

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

**UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO**



**FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

N°.....

THESE

**PROFIL SEROLOGIQUE DU VIRUS DE L'HEPATITE D
(Hépatite Delta) DANS LE SERVICE D'HEPATO-GASTRO-
ENTEROLOGIE DU CHU GABRIEL TOURE**

Présenté et Soutenu publiquement le 29/6 /2021 devant le jury de
la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Par M. Abdoulaye BERTHE

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

Jury

Président : Pr Daouda Kassoum MINTA

Membre: Dr Almoustapha I MAIGA

Co-Directrice: Dr Samake Kadiatou DOUMBIA

Directeur : Pr Anselme KONATE

DEDICACES

D'abord au Tout Puissant, miséricordieux et au prophète Mohamed (paix et bénédiction d'Allah sur lui) pour m'avoir inspiré et donné la chance de mener à bien ce travail. Qu'il en soit remercié.

A mon père : Amadou BERTHE

Tu m'as toujours été d'un grand secours ; tu m'as toujours donné les bons conseils et au bon moment. Ta complicité a fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Que Dieu soit loué. Tu as été pour moi un exemple de courage et de persévérance dans le travail bien fait. Puisse ce travail m'offrir l'occasion de me rendre digne de tes conseils, de ta confiance et de ton estime. Que Dieu te garde encore longtemps auprès de nous.

A ma mère : Mariam BENGALY

Tu m'as guidé vers le bon chemin, celui du travail bien fait. Ton affection et ton estime envers moi n'ont pas d'égaux. Tu as été d'un soutien inestimable pour moi. Les mots me manquent pour t'exprimer ce que je ressens à ton égard. Puisse Dieu nous garder encore longtemps ensemble.

A mon tuteur : Mr Amidou DIABATE

Tu m'as adopté depuis mon lycée. Tu as été pour moi un père. Ton amour, ton estime, tes encouragements, ton respect envers moi m'ont donné la force de persévérer dans ce travail. Je te serai toujours reconnaissant.

A ma tante Sitan TRAORE

Ton profond respect, ton amour d'autrui et ton sens du partage m'ont beaucoup marqué.

REMERCIEMENTS

A mon oncle Salia BERTHE pour l'hospitalité dont il a fait montre tout au long de mes études secondaires et supérieures. Que Dieu vous garde encore longtemps près de nous.

A mon oncle Ousmane BERTHE

tu as été un père pour moi. Merci pour ton soutien et tes encouragements. Que Dieu te donne longue vie

A mes tantes et oncles, cousines et cousins, nièces et neveux votre affection, votre soutien et vos conseils ne m'ont jamais fait défaut. Soyez tous assurés de ma profonde reconnaissance et mon entière disponibilité. J'éviterai de citer des noms par crainte d'en oublier.

A mes amis à tous les personnels du service Hepato-Gastro-Enterologie du CHU Gabriel TOURE particulièrement au chef du service Pr Moussa Y MAIGA cher maître d'abord pour son accord pour le choix du thème et aussi pour sa disponibilité et son implication dans le processus,

aux Dr Moussa DICKO, Dr TOUNKARA Mankan Sire, Dr SOW Hourouma épouse COULIBALY, Dr SAMAKE Kadiatou DOUMBIA pour les instructions les encouragements et surtout pour vos contributions,

à la secrétaire tante Alima pour les conseils, les encouragements et les faveurs accordées,

à mes promotionnaires internes au service de Gastro notamment Fanck F SAMAKE, Aichatou TRAORE, Awa TRAORE, Ousmane DIARRA, Demba BORE à mes cadets internes à mes aînés DES du service GASTRO

Hommage aux membres du jury

A notre Maître et Président du jury :

- **Professeur Daouda Kassoum MINTA**
- **Professeur titulaire des universités**
- **Directeur du centre d'excellence de lutte contre le VIH adultes**
- **Chercheur au DEAP/MRTC/FMOS-Mali**
- **Vice-président de la Société Africaine de pathologies infectieuses**
- **Président du comité scientifique VIH et Sida du Mali**
- **Président de la société malienne de Résistance aux anti-Microbiens**

Honorable maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré votre calendrier très chargé.

Votre solitude, votre courtoisie et votre compétence font de vous un grand maître.

Nous vous sommes reconnaissant pour votre disponibilité à notre égard et nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A notre Maître et Membre du jury :

Dr Almoustapha Issiaka MAIGA

- **Pharmacien et PhD en virologie à l'école doctorale Complexité du vivant (EdV) de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris 6,**
- **Responsable de l'unité d'épidémiologie moléculaire de résistance du VIH aux ARV à SEREFO,**
- **Chef de Département Biologie Médicale du CHU Gabriel Touré,**
- **Chef de service du laboratoire d'analyses biomédicales du CHU Gabriel Touré,**
- **Maître de recherche à la Faculté de Pharmacie.**

Cher maître,

en acceptant de juger ce travail. Les mots ne peuvent exprimer avec exactitude notre admiration et notre profond respect pour vous vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'ALLAH vous donne santé et longévité afin que plusieurs générations d'apprenants puissent bénéficier de la qualité de votre enseignement. Amen !

A notre Maître et co-directrice de thèse :

Dr DOUMBIA Kadiatou épouse SAMAKE

- **Maître assistante en Hépatogastro-entérologie à la FMOS**
- **Praticienne hospitalière au CHU-Gabriel Touré**
- **Ancienne interne des hôpitaux**
- **Trésorière principale de la Société Malienne des Maladies de l'Appareil Digestif (SOMMAD)**

Chère maître,

Les qualités telles que la simplicité, la disponibilité et le dévouement font que vous inspirez le respect.

Tout au long de ce travail, vous avez forcé notre admiration tant par votre amour du travail bien fait que par votre humanisme et votre foi.

