

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENTS

REPUBLIQUE DU MALI

SUPÉRIEUR ET DE LA

Un Peuple-Un But-Une Foi

RECHERCHE SCIENTIFIQUE



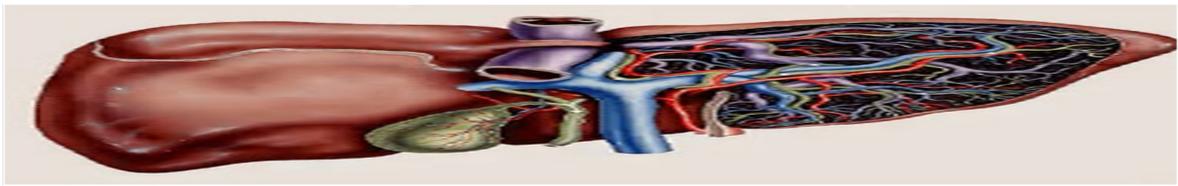
Université de Bamako

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année universitaire : 2009-2010

No.....

**Suivi clinique et biologique de l'hépatite chronique
B sous traitement Traditionnel :
COCHLOSPERMUM TINCTORIUM**



THESE DE MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le /..../....

devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de
Bamako

Par

M. Hibrhima DIALLO

En vue de l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

PRESIDENT :

 Professeur Abdoulaye Ag RHALY

MEMBRE :

Professeur Sounkalo DAO

CO-DIRECTEUR DE THESE :

Docteur Chaka DIAKITE

DIRECTEUR DE THESE : Professeur Drissa DIALLO
DEDICACES

Je dédie ce travail à Dieu, le clément et Miséricordieux pour sa grâce.

Puisse q'Allah le Tout Puissant m'éclairer de sa lumière divine amen!

Au Prophète Mohamed (paix et salut sur lui).

Allah

Donnes à mes yeux la lumière pour voir ceux qui ont besoin de soins ;

Donnes à mon cœur la compassion et la compréhension ;

Donnes à mes mains l'habilité et la tendresse ;

Donnes à mes oreilles la patience d'écouter ;

Donnes à mes lèvres les mots qui réconfortent ;

Donnes à mon esprit le désir de partage ;

Donnes moi Allah, le courage d'accomplir ce travail et fait que j'apporte un peu de joie dans la vie de ceux qui souffrent.

Amen !

A mon père Bakary Diallo.

Vous nous as toujours dit avec la même ferveur que le travail et le courage fournissent les réponses à toutes les questions.

Tu as crée en nous l'amour du travail bien fait.

Tes infatigables conseils ont porté fruit. Tu nous as guidé avec rigueur mais aussi avec amour.

Tu es toujours prêt à tout sacrifier pour que nous devenions meilleurs.

Tu as toujours été là quand nous avons eu besoin de toi.

Ton amour et ton soutien ne nous ont jamais fait défaut.

Ta présence à chaque étape de notre vie, ta ferme volonté de nous voir réussir et ton grand soutien, font de toi un digne père.

Nous espérons être à la hauteur et ne jamais te décevoir.

Que DIEU te récompense et te garde encore longtemps parmi nous.

Amen !

A ma chère mère : Brakissa Sangaré

Tu reste toujours pour moi une femme modèle, il n'est point nécessaire pour moi de te dire ce que je ressens ; mais reçois à travers ces quelques lignes toute mon affection profonde et ma reconnaissance qu'Allah t'accorde encore une longue vie pour goûter aux fruits de l'arbre que tu as planté.

Maman qu'est-ce qu'un enfant peut offrir à sa mère en signe de gratitude et de reconnaissance que son affection ?

A mon oncle : Youssouf Diallo

Il m'est impossible de traduire ici tous les liens qui unissent un enfant à ses parents. Sans tes conseils, tes prières, ton encouragement et tes bénédictions, ce travail n'aurait jamais pu être réalisé. Je prie Dieu de t'accorder une longue vie afin de pouvoir savourer les fruits de ton dévouement.

A ma tante : Fatoumata Bagayoko

Tes qualités humaines font de toi un être exceptionnel

Merci pour toutes les bénédictions et les conseils. Tu es comme une mère pour moi. C'est pourquoi j'ai donné ton nom à ma première fille. Que Dieu te prête longue vie.

A ma femme et mon enfant

Soutien moral ne m'a jamais fait défaut.

REMERCIEMENTS

A mes chers oncles : Djièfila Diallo, Drissa Diallo, Fadama Diallo

Vos conseils ont beaucoup contribué à ma réussite. Je vous dis merci.

A mes frères et sœurs : Salif, Bakary, Moussa, Hamidou, Diakaridia, Lamine, et Fatoumata DIALLO

Compréhension, disponibilité, attention, soutien moral et matériel ne m'ont jamais fait défaut. C'est l'occasion pour moi de vous remercier très sincèrement.

A mes amis : Saibou Doumdia, Moussa Samaké, Famakan Doumbia, Sekou Diarra, Seydou diarra, Adama Bâ, Fa-Issouf kouyaté, Adama kondé, Abdrahamane Goita, et les autres.

Au Docteur DIARRA :

Tu as été pour moi un formateur consciencieux, engagé et ayant le souci du travail bien fait. Que Dieu te prête une longue vie.

A tout les professeurs de la F.M.P.O.S pour la qualité de leur l'encadrement.

A la famille Diarra à Magnambougou:

C'est l'occasion pour moi de vous dire un grand merci du fond de mon coeur.

Merci infiniment !

A mes chères cousin(e)s :

Qui de loin ou de près chacun selon ses moyens m'a soutenu pendant tout le long de ma vie scolaire et étudiante. Que Dieu m'accorde toujours cette force de penser à eux. Ce travail est aussi le votre

A la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie du Mali.

Plus qu'une faculté des études médicales, tu as été pour nous une école de formation pour la vie. Nous ferons partout ta fierté.

A tous mes amis et camarades de promotion de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odontostomatologie sans oublier les autres.

A tous les internes du DMT : Lamine Mahamadou DIRRASSOUBA, Hamed Dafolo KONE, Sali DAGNOGO, Caleb GUIROU, Philippe TRAORE, Esther COULIBALY.

A tout le personnel du DMT

Vous m'avez initié, et vous m'avez donné le goût de la recherche. Recevez par cette thèse l'expression de mes sentiments dis

A mon codirecteur de thèse Chiaka DIAKITE : Tout ce travail est votre œuvre. Je suis parvenu à cette étape par ce que, vous avez su guider mes pas. Mon cher maître cela ne surprend guère ceux qui ont eu le privilège de vous courtoyer. Votre rigueur scientifique, votre amour du travail bien fait, votre humanisme, votre discrétion enviable et votre modestie illustrent vos qualités d'homme de science.

C'est l'occasion, mon cher maître de vous exprimer à mon nom propre et à celui de ma famille nos sincères remerciements.

A mes enseignants de l'école fondamentale et du lycée

Merci pour tout votre soutien.

A tous ceux qui ont apporté leurs soutiens moraux ou matériels pour la réalisation de ce travail et que nous ont omis.

Nous les remercions de tout notre cœur.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY



***A Notre maître et Président du Jury,
Professeur Abdoulaye Ag RHALY***

- ***Professeur titulaire en Médecine interne***
- ***Ancien Directeur Général de l'INRSP***
- ***Ancien secrétaire général de l'OCCGE***
- ***Secrétaire permanent du comité d'Ethique National pour la santé et les Sciences de la vie***
- ***Chevalier de l'ordre International des palmes Académiques au CAMES***
- ***Directeur des Hautes Etudes en Science Sociale (H E S S)***

Honorable maître, vous nous faites un insigne honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre souci du travail bien fait et votre faculté d'écoute ont forcé notre admiration. Vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité. Soyez rassuré honorable maître de notre reconnaissance éternelle.



*A notre maître et Co-directeur de thèse
Docteur Chiaka DIAKITE*

- *Chargé de recherche*
- *Responsable du service clinique du
Département de Médecine
Traditionnelle*
- *PhD en Gastro-entérologie.*
- *Membre de la fédération internationale
de la société chinoise de Médecine*

Cher maître, votre abord facile, votre courtoisie, votre sens élevé d'écoute de vos élèves et votre rigueur dans le travail font de vous un maître idéal, enviable et envié de tous. Votre savoir faire nous a été d'un grand intérêt. Nous vous sommes et seront toujours reconnaissant.



*A notre maître et directeur de thèse
Professeur Drissa DIALLO*

- *Maître de conférences agrégé en pharmacognosie*
- *Chef du Département de la médecine Traditionnelle*
- *Premier assesseur de la faculté de médecine et de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS).*
- *Membre du comité d'expert de l'OMS*

Cher maître, malgré vos multiples sollicitations vous avez initié et accepté de diriger ce travail. Votre qualité d'homme de science, votre simplicité et votre rigueur dans le travail bien fait ont forcé notre admiration tout au long des moments passés à vos côtés.

Nous ne saurions vous remercier de toute votre assistance tout au long de ce travail



Professeur Sounkalo DAO

Maître de conférences en Maladies infectieuses à la FMPOS

- **Responsable de l'enseignement des maladies infectieuses à la FMPOS**
- **Chercheur au niveau du programme SEREFFO – centre VIH/TB FMPOS et NAID Université**
- **President de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse (SOMAPIT)**
- **Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI)**
- **Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française**

Cher maître, nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre disponibilité, votre abord facile, vos qualités humaines forcent notre admiration.

Permettez nous de vous exprimer ici cher Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

ABREVIATION

Ac : anticorps

Ac anti-VHC : anticorps anti virus de l'hépatite C

Ac anti-D : anticorps anti-VHD

ADN : acide desoxyribonucléique

Ag HBs : antigène de surface du virus de l'hépatite B

ALAT: alanine amino-transférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

Anti-HBc: anticorps anti-HBc

Anti-HBe: anticorps anti-HBe

ARN : acide ribonucléique

CHC : carcinome hépatocellulaire

CMV : cytomégalovirus

CNTS : centre national de transfusion sanguine

EBV : le virus d'Epstein Barr

ELISA: enzyme linked sorbent assay

Gamma GT : Gammaglutamyl-Transpeptidase

HBV : virus de l'hépatite

HE: hépatite E

IV : intra veineuse

LCR : liquide céphalo-rachidien

NFS : numération formule sanguine

PCR : protéine C réactive

TSH : thyroid stimulating hormone

VHC : virus de l'hépatite C

SOMMAIRE

I/INTRODUCTION.....	1
MOTIVATION.....	3
OBJECTIFS	4
1-Objectif général.....	4
2-Objectifs spécifiques.....	4
II/GENERALITE SUR LES HEPATITES VIRALES.....	5
1-ETIOLOGIES ET EPIDEMIOLOGIES DES HEPATITITES VIRALES.....	5
1-1. Hépatite virale A	5
1-2 .Hépatite virale B.....	6
1-2-1. Structure du virus, génome, propriétés virales.....	6
1-2-2. Mécanisme de toxicité.....	9
1-2-3.Le tropisme du virus	9
1-2-4. Le mode de transmission.....	9
1-2-5. Données épidémiologiques du VHB.....	10
1-2-6. Les marqueurs biologiques de l'hépatite B.....	11
1-3. Hépatite virale C.....	14
1-4. Hépatite virale D	15
1-4. Hépatite virale E.....	16
1-5. Hépatites ViraleG	17
1-6. Les autres virus	17
2. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	17
2-1. Hépatite aigue.....	17
2-2.Hépatites chroniques.....	24
3. TRAITEMENT.....	31
3-1.Traitement préventif des hépatites virales.....	31
3-2.Traitement curatif de l'hépatite chronique B.....	33
III/LA CONCEPTION TRADITIONNELLE DU “ SAYI ” EN MILIEU BAMBARA.....	38
Définition et classification etioantropologique.....	38
Manifestations dans le système traditionnel.....	38
Evolution et traitement générale.....	39
Traitement traditionnel de l'hépatiteB dans le cadre de notre étude.....	39
IV- METHODOLOGIE.....	40
Cadre de l'étude.....	40
Type d'étude.....	40
Population d'étude	40
Critères d'inclusion	40
Critères de non inclusion.....	41
Traitement	41
Collectes des données	41
Support	41
Matériel et technique de la collecte	41
Dépistage et diagnostic	41
Suivi clinique.....	41
Traitement et analyse des données	42
Critères de jugement.....	42
Chronogramme des activités de la thèse.....	43
V. RESULTATS.....	45
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	52

VII. CONCLUSION.....	57
VIII. RECOMMANDATIONS	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	59
ANNEXE	65

INTRODUCTION

Les hépatites virales sont définies comme une souffrance hépatocellulaire due essentiellement à six virus [1] hépatotropes qui sont: virus A, B, C, D, E et G. En plus de ces virus précédemment cités, d'autres peuvent également être à l'origine d'une cytolysse aigue notamment : le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein Barr (EBV), le virus herpétique (HSV), le virus de la fièvre jaune et les virus des fièvres hémorragiques [2].

Les hépatites virales ont pour origine une infection par des virus dont le tropisme principal est la cellule hépatique (par opposition à l'atteinte hépatique inconstante secondaire à d'autres maladies virales comme (la mononucléose infectieuse ou l'herpès par exemple).

Les formes A et E constituent les formes bénignes et guérissent spontanément en moins de 6 semaines. Le taux de mortalité de ces formes bénignes est inférieur à 1% [3].

L'hépatite B guérit spontanément dans 90% des cas. Dans 10% des cas on assiste à une évolution vers les formes chroniques, les formes graves et compliquées (hépatites fulminantes, cholestatiques, la cirrhose, le cancer primitif du foie). En France et en Europe du nord les porteurs chroniques de l'antigène HBs représente 0,2 à 0,5% de la population.

Selon l'OMS, deux milliards de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite B à travers le monde y compris 400 millions de porteurs chroniques dont 60 millions en Afrique [4]. Un million d'individus meurent chaque année de l'infection virale B [5,6].

Au Mali, chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako, la prévalence est estimée à 14,9% [7], le sexe ratio est de 6,81 en faveur des hommes et le mode de transmission reste essentiellement sexuel et parentéral [8].

Actuellement les molécules dont nous disposons en médecine conventionnelle (interféron alpha et pégylé, lamivudine, l'Adéfovir, et la tenofovir) visent à

bloquer l'évolution virale et non à l'éradication de la maladie. En plus, ces molécules sont très coûteuses et peu accessibles au Mali.

Par ailleurs beaucoup de médecins des hôpitaux encouragent le recours à la pharmacopée traditionnelle, cependant on ignore l'efficacité réelle de cette médecine traditionnelle. Mais la récente thèse de Doumbia [9], nous a permis de constater une bonne tolérance de cette médecine et même une négativation de l'antigénémie dans 6,55% de cas.

