de l'hépatite.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, Table ronde II, 1980.
56. DAINE (D.S), CAMERON (C.H.), BRIGGS (H.) - Virus like particles in serum of patients with australia antigen associated hepatitis.
Lancet, 1970, 1 : 695-698.

57. DE LA CONCHA (E.G.) et coll. - Frequency of the hepatitis B antigen or antibody in house hold contacts of HBs antigen carriers. (Letter). *Lancet*, 1974, 2 : 1267-1268.
58. DIABATE (I.)
Antigène australite et lèpre chez l'africain du Mali et du Sénégal.
Thèse Méd. Dakar, 1973.
59. DIEBOLT (G.) et coll. - Current evaluation of epidemiologic research on the australite antigen in Senegal.
Path. Biol. (Paris), 1975, 23, (6) : 429-432.
60. DIEBOLT (G.), LINDHARD (J.) - Niveau de la prévalence de l'antigène HBs en Afrique Noire francophone.
Méd. Afr. Noire, 1976, 23, (6) : 389-396.
61. DIEBOLT (G.) - Ecologie de l'antigène australite en Afrique noire occidentale.
Thèse Biol. Humaine, Paris, 1976, n°30179.
62. GILES (J.P.) et coll. - Viral hepatitis : Relation of australite/SH antigen to the willowbrook MS-2 strain.
New-engl. J. Med., 1969, 281 : 119-122.
63. GOCKE (D.J.), HOWE (G.) - Rapid detection of australite antigen by counter-immuno-electrophoresis.
J. Immunol., 1970, 104 : 1031-1032.
64. HINGSH (B.G.) - Persistence of serum antibody to hepatitis B core antigen.
J. Clin. Microb., 1977, 6 (3) : 209-211.
65. HEATHCOTE (J.) - Hepatitis B antigen in saliva and semen.
Lancet, 1974, 1 : 71-73.
66. HEATHCOTE (J.) et coll. - Role of hepatitis B antigen carriers in non parenteral transmission of hepatitis B virus.
Lancet, 1974, 2 : 370-371.
67. HOLZDACH (R.T.) - Australite antigen hepatitis in progency. Evidence against transplacental transmission of australite antigen in early and late pregnancy.
Arch. Int. Med. 1972, 130 : 234.
68. HOOFFNAGLE (J.H.), GERETY (R.J.), BARKER (L.F.) - Antibody to hepatitis B virus core antigen. A sensitive indicator of hepatitis B virus replication.
N. Engl. J. Med., 1974, 290 : 1336-1340.
69. KRUGMAN (S.), GILES (J.P.), HAMMOND (J.) - Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infections.
J. Amer. Med. Ass., 1967, 200 : 365-373.
70. KRUGMAN (S.), GILES (J.P.), HAMMOND (J.) - Hepatitis virus ; effect of heat on the infectivity and antigenicity of the MS-1 and MS-2 strains.
J. Infect. Dis., 1970, 122 : 432-436.
71. LANGUILLON (J.), LINDHARD (J.) DIEBOLT (G.) - Antigène australite et lèpre.
Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang. Franç., 1971, 16, (4) : 581-585.

72. Le BOUVIER (G.L.) - The heterogeneity of Australia antigen.
J. Infect. Dis., 1971, 123 : 671-674.
73. LINHARD (J.), DIEBOLT (G.), DARRASSE (D.) and De MEDEIROS (D.) - L'antigène australia au Dahomey.
Bull. Soc. Méd. Afr. Noire, 1973, 18 : 351-354.
74. LYRA (L.G.) et coll. - Hepatitis B surface antigen carrier state in hepató-splenic schistosomiasis.
Gastro-enterology, 1976, 71, (4) : 641-645.
75. MAGNIUS (L.D.), LINDHOLM (A.), LUNDIN (P.), IWARSON (St.) - A new antigen antibody system : clinical significance in long-term carriers of hepatitis B surface antigen.
J.A.M.A., 1975, 231, (4) : 356-359.
76. MARIN CATHERINE. - Etude séro-épidémiologique de l'hépatite B en Haute-Volta. Fréquence, répartition familiale et pathologie associée.
Thèse Méd. Paris, 1978.
77. MAUPAS (P.), GOUDEAU (A.), COURSAGET (P.), DRUCKER (J.) et coll. - La vaccination contre l'hépatite B chez l'homme.
Nouv. Pres. Méd. 1977, 6, (1) : 27-31.
78. MAUPAS (P.), COURSAGET (P.), GOUDEAU (A.), DRUCKER (J.), GRENIER (B.) - Nouveaux marqueurs du virus de l'hépatite B. Intérêt diagnostique et pronostique.
Nouv. Pres. Méd. 1977, 6, (1) : 32-40.
79. MAZZUR (S.), BURGESS (S.), BLUMBERG (B.S.) - Geographical distribution of australia antigen determinants of α and β .
Nature, 1974, 247 : 38-40.
80. MAZZUR (S.), WATSON (T.N.) - Excess males among blood siblings of australia antigen carriers.
Nature, 1974, 250 : 60-61.
81. MILLMAN (I.), BOOB (L.A.), BAYER (M.E.), BLUMBERG (B.S.) - Australia antigen (a hepatitis associated antigen). Purification and physical properties.
J. Exp. Med., 1976, 131 : 1190-1199.
82. MONIER (J.C.), TREPO (C.), SEPETJIAN (H.) - Epidémiologie et prophylaxie des hépatites à virus.
Lyon Méd., 1976, 235, (11) : 943-949.
83. MOULIAS (R.), COULENU (O.) - Antigène australie et immunité en clinique humaine. Faits et perspectives.
Nouv. Pres. Méd., 1973, 2, (24) : 1627-1630.
84. NORKRANS (G.), MAGNIUS (L.), IWARSON (St.) - "e" antigen in acute hepatitis B
Brit. Med. J. 1976, 1 : 740-749.