Veillez croire ici chère maître en l'expression de notre sincère et profonde gratitude.

A notre Maître et directeur de thèse :

Professeur KONATE Anselme

- **Maitre de conférences agrégé d'Hépatogastro-Entérologie**
- **Praticien hospitalier au CHU Gabriel Touré**
- **Membre de l'association de lutte contre les hépatites**
- **Secrétaire à l'organisation de la Société Malienne des maladies de l'Appareil Digestif(SOMMAD)**
- **Enseignant-chercheur**

Cher Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail. Auprès de vous nous avons pu bénéficier d'un enseignement de qualité. Nous avons admiré vos qualités scientifiques et pédagogiques. Vous êtes une véritable bibliothèque vivante pour nous.

A vous revient le mérite de la démystification des Hépatites au Mali.

Recevez ici cher Maître l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre entière disponibilité

Liste des abréviations et sigles

VHD : Virus de l'hépatite D

HVD : Hépatite virale D

VHB : Virus de l'hépatite B

Ac : Anticorps

Ig G : Immunoglobuline de type G

Ig M : Immunoglobuline de type M

kb: Kilobase

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

Anti-HD : Anticorps dirigé contre les protéines delta (LHD, sHD)

sHD : Petite protéine du virus delta

LHD : Grande protéine du virus de l'hépatite delta

CHU GT : Centre hospitalier universitaire Gabriel TOURE

OMS : Organisation mondiale de la santé

AgHD : Antigène delta

AgHBs : Antigène de surface de l'hépatite B

ADN : Acide désoxyribonucléique

RE : Réticulum endoplasmique

ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbant Assay

RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymérase Chain Réactive

FOGD: Fibroscopie œsogastroduodénale

VO: Varice œsophagienne

Liste des tableaux

Tableau I : Taxonomie de virus de l'hépatite D et B.....	19
Tableau II: Evolution des marqueurs B et delta au cours des coïnfections et des surinfections	29
Tableau III : Fréquence des Ac anti-VHD chez les patients AgHBs (+).....	38
Tableau IV : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD(+) selon l'âge.....	39
Tableau V : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD (+) selon le sexe.....	39
Tableau VI: Répartition des patients avec Ac-anti-VHD(+) selon les occupations.....	40
Tableau VII : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD(+) selon le motif de consultation pour le VHB.....	40
Tableau VIII : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD (+) selon les signes physiques	41
Tableau IX : Répartition des patients avec Ac-anti VHD (+) selon les résultats de l'échographie.....	42
Tableau X: Répartition des patients Ac-anti VHD selon les résultats de l'endoscopie.....	42
Tableau XI : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD (+) selon les signes biologiques standard.....	43
Tableau XII: Répartition des patients avec Ac-anti-VHD(+) selon la présence d'ARN (N=8).....	43
Tableau XIII : Répartition des patients selon la gravité.....	44
Tableau XIV : Répartition des patients avec ARN VHD (+) selon le profil clinique.....	44
Tableau XV : Répartition des patients avec ARN du VHD (+) selon les signes biologiques standard.....	45
Tableau XVI : Répartition des patients avec ARN du VHD(+) selon les résultats de l'échographie.....	46

Tableau XVII: Répartition des patients ARN du VHD (+) selon les résultats de l'endoscopie.....46

Tableau XVIII : Répartition des patients avec ARN du VHD (+) selon la gravité.....46

Tableau XIX : Association entre le profil clinique et la présence de l'ARN du VHD.....47

Tableau XX : Association entre le profil biologique et la présence de l'ARN du VHD.....47

Tableau XXI : Association entre la présence de ARN du VHD(+) et les résultats de l'échographie.....48

Tableau XXII : Association entre la présence de l'ARN du VHD et les signes endoscopiques.....49

Tableau XXIII : Association entre la présence de l'ARN du VHD et la gravité de la maladie.....50

Liste des figures

Figure 1: Structure du virus delta.....	12
Figure 2: Structure de l'ARN de l'hépatite D.....	13
Figure 3: Structure et cycle de réplication du virus de l'hépatite D.....	15
Figure 4: Distribution des différents géotypes du virus de l'hépatite D.....	16
Figure 5: Histoire naturelle de l'infection virale delta.....	18
Figure 6: Changements biochimiques sérologiques et sériques associés à une coïnfection aiguë par HDV.....	19
Figure 7: Changements biochimiques sérologiques et sérologiques associés à la surinfection aigue du HDV.....	20
Figure 8: Cinétique des différents marqueurs au cours de l'hépatite D.....	23

Table des matières

1. INTRODUCTION.....	15
OBJECTIFS	16
➤ Objectif Général	16
2. GENERALITES	18
2.1. Définition	18
2.2. Epidémiologie	18
2.3. Historique	18
2.4. Taxonomie	19
2.5. VIRUS DE L'HEPATITE DELTA	20
2.5.1. Caractéristiques virologiques	20
2.5.2. Le génome viral	21
2.5.3. Antigènes viraux	22
2.5.4. Cycle de réplication	22
2.5.6. Variabilité génomique et géotypes virales	24
2.5.7. Propriétés physico-chimiques	24
2.6. Mode de transmission et pouvoir pathogène	24
2.7. Diagnostic biologique	25
2.8. Manifestations cliniques et évolution naturelle	25
2.8.1. Coïnfection	26
2.8.3. Infection latente HDV Helper indépendant	28
2.8.4. Infection VHD chronique et la maladie	29
2.9. Evaluation de la gravité	30

2.9. Traitement	30
2.9.4. Les indications du traitement	31
3. PATIENTS ET METHODES	34
3.1. Type et durée de l'étude	34
3.2. Lieu	34
3.3. Population d'étude	34
3.3.1. Critères d'inclusion :	34
3.3.2. Critères de non inclusion :	34
3.4. Les méthodes	35
L'interrogatoire :	35
Examen physique	35
Examens biologiques	35
3.5. Considération éthique :	36
3.6. Supports	37
RECOMMANDATIONS :	58
REFERENCES	60
6. ANNEXES	66

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite D (VHD), virus défectif, coïnfecte ou surinfecte un patient porteur du virus de l'hépatite B (VHB) [1].