Aussi de nombreux tradipraticiens considèrent leurs médicaments comme un remède aux manifestations cliniques et biologiques des hépatites virales.

C'est pour cette raison que nous avons entrepris cette étude pour suivre l'évolution des paramètres cliniques et biologiques, chez un groupe de patients ayant une symptomatologie et une antigénémie HBs, HBe positives.

MOTIVATIONS

- Insuffisance de thérapies efficaces en médecine conventionnelle contre les hépatites virales

- Coût élevé de prise en charge conventionnelle des malades souffrant d'hépatites

- La promotion des médicaments traditionnels

- L'accessibilité des populations maliennes aux médicaments traditionnels améliorés à moindre coût

OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL :

Evaluer l'efficacité thérapeutique du *Cochlospermum tinctorium* médicament traditionnel utilisé dans le traitement de l'hépatite B.

OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Décrire l'évolution des symptômes de l'hépatite B sous traitement avec le médicament traditionnel utilisé.
- Déterminer l'évolution des marqueurs sous traitement.

GENERALITE

1-ETIOLOGIES ET EPIDEMIOLOGIES DES HEPATITES VIRALES

1.1 -Hépatite virale A :

Le virus de hépatite A fait parti des picornavirus, eux même inclus parmi les entérovirus .Il s'agit d'un virus non enveloppé, détruit par le chauffage (pendant 20min à 120°C). Le génome est un ARN linéaire simple brin à polarité positive de 7500 nucléotides. Le virus n'a pas d'effet cytopathologique, mais agit par un mécanisme d'immunité cellulaire [10,11].

La transmission se fait par l'ingestion d'eau et d'aliments contaminés par les selles de malades ou de porteurs de germes notamment le lait, les salades, les fruits, les crustacés crus et les huîtres. Le virus est excrété dans les selles à partir du septième jour après infection jusqu'à deux semaines après l'apparition de l'ictère. La recherche du virus dans le sérum ou dans les selles est possible mais ne représente pas d'intérêt. La virémie est fugace, ce qui explique la rareté de l'infection post-transfusionnelle et la transmission mère enfant.

L'hépatite à virus A est le virus le plus répandu au monde avec des zones de haute endémicité en Afrique et Asie du sud-est. Elle survient habituellement au cours de l'enfance ou chez l'adulte jeune (50% des cas avant l'âge de 30 ans).

Le hépatite A peut aussi réaliser de petites endémies dans les collectivités (crèches, écoles, institutions d'enfants endicapés) [11,12].

En France la séroprévalence est environ 10% chez les sujets jeunes n'ayant jamais été dans un pays endémique.

Tableau I : Les marqueurs immunologiques de l'hépatite A

SYMBOLES	Description des ANTIGENES (Ag) et des ANTICORPS correspondants
AgHA	Antigène associé au virus de l'hépatite A. Cet antigène n'a actuellement pas pu être mis en évidence par l'immunologie clinique. Pendant une semaine avant l'ictère, on observe au microscope électronique une virémie, accompagnée d'une élimination du virus dans les selles.
AcHA IgM (anti-HA IgM)	Anticorps contre l'antigène associé au virus de l'hépatite A. Il apparaît avec les premiers signes cliniques et disparaît du sang en 1-3 mois, signe de l'hépatite A au stade aigu.
AcHA IgG (Anti-HA IgG)	Anticorps contre l'antigène associé au virus de l'hépatite A. Il peut être décelé quelques jours après l'apparition de l'anticorps AcHA IgM pour atteindre le taux maximum 2-3 mois plus tard et persiste toute la vie.

1-2 Hépatite virale B

1-2-1 Structure du virus, génome, propriétés virales : c'est un virus enveloppé (42nm de diamètre) à ADN appartenant à la famille des Hepdnaviridae, classé dans le genre Hepadnavirus. L'ADN viral est formé de double brin circulaire : un brin long et un brin court de longueur variable.

Le site d'assemblage de la capsid est le noyau cellulaire et le site d'enveloppement de la nucléocapsid est le cytoplasme cellulaire. Le virus de l'hépatite B, est résistant à l'éther.

1-2-1-1 Le cycle de réplication du virus de l'hépatite B:

Sa connaissance aide à la compréhension du mécanisme d'action des analogues des nucléosides. Cette réplication comprend plusieurs phases :

-La première phase est celle de production de la forme superenroulée de l'ADN viral. Cette forme superenroulée (matrice nécessaire à la transmission des ARN messagers viraux dont l'ARN pré-génomique) siège dans le noyau de l'hépatocyte.

-La deuxième est celle de la synthèse et de l'encapsidation de l'ARN pré-génomique. L'ADN pré-génomique est synthétisé à partir du brin négatif (-) de l'ADN superenroulé.

-La troisième étape est celle de la synthèse du brin (-) de l'ADN viral par transcription inverse.

-La quatrième étape est celle de la synthèse du brin positif (+) de l'ADN viral. Cette synthèse est le plus souvent incomplète, ce qui explique que les capsides virales soient enveloppées et sécrétées sous la forme de virion contenant un ADN circulaire partiellement bicaténaire.

1-2-1-2 La composition du génome : il existe 4 gènes qui composent le génome (S, C, P, et X).

-Le gène S code pour la protéine majeure (ou protéine S) d'enveloppe

*Le gène S avec les séquences préS1 et préS2 codent pour la grande protéine (dite L) de l'enveloppe

*Le gène S et la séquence préS2 codent pour la protéine moyenne (dite M) de l'enveloppe.

Ces 3 protéines (majeure, moyenne et grande) porte l'antigénicité HBs.

-Le gène C code pour une protéine qui porte les déterminants antigéniques HBc et HBe. L'antigène HBc n'est pas détecté à l'état libre dans le sérum (situé à l'intérieur du virus), mais peut être dans le noyau des hépatocytes.

L'antigène HBe est le produit de la région pré-C et du gène C. Il est également situé à l'intérieur du virus. Il n'est détecté dans le sérum que lorsque l'antigène HBS est positif.

-Le gène P code pour l'ADN polymérase et la ribonucléase H

-Le gène X code pour des protéines aux fonctions peu comprises.

1-2-1-3 Le cycle humain du VHB : il est schématisé en 4 étapes.

- La première étape est celle de la tolérance immunitaire. Le VHB se réplique activement. Il n'y a pas ou peu de signes cliniques et biologiques (pas de cytolysse). La durée de cette étape est deux à quatre semaines en cas de contamination à l'âge adulte, mais peut être de plusieurs années en cas de contamination périnatale.

- La deuxième étape est celle de la réponse immunitaire. Elle conduit à la lyse des hépatocytes infectés. La sécrétion de l'AgHBe persiste mais le taux sérique d'ADN VHB décroît parallèlement à la destruction hépatocytaire. Cette phase dure trois à quatre semaines au cours de l'infection virale aiguë et correspond sur le plan biologique au pic des transaminases. En cas d'hépatite virale chronique, l'élimination virale est incomplète et cette phase peut durer des années.

- La troisième étape est celle de l'immunisation ; avec normalisation des transaminases et disparition de la répllication virale. De manière séquentielle l'Ag HBe disparaît et l'Ac anti-HBe apparaît. Puis l'ADN viral B disparaît (PCR HBV DNA négatif). L'activité sérique des transaminases est alors normale. L'Ag HBs persiste (sans apparition de l'Ac anti-HBs), notamment chez les sujets contaminés durant l'enfance.

- La quatrième étape est celle du développement d'une immunité complète. L'Ag HBs disparaît et l'Ac anti-HBs apparaît.

1-2-1-4 Les mutants pré-C de l'HBV

Il existe des mutants dits pré-C de l'HBV. Dans ce cas, il existe une mutation de la séquence pré-C, rendant de la synthèse de l'antigène HBe impossible. Cependant même en l'absence d'antigène HBe ; il existe des Ac anti-HBe chez les patients étant infectés avec le mutant pré-C (ceci même chez les sujets infectés d'emblée par la souche mutant). Ce paradoxe s'explique probablement par une réactivité croisée contre l'Ag HBe et l'Ag HBc du fait de la présence d'épitopes

communs à ces deux antigènes. L'autre hypothèse serait celle de la présence concomitante d'un faible contingent de virus B exprimant l'Ag HBe (de la manière non détectable par les techniques usuelles), de manière suffisante pour permettre la production d'Ac anti-HBe [18].

1-2-2 Mécanisme de toxicité

Le virus n'est pas directement cytopathogène. Les lésions hépatiques sont dues à la réaction immunitaire médiée par les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ de type Th1, et les cellules NK.

1-2-3 Le tropisme du virus :

L'homme est le réservoir de virus. Il est essentiellement présent dans le sang (10⁹/ml de sang), mais il peut être détecté dans les sécrétions vaginales, le sperme, la salive, les liquides naso-pharyngé. Le virus est parfois présent dans les urines, le LCR, le liquide pleural [13, 14, 15].

1-2-4 Le mode de transmission.

1-2-4-1 La contamination parentérale

La transmission du virus de l'hépatite B est essentiellement parentérale à cause de la virémie importante et prolongée.

Elle se fait à travers le sang et ses dérivés lors des transfusions sanguines. L'hépatite post-transfusionnelle était proportionnelle au nombre d'unité de sang transfusé.

Actuellement le dépistage du portage du VHB dans les centres de transfusion et l'utilisation de matériel à usage unique ont permis de diminuer ce risque.

D'autres modes de transmission parentérale comme la toxicomanie intraveineuse la transmission accidentelle du personnel de santé par du matériel souillé, l'excision, les scarifications, les tatouages ont fait leur apparition [16].

1-2-4-2 La transmission par voie sexuelle

Cette contamination se fait par le sperme et les sécrétions vaginales. Il existe des comportements sexuels à risque élevé comme les rapports sexuels non protégés, la multiplicité des partenaires sexuels.

Sacko M rapporte que chez les prostitués et les homosexuels, le risque d'Ag HBs augmente avec le nombre de partenaires [17,18].

1-2-4-2 La transmission mère-enfant

Elle peut être secondaire à une hépatite aigue chez la mère dans le dernier trimestre de la grossesse ou dans la période néonatale soit à une hépatite chronique.

Trepo et al ont établi que cette transmission est surtout périnatale par contact avec le sang et les sécrétions lors du passage par la filière vaginale au cours de l'accouchement. Le risque de contamination du nouveau-né est de 90% lorsque la mère a l'AgHBe positif et 25% lorsqu'elle a un AgHBe négatif.

L'infection du nouveau né expose à un risque élevé de chronicité [13].

1-2-5 Données épidémiologiques du VHB

Le virus de l'hépatite B est ubiquitaire [13]. Selon l'OMS deux milliards de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite B à travers le monde y compris 400 millions de porteur chroniques dont 60 millions en Afrique [4]. Un million d'individus meurent chaque année d'hépatite B [5, 6].

La prévalence varie selon les régions ; on peut observer trois zones d'endémicité :

-Dans les zones de basse endémicité comme l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord, l'Australie ; la prévalence de l'infection chronique est de 0,5 à 5% des sujets porteurs de l'Ag HBs [13,15]. En France le nombre de porteurs chronique est estimée à 100mille personnes soit une prévalence de 5% [3].

-Dans les zones d'endémicité moyenne, la prévalence des porteurs chroniques Ag HBs est estimée de 2 à 7%. Cette zone est représentée par le bassin du méditerranéen, le moyen orient, l'Amérique du sud l'Europe de l'Est et l'Ex-URSS.

-Dans les zones de forte endémicité comme la Chine l'Asie du sud-Est, l'Afrique subsaharienne, la prévalence de l'infection au virus B est 8 à 15%.

Dans ces zones la contamination a lieu essentiellement à la naissance ou au cours de l'enfance ; c'est ce qui explique cette hausse de prévalence [15]. Au Mali chez

les donneurs de sang au CNTS de Bamako, la prévalence est estimée à 14% [7], le sexe ratio est de 6,81 en faveur des hommes et le mode de transmission reste essentiellement sexuel et parentéral [8].

En 2002 Tembely, en 2003 Guindo, et en 2004 Tangara avaient des fréquences respectives de 15,25%, de 14,9%, de 15,75%, chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako [20,46].

Tableau II : Niveau de prévalence du portage chronique selon les zones géographiques au mode [19, 20, 21,46].

Classification	Portage chronique du VHB	Zone géographique
Forte prévalence	5 à 10%	Afrique, Asie du sud-Est
Prévalence intermédiaire	2 à 5%	Italie, Afrique du Nord, Espagne, Grèce, Japon
Faible prévalence	0,30%	Europe du Nord, USA

1-2-6 Les marqueurs biologiques de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B est constitué de plusieurs systèmes antigéniques aux quels correspondent plusieurs anticorps.

1-2-6-1 Antigène HBs-Anticorps anti-HBs

-L'antigène HBs (Ag HBs) : c'est l'antigène de surface du virus B. Il apparaît déjà pendant la phase ictérique, pour atteindre le taux maximum au moment du pic des transaminases. Signe le plus précoce, avec AgHBe de l'hépatite B ; c'est le marqueur d'une infection non guérie ; son portage peut être aigu (AgHBs < 6 mois) ou chronique (AgHBs > 6mois).

La persistance de l'AgHBs plus de 6 mois définit le passage à la chronicité.

-L'anticorps anti-HBs (Ac anti-HBs) : c'est l'anticorps contre l'antigène HBs. Il peut être décelé 2 à 16 semaines après la disparition de l'antigène AgHBs. Il persiste à vie et signe l'immunité contre le virus de l'hépatite B. Le « trou

immunologique » est l'intervalle de temps qui peut séparer la disparition de l'AgHBs et l'apparition de l'Ac HBs. La mise en évidence de Ac HBc permet de confirmer le diagnostic de l'hépatite B. AcHBs est le marqueur d'une infection guérie ou d'une vaccination ; sa présence confère une immunité protectrice.

1-2-6-2 Antigène HBc-Anticorps anti-HBc

-L'antigène HBc (Ag HBc) est l'antigène de la nucléocapside faisant partir du centre ou «core » du virus de l'hépatite B. Il est non détectable dans le sérum, mais présent dans les hépatocytes et alors détectable par immunohistochimie (faible intérêt pratique).

-L'anticorps anti-HBc (Ac anti-HBc) est l'anticorps contre AgHBc. Il est décelé 2 à 4 semaines après l'apparition de l'AgHBs pour atteindre son pic quelques semaines plus tard. En cas de trou immunologique (ci-dessus) sa présence peut être le seul indicateur d'une hépatite B récente. C'est le marqueur quasi-constant d'un contact avec le virus complet récent (IgM anti-HBs présent) ou ancien (IgM anti-HBs absents). Rarement, en cas de contact très ancien, les Ac anti-HBc peuvent disparaître.

Les IgM anti-HBc à un taux élevé signent dans la très grande majorité des cas une infection aigue.