85. OKADA (K.) et coll. - "e" antigen and anti "e" in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants.
New Engl. J. Med., 1976, 294, (14) : 746-749.
86. OKOCHI (K.), MURAKAMI (S.) - Observation on australia antigen in Japanese.
Vox. Sang., 1968, 15 : 374.
87. OKOCHI (K.) - Australia antigen, transfusion and hepatitis.
Vox. Sang., 1970, 18 : 299-300.
88. CUDART (J.L.), BARBOTIN (M.), DARRACQ (R.) - HBs Ag et hépatites post-transfusionnelles chez les noirs de l'Ouest africain.
Mémo.H., 1975 : 807.
89. PAPAVALGELOU (G.) et coll. - Prevalence of hepatitis B antigen and antibody in prostitutes.
Brit. Med. J., 1974, 256-258.
90. PAYET (M.), SANKALE (M.), PENE (P.), BOURGUADE (A.) - A propos de la corrélation entre la cirrhose commune de l'africain, l'hépatite virale et le cancer primitif du foie.
Méd. Afr. Noire Lang. Franç., 1967, 11 : 571-572.
91. PRINCE (A.M.) - An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis.
Proct. Nat. Acad. Sci. (Wash.), 1968, 60 : 814-821.
92. PRINCE (A.M.) - Relation between SH and australia antigen.
New Engl. J. Med., 1969, 280, 617.
93. PRINCE (A.M.) - Prevalence of serum hepatitis related antigen (SH) in different geographic regions.
Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1970, 19 : 872-879.
94. RAPPORT AU 40^e CONGRES FRANCAIS DE MEDECINE, Dakar, 1975. Les cancers primitifs du foie.
Paris, 1976, Masson Edit.
95. SADIOT (G.), COULAUD (J.P.), PAYET (M.) - Anticène australie chez l'africain de l'Ouest transplanté.
Ann. Méd. Int., 1974, 125 : 29-37.
96. SCHELL (P.), GOURCOUZE-PAUTY (A.M.), OPOLCH (P.), DARNIS (F.) - Système antigénique "e" chez les sujets porteurs de l'antigène HBs.
Nouv. Pres. Méd. 1978, 7 : 3105-3108.
97. SIDIBE (S.) - Les marqueurs sérologiques de l'hépatite B au Mali.
Thèse Méd. Bamako, 1981.

98. SKIRNHØJ (P.) - Hepatitis B virus infection in children. A sero-epidemiological study in three endemic areas.
Trans. of the Royal Society of Trop. Med. and Hyg., 1979, 73, (5) : 549-552.
99. SMITH (J.A.), COUJIDA (E.O.), FRANCIS (T.I.) - Transmission of australian Au (1) antigen by culex mosquitoes.
Nature, 1972, 237 : 231-232.
100. SOULIER (J.P.), COURUCE-PAUTY (A.M.) - Geographical distribution of HBs Ag. in africa.
Nouv. Rev. Franç. Hématol. 1977, 18, (2) : 331-338.
101. STEVENS (G.F.), BEASLY (R.P.), TSUI (J.), LEE (W.C.) - Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan.
New Engl. J. Med., 1975, 292 : 771-774.
102. SZJUNESS (W.), PRINCE (A.M.), HIRSCH (R.L.) et coll. Familial clustering of hepatitis B infection.
New. Engl. J. Med., 1973, 289 : 1162-1166.
103. SZJUNESS (W.), PRINCE (A.M.), DIEBOLT (G.) et coll. - The epidemiology of a pilot survey in the Republic of Senegal.
Amer. J. Epidem. 1973, 98 : 104-110.
104. SZJUNESS (W.), HARLEY (E.J.), PRINCE (A.M.) - Intrafamilial spread of asymptomatic hepatitis B.
Amer. J. Med., 1975, 270 : 293-304.
105. SZJUNESS (W.), HIRSCH (R.L.), PRINCE (A.M.) et coll. - Hepatitis B surface antigen in blood donors: further observations.
J. Infect. Dis., 1975, 131 : 111-118.
106. TREPO (C.), COURUCE-PAUTY (A.M.) - Immunologie et immuno-prophylaxie des Hépatites virales.
Rev. du Prat. 1980, 30, (13) : 845-850.
107. WILLS (W.) et coll. - Hepatitis B surface antigen in mosquitoes collected in Senegal, West africa.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1976, 25, (1) : 186-189.
108. Workshop on HBs Antigen subtypes held at the C.N.T.S., Paris, April 14-18, 1975.
Edited by M.A. COURUCE, P.V. Holland, J.T. MULLER and J.P. SOULIER.