Sa gravité tient à son effet aggravant de l'hépatite virale B associée. En effet, cette coïnfection avancerait de 10 ans environ la survenue des complications graves comme la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire par rapport à la mono infection par le VHB [1].

Un autre écueil de cette infection est la difficulté de son traitement. L'infection par le virus delta est relativement fréquente car sa prévalence mondiale est estimée à 5% chez les porteurs du VHB soit 15 à 20 millions de personnes dans le monde [1].

Des prévalences variant entre 29,2% et 59% ont été rapportés en Italie [2]. Cette prévalence a été de 40% ,20% et 17% respectivement au Koweït, en Arabie Saoudite et en Turquie [2].

L'Amérique du Sud constitue également un foyer de l'infection par le virus Delta [2]. L'Afrique est aussi touchée par cette infection avec des prévalences de 18,2% au Kenya et 29% au Niger [2].

Au Mali dans une étude portant sur 300 donneurs de sang les Ac-anti VHD ont été retrouvés chez 2,7% dont un seul portait l'ARN (acide ribonucléique) du virus Delta de génotype I [3].

Le devenir de ces patients n'étant pas connu, nous avons ainsi entrepris ce travail sur un échantillon représentatif et nos objectifs étaient :

OBJECTIFS

➤ Objectif Général

-Etudier la place de l'infection par le virus de l'hépatite D dans le service d'hépatogastro-entérologie du Centre-Hospitalier-Universitaire Gabriel TOURE de Bamako.

➤ Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence de l'hépatite D au Centre Hospitalier Universitaire Gabriel TOURE de Bamako.
- Evaluer l'impact Hépatique de l'infection par le virus de l'hépatite Delta chez les patients porteurs de l'antigène HBs

GENERALITES

2. GENERALITES

2.1. Définition

L'hépatite D est une maladie provoquée par l'infection des cellules du foie (hépatocytes) par le virus de l'hépatite D ou virus Delta (VHD), uniquement lorsque la personne est également infectée par le virus de l'hépatite B (VHB) [4]

2.2. Epidémiologie

Sur le plan mondial, les virus de l'hépatite B et D sont responsables de plus de deux millions de décès chaque année [5]. Pour le VHD, l'épidémie a commencé en Italie vers 1980 et au cours des 20 dernières années il a été sous contrôle en Europe et dans les pays industrialisés grâce à la vaccination contre le virus de l'hépatite B. Malgré que la vaccination soit efficace, il existe encore plus de 15 millions de personnes dans le monde qui sont chroniquement infectées par le VHD, notamment dans les pays en développement comme l'Asie et l'Afrique [6, 7]. L'hépatite Delta reste l'un des problèmes de santé majeurs. Au Mali, on ne connaît pas exactement sa prévalence vu l'absence de données au niveau national.

Pour l'hépatite B, selon les données de l'OMS en 2015 plus de 887 000 personnes meurent chaque année suite à cette infection, et en 2017 on estime environ à 257 millions de personnes souffrant d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B [8].

2.3. Historique

Les virus des hépatites virales existent depuis l'antiquité. Le premier traité de médecine, écrit en trois mille ans avant Jésus-Christ, faisait déjà état de la jaunisse, symptôme principal de l'hépatite aiguë. À ce jour, plusieurs virus infectent le foie et pouvant donner une hépatite.

Ce sont : A, B, C, D, E.

L'hépatite virale D a été découverte par le Dr *Mario Rizzeto* à la fin des années 1977 [9] sur des biopsies hépatiques de malades atteints d'hépatite chronique B à l'hôpital Molinette de Turin (Italie), où il a mis en évidence dans le noyau des

hépatocytes un nouvel antigène, qu'il a nommé antigène delta. En 1980 le VHB est montré par *Rizzetto* comme responsable d'exacerbation de la maladie chez ces patients [10].

2.4. Taxonomie Le tableau I montre la différenciation entre les virus de l'hépatite D et B [11].

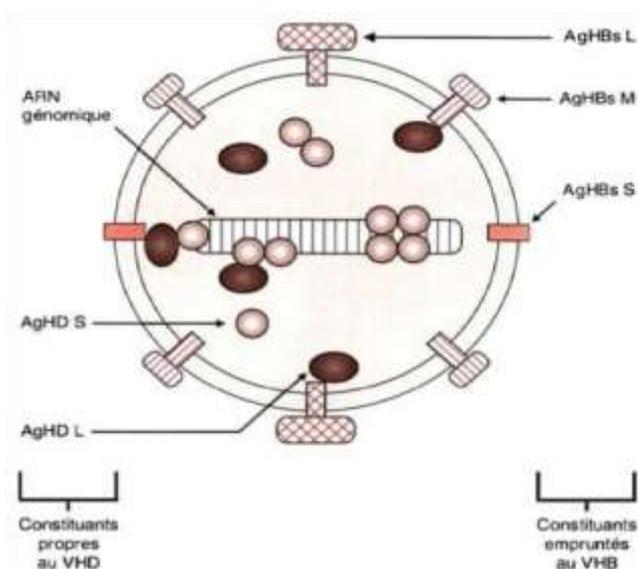
Tableau I : Taxonomie de virus de l'hépatite D et B

Matériel génétique	Famille	genre	Espèces type	Génotypes
ARN	Viroïdes	<i>Delta virus</i>	Virus de l'hépatite delta ou virus de l'hépatite D	Huit (VHD1à8)
ADN	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Orthohepadna virus</i>	Hepatitis B virus	Dix (A à J)

2.5. VIRUS DE L'HEPATITE DELTA

2.5.1. Caractéristiques virologiques

Le Delta virus est un virus à ARN, sphérique de 36 à 43 nm de diamètre. Le matériel génétique est de nature ARN négative (-) qui n'est pas contenu dans une nucléocapside comme tout virus mais celui-ci est enveloppé dans une double couche lipidique contenant l'antigène de surface du virus de l'hépatite B qui est l'AgHBs (M, L, S). On trouve aussi dans la particule virale des molécules antigéniques du virus l'AgHD (S, L) [9], qui est illustré par la figure 1.