L'anticorps anti-HBc reste positif dans la période du trou sérologique d'une hépatite aigue en cours de guérison. Ce trou correspond à la période entre la disparition de l'antigène HBs et l'apparition de l'anticorps anti-HBs.

1-2-6-3 Antigène HBe-Anticorps anti-HBe et ADN viral

- L'AgHBe est le marqueur de réplication virale. Il apparaît en même temps que l'AgHBs, mais disparaît normalement du sérum 2 à 4 semaines avant lui. Il est présent en cas d'hépatite aigue et d'hépatite chronique, témoignant d'une hépatite chronique en phase de réplication virale et une contagiosité élevée. Les mères enceintes porteuses AgHBs et AgHBe transmettent l'hépatite B à la majorité de leurs enfants en l'absence de sérothérapie par les immunoglobulines humaines spécifiques.

- L'Ac HBe est l'anticorps contre l'antigène « e » du virus de l'hépatite B. Il est décelé à la fin de la période aigue, mais peut se faire attendre plusieurs semaines ou mois. Il annonce le début de la convalescence.

En cas d'hépatite chronique sa présence évoque deux situations : soit une réplication du virus B mutant ; soit une absence de réplication.

- L'ADN-HVB sérique est un indice de réplication virale qui est seulement utile, comme le système HBe en cas d'hépatite chronique :

- *Sa présence est bien corrélée à celle de l'antigène HBe

- *Une exception importante à cette règle est la mutation virale dite pré-C, pour laquelle il n'y pas de production d'antigène HBe malgré la réplication virale et la positivité de l'ADN-HVB sérique.

- L'ADN du virus de l'hépatite B peut être détecté par 2 techniques :

- *L'hybridation spécifique

- *La PCR, beaucoup plus sensible

Le test à utiliser pour l'évaluation initiale du DNA du virus de l'hépatite B n'est pas connu. Une valeur arbitraire de DNA viral supérieure à 10^5 copies /ml a été fixée comme critère de réplication virale. En dessous, la technique de PCR est trop sensible et la présence du DNA HBV ne correspond pas forcément à une réplication virale ayant des conséquences hépatiques.

L'interprétation de la sérologie du virus HBV est complexe et résumée dans le tableau suivant [12, 18].

Tableau III : L'interprétation de la sérologie du virus HBV [18] :

MARQUEURS	INTERPRETATION
AgHBs+, Ac anti-HBc+, Ac anti-HBs-	Hépatite virale aigue (si IgM anti-HBc+et Ag HBs+ depuis moins de 6mois) Hépatite chronique si Ag HBs+ depuis plus de 6mois
Ag HBs-,Ac anti-HBc+, Ac anti-HBs+ AcHBe+	Contact antérieur avec le VHB et immunisation naturelle
Ag HBs- ,Ac anti HBc-,Ac anti-HBs+	Vaccination avec obtention d'une immunisation
AgHBe+, Ac anti-HBe-,ADN+	Replication virale B
AgHBe-, Ac anti-HBe+, DNA-	Absence de réplication virale B
AgHBe-, Ac anti-HBe+, DNA+	Infection par un virus mutant pré-C
AgHBs-, Ac anti-HBc+, Ac anti-HBs-	Hépatite virale aigue en cours de guérison avant l'apparition des anti-HBs

1-3 Le virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C s'apparente aux postivirus animaux et est proche de la famille de flaviviridae humain. Le virus dont la taille est de 50 à 60 nm de diamètre, est constitué d'une enveloppe lipidique et d'un ADN monocaténaire de dix mille nucléotides avec un cadre de lecture unique.

Le génome code des protéines structurales et des protéines non structurales de régulation utilisée dans les tests de détection des anticorps anti-VHC. Il existe une grande variabilité du génome dans certaine région sauf dans la région 5'. Les techniques de biologie moléculaire ont permis d'identifier à ce jour, 6 génotypes comprenant au moins 16 sous-types eux-mêmes constitués d'isolats.

Une classification consensuelle a été proposée avec une répartition géographique différentielle de ces génotypes. Le mécanisme d'action du virus est mal connu mais semble faire intervenir une réponse de l'immunité cellulaire [12].

Les infections par le virus de l'hépatite C sévissent dans le monde entier. La proportion de sujet infecté pourra atteindre 3% de la population mondiale et il pourrait y avoir plus de 170 millions de porteurs chroniques exposés au risque de cirrhose et de cancer du foie. Dans les pays industrialisés, le VHC est responsable de 20% des hépatites aiguës, de 80% des cas d'hépatite chronique. En France environ 600 mille sont séropositifs pour le VHC, parmi lesquelles 400 à 500 mille sont viremiques (détection de l'ARN virale positif).

Chez les hémodialysés la prévalence est de 10 à 40% ; elle serait de 60% chez les usagers de drogues intraveineuses et d'environ 25% chez les sujets infectés par le VIH.

Des foyers hyperendémiques d'infection par le VHC sont signalés au Japon, en Arabie Saoudite.

La transmission n'entraîne aucune manifestation clinique dans 95% et 5% de cas développent une hépatite aiguë. Cette transmission se fait essentiellement par le sang (toxicomanies IV, hémodialyses, tatouages, matériels souillés,)

Rarement, la transmission se fait par contact sexuel et la transmission verticale est environ de 5 à 10%.

Le marqueur immunologique de l'hépatite C : est l'AcVHC détectable d'un à six mois après une infection et pouvant persister pendant des années [11, 12].

1-4 Hépatite D : Elle est due au virus de l'hépatite D ou agent delta. Il s'agit d'un petit virus à ARN partiel ou « défectif », entouré d'une enveloppe externe constituée par l'Ag HBs. Ce qui explique, qu'il ne peut se répliquer qu'en présence du virus B. Sa contamination se fait selon deux modalités:

- Par une infection simultanée (co-infection) par le virus le VHB et le virus Delta. Dans ce cas, l'hépatite aiguë est plus grave et le risque d'infection chronique est faible (5%).

- Par une surinfection d'une hépatite B préexistante par un agent delta. Dans ce cas le risque de passage à la chronicité est élevé (90%). Cette surinfection peut se manifester soit par un épisode d'hépatite aigue chez les patients ayant une infection chronique B asymptomatique ; soit par un épisode de décompensation d'une hépatopathie chronique B symptomatique.

L'infection au virus D est endémique chez les porteurs de virus de l'hépatite B dans le bassin méditerranéen et dans certaines zones d'Afrique et d'Amérique du sud.

Les sujets à risque sont les toxicomanes, les homosexuels, les hémophilies, les immunodéprimés. La présence dans le sérum d'Ac anti-D signifie une co-infection ou une surinfection [18, 23, 12].

1-4 L'hépatite E : le virus de l'hépatite E fait parti de la famille des calciviridae ou togaviridae. Il s'agit d'un virus sphérique ne présentant pas d'enveloppe, dont la taille est comprise entre 32 et 34nm. Le génome contient un ARN simple brin à polarité positif avec 7194 nucléotides.

Le virus n'agit pas par mécanisme cytopathogène, les lésions hépatiques sont probablement liées à la réponse immunitaire de l'hôte.

La transmission se fait par voie féco-orale, par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés comme l'hépatite A.

L'hépatite E est très rare en France ; les zones les plus touchés sont : l'Asie, l'Afrique et le Mexique.

La maladie est habituellement bénigne mais il y a une possibilité des formes graves comme l'hépatite fulminante. La fréquence globale de ces formes graves est estimée à 2,8% au cours d'épidémie avec un taux atteignant 15 à 25% chez les femmes enceintes, surtout au 3^{em} trimestre de la grossesse (la mortalité est d'environ 10 à 20%). Il n'y a jamais de forme chronique dans l'hépatite E.

La sérologie se fait par la mise en évidence des anticorps anti-VHE (technique ELISA). Les IgM apparaissent dès le début de l'infection et disparaissent à la fin de l'ictère. Les IgM peuvent persister jusqu'à un an après l'infection. La réaction

de polymérisation en chaîne permet de mettre en évidence l'ARN spécifique dans le sérum et les selles pendant 15 à 30 jours après le début des symptômes [11].

1-5 hépatites G :

Le virus de l'hépatite G est un flavivirus transmis par voie sanguine, par voie sexuelle et probablement par d'autre voie. Le virus a été identifié en 1960 à partir du sérum d'un chirurgien et a été nommé d'après ses initiales.

Il s'agit d'un virus ubiquitaire puisque dans la population générale, la prévalence du portage chronique varie de 1 à 7% suivant les études. Ce pourcentage atteindrait 20% chez les toxicomanies par IV. Il peut être identifié par le test PCR (polymérase Chain réaction), mais il n'y a pas de réaction sérologique permettant la mise en évidence d'anticorps spécifiques.

La co-infection avec le VIH et/ou le VHC est fréquente en raison des facteurs de risque communs (transfusion sanguine, usage de drogues par IV). Les conséquences de l'infection chronique sont mal connues.

1-6 Les autres virus : ces virus peuvent être l'origine de cytolysse aigue notamment le cytomégalovirus(CMV), le virus d'Epstein-Barr(EBV) le virus herpétique, le virus de la fièvre jaune, les virus des fièvres hémorragiques (Lassa, Marburg, Ebola).

2-MANIFESTATION CLINIQUES

2-1-Les hépatites virales aiguës

2-1-1 Les hépatites virales aiguës asymptomatiques (80 à 90% des cas) : ce sont les hépatites aiguës A, B, C, D et E.

Dans ces cas, le diagnostic est fait soit fortuitement devant une cytolysse ; soit lors de la recherche d'une cytolysse chez un patient ayant des facteurs de risque de contamination (piqûre accidentelle, partenaire ayant une hépatite aigue virale).

2-1-2 Forme typique de l'hépatite cytolytique aigue bénigne de l'adulte (10% des cas)

Le tableau clinique est commun aux différents virus, et la durée d'incubation est variable en fonction du virus.

2-1-2-1 La phase pré-ictérique

Une phase pré-ictérique, très évocatrice du diagnostic d'hépatite aigue virale, est notée dans 75% des cas sa durée est de 3 à 10 jours, les manifestations notées lors de cette phase disparaissent lorsque l'ictère s'installe.

Elle est caractérisée par un syndrome pseudo-grippal avec asthénie souvent intense ; la fièvre en règle modérée a 38°-38°5 avec parfois frissons ; Myalgies, arthralgie, céphalées.

Les signes digestifs inconstants sont la douleur abdominale, nausées et vomissements. Rarement une urticaire, évocatrice du diagnostic, surtout lorsqu'elle est associée à des céphalées et des arthralgies (classique triade de carolin).

L'examen clinique est normal, et on rencontre souvent une hépatomégalie modérée.

A ce stade le diagnostic est difficile. Il est orienté par la forte élévation des transaminases souvent à des taux supérieurs à 20 fois la normale, ou porte grâce à la positivité des sérologies virales.

2-1-2-2 La phase ictérique

- L'ictère : l'installation progressive et d'intensité modérée est en rapport avec une hyperbilirubinémie mixte

- En dehors de l'asthénie, les signes cliniques de la phase pré-ictérique ont disparus

- L'examen clinique est pauvre mais on peut observer une hépatomégalie modérée, élastique discrètement de sensibilité inconstante.

Faits importants, il n y a pas :

* D'encéphalopathie hépatique qui devrait faire suspecter une hépatite fulminante

* Des signes d'insuffisances hépatocellulaires ou d'hypertension portale.

- Les examens complémentaires confirment le diagnostique :

*Le bilan hépatite est basé sur :

Le diagnostic de la cytolysse qui est l'élévation constante des ASAT et ALAT, surtout prédominant sur l'ALAT qui est souvent supérieur à 20 fois la normale, oriente fortement le diagnostic. L'importance de la cytolysse est sans valeur pronostique qui est précoce et décroît rapidement.

*La cholestase modérée, est marquée par une élévation inconstante des phosphatases alcalines (en règle générale inférieure à 2 fois la normale), et des gammas GT.

*Les stigmates biologiques d'insuffisance hépatocellulaire sont absents ou minime : il s'agit du taux de prothrombine et le facteur V qui sont normaux ou modérément diminués.

*Les marqueurs sériques sont recherchés en fonction du contexte épidémiologique et leur présence permet de préciser le virus en cause.

Pour l'hépatite A : IgM anti-VHA

Pour l'hépatite B : AgHBs et IgM anti-HBc

Pour l'hépatite D : IgM anti-VHD

Pour l'hépatite C : les anticorps n'apparaissent qu'après un à deux mois d'évolution et ne sont donc pas utiles au diagnostic d'hépatite aiguë

Le diagnostic précoce repose sur la détection du génome viral circulant par technique de PCR

*L'échographie abdominale : elle est systématique et est en général normale, en particulier sans dilatation des voies intra et/ou extrahépatiques sans thrombose des veines sus-hépatique.

*Les autres examens : La NFS (numération formule sanguine) : qui montre une leucocytose normale, ou parfois neutropénie.

L'électrophorèse des protéides : qui peut montrer une hypergammaglobulinémie polyclonale modérée (sans grand intérêt).

*La ponction biopsie hépatique est inutile.

2-1-2-3 Evolution

Le plus souvent l'évolution des hépatites virales est spontanément favorable avec disparition de l'ictère de 2 à 6 semaines ; normalisation des paramètres biologiques. La persistance d'une asthénie qui peut se prolonger plusieurs mois.

Plus rarement l'évolution n'est pas favorable :

- *soit précocement, avec la survenue d'une hépatite fulminante (1 cas sur mille pour l'hépatite B, et 1 cas sur 10mille pour l'hépatite A) ou subfulminante

- *soit tardivement, pour les virus B, D ou C, avec persistance du virus au-delà de 6 mois ; définissant le passage à la chronicité. Chronicité qui expose au risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire

2-1-3 Autres formes cliniques

2-1-3-1 Les autres formes symptomatiques :

2-1-3-1-1 Formes cholestatiques : ces formes rares représentent environ 5% des hépatites virales aiguës. La cholestase peut survenir d'emblée ou surtout après la 3^e ou 4^e semaine d'une hépatite aiguë.

-Elles se traduisent par l'apparition lors de l'évolution d'une hépatite commune ; d'une aggravation de l'ictère qui devient intense et cholestatique et se manifeste :

- * cliniquement par les urines foncées, les selles décolorés et un prurit généralisé.

- * biologiquement par une élévation de la bilirubine totale au dépend de sa forme conjugué (rapport bilirubine conjuguée/totale supérieur à 75%), l'élévation des phosphatases alcaline et le gamma GT.

-Le plus souvent, le diagnostic est facilement évoqué devant :

- * La notion de la phase pré-ictérique

- * L'élévation importante des transaminases au début, mais qui est suivie d'une décroissance rapide.