AgHBs S, M et L : protéines d'enveloppe du virus de l'hépatite B ; AgHD S et L : antigènes delta

Figure 1: Structure du virus delta [9].

2.5.2. Le génome viral

Le matériel génétique est de nature ARN négative dite génomique, qui code pour une seule protéine qui est l'AgHD. Il est de 1.7kb (soit 1680 nucléotides), monocaténaire circulaire dont 70% des bases sont appariés (G + C) donnant une structure pseudo double brin en forme de tige non ramifié. Ce matériel génétique contient 200 molécules de l'AgHD dont certains sont liés à cet ARN et les autres non. Dans la cellule infectée au cours de la réplication virale on en trouve deux autres ARN viral : l'ARN génomique complémentaire appelé l'ARN antigénomique, et le VHD ARNm.

L'ARN antigénomique est issu de l'ARN génomique par réplication. Il est complémentaire de la séquence du génome et contient la séquence codante pour AgHD, se trouvant exclusivement dans le noyau des cellules infectées et donc ne sont pas emballés dans des virions [12].

La figure 2 montre cette structure génomique et antigénomique du génome d'ARN du virus Delta

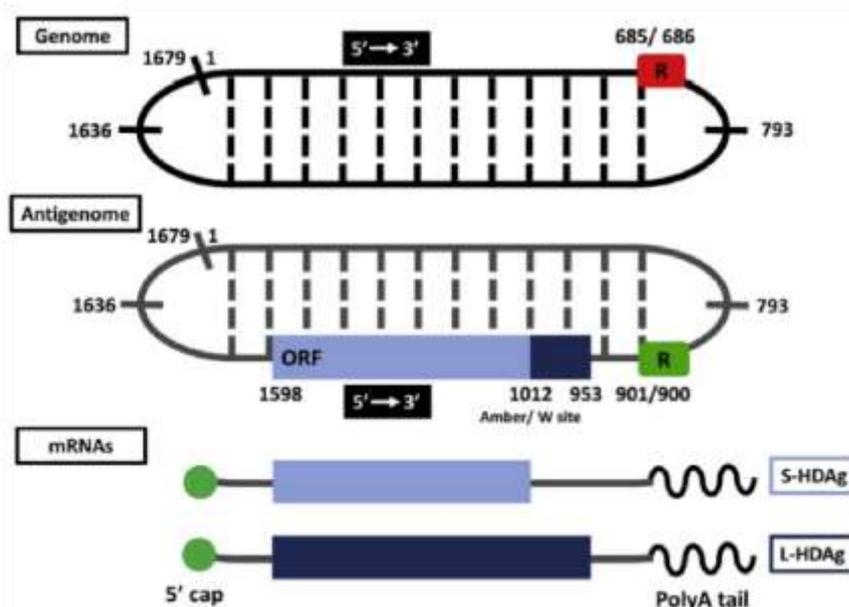


Figure 2: Structure de l'ARN de l'hépatite D [12]

2.5.3. Antigènes viraux

Le génome du VHD code pour une seule protéine antigénique l'AgHD (antigène de l'hépatite delta) dont le rôle principal est la régulation du cycle de réplication et une deuxième fonction avec l'hépatite B de source de coïnfection. L'AgHD existe sous deux formes : l'AgHDs de 24kDa « Small S-HDAg » qui ont pour fonction d'amplifier la réplication du génome ; et l'Ag HDL 27kDa « Large L-HDAg » inhibant la réplication du génome et permet l'assemblage du virus. La réponse immunitaire face à cet antigène constitue le diagnostic de cette infection.

Cet Ag VHD est responsable de la production d'un anticorps anti-HD de nature IgM et IgG. Cet antigène viral peut être détecté dans le foie ou dans le sérum.

2.5.4. Cycle de réplication

La réplication débute par l'adhérence et la pénétration du virion dans l'hépatocyte par des mécanismes inconnus [9]. Après l'entrée du virion vient ensuite la décapsidation. Le ribonucléoprotéine VHD est transporté vers le noyau où l'ARN génomique est traduit dans sa forme antigénomique et le cercle de réplication commence à double laminage. Le VHD ne code pas pour sa propre polymérase donc le virus détourne les ARN polymérases de l'hôte pour répliquer son génome. L'ARNm est exporté vers le réticulum endoplasmique (RE) et transcrit en petits et grands AgHD. Soutenant la réplication du virus et l'assemblage au niveau du noyau. L'équilibre entre la réplication virale et l'assemblage est effectuée par le rapport des petits et grand AgHD ainsi que par différentes modifications post-traductionnelles de ces protéines telles que la prénylation, la phosphorylation, la méthylation et la sumoylation. De cette façon, les ribonucléoprotéines nouvellement synthétisées sont libérées à partir du noyau vers le RE et associées à des protéines d'enveloppe du VHB pour former des nouvelles particules virales. Les particules du VHD sont exportées à

partir des hépatocytes via le complexe de Golgi et peuvent infecter d'autres cellules du foie.

En cas d'infection seul par le Delta virus sans que ce sujet soit infecté par le VHB, ce dernier peut répliquer son génome et produire de l'AgHD mais qui est bloqué dans la cellule hépatique. Ce virion incomplet manquant d'enveloppe AgHBs ne peut pas être exporté hors de l'hépatocyte (virémie indétectable, malgré la présence AgHD intrahépatique). Lorsque l'hépatocyte est infecté par le VHB, le virion incomplet du VHD est assemblé et est exporté hors de l'hépatocyte et infecte d'autres hépatocytes contigus.

La figure 3 : illustre ce cycle de réplication virale du virus.

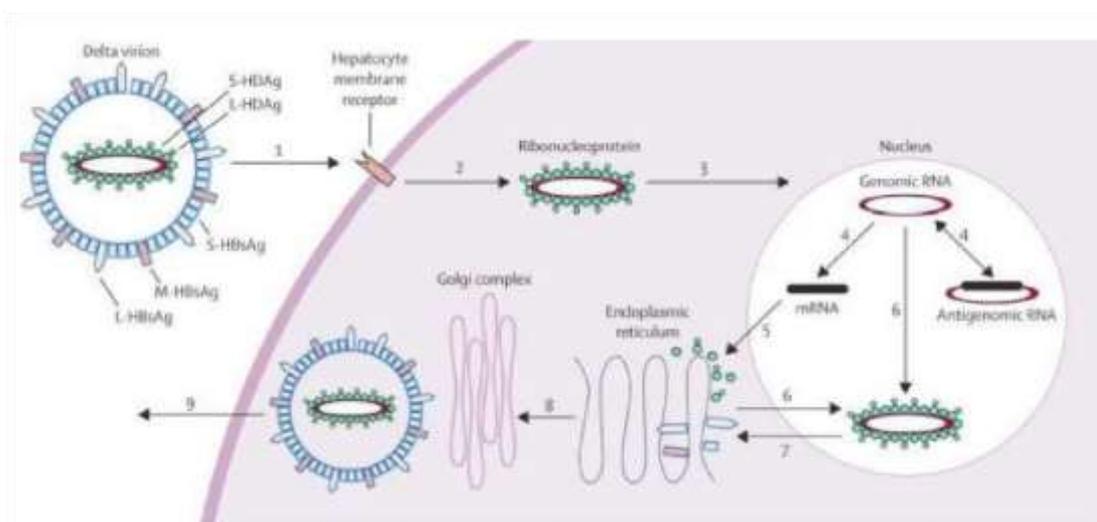


Figure 3: Structure et cycle de réplication du virus de l'hépatite D [7]

L'hépatite Delta virion attaché par l'intermédiaire de l'AgHBs à l'hépatocyte hôte [8]. Après l'entrée et la décapsidation [6], la ribonucléoprotéine est transporté vers le noyau [13]. La transformation de l'ARN génomique et antigénomique[9] permet la génération d'AgHD à RE [14]. Réplication du small et large AgHD au niveau du noyau [5] et l'assemblage du virus avec AgHBs au niveau du RE [7]. De nouvelles particules VHD sont libérées de l'hépatocyte par l'intermédiaire de l'appareil de Golgi [10, 15] pour infecter d'autres cellules.

2.5.6. Variabilité génomique et génotypes virales

Actuellement on trouve huit génotypes dans le monde. Le génotype 1 est le plus fréquent avec l'apparition en Europe, Amérique du Nord, Moyen-Orient, Afrique du Nord, en Inde et en partie en Amérique du Sud et en Asie. Génotype 2 et 4 sont vus dans l'Extrême-Orient, alors que le génotype 3 est observé dans les régions du Nord de l'Amérique du Sud. Les génotypes 5, 6, 7 et 8 se trouvent exclusivement en Afrique ou les migrants africains [13], comme sur la figure 4.

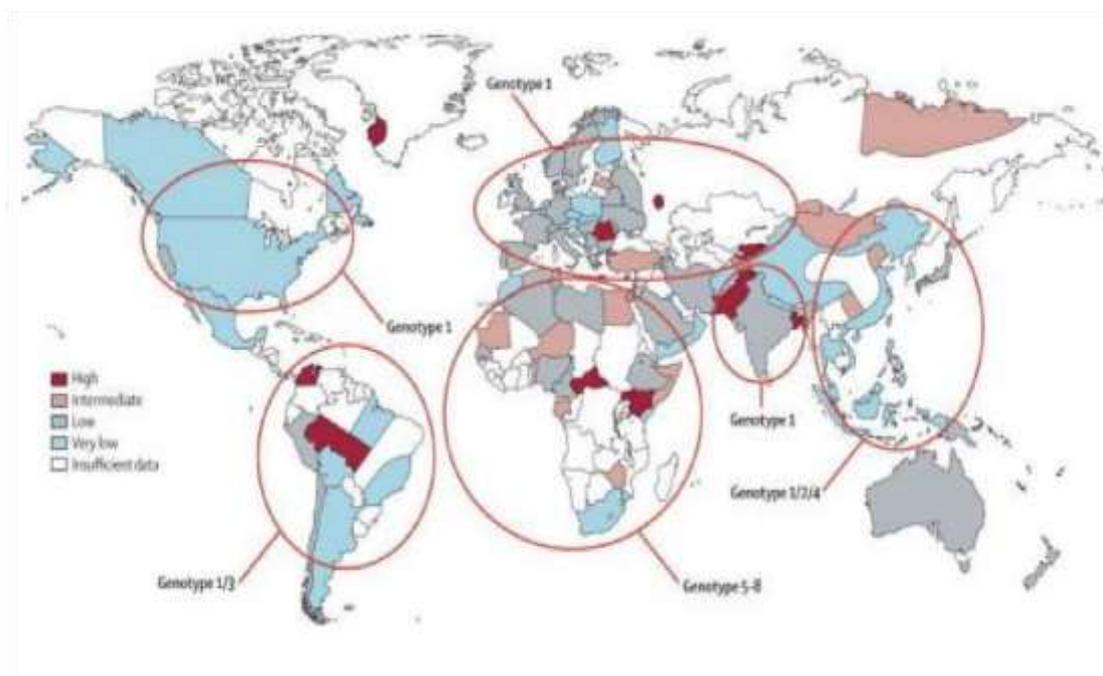


Figure 4: Distribution des différents génotypes du virus de l'hépatite [7]