- * L'échographie-doppler abdominale indispensable qui montre, une présence de la dilatation des voies biliaires intra et/ou extrahépatique avec une échostructure normale du parenchyme hépatique.

- * La sérologie virale confirme le diagnostic.

- Parfois le diagnostic est plus difficile, en particulier lorsqu'un dosage des transaminases n'a pas été réalisé à la phase initiale de l'ictère ; valeur pour diagnostic :

*De l'écho-endoscopie, lorsqu'une cholestase extrahépatique est suspectée

*Des sérologies virales

*Parfois de la PBH.

-L'évolution des hépatites cholestatiques est en règle prolongée (2 à 4 mois), mais presque toujours favorable.

2-1-3-1-2 Formes pseudo-chirurgicales

Ces formes peuvent simuler une angiocholite ; qui se manifeste par une douleur violente de l'épigastre ou de l'hypochondre droit. La fièvre précédant l'apparition d'un ictère. L'élévation des transaminases qui peut évoquer une migration lithiasique mais à l'absence de calcul enclavé dans le cholédoque les transaminases baissent très rapidement; tandis que dans les hépatites virales aiguës les transaminases baissent lentement.

2-1-3-1-3 Formes avec manifestations extra-digestives :

Ces formes sont rares et trompeuses, elles comportent :

- Les manifestations articulaires à titre de simple arthralgie des petites articulations ; parfois de polyarthralgie. Ces manifestations surviennent lors de la phase pré-ictérique.

-Les autres atteintes exceptionnelles sont : anémie hémolytique, purpura thrombopénie auto-immun, polyradiculonévrite de Guillain-Barré, péricardite, pleurésie, maladie sérique et le risque d'aplasie médullaire [18]

2-1-3-2 Formes graves :

-Les hépatites fulminantes ou subfulminantes : elles sont caractérisées par l'installation d'une insuffisance hépatocellulaire avec un taux de prothrombine inférieur à 50%. On parle d'hépatite fulminante si les signes d'encéphalopathie hépatique s'installent dans les 15 jours suivant l'ictère et subfulminante au delà de 15 jours.

Le tableau classique est celui d'une hépatite aiguë sévère avec ictère. Un syndrome hémorragique avec épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives qui est possible. L'encéphalopathie hépatique s'installe progressivement avec tout d'abord un astérisis (stade I), un syndrome confusionnel (stade II) et enfin un coma (stade III) avec œdème cérébral et hypertension intracrânienne.

Sur le plan biologique s'y associe une chute du taux de prothrombine et du facteur V en général au dessous de 25% des cas.

L'évolution favorable est marquée par une augmentation progressive du facteur V et du taux de prothrombine liée à la régénération hépatique.

En l'absence de la régénération hépatique, l'évolution est mortelle par œdème cérébral, l'hypertension intracrânienne non contrôlée avec troubles hémodynamique et respiratoire, insuffisance rénale, l'hémorragie.

La mortalité des hépatites fulminante est fonction de l'âge (90% de mortalité au delà de 60 ans, et 50% de mortalité si le malade à moins de 20 ans). Globalement en cas de coma, la mortalité atteint 50 à 90%.

Tous les virus pouvant entraîné une hépatite aiguë peuvent donner une hépatite fulminante à l'exception du virus C en absence de facteur de risque associé. Le virus de l'hépatite B est responsable de 70% de cas d'hépatite fulminante en France ; celui de l'hépatite A est de 7% des cas. L'hépatite E peut entraîner une hépatite sévère en particulier chez la femme enceinte [23].

2-1-3-3 Les formes selon le terrain :

2-1-3-3-1 Les formes de la femme enceinte : Il n'existe pas de risque d'embryopathie ; mais par contre, il existe un risque de transmission materno-fœtale :

Pour le virus C : ce risque est surtout fonction de la charge virale (apprécié par PCR quantitative). Ceci explique que le risque de transmission materno-fœtale soit plus élevé si la mère est co-infectée par le virus VIH. En effet l'immunodépression s'accompagne d'une virémie VHC élevée.

La contamination post-natale est exceptionnelle, et l'allaitement ne semble pas être un facteur de contamination.

Pour le virus de l'hépatite B : la contamination de l'enfant à lieu surtout lorsque l'hépatite B aigüe est survenue chez la mère au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse ou lorsque la mère a une hépatite B chronique.

Le risque de contamination materno-fœtale est corrélé positivement avec la charge virale au moment de l'accouchement.

En pratique, les nouveaux nés de mères porteuses de l'AgHBs doivent bénéficier systématiquement d'une sérovaccination à la naissance.

2-1-3-3-2 Forme immunodéprimés :

Le risque de passage à la chronicité en cas d'hépatite aigüe B pour un patient co-infecté par le VIH est beaucoup plus élevé (de l'ordre de 20%). Cette probabilité d'évolution vers la chronicité est inversement corrélée au taux de CD4.

2-1-3-4 les formes évolutives

2-1-3-4-1 Hépatite virale prolongée :

Il se définit par la persistance d'anomalie biologique au delà de 6 semaines, la guérison survient en 3 à 4 mois. La persistance d'anomalies au delà de 4 mois doit craindre l'évolution vers la forme chronique

2-1-3-4-2 Hépatite virale à rechute

C'est la réapparition d'anomalie après une guérison complète ; qui peut correspondre à deux situations :

-Une nouvelle infection due à un deuxième virus, comme par exemple la surinfection virale D d'une hépatite B chez la toxicomanie

-Une rechute provoquée par le même virus (hépatite diphasique, tri phasique... à rechute) [18].

2-1-4 Le diagnostic d'une hépatite aigüe :

2-1-4-1 Le diagnostic positif :

Il est posé devant les situations suivantes :

-Asthénie, fièvre, troubles digestifs, polyarthralgie, Subictère, ictère, hépatomégalie en l'absence de prise médicamenteuse, et de maladie des voies biliaires.

-L'élévation fluctuante des transaminases, marqueurs immunologiques de l'hépatite A ou B dans le sang.

-Notion d'un contage ou de voyage en pays d'endémie (hépatite A) ; notion de toxicomanie par IV ou de sexualité à risque (hépatite B) ; notion de transfusion (hépatite C).

2-1-4-2 Le diagnostique différentiel

-La phase pré-ictérique et forme anictérique : grippe, poussé de rhumatisme articulaire aigu, gastro-entérite, la mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr).

-Phase ictérique se pose avec :

*Autres hépatites virales observées surtout chez des sujets immunodéprimés. Elles sont dues au cytomégalovirus, plus rarement au virus de l'herpès simple, au virus d'Epstein-Barr (mononucléose infectieuse), aux virus coxsackies. Le diagnostic est sérologique.

*Ictère par atteinte hépatocellulaire, en particulier celui de l'hépatite alcoolique et de l'hépatite médicamenteuse. La forme cholestatique pose le diagnostic différentiel de l'ictère par obstruction [12].

2-2- Les hépatites chroniques virales

En France, les infections par les virus B et C représentent 90% des cas d'hépatite chronique.

Les autres causes d'hépatite chronique étant auto-immunes, et beaucoup plus rarement médicamenteuses.

L'hépatite chronique fait suite à une hépatite aiguë (passée inaperçue dans 90%de cas).

L'hépatite chronique est définie par l'existence de lésions histologiques associant à divers degrés nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire et fibrose. L'évolution peut se faire vers la cirrhose puis le carcinome hépatocellulaire.

2-2-1 Le diagnostique positif :

2-2-1-1 Données cliniques

L'hépatite chronique peut être totalement asymptomatique. Dans ce cas elle est découverte lors d'un don de sang, ou d'une analyse de sang systématique.

Le signe clinique le plus révélateur est l'asthénie. L'intensité de l'asthénie est variable d'un malade à l'autre et chez un même malade variable avec le temps.

L'hépatite chronique peut être découverte au stade de cirrhose compensée ou décompensée (ascite, rupture de varices, encéphalopathie, carcinome hépatocellulaire).

L'examen clinique est le plus souvent normal.

2-2-1-2 Données biologiques

L'élévation des transaminases est quasi constante. Elle est habituellement modérée, avec un rapport ALAT /ASAT >1, et ces valeurs sont fluctuantes. Les transaminases pouvaient alors être dans les limites de la normale. Ceci est surtout vrai en cas d'hépatite chronique virale C. IL faut alors répéter leur dosage.

La bilirubine, les phosphates alcalins et la gamma-GT sont habituellement normaux. Il peut exister une hypergammaglobulinémie polyclonale, habituellement modérée.

2-2-1-3 Données histologiques

Les lésions histologiques lors des hépatites chroniques virales associent nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire et fibrose.

-La nécrose hépatocytaire est focale à prédominance périportale. La nécrose, lorsqu'elle intéresse les hépatocytes de la lame bordante (c'est-à-dire les hépatocytes situés au contact de l'espace porte) s'appelle nécrose parcellaire (ou pièce meal necrosis) ; et si elle intéresse des traversées d'hépatocytes réunissant

un espace porte et une veine centrolobulaire s'appelle nécrose en pont (bridging necrosis)

-L'infiltrat inflammatoire est composé de lymphocytes et de macrophages. Il n'y a pas ou peu de polynucléaires neutrophiles (contrairement aux lésions d'hépatite alcoolique aiguë). En cas d'hépatite virale C, des follicules lymphoïdes peuvent être notés.

-La fibrose siège préférentiellement dans la région portale et périportale. La fibrose est maximale en cas de cirrhose

-Plusieurs indices évaluent de manière semi-quantitative les lésions histologiques dues aux virus des hépatites B, et C. Le plus utilisé sur le plan international est le score de Knodell. Quatre items sont alors pris en compte : 1. Nécrose périportale/nécrose en pont. 2. Nécrose intralobulaire. 3. Infiltrat inflammatoire portale, 4. fibrose.

En France l'index le plus utilisé est le score de METAVIR qui tient compte de l'activité inflammatoire (cotée de 0 à 3 : A0= pas d'activité, A1= activité discrète ; A2= activité modérée, A3= activité marquée) ; et de la fibrose (cotée de 0 à 4 : F0= pas de fibrose, F1= fibrose portale sans septum fibreux, F2= fibrose portale et périportale avec rares septa fibreux, F3= fibrose portale et périportale avec de nombreux septa fibreux, F4=cirrhose).

2-2-1-4 Synthèse

Le diagnostic d'hépatite chronique est donc suspecté sur la présence d'une augmentation des transaminases et des sérologies virales positives. Le diagnostic est fait par la PBH

2-2-2 Hépatite chronique B :

2-2-2-1 Physiopathologie des hépatites chroniques virales B

Le virus B n'étant pas directement cytopathogène, il faut distinguer 3 situations :

-Le système immunitaire ne reconnaît pas les hépatocytes infectés : dans ce cas, il n'y a pas de lésion hépatocytaire ; ni nécrose ni infiltrat inflammatoire hépatique (c'est la tolérance immunitaire).

-Le système immunitaire reconnaît les hépatocytes infectés mais est incapable d'empêcher la réplication du virus VHB : Les CTL, les CD4+ auxiliaire de type Th1 et les cellules NK reconnaissent les hépatocytes infectés (exprimant les antigènes viraux). Ils arrivent à les détruire, mais sont incapables d'empêcher la réplication du virus VHB.

La perpétuation de ce phénomène avec lyse hépatocytaire et persistance d'une réplication virale est à l'origine de l'hépatite chronique.

-Le système immunitaire contrôle la réplication virale mais ne réussit pas à éliminer complètement le virus VHB : La réponse immunitaire est bien développée. La réplication du virus VHB est faible ou nulle :

- * Sur le plan biologique : transaminase normales

- * Sur le plan sérologique : Ag HBs+, Ac anti-HBe+, Ag HBe-, DNA VHB-

- * Sur le plan histologique : pas ou peu de nécrose, pas ou peu de lésions inflammatoires

- * La contagiosité est très faible

- * C'est la phase non répllicative

- * Néanmoins, cette phase n'est pas statique ; 2 phénomènes peuvent survenir :

.Séroconversion dans le système HBs avec apparition d'Ac anti-HBs. La probabilité de cette séroconversion spontanée est faible (1% par an).

.Réactivation virale avec réapparition dans le sang du DNA HBV et de l'Ag HBe et d'une cytolyse. Cette réactivation peut être spontanée ou favorisée par une immunodépression (chimiothérapie, SIDA...) et cette réaction peut être plus ou moins grave. Lors de la réactivation virale, le malade redevient très contagieux.

2-2-2-2 Les différents profils de l'hépatite chronique virale B :

Les tests sérologiques, les transaminases et l'histologie font distinguer plusieurs situations

- Le portage chronique

Pour parler de porteur chronique il faut 2 critères :

- * Présence de l'Ag HBs depuis plus de 6 mois
 - * Absence d'IgM anti-HBc
 - Les porteurs chroniques se divisent en
 - * 1/3 de porteur inactif
 - * 1/3 avec une hépatite chronique active
 - * 1/3 avec une hépatite chronique persistante (ou peu active)
 - Le portage chronique sain (ou asymptomatique) de l'antigène HBs.
- Pour parler de porteur chronique inactif il faut 2 critères :
- * transaminases normales lors de plusieurs contrôles successifs
 - * absence d'ADN VHB sérique par la technique d'hybridation.

Cependant ; même lorsque ces 2 critères sont réunis, il peut exister sur la PBH des lésions avancées de fibrose ou encore de cirrhose. C'est pourquoi certaines équipes font ajouter un 3^{ème} critère pour définir le porteur inactif, c'est-à-dire la mortalité histologique d'hépatite.

- L'Hépatite chronique active :

En fonction des lésions histologiques ; le foie a des lésions de fibrose et d'activité plus ou moins importantes.

2-2-2-3 Evolution :

- La cirrhose

- Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la complication finale de l'hépatite chronique virale B. Elle survient en moyenne 20 à 30 ans après l'infection, ce qui explique la possibilité de survenue de CHC chez les patients ayant contracté le virus à la naissance (surtout en Afrique et en Asie du Sud-Est).

-La carcinogénèse hépatique liée au VHB est due principalement à 2 mécanismes (tumeur hépatique primitive et secondaire) :

- * Indirect : par constitution d'une cirrhose, qui est en soit un état prénéoplasique.

* Direct : en rapport avec l'oncogénicité du virus B qui peut s'intégrer dans le génome de l'hôte et activer des proto-oncogènes. Après constitution d'une cirrhose virale B, le taux d'apparition de CHC est de 15% à 10 ans.

2-2-2-4 Cas particuliers

2-2-2-4-1 Les manifestations extra-digestives dues au virus de l'hépatite B :

Elles sont surtout la périarthrite noueuse. Près de 30% des cas de périarthrite noueuse sont associées à des complexes immuns circulants contenant des complexes Ag HBs-Ac anti-HBs.