2.5.7. Propriétés physico-chimiques

Les différentes propriétés physico-chimiques complètes du virus sont encore en cours d'étude mais c'est un virus stable à la chaleur, à l'acide, et à un pH 2,4 pendant 30 mn. Le virus est altéré par l'EDTA les détergents ou l'éther. Inactivé par les alcalins et les protéases [16].

2.6. Mode de transmission et pouvoir pathogène

Le VHD se transmet par le sang lors de la transfusion sanguine ou par les matériels infectés, et aussi par les liquides de sécrétion biologique [7, 16]. Quant à son pouvoir pathogène le VHD étant un virus satellite du VHB, l'infection ne

se développe que chez des patients également infectés par le VHB soit lors d'une coïnfection soit par une surinfection.

2.7. Diagnostic biologique

Le diagnostic se base par la méthode indirecte qui est la sérologie et la méthode directe qui est la détection de l'élément viral [16-17].

La méthode directe recherche la présence de l'AgHD (par l'immunofluorescence directe sur des coupes histologiques de foie après une biopsie ou par l'immunoenzymatique ELISA) ou l'ARN viral (par la biologie moléculaire).

Pour la méthode indirecte il faut demander en première intention l'anticorps anti-HVD totaux (anti-HDV-IgM, plus anti-HDV IgG) [16, 18].

On peut demander aussi les anticorps anti-HVD de type IgG ou IgM. Les techniques utilisées pour cette méthode est l'immuno-enzymologie ou l'ELISA [16, 19, 20].

2.8. Manifestations cliniques et évolution naturelle

Il faut distinguer deux formes cliniques, à savoir l'infection aiguë par le VHD et l'infection chronique. Trois modèles d'infection VHD aiguë ont été décrits : la coïnfection, la surinfection survenant dans la population générale, et l'infection latente VHD-VHB indépendant ce qui se produit chez les êtres humains dans le contexte de la transplantation du foie. La coïnfection et la surinfection évoluent inéluctablement soit vers l'hépatite fulminante ou vers la chronicité ou la guérison.

La figure 5 résume l'évolution naturelle de l'hépatite delta.