2-2-2-4-2 Co-infection HBV-VHC :

-Chez les sujets ayant une hépatite chronique virale B, la co-infection HBV-HCV est de l'ordre de 10%

-Il existe une influence inverse des deux virus. Dans 90% des cas l'ARN du HVC est présent dans le sérum et l'ADN VHB absent. Dans 10% des cas, l'ADN du VHB est présent dans le sérum et l'ARN du VHC absent

-La co-infection expose le patient à une évolution plus rapide vers la cirrhose, et à un risque accru de CHC.

2-2-2-4-3 Co-infection HBV-HIV

-Le pourcentage de cirrhose et le niveau de répllication virale sont beaucoup plus élevés chez ce groupe de malade.

-La progression de la fibrose est plus rapide chez ces malades

-Ainsi une vaccination contre le virus de l'hépatite B doit être systématiquement proposée aux patients HIV positifs.

2-2-2-4-4 Mutants pré-C (pré-core) du HBV

-Les mutants pré-C sont les mutants les plus fréquemment rencontrés en clinique. Ils correspondent soit à un codon stop dans la région pré-C qui code pour Ag HBe ; soit à des mutations dans le promoteur pré-C qui induit une diminution de l'expression de l'Ag HBe.

-Ces mutants sont sélectionnés soit lors de la séroconversion anti-HBe ; soit lors d'une infection initiale par une souche mutante.

-Les caractéristiques cliniques sont :

- * Une infection virale plus prolongée
- * Une évolution très fluctuante des transaminases et de la réplication virale
- * Une plus grande fréquence de la cirrhose.

2-2-2-4-5 Mutants du gène de la polymérase

Ces mutants du gène de la polymérase sont sélectionnés lors des traitements antiviraux utilisant des inhibiteurs de la transcriptase inverse (comme la lamivudine).

Sous traitement par lamivudine l'incidence de la mutation est de 20% à un an et de 50% à 3 ans. La sélection des souches résistantes peut s'accompagner d'une exacerbation de l'hépatopathie chronique B avec décompensation de la maladie hépatique.

2-2-2-4-6 Réinfection virale B après transplantation

-La réinfection virale B du greffon est associée à une diminution de survie du greffon et du malade.

-La réinfection du greffon est systématique si le malade avait une réplication virale B en pré-transplantation.

-Cette réinfection est due à la présence lors de la greffe de virus B circulants et/ou à l'existence d'un réservoir extra-hépatique du VHB.

-La récurrence sur le greffon peut évoluer selon plusieurs modalités :

- * Hépatite chronique active évoluant rapidement vers la cirrhose (50% des cas).

- * Hépatite fulminante ou subfulminante (20% des cas)

- * Hépatite cholestatique et fibrosante caractérisée par une fibrose extensive, une nécrose hépatocytaire péricentrolobulaire et une cholestase (20% des cas).

- * Absence de retentissement histologique (5-10% des cas) ;

-L'interféron-alpha est peu utilisé en cas de réinfection sur greffe ; car pouvant favoriser le rejet.

3- TRAITEMENT

3-1 Traitement préventif

3-1-1 Pour l'hépatite A

- Limitation des risques de contamination de l'entourage :

- *Chez l'enfant, éviction scolaire

- *Lavage des mains après exonération et avant les repas

- *Désinfection des sanitaires

- *Élimination contrôlée des déchets contaminés

- *Éventuellement, vaccination de l'entourage si elle peut être réalisée moins de 15 jours après l'apparition de l'ictère chez le sujet contact

-La vaccination

- * Il s'agit d'un vaccin inactivé (Havrix), administré en dose unique intramusculaire, suivi d'un rappel après 6 à 12 mois puis tous les 10 ans

- *le taux de séroconversion est proche de 100%

-La vaccination est conseillée dans les populations suivantes :

- *Entourage de malades atteints d'hépatite A

- *Voyageurs dans les régions d'endémies

- *Personnels impliqués dans la préparation alimentaire

- *Égoutiers et personnels des stations d'épuration des eaux usées

- *Sujets et personnels des collectivités, crèches, garderies, internats, institutions de personnes âgées ou handicapés mentaux

- *Sujets atteints d'hépatite chronique virale C. Chez ces patients, l'hépatite aigue A pourra être plus grave.

3-1-2 Pour l'hépatite B et D

3-1-2-1 Dépistage systématique des donneurs de sang

-Éviction des donneurs porteurs de l'Ag HBs et/ou de l'Ac anti-HBc et/ou de transaminases élevées avant tout don de sang

-Utilisation de matériel jetable et désinfection du matériel souillé non jetable

3-1-2-2 Immunoprophylaxie passive par injection parentérale de gammaglobulines spécifiques

-Repose sur administration d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs le plus précocement possible, au mieux dans les 24 heures.

-Confère une immunité mais transitoire d'environ 3 mois

-Indiquée en cas :

*D'inoculation accidentelle de sang contaminé par le matériel souillé chez une personne non vaccinée.

*le nouveau né de mère porteuse de l'Ag HBs (injection pratiquée immédiatement après la naissance et associée au programme de vaccination)

* De partenaires sexuels d'un sujet d'Ag HBs positif en attendant l'efficacité de la vaccination

*De transplantation hépatique

-Associée à une vaccination dont la première dose sera administrée simultanément aux immunoglobulines mais à un autre site du tégument

3-1-2-3 La vaccination

- Entraîne l'apparition d'Ac anti-HBs protecteurs

- Les vaccins actuellement disponibles sont produits par génie génétique : ceux qui comportent l'Ag HBs seul (Engerix B), et ceux qui comportent l'Ag HBs et l'Ag pré-S2 (GenHevac B)

- Les groupes à vacciner ont été cités précédemment

- La vaccination permet d'obtenir une protection efficace dans 97% des cas

- Récemment ; il a été démontré que la vaccination systématique des nouveaux nés en Asie diminuait l'incidence de CHC [18].

3-1-3 Pour le virus C

3-1-3-1 Dépistage systématique des donneurs de sang

-Eviction des donneurs de sang porteurs d'Ac anti-VHC et/ou de transaminases élevées

-Utilisation du matériel jetable et désinfection du matériel souillé non jetable.

3-1-3-2 Prophylaxie de l'entourage

- En l'absence de vaccination efficace, la prophylaxie repose sur l'utilisation d'affaires de toilettes personnelles (en particulier rasoir et brosse à dents) et pour certains auteurs (même si la contamination sexuelle est très rare) l'utilisation de préservatifs [18].

3-2 Le traitement curatif de l'hépatite chronique B :

3-2-1 Concepts thérapeutiques, indication, buts du traitement

Il est généralement admis que le VHB n'a que peu d'effet cytotoxique [24]. La réponse immunitaire et en particulier cellulaire, est principalement à l'origine des lésions hépatocytaires. Les antigènes cibles sont les antigènes viraux (AgHBc, AgHBs) en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité. Du fait de la physiopathologie principalement immunomédiée de l'hépatite chronique B, deux types de traitement, éventuellement combinés, peuvent être proposés pour les infections chroniques par le virus B : les antiviraux et les immunomodulateurs.

Les traitements sont indiqués en cas d'infection virale B responsable d'une Hépatite chronique histologiquement prouvée (activité nécrotico-inflammatoire $A > 1$ et /ou fibrose $F > 1$) avec une multiplication virale détectable quelque soit l'activité des transaminases [25]. Il faut donc une multiplication virale significative (supérieur à 100000 copies/ml) et un impact significatif qui sera évalué par la biopsie hépatique ou les tests non invasifs de fibroses biochimiques ou morphologiques. La décision thérapeutique devra s'inscrire dans une évaluation dynamique du patient : si les phases d'immunotolérance ou de portage inactif ne justifient pas de traitement, celui-ci est réservé à la phase immunoélimination [26 ; 27-28].

Il y a aussi en dehors de la transplantation hépatique, une indication à un traitement préventif chez les porteurs de l'AgHBs ne multipliant pas le virus mais exposés à un risque de réactivation, par exemple les cas d'immunosuppression (transplantés rénaux, allogreffe de la moelle, chimiothérapie anticancéreuse ou sujets infectés par le VIH) [28].

Le but du traitement de l'hépatite chronique B, est l'éradication complète du virus, qui n'est que très tardivement obtenue du fait des mécanismes d'intégration génomique.

L'objectif principal doit être la suppression durable de la multiplication virale B, attesté par la négativation de l'ADN virale dans le sérum et par la disparition de la synthèse protéique (AgHBe, mais aussi AgHBs) virale. Ceux-ci doivent être accompagnés de la normalisation des transaminases et de l'amélioration de l'histologie [28]. Dans ce cas, on observe une amélioration de la survie du patient et une diminution de la fréquence des complications [30-31] notamment la cirrhose [31]. Le traitement donc sera le plus précoce possible pour éviter la cascade hépatite chronique compliquée (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, et cancer primitif du foie).

3-2-2 Traitements disponibles :

3-2-2-1-Les analogues nucléotidiques : ces analogues agissent principalement en inhibant la réplication virale par l'inhibition de l'incorporation des nucléosides lors de l'élongation de l'ADN virale B.

Deux analogues (la lamivudine, et l'adéfovir) sont actuellement les principaux traitements.

-La lamivudine (Zeffix, Epivir) : c'est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase réverse du VIH . Elle est aussi un puissant inhibiteur de la réplication du VHB par sa capacité d'inhibition des activités ADN et ARN dépendantes, l'ADN polymérase des Hepadnavirus.

Cet effet antiviral sur le VHB, initialement décrit in vitro et in vivo chez l'animal a été confirmé en clinique humaine, à la fois chez les patients immunodéprimé (VIH, ou transplanté), ou non immunodéprimés [31-34] et admis sur le marché en 1998. Sa posologie 100mg/j, la négation de l'ADN survient à près de 75% des cas après un délai de 1 à 2 mois.

Mais la reprise de la multiplication virale est observée dans environ deux tiers des cas à un traitement de 52 semaines [32].

-Adéfovir : (HEPSERA)

Adéfovir dipivoxil, prodrogue d'adéfovir, est le premier analogue nucléotidique à avoir été développé dans le traitement de l'hépatite chronique B.

L'adéfovir inhibe l'activité enzymatique des virus sauvages B et des mutants de la polymérase des VHB résistants à la lamivudine. Il n'est pas rapporté de résistance dans les 96 semaines de traitement, mais elles sont de l'ordre de 10% en 3 ans et il existe des risques de rechute à l'arrêt ; ceux-ci justifient que le traitement soit prolongé au delà de 48 semaines de traitement initialement proposée.

L'Adéfovir a eu son autorisation de mise sur le marché (AMP) en avril 2003 [35-36]. L'Adéfovir est efficace à des posologies de 10mg/j pour le contrôle de la multiplication du VHB. Comme tous les autres analogues nucléotidique, son efficacité n'est que virostatique. Il existe un risque d'hypertransaminasémie, parfois marquée, dans les 12 premières semaines de traitements dont les mécanismes ne son pas encore précis, avec une normalisation ultérieure de l'activité des transaminases malgré la poursuite du traitement. L'adéfovir est l'un des traitements de première ligne de l'hépatite chronique B en monothérapie ou en traitement combiné.

-Les analogues nucléotidiques en attente d'AMM : la ténofovir et l'entécavir

La ténofovir a obtenu son autorisation de mise au marché (AMM) pour le VIH sous le nom de viread. Cet analogue nucléotidique, apparenté à l'adéfovir, appartient comme l'adéfovir aux phosphonates de nucléoside acyclique. Il permet le contrôle de la multiplication virale B avec une absence de mutation induite dans l'ADN polymérase [37].

L'entécavir est un analogue de la guanalazine ; il a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse in vitro et en culture cellulaire. L'autorisation de mise au marché c'est passé en juillet 2006 en Europe sous le nom de baraclude. L'efficacité antivirale (-7 log en 48 semaines), l'amélioration biochimique, la

séroconversion anti-HBe et l'amélioration histologique sont supérieures à ce qui est observé avec la lamivudine. [38-39]

3-2-2-2-l'interféron : La dose habituellement utilisée est de 5 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 6 mois. Si le traitement paraît efficace, il est possible de le poursuivre pendant une durée de 12 mois. Une dose plus élevée est conseillée s'il s'agit d'un virus B mutant ou en cas de co-infection B-delta.

-L'interféron pégylé : c'est la pégylation de l'interféron alpha dans sa forme retard qui permet de prolonger la demi-vie du produit et par là-même son efficacité. Elle autorise une injection sous-cutanée par semaine (1,5ug/kg pour l'interféron alpha 2b, ou 180ug pour l'interféron alpha 2a) pour des durées présumées de 48 semaines. Elle améliore l'efficacité antivirale B de l'interféron standard [43-44].

-Les principales contre-indications à l'interféron : la présence d'une cirrhose décompensée, des antécédents psychiatriques importants, une thrombopénie sévère (plaquettes < 50 000/mm³) ou leucopénie sévère (< 2 000).

Les effets secondaires principaux sont le syndrome pseudo-grippal pratiquement constant au début et disparaissant le plus souvent après un mois de traitement. L'asthénie, la thrombopénie, la leucopénie, des troubles du sommeil, une dépression, une dysthyroïdie ne sont pas très rares.

3-2-3 Associations d'antiviraux :

L'association lamivudine-Interféron pégylé a été évaluée dans plusieurs études. Cette combinaison apporte donc un bénéfice encore modeste en terme antiviral. Elle réduit le risque de résistance virale aux analogues type lamivudine. Il se peut qu'une combinaison séquentielle plus que simultanée soit plus efficace. La combinaison d'analogues n'a pas non plus jusqu'à présent montré de supériorité en terme antiviral, mais elle réduit les risques de résistance virale [43- 44- 45].

III/ LA CONCEPTION TRADITIONNELLE DU “ SAYI ” EN MILIEU BAMBARA

1- DEFINITION- CLASSIFICATION ETIO-ANTROPOLOGIQUE :

Le “ Sayi ” signifie littéralement “ ictère ”. Si l’on se réfère aux thérapeutes (système traditionnel) et à la population rurale (système populaire).

L’interrogatoire formel ou informel de plusieurs thérapeutes traditionnels (guérisseurs) permet de dire qu’il y a deux types de “Sayi” (ictère) :

- le premier connu de tous donne des “yeux jaunes” curable
- le second communément connu de tous (yeux blancs) par appellation “tègèdjè” (main blanche) ou “Sayi djè” signifie littéralement “ictère blanc”.

Il a été souvent traduit par anémie pernicieuse où anémie chronique avec signe de pâleur de la paume des mains et des ongles remarquables dans les anémies hypochrome hyposidérémique surtout chez les femmes enceintes, d’où le terme de “ tègèdjè” a pris la connotation d’anémie de la grossesse. Son diagnostic chez un malade grabataire serait synonyme d’un pronostic fatal [6].