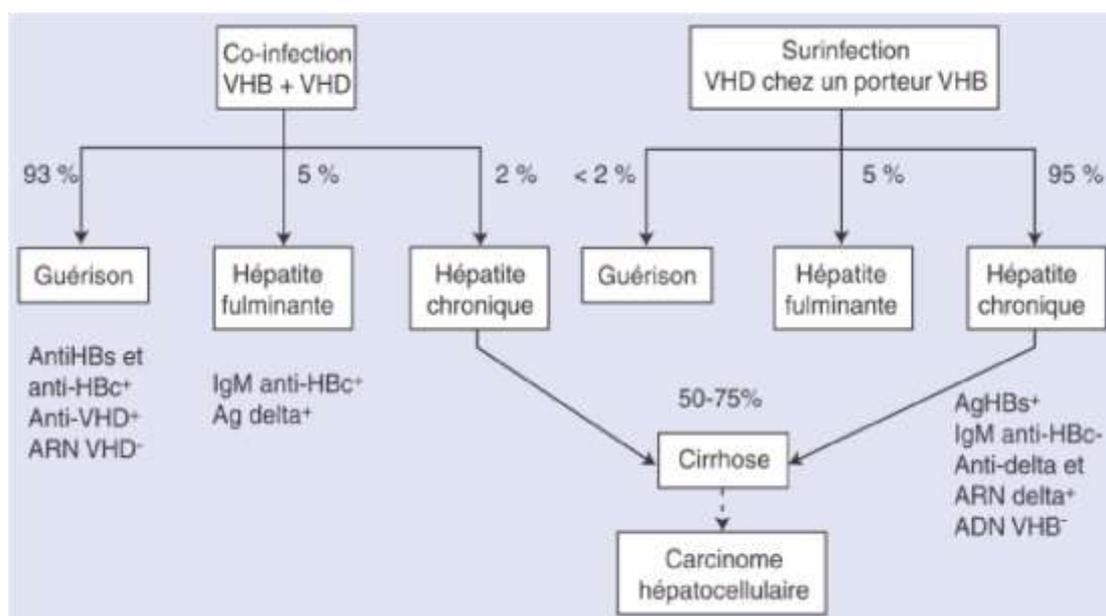


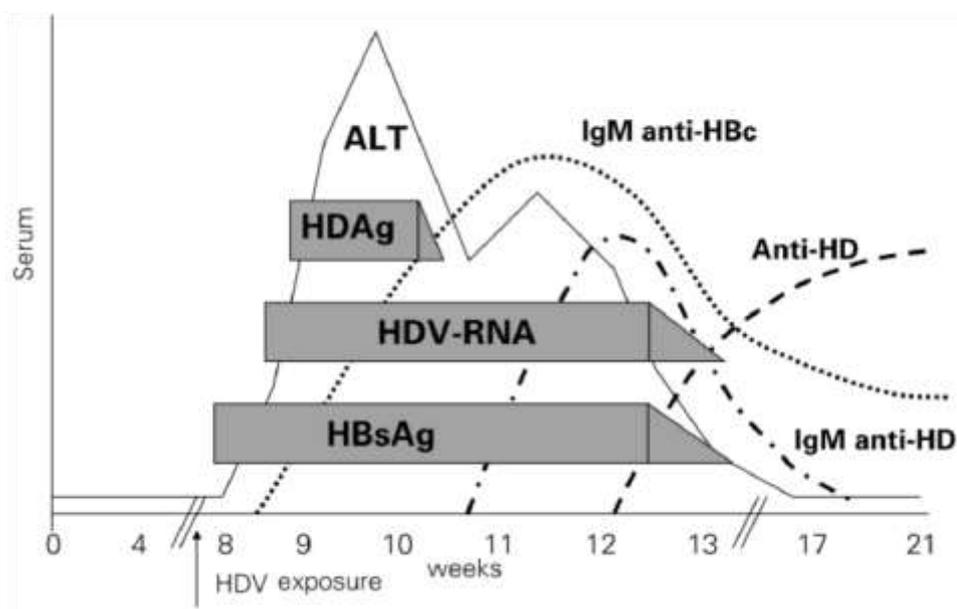
Figure 5: Histoire naturelle de l'infection virale delta [20].

2.8.1. Coïnfection

La coïnfection est définie par l'infection simultanée par le VHB et le VHD d'un sujet qui n'a pas été préalablement infecté par le VHB. La présentation clinique est semblable à une hépatite ictérique avec des caractéristiques cliniques similaires à ceux de l'hépatite B. Contrairement à une simple hépatite B, la coïnfection a tendance à courir une courbe diphasique avec deux pics de nécrose du foie à quelques semaines d'intervalle où le premier épisode de l'hépatite est associé par le VHB et le second avec VHD ou vice versa.

Le diagnostic est donné par une augmentation des IgM et IgG anti-HD et AgHBs positif. La réponse d'anticorps au VHD est relativement lente. La réponse initiale IgM peut être retardée pendant des jours à quelques semaines après l'apparition de l'hépatite et la réponse IgG peut d'abord apparaître au cours de la phase de convalescence. La surveillance prolongée des anticorps anti-VHD est donc nécessaire pour exclure ou de confirmer VHD coïnfection chez les patients présentant une hépatite B aiguë (AgHBs).

L'évolution vers la chronicité dans les 2% des cas, la guérison est dans 93% et vers une hépatite fulminante 5% [21], figure 5.



ALT, alanine aminotransferase; HDAg, hepatitis delta antigen; HDV-RNA, hepatitis delta virus RNA; anti-HD, antibody to HDAg; HBsAg, hepatitis B surface antigen; antiHBc, antibody to hepatitis B core antigen

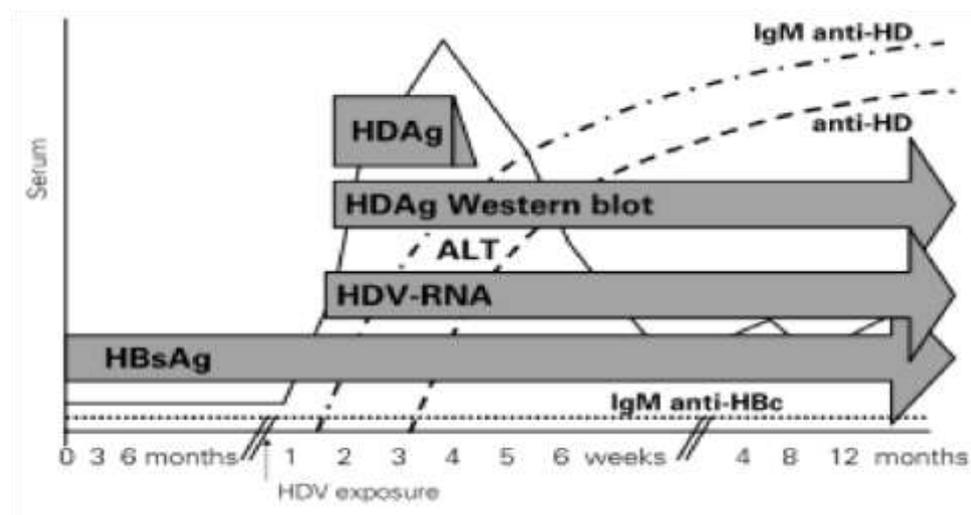
Figure 6: Changements biochimiques sérologiques et sériques associés à une coinfection aiguë par le VHD [21].

2.8.2. Surinfection

La surinfection est l'infection delta chez un porteur chronique du virus de l'HVB. Ces individus sont sujets à des infections par le delta virus car l'expression de l'AgHBs est déjà préétablie. Dans la surinfection, le VHD est dans un terrain fertile pour la réplication et ce dernier est en pleine expression de son potentiel pathogène. La présentation clinique de l'hépatite D surinfectée dépend du fait que le patient était porteur sain de l'AgHBs ou les signes cliniques caractéristiques de l'hépatite chronique étaient déjà présents.

Cette hépatite aiguë surinfectée peut évoluer vers l'hépatite D chronique ou sa résolution (guérison) ou vers une hépatite fulminante. La phase aiguë est caractérisée par des niveaux très élevés de virémie du virus de l'hépatite D et l'expression d'AgHD dans plus de 50% des hépatocytes. La chronicité est caractérisée par une réponse IgM et IgG anti-HD relativement rapide, avec un

titre élevé, les deux titres d'anticorps augmentent lorsque la surinfection évolue. Tandis que chez les patients dont l'hépatite D guérit, l'IgM anti-HD disparaît rapidement et parallèlement avec diminution des IgG. Dans la surinfection, la réponse d'anticorps est plus uniforme et plus homogène que dans la coinfection. L'évolution des différents marqueurs virologiques et sérologiques lors de cette surinfection est illustrée par la figure 7.