2- LES MANIFESTATIONS DANS LE SYSTEME TRADITIONNEL

Dans le milieu traditionnel bambara, les manifestations cliniques du “Sayi” sont bien identifiées par les tradipraticiens de santé.

L’interrogatoire et l’inspection des malades leur permettent de faire un diagnostic formel. Le “Sayi” (ictère) est une maladie de tous les âges et tous les sexes.

Le début serait brutal par une fièvre semblant au “Sumaya” (paludisme). Cependant cette fièvre s’accompagne d’arthralgies ou douleurs osseuses “kolotji” plus ou moins intense, de constipation opiniâtre.

Dans la forme où l’on parle de “yeux” jaunes les urines sont foncées et la muqueuse conjonctivale jaune, d’où le nom “ictère”.

Dans les formes communément appelées yeux blancs ou “Sayi djè” ou “tègèdjè” les urines sont décolorées et la conjonctive est d’une blancheur éclatante.

Dans les deux formes s’installent très tôt l’insomnie, une asthénie physique intense, avec constipation plus fièvre.

Selon certain thérapeute bambara, le “Sayi djè” se manifeste par une constipation opiniâtre, qui s’aggrave et le malade rentre dans un état de prostration très classique connu de tout thérapeute initié. Progressivement le malade accuse un amaigrissement puis une cachexie avant de succomber (décès). La maladie s’accompagnerait presque toujours d’une coloration plus ou moins importante des urines.

Ils décrivent plusieurs formes cliniques de la maladie :

- les formes avec fièvre, asthénie et vertige
- les formes avec constipation et vertiges
- les formes avec fièvre au long cours
- les formes avec insomnie et cauchemar
- les formes avec prurit et insomnie.

3-TRAITEMENT GENERAL ET EVOLUTION :

Selon les propos de maints thérapeutes, la forme “yeux jaunes” évolue très favorablement vers une guérison même sans traitement bien approprié. Cependant la maladie peut aussi dans ce cas se compliquer et évoluer vers un pronostic fatal.

Pour d’autres le “Sayi djè” est une maladie très grave ; son traitement n’existerait pas en médecine serait fatale sans l’intervention d’un thérapeute compétent.

Plusieurs plantes médicinales sont utilisées en fonction des thérapeutes et de leur région de résidence dans le traitement des “Sayi”.

4-TRAITEMENT TRADITIONNEL UTILISE DANS NOTRE ETUDE

But du traitement :

- Négativation de l'antigène HBs et HBe dans le sang
- Disparition des symptômes cliniques
- Normalisation des autres paramètres biologiques
 - Prévention des complications redoutables de l'hépatite virale B : cirrhose

CHC.

Moyens du traitement :

En médecine traditionnelle, nous disposons de plusieurs types de plantes contre l'hépatite ; mais dans notre étude nous avons utilisé le *Cochlospermum tinctorium*.

Synonymes (Kerharo et Adams)

Noms africains

Bambara : Ndribara, Gulubara, Trubara.

Peul : Danduré, Fadurandé.

- Composition : *Cochlospermun tinctorium*.
- Présentation : trente(30) sachets de 10 grammes.
- Posologie : 1 sachet de 10g matin, midi, et soir.
- Mode d'emploi : laisser infuser dans un verre d'eau tiède pendant 10 minutes et boire

METHODOLOGIE

1. Cadre de l'étude :

Le travail a été réalisé dans les locaux du Département de Médecine Traditionnelle (DMT) au niveau du service sciences médicales en collaboration avec l'hôpital Gabriel Touré, le CNTS.

Le D.M.T est un Département doté de services : sciences médicales, sciences pharmaceutiques, éthno-botanique et matières premières et le Centre Regional de Médecine Traditionnelle (5^{em} Region).

2. Type d'étude:

Il s'agissait d'une étude prospective qui était composée d'un groupe de patients soumis au traitement du *Cochlospermum Tinctorium*. Tous les patients ont une échographie abdominale au début et à la fin du traitement, en plus ils ont été suivis par des tests des marqueurs biologiques et d'autres paramètres (NFS, VS, ASAT, ALAT, γ GT, PT, BT,) à j0, j90, J180. Les analyses suivantes ont été faites à j0, 3 mois, 6 mois : Ag Hbe, AgHBs.

Tous les examens d'inclusion ont été lieu aux laboratoires de l'INRSP et le contrôle de 5% de l'échantillon total choisi de façon aléatoire dans un laboratoire indépendant.

3. Population d'étude :

Tous les patients âgés de 9 à 65 ans souffrant d'hépatite B avec antigène HBe positif, présentant des signes cliniques d'une hépatite (voir annexe 1) consultant dans les structures sanitaires collaboratrices.

4. Critères d'inclusions :

Ont été inclus dans notre étude : Les malades qui ont donné leur consentement éclairé verbal et souffrant d'une hépatite chronique B symptomatique ; hépatite Chronique B par définition : (deux testes de AgHbs positifs séparés de 6 mois). AgHBs+, Ac Anti HBc+, Ag HBe+, Transaminases (>1,5N).

- Les patients ayant un antigène HBs positif avec présence de signes cliniques

- Les patients symptomatiques avec antigène HBs positif mais sans signes de complications cliniques : hépatomégalie douloureuse, ascite, anasarque, état comateux.

5. Critères de non inclusion :

- Le cancer primitif du foie
- La cirrhose avec syndrome hépatocellulaire
- Les hépatites toxiques, médicamenteuses, bactériennes et parasitaires
- Para-cliniques (échographies) : une hépatomégalie spécifique d'un cancer du foie
- Les refus.

6. Traitement :

Les patients ont reçu une décoction d'un verre d'eau infusé de 10g de poudre des feuilles de *Cochlospermum tinctorium* trois fois par jour après les repas pendant six mois.

7. Collectes des données :

7.1. Support : Toutes les données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire établi par la clinique du D.M.T, en collaboration avec ses partenaires : (CNTS et l'Hôpital Gabriel Touré).

7.2. Matériel et technique de la collecte :

7.2.1. Dépistage et diagnostic_: Le dépistage à été fait lors des dons de sang au C.N.T.S, et lors des consultations cliniques aussi bien au DMT qu'aux Hôpitaux partenaires. Le diagnostic a reposé sur les données cliniques et de laboratoire (Annexe 1).

Les patients infectés par le VHB dans les structures partenaires ont été envoyés à la clinique du D.M.T où ils ont reçu une fiche pour un bilan biologique complet et une autre fiche pour un examen échographique afin d'éliminer les éventuelles complications.

7.2.2. Suivi clinique :

Le suivi clinique des patients a été effectué sur 6 mois.

Au cours de ces 6 mois les patients ont été reçus tous les mois jusqu'à six mois.

Au cours des consultations les patients ont été interrogés sur l'état d'évolution des différents symptômes qui ont été retrouvés, les effets secondaires du produit utilisé puis un l'examen clinique complet.

A la fin de chaque 3 mois une fiche a été délivrée aux patients pour un bilan biologique de contrôle. Les échographies ont été effectuées dans des structures indépendantes.

7.3. Traitement et analyse des données :

Les résultats ont été analysés par intention de traitement. Toutes nos données ont été saisies sur Epi-Info et analysées sur le logiciel SPSS avec une sensibilité de 95%, et une marge d'erreurs de 5%.

8. Critères de jugement

- 1-Réduction et ou normalisation des transaminases
- 2-Disparition des signes et symptômes cliniques
- 3-Négativation de l'antigène HBs, l'antigène HBe.

9. Ethique

- Les patients ont été informé de la nature et des buts de ce projet de recherche, ainsi que de son déroulement ;
- Les risques et inconvénients associés à sa participation.
- Leur participation à cette étude est volontaire et chacun peut se retirer en tout temps sans préjudice ;
- Les données de cette étude ont été traitées en toute confidentialité et elles ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques par les partenaires identifiés au formulaire d'information ;
- Ils ont pu poser toutes les questions voulues concernant ce projet et ont obtenu des réponses satisfaisantes ;
- Leur décision de participer à cette étude ne libère ni les chercheurs, ni l'établissement hôte, de leurs obligations envers eux ;
- Chacun sait qu'aucune rémunération n'est rattachée à sa participation

- Ils sont au courant du contenu du formulaire établi et ils consentent volontairement à participer à cette étude.

10. Chronogramme des activités de la thèse

Periode	Octobre - Novembre 2007	Decembre 2007	Janvier-Juin 2008	Juillet-Septembre 2008	Octobre-Novembre 2008	Decembre 2009 Janvier 2010
Activités						
Recherche Bibliographique	+					
Redaction du protocole		+				
Enquête			+			
Saisie (Analyse)				+		
Redaction					+	
Correction						+

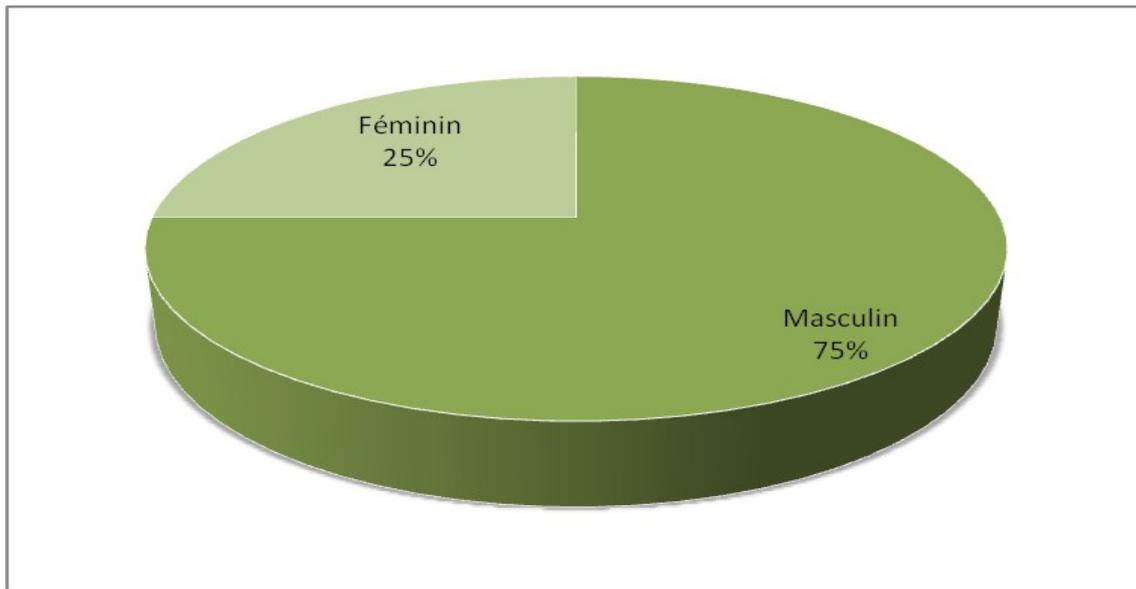
Au cours de notre étude nous avons enregistré huit patients, et suivis pendant 6 mois. Tous les patients ont suivi régulièrement le traitement du début à la fin des 6 mois.

Dans l'analyse de nos données, nous avons tenu compte du paramètre socio-démographique : l'âge et le sexe.

Les signes cliniques observés sous traitement ont été : l'asthénie, l'anorexie, la Constipation, le ballonnement, l'arthralgie, la céphalée.

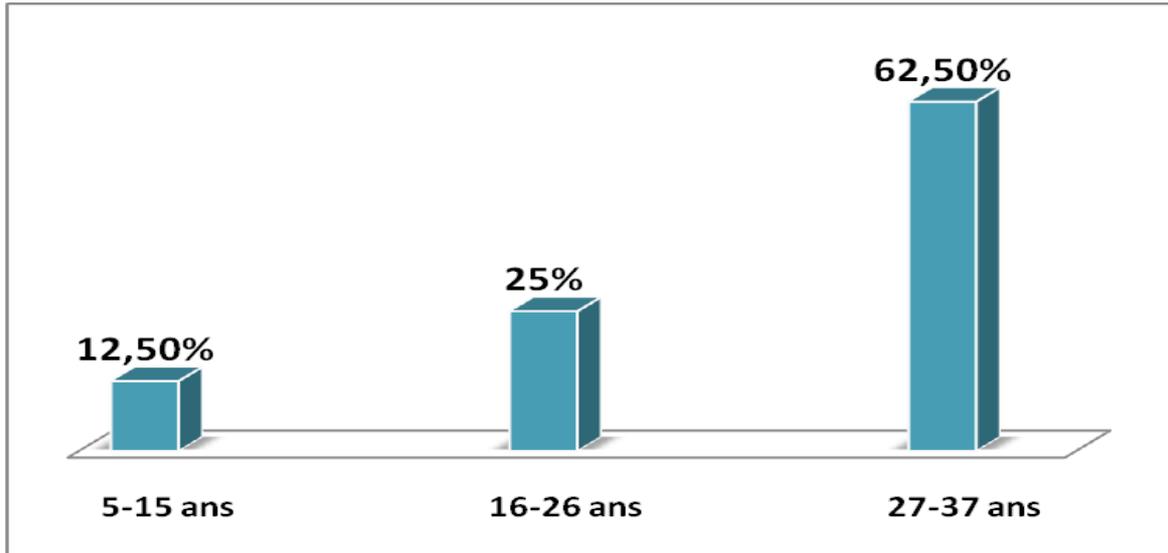
L'AgHBs, AgHBe, l'hyperbilirubinémie, et l'hypertransaminasémie ont été également pris en compte dans l'analyse.

1-Données socio-démographiques :



Graphique 1: Répartition des patients selon le sexe

75% de nos patients étaient de sexe masculin. Le sex-ratio (M/F) est de 3 en faveur des hommes



Grahiqe 2 : Répartition des patients selon l'âge

La tranche d'âge de 27à 37 ans était la plus représenté ; soit 62,5% des patients

2-Données cliniques :

Tableau I : Répartition des patients présentant l'asthénie selon la durée du traitement

Durée du traitement	Asthénie		Total
	Absence	Présence	
J1	0 0,0%	8 100%	8 100%
J90	7 87,5	1 12,5	8 100%
J180	8 100%	0 0,0%	8 100%

Khi²=20,27 P=0,000

A J0, tous nos patients présentaient l'asthénie ; mais à J90 nous avons retrouvé 12,5% de présence, et à J180 elle avait disparu chez tous les patients.

Tableau II : Répartition des patients présentant des arthralgies selon la durée du traitement

Durée du Traitement	Arthralgie		Total
	Absence	Présence	
J0	6 75%	2 25%	8 100%
90	7 87,5%	1 12,5%	8 100%
J180	8 34,8%	0 0,0%	8 34,8%

$\text{Khi}^2=2,29$ $P=0,318$

25% de nos patients présentaient une arthralgie à J0 ; à J90 12,5%, et à J180 aucun patient n'en souffrait.

Tableau III : Répartition des patients anorexiques selon la durée du traitement

Durée du Traitement	Anorexie		Total
	Absence	Présence	
J1	5 62,5%	3 37,5%	8 100%
J90	7 87,5%	1 12,5%	8 100%
J180	8 100%	0 0,0%	8 100%

$\text{Khi}^2=6,46$ $P=0,039$

A j0, 37,5% des patients présentaient l'anorexie ; à j90 ce taux était seulement de 12,5% et de 0% à J180

Tableau IV : Répartition des patients présentant des céphalées selon la durée du traitement

Durée du Traitement	Céphalée		Total
	Absence	Présence	
J0	4 50%	4 50%	8 50%
J90	7 87,5%	1 12,5%	8 100%
J180	8 100%	0 0,0%	8 100%

$\text{Khi}^2=6,57 \quad P=0,037$

50% des patients avaient une céphalée à J0, tandis qu'à J90 seulement 12,5%, et à J180 elle avait disparu chez tous les patients

3-Données biologiques :

Tableau V : Répartition des patients selon l'évolution de la bilirubinémie en fonction de la durée du traitement

Durée du Traitement	Bilirubine		Total
	Normale	Elevée	
J0	4 50%	4 50%	8 100%
J90	7 87,5%	1 12,5%	8 100%
J180	8 100%	0 0,0%	8 100%

$\text{Khi}^2=6,57 \quad P=0,037$

50% des patients présentaient une hyperbilirubinémie à J0 ; à J90 seulement 12,5%, et à J180 elle était normale chez tous les patients

Tableau IV: Répartition des patients selon l'évolution des ASAT en fonction de la durée du traitement

Durée du	ASAT	Total
----------	------	-------

Suivi clinique et biologique de l'hépatite "B" sous traitement traditionnel

Traitement	Normale	Elevé	
J0	0 0,0%	8 100%	8 100%
J90	3 37,5%	5 62,5%	8 100%
J180	6 75%	2 25%	8 100%

$\text{Khi}^2= 9,60 \quad \text{P}=0,000$

Ce tableau nous indique que 100% de nos patients avaient une ASAT élevée ; mais nous avons observé une normalisation progressive à J90 (37,5%), à J180 (75%)

Tableau VII: Répartition des patients selon l'évolution des ALAT en fonction de la durée du traitement

Durée du Traitement	ALAT		Total
	Normal	Elevé	
J0	0 0,0%	8 100%	8 100%
J90	3 37,5%	5 62,5%	8 100%
J180	7 87,5%	1 12,5%	8 100%

$\text{Khi}^2=12,69 ; \text{P}=0,001$

Ce tableau nous indique que 100% de nos patients avaient un ALAT élevé au départ ; mais au cours du traitement nous avons observé une normalisation progressive à J90 de 37,5%, et à J180 de 87,5%

Tableau VIII: Répartition des patients selon l'évolution de l'AgHBe en fonction de la durée du traitement

Suivi clinique et biologique de l'hépatite "B" sous traitement traditionnel

Durée du Traitement	AgHBe		Total
	Positif	Négatif	
J0	8 100%	0 0,0%	8 100%
J90	7 87,5%	1 12,5%	8 100%
J180	5 62,5%	3 37,5%	8 100%

$\text{Khi}^2 = 4,20$; $P = 0,122$

100% de nos patients avaient un AgHBe positif. A J90 et à J180 nous avons obtenu respectivement, 12,5% et 37,5% de négativation de l'AgHBe (soit 1 personne et 3 personnes sur 8 au total).

Tableau IX: Répartition des patients selon l'évolution de l'AgHBs en fonction de la durée du traitement

Durée du Traitement	Aghas		Total
	Positif	Négatif	
J0	8 100%	0 0,0%	8 100%
J90	6 75%	2 25%	8 100%
J180	6 75%	2 25%	8 100%

$\text{Khi}^2 = 2,40$ $P = 0,301$

100% de nos patients avaient un AgHBs positif. A J90 et à J180 nous avons obtenu seulement 25% de négativation de l'AgHBs

NB : Pour l'analyse de nos résultats nous n'avons pas tenu compte de certains paramètres cliniques et biologiques du protocole d'étude ; car tous les patients étaient indemnes de tous ces signes.

Dans cette étude il est nécessaire de faire ressortir deux points essentiels avant tout commentaire à savoir :

- 8 patients au total ont été recrutés et suivis pendant 6 mois (J0, J90 et J180) sous traitement. Chacun des malades a bénéficié d'une échographie à l'entrée qui était normale et d'un examen clinique et biologique tous les 3 mois. Tous les patients ont suivi régulièrement le traitement jusqu'à la fin des 6 mois.

-L'étude portait sur le *cochlospermum tinctorium*, médicament traditionnel utilisé dans le traitement de l'hépatite B.

-Nous avons pu recruter très peu de patients

-Nous avons eu des ruptures de ractifs surtout pour l'Ag HBe

1-ANALYSE DES DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

1-1 SEXE :

Dans cette étude il ya eu une prédominance masculine car 75% de nos patients étaient de sexe masculin. Le sexe ratio était de 3 en faveur des hommes.

Cette prédominance masculine peut résulter d'une part de l'influence conjuguée des facteurs immunitaires et sociaux (les hommes ont plus de risque), d'autre part du faite que la majorité des donneurs volontaires de sang étaient des hommes.

En effet en 1985, Sidibé a trouvé 13,91% d'Ag HBs positif chez les garçons, et 12,12% chez les filles mais dans son cas, cette prédominance masculine n'était pas significative [47].

Nos résultats sont comparables à ceux de Douaré (1992) et de Doumbia (2006)

En 1992, Douaré a trouvé pour :

-Lot DP (Samanère) : 66,67% des malades étaient de sexe masculin

-Lot DA (placebo) : 80% des malades étaient de sexe masculin.

En 2006 Doumbia avait trouvé que 78,5% des malades étaient de sexe masculin [9].

1-2 AGE :

Les patients de cette étude étaient âgés de 9 à 37 ans ; mais la tranche d'âge la plus représentée a été celle de 27 à 37 ans avec une fréquence de 62,5%.

Cette prédominance peut s'expliquer par le fait qu'au Mali la majorité des donneurs de sang commence au-delà de 20 ans et la plus part des patients de l'étude étaient des donneurs de sang.

Une étude réalisée par Douaré en 1992 a trouvé :

-Pour DP (Samanère) : la tranche d'âge la plus représentée était celle de 25 à 35 ans.

-Pour DA (placebo) : la tranche d'âge la plus représentée était celle de 35 à 45 ans.

En 2006 Doumbia avait trouvé que la tranche d'âge la plus représentée était celle de 22 à 31 ans.

2-ANALYSE DES DONNEES CLINIQUES :

2-1 ASTHENIE:

A J0, 100% de nos patients avaient l'asthénie. A J90 12,5% et à J180 aucun, cette différence est statistiquement significative ($p < 0,05$) cela peut s'expliquer par l'efficacité de traitement.

Douaré en 1992 a trouvé une disparition totale de l'Asthénie à J45 chez les patients sous *Entada Africana* (Samanère).

2-2 ARTHRALGIES :

Il faut noter que deux de nos patients soit 25% avaient une arthralgie à J0 de la consultation. A J180 aucun patient n'avait présenté l'arthralgie ; mais ce résultat n'est pas significatif car ($p > 0,05$).

Douaré en 1992 a trouvé une disparition totale de l'arthralgie à J45 chez les patients sous *Entada Africana*.

Doumbia avait trouvé en 2006 qu'à J90, aucun de ces patients n'a présenté l'arthralgie ; et ces résultats étaient significatifs.

2-3 ANOREXIE

Seulement 3 de nos malades soit 37,5% étaient anorexique à J0.

A J90 12,5% et à J180 l'anorexie avait disparu totalement chez ces patients.

Doumbia en 2006, avait trouvé une disparition totale de l'anorexie à J90 avec le Cochlos.

2-4 CEPHALEE :

A J0 du traitement nous avons observé que 50% des Patients avaient la céphalée. A J90 12,5% et à J180 aucun des patients n'en souffrait. Ce résultat nous permet de penser que le médicament peut avoir un effet bénéfique sur la céphalée.

Doumbia a trouvé en 2006 qu'aucun de ces patients ne souffrait de céphalée à J90.

3-DONNEES BIOLOGIQUES

3-1 HYPERBILIRUBINEMIE

Les 50% des patients avaient la bilirubine totale supérieure à la valeur normale (supérieur à 17 $\mu\text{mol/l}$). Au cours du traitement nous avons observé que tous nos patients avaient une bilirubinémie normale.

Nous pouvons dire ici que le traitement semble être efficace sur l'hyperbilirubinémie avec des propriétés cholérétiques et cholagoques.

THIOMBIANO Adama en 1984, dans sa contribution à l'étude hépato-protectrice de *Cochlospermum tinctorium* avait trouvé que :

Le taux de bilirubine totale plasmatique élevé dès le deuxième jour de l'intoxication est devenu normal à partir de J6. Ce qui a témoigné de l'absence de la destruction exagérée des hématies d'une part, et d'autre part du bon rétablissement de la fonction excréto-biliaire [48].

DJIGUIBA Moctar avait trouvé en 2005 que le traitement A (cochlos) avec une différence significative ($p < 0,05$) était efficace sur l'hyperbilirubinémie [19].

SANGARE Oumar avait trouvé en 2006, que le traitement A (cochlos) avec une différence significative ($p < 0,05$) était efficace sur l'hyperbilirubinémie à J90 [49].

3-1 LES TRANSAMINASES

A J0 100% des patients avaient une hypertransaminasémie (supérieur à 35u/l). A J90 37,5% et à J180 87,5% de nos patients avaient les transaminases normales. Cette différence est significative ($p < 0,05$).

THIOMBIANO Adama en 1984, dans sa contribution à l'étude hépato-protectrice de *Cochospermum tinctorium* avait trouvé que :

Le taux des transaminases, relativement élevé pour l'ALAT et ASAT à J2 de l'intoxication, diminue progressivement et se normalise dès le huitième jour de l'intoxication. Ce qui témoigne de la réparation des lésions histologiques dans un bref délai. Donc il avait conclu que la régression de l'intensité des lésions se confirme par la diminution progressive de l'ALAT et de l'ASAT précédemment élevés.

SANGARE Oumar a trouvé en 2006 une baisse de 41,67% pour les ALAT, et de 22,23% pour les ASAT à J90. Mais pour les ASAT la différence n'était pas significative.

Douaré en 1992 dans son étude a trouvé 100% de normalisation des transaminases avec le Samanère à J45.

3-2 ANTIGENES HBe

Dans notre étude à J0, 100% des patients avaient un AgHBe positif.

A J90 12,5% et à J180 37,5% de nos patients ont connu une négativation de l'antigène HBe. Dans ce cas il ya pas différence statistiquement significative ($p > 0,05$).

Nous n'avons pas trouvé d'information concernant l'évolution de l'AgHBe sous traitement de cette plante médicinale dans des travaux antérieurs.

3-3 L'ANTIGENE HBs

100% des patients recrutés avaient un antigène HBs positif. A J90 et J180 75% des patients restaient positifs. Cette différence n'est pas significative ($P > 0,05$) car il n'a été obtenu que 25% de taux de négativation.

En 2006 Doumbia à trouvé, 6,55% de taux de négativation de l'AgHBs avec le cochlos.

CONCLUSION

Dans notre étude le médicament traditionnel est le *Cochospermum Tinctorium*, utilisé dans le traitement de l'hépatite B avec AgHBs et AgHBe positif.

8 patients ont participé à l'étude, dont chacun a suivi le traitement du début à la fin des 180 jours.

Plus de la moitié des patients étaient des hommes avec une sex-ratio de 3.

La tranche d'âge la plus représentée a été celle de 27 à 37ans.

Le traitement semble être efficace sur certains des symptômes (l'asthénie, l'anorexie, la constipation, le ballonnement, la céphalée, l'arthralgie, l'ictère, la bilirubine, et les transaminases) que nous avons suivis chez les patients dans notre étude. Par contre le produit a eu peu d'action sur l'AgHBe et l'AgHBs ; d'où la nécessité de continuer le traitement des patients au delà de 6 mois et augmenter le nombre de patients.

Les différents symptômes comme : l'asthénie, l'anorexie, la constipation, ballonnement, l'arthralgie, la céphalée, ont complètement disparu au bout de 180 jours.

Les transaminases ont subi une régression nette de leurs taux à 180 jours du traitement, soit 87,5% de normalisation.

Pour l'AgHBe et AgHBs, nous n'avons pas observé une très bonne efficacité soit 25% de négatation. Au vu de tous ces résultats, la médecine traditionnelle reste un appoint pour nos populations.

L'identification des médicaments efficaces contre les hépatites virales qui restent un grand problème de santé publique est une bonne initiative.

RECOMMANDATIONS

➤ **Au Ministère de la santé**

Planifier des recherches sur la prévalence l'hépatite B sur l'ensemble de la population afin de prendre des mesures idoine.

➤ **Au corps médical**

Information, Education, Communication de la population sur les modes de contamination de l'hépatite B ainsi que ses complications.

➤ **Au Centre National de Transfusion Sanguine**

Référer toujours les sujets présentant un AgHBs positif chez un médecin

➤ **Au Département de Médecine Traditionnelle.**

Poursuivre la recherche de l'efficacité de ce médicament sur le virus de l'hépatite B

REFERENCES

1-Bréchet C, Scotto J, Charnay P, Hadchouel M, Degos F, Tiollais P. (1981)

Detection of hepatitis B virus DNA in liver and serum : a direct appraisal of the chronic carrier state. *Lancet*, 2: 765-768

2-Lallemand F, Mahé A, Malvy D, Nicolas P, Patey, Pialon G, Rapp C, Rey Michel, Schermann J.F, Simon F. (2003)

Les virus responsables d'une cytolise aigue: les maladies infectieuses et tropicales. & à Condé-sur-noireau , France , 589 p

3-Bernier, Ed.Flammarion ; Frenixos, Ed. Simep ; Mignon , Ed.Ellipses. (1987)

Contribution aux études portant sur les affections hépato-entérologiques : la prévalence de l'hépatite B au Mali

4-OMS-WHO

<http://www.who.int / inf-fs/am164.html>.

5-SIDA infos service

<Http://www.sida-info-service.org/ Page hépatites.php3>

6-Douaré. (1992)

Contribution à l'étude clinique d'une préparation traditionnelle utilisant les racines d'*Entada africana* "Samanènè" pour le traitement de l'hépatite B. Thèse Med. Bamako, N°40, 63p

7-Guindo O. (2003)

Infection à VIH et à VHB chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako.

Thèse Pharm. Bamako 2003; 75p; 46

8-Esteba JI , Gonzales A , Hernandez JM , Vilademin L, Sanches L, (1990)

Evaluation of antibodies to HCV in a study of transfusion hepatitis associated

Eng J Med, 323:1107 -11

9- Modibo M D. 2006

Evaluation Clinique de l'hépatite "B" sous traitement traditionnel, thèse Médecine, Bamako 2006, 63p ; 77

10- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS et al (2001). Designing clinical Research.

Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins

11- Jean-Pierre ZARSKI, Vincent LEROY, Marianne MAYNARD-MUET

Département d'hépatogastroentérologie, CHU hôpital Albert-Michallon, 38043 Grenoble cedex 9.

12- Vademecum Clinique

Du diagnostique au traitement : V. Fattorusso / O. Ritter 17^e édition MASSON. 1169-1175p.

13- APPIT, Hépatites virales. In : APPIT, ed. E Pilly, Montmorency : 2M2 Ed ; 997 : 346-359.

14- MAMMET A. Virologie médicale. La Madeleine: 14^e édition C et R, 1992p.

15- MARCELLIN P., ZARSKI J.P. Les virus des hépatites B et Delta.

In : Briand P. (éd). Les virus transmissibles par le sang. Monrovia-Londres-Rome : John Libbey Eurotext, 1996: 53-75.

16- KEW M. C., RETS P., MACNAB G.M., SETTEL H. C., BERSON N.I.

The witch doctor and tribal scarification of the skin and the hepatitis antigen. South Af-Med J. 1973; 47: 2419-2420.

17- ZARSKI J.P. Biologie et variabilité du VHB. Ann Gastro Entero hepatol, 1994 ; Tonne xxx3 : 119-127.

18- COLLECTION INTER. MED HEPATO-GASTRO ENTEROLOGIE MEDICALE

Nouvelles questions de l'internat 2004 Axel Balian

Edition verna Zober-Gregory 99, BD de l'hôpital – 75013 Paris Tel : 0144241361

19- DJIGUIBA M.

Evaluation des trois recettes dans le traitement traditionnel de l'hépatite B au Mali Th : Ph ; Bamako, 2005, 73P ; 83

20- TANGARA O : Coïnfection hépatite B et Hépatite C chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako. Thèse pharm. 2004, N°61.

21- **N JOH. J.**, Prevalence of hepatitis B virus markers among drug dependent patients in Jeddah Saudi Arabia. *East African medical journal*, 1995; 72(8): 490-491.

22- [http://www//. Hepatoweb.com](http://www.Hepatoweb.com)

23- **S.Naveau, A.Balian, G. Perlemuter**

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE (connaissance et pratique) *Masson*, Paris, 2003 ISBN : 2-294-01141-4

24. **Wright TL, Lau JYN.** Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993; 342: 1340-4.

25.**De Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al.** EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland: consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39: Suppl 1: S3-S25.

26. **Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJF, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC.** Natural history of

chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985; 5: 431-34.

27. **Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG.** Spontaneous activation of chronic hepatitis B virus

infection. *Gastroenterology* 1984; 86: 230-5.

28. **Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH.** Management of hepatitis B: 2000 summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-53.

29. **Niederau K, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Häussinger G.** Longterm

Follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334:1422-7.

30. **Tiné F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L.** Interferon treatment in patients with chronic

hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993, 18: 154-62.

31. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al.
Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.

32. Dienstag JL, Perillo RP, Schiff ER, Bartholome M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1657-61.

33. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al.
Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-17.

34. Benhamou Y, Dahin E, Lunel-Fabiani F, Poynard T, Huraux JM, Katlama C, et al.
Efficacy of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *Lancet* 1995; 345: 396-7.

35. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al.
Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.

36. Hadziyannis S,J, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al.
Long term therapy with adefovir dipivoxyl for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-81.

37. Lacombe K, Gozlan J, Boelle PY, Serfaty L, Zoulim F, Valleron AJ, et al.
Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS* 2005; 19: 907-15.

38. Chang TT, Gish R, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC et. Al .
A comparison of Entecavir and lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-10.

39. Lai CL, Shouval D, Lok A, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al.
Entecavir versus lamivudine for patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1011-20.

40. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD et al.

Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-Interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988; 95: 1318-25.

41. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH.

Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-34.

42. Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG, DeSchryver-Kecskemeti K, Bodicky CJ, Campbell CR, et al.

Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha-Interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1988; 109: 95-100.

43. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et. al.

Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005; 365: 123-9.

44. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al.
Peginterferon alfa-2 alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.

45- SIDA Info service

Qu'est ce que l'hépatite C

http://www.sida-info-service/page_hépatites/pagehépatite.php3

46- TEMBELY K

Les transaminases chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako. Thèse Pharm.
Bamako, 2002, N°21

47-Sidibé S., 1981

-Les marqueurs sérologiques de l'hépatite B au Mali

-Thèse de Méd., Bamako ; 202 N°55

48-THIOMBIANO Adama : Contribution à l'étude hépato-protectrice de
Cochlospermum tinctorium A. Rich (Cochlospermaceae). Thèse pharmacie,
Dakar ; 1984. 111p – N°=36

49- SANGARE Oumar : Evaluation de *Cochlospermum tinctorium*, *Entada*
africana, et *Combrutum micranthum* dans le traitement des hépatites à Bamako.
Thèse pharmacie ; 2006 – 104p, N°=20

Annexe 1

Fiche de suivie de l'étude clinique du *CochlospermuTinctorium* pour le traitement de l'hépatite B

Informations Générales

1 Numéro du dossier : -----

2 Identité du malade

2.1 Nom:

2.2 Prénom:.....

3 Age : ----- ans

4 Sexe : Féminin (1)

Masculin (2)

5 Profession.....

7 Région : De quelle région venez-vous ?

8 Adresse à Bamako :

Dans quel quartier habitez-vous à Bamako ?

9. No de téléphone :

I. Consultation à J1

Clinique (Anamnèse)

Signes généraux

1a .-Vous sentez vous : pas malade(1) peu malade(2) très malade (3)

1b Depuis quand : moins de 6 mois (1) plus de 6 mois (2) 6 mois(3)

2- Asthénie physique absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

3- Fièvre (Température >37.5°) oui (1) non (2)

Syndrome dyspeptique

4 Régurgitation : absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

5 Anorexie : absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

6 Nausées : absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

7 Vomissement : absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

8 Constipation : absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

9 Ballonnement : absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

10 Diarrhée : absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

11 Retard à la digestion : absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

Syndrome grippal

12 Arthralgie absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

13 Myalgie absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

14 Céphalées absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

15 Coryza absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

Signes cutanés et oculaires

16 Prurit absent(1) un peu(2) beaucoup (3)

17 Eruption urticaire absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

18 Ictère oui (1) non (2)

19 Si ictère préciser l'intensité : Intense (1) Franc(2) Subictère (3)

Signes physiques

20 sensibilités hypochondre droit absent (1) un peu (2) beaucoup (3)

21 coloration des urines absent (1) un peu (2) beaucoup(3)

22- décoloration des selles absent (1) un peu (2) beaucoup(3)

23a Autres signes importants absents (1) présents(2)

23b Si présent(s) à préciser.....

Hépatomégalie ?cm

Splénomégalie ?cm

Régime du malade

24- aliments gras nul(0) rarement (1) souvent (2)

fréquemment (3) **Signes paracliniques (voir tableau)**

- 25 bilirubine : -----

- 26 transaminases ASAT (1): ALAT (2) :.....

-27 a AgHbs : ----- Hépatite C-----Hépatite A-----

-27 b AgHbe :.....

-27 c AcHbe :.....

-27 d AcHbc

-27 f AcHbs:.....

Annexe 2

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Titre de l'étude : évaluation de l'efficacité thérapeutique du *Cochlospermum Tinctorium* dans le traitement de L'hépatite B.

Responsable de l'étude : Dr Chiaka Diakité, responsable du service science médicale du Département Médecine Traditionnelle.

Je soussigné déclare que :

- 1- On m'a informé (e) de la nature et des buts de ce projet de recherche, ainsi que de son déroulement.
- 2- On m'a informé (e) des risques et inconvénients associés à ma participation.
- 3- Ma participation à cette étude est volontaire et je peux me retirer en tout temps sans préjudice.
- 4- Les données de cette étude seront traitées en toute confidentialité et elles ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques par les partenaires identifiés au formulaire d'information.
- 5- J'ai pu poser toutes les questions voulues concernant ce projet et j'ai obtenu des réponses satisfaisantes.
- 6- Ma décision de participer à cette étude ne libère ni les chercheurs, ni l'établissement hôte, de leurs obligations envers moi.
- 7- Je sais qu'aucune rémunération n'est rattachée à ma participation et que tous les traitements et analyses sont gratuits.
- 8- On m'a remis un exemplaire du feuillet d'information sur l'étude en cours
- 9- Je suis au courant du contenu du présent formulaire et je consens volontairement à participer à cette étude.

Nom du sujet :

Date :

Signature

Nom du chercheur :

Date :

Signature :

Etude de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique du *Cochlospermum tinctorium* dans le traitement de l'hépatite virale B

Responsable : Dr. Chiaka Diakité, Pr. Drissa Diallo, DMT(Bamako).

1. But de l'étude et renseignements généraux

Par cette étude , on cherche à mieux connaître l'efficacité thérapeutique du *Cochlospermum tinctorium* dans le traitement traditionnel de hépatite B. A terme , il s'agit d'améliorer la formule des traitements disponibles afin de mieux lutter contre l'hépatite B au Mali.

Les hépatites virales sont des maladies assez fréquentes qui touchent le foie. Certaines hépatites se transmettent facilement par de l'eau ou des aliments contaminés (hépatites A). D'autres hépatites se transmettent surtout par le sang ou les contacts sexuels (hépatites B et C)

Il existe des traitements modernes pour certaines hépatites, mais ils ne sont pas disponibles au Mali. A noter aussi que les traitements modernes sont chers, pas toujours efficaces et provoquent parfois d'importants effets secondaires.

2. Nature de la participation des patients

Les patients acceptant de faire partie de cette étude reçoivent un médicament traditionnel pour une durée de six mois. Au cours de ces six mois, les patients seront contrôlés plusieurs fois au D.M.T ; des prises de sang pour des analyses de contrôle seront effectuées :

- Au début du traitement (jour zéro)
- Après 7 jours de traitement
- Après 15 jours de traitement
- Après 30 jours de traitement
- Après 60 jours de traitement

- Après 90 jours de traitement
- Après 120 jours de traitement
- Après 180 jours de traitement
- Après 8, 10 et 12 mois.

Lors de ces visites, les patients seront interrogés par un médecin afin de déterminer leur état de santé et, les effets secondaires du traitement pris. Le médecin prendra aussi leur température, mesurera leur poids et pourra effectuer une prise de sang.

3. Risques potentiels et avantages possibles :

Le traitement étudié est traditionnel et fréquemment utilisé au Mali : Sa réputation est excellente et il ne provoque généralement aucun effet indésirable. Il faut toutefois noter que, comme pour tout traitement médical, des intolérances individuelles peuvent survenir.

La participation à cette étude procure des avantages suivants : gratuité du traitement tout au long de l'étude ; très bon suivi médical du patient, au terme de l'étude, un bref résumé des résultats à tous les participants.

4. Droit du patient :

La participation à cette étude est volontaire et le patient peut, à tout moment et sans préjudice, se retirer de l'étude. Si, au cours de l'étude, un traitement se montrait beaucoup plus efficace que les autres, tous les patients se verraient offrir ce traitement.

La participation à cette étude ne donne droit à aucune rémunération.

5. Confidentialité :

Toutes les données ainsi que tous les renseignements obtenus restent soumis au secret médical. Afin d'assurer la confidentialité, les patients seront désignés par les codes tout au long des travaux d'analyses qui suivront la collecte des données. Seul le personnel médical aura accès aux dossiers des patients.

6. Questions

Toute question relative à cette étude peut être posée aux responsables en charge :
Dr Chiaka Diakité, Département de Médecine Traditionnelle (Bamako)

Pr. Drissa Diallo, Département de Médecine Traditionnelle (Bamako)

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : **DIALLO**

Prénom : **Hibrahima**

E-mail : **hibrahima.diallo@yahoo.fr** (Tel : **79 08 11 34**)

TITRE DE LA THESE : **Suivi clinique et biologique de l'hépatite B sous traitement traditionnel**

ANNEE : **2008 – 2009**

Ville de soutenance : **Bamako**

Pays d'origine : **Mali**

Lieu de dépôt : **Bibliothèque de la F.M.P.O.S.**

Secteur d'intérêt : **Medecine**

RESUME : Les patients avec AgHBe+ ont reçu un verre d'eau d'infusé de 10g de poudre des feuilles de *Cochlospermum tinctorium* trois fois par jour après les repas pendant six mois. Huit patients ont participé à l'étude, dont chacun a suivi le traitement du début à la fin.

Les trois quarts des patients étaient des hommes soit **75%**

La tranche d'âge la plus représentée a été **27 à 37ans**

Le traitement semble être efficace sur certains symptômes comme l'asthénie, l'anorexie, la constipation, le ballonnement, l'arthralgie, la céphalée, l'ictère, et la bilirubine, soit **100%** d'absence à J180.

Les transaminases ont observé une régression nette de leurs taux à 180 jours du traitement soit **87,5%** de normalisation.

Pour l'AgHBe et AgHBs, nous n'avons pas observé une très bonne efficacité soit **37,5%** et **25%** d'absence.

En ce qui concerne l'utilisation de ce médicament, nous n'avons pas observé d'effets secondaires pour le moment.

Mots clés : Hépatite B, Traitement, *Cochlospermum tinctorium*,

SAFETY DATA SHEET

Name: DIALLO

First Name: Hibrahima

E-mail: hibrahima.diallo @ yahoo.fr (Tel: 79081134)

TITLE OF THE DOCUMENT: Clinical and biological hepatitis B in traditional treatment

YEAR: 2008 - 2009

City: Bamako

Country: Mali

Place of deposit:

Library of Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology (F.M.P.O.S.)

Domain: Medicine

SUMMARY:

The Patients with HBeAg + had a glass of water infused with 10g of powdered leaves of Cochlospermum Tinctorium three times daily after meals for six months. Eight patients participated in this study; each has followed the treatment from beginning to end.

Three quarters of patients were men (75%).

The age group most represented was 27 to 37 years.

The treatment appears to be effective on symptoms such as tiredness, anorexia, constipation, bloating, joint pain, headache, jaundice, and bilirubin; we had no symptoms in day 180.

The rate of transaminase decreased significantly at day 180 of treatment; we observed 87.5% of normal transaminases.

For HBeAg and HBsAg, we have not seen a very good efficiency (37.5%) and 25% of absence.

Regarding the use of this drug, we did not observe any adverse effect yet.

Keywords: Hépatite B, Treatment, Cochlospermum Tinctorium

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je

Le jure !