ALT, alanine aminotransferase; HDAg, hepatitis delta antigen; HDV-RNA, hepatitis delta virus RNA; anti-HD, antibody to HDAg; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen

Figure 7: Changements biochimiques sérologiques et sérologiques associés à la surinfection aiguë du HDV [21].

2.8.3. Infection latente HDV Helper indépendant

Cette troisième forme d'infection VHD a été décrite dans le cadre de la transplantation et se caractérise par une infection latente du VHD indépendant du VHB. Cette situation peut être due à la réinfection de l'allogreffe par HDV seul, alors que l'infection simultanée des hépatocytes par le VHB est empêchée par les immunoglobulines contre l'hépatite B. Au cours de cette phase, il n'y a pas ou peu de preuve de la maladie du foie. La virémie HD et l'hépatite se reproduisent uniquement lorsque le VHB soustrait la neutralisation, ce qui

entraîne la coinfection de l'allogreffe et l'établissement d'une infection productive HDV.

2.8.4. Infection VHD chronique et la maladie

L'hépatite chronique évolue progressivement vers la cirrhose dans les 80% des cas. Cependant, il est maintenant clair qu'au moins dans certaines régions l'infection chronique peut entraîner une maladie relativement bénigne qui n'est pas significativement différente de celle due à l'infection par le VHB seul. Le tableau II et la figure 8 résument l'évolution des différents marqueurs virologiques et sérologiques au cours de la différente phase de l'hépatite virale D.

Tableau II: Evolution des marqueurs B et delta au cours des coinfections et des surinfections

Evolution de l'infection à VHD

Marqueurs	Phase aiguë		Chronicité	Guérison
	Co-infection	Surinfection		
AgHBs	±	+	+	
IgM anti-HBc	+			
AgHD	±	±		
IgM anti-HD	±	+	±	
ARN HDV	±	+	+	
Ag intrahépatique	+	+	+	

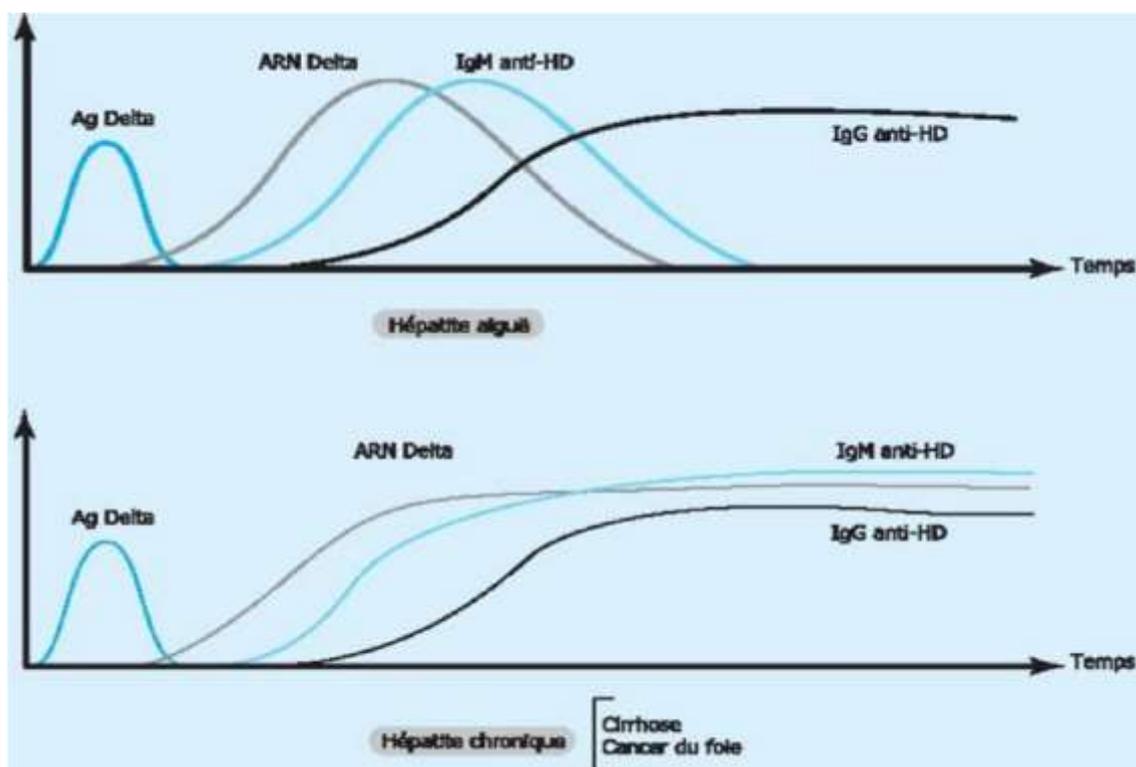


Figure 8: Cinétique des différents marqueurs au cours de l'hépatite D [22]

2.9. Evaluation de la gravité

Le score d'APRI : est un moyen de calcul à partir des données biologiques pour évaluer la probabilité de la fibrose hépatique, donc la formule est :

(ASAT×100/ASAT Ref)/Plaquettes

Interprétation : chez un patient le score d'APRI<0.5 la probabilité de fibrose <F2 est de 86%. Pour les patients qui ont un score >1.5, la probabilité de fibrose ≥F2 est de 88%

2.9. Traitement

2.9.1. But

Le but du traitement de l'hépatite D chronique est d'améliorer la survie ainsi que la qualité de vie des patients en prévenant la progression de la maladie hépatique vers le développement de la cirrhose et du CHC [23] .

2.9.2. Les moyens médicamenteux

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement spécifique de l'hépatite D aiguë.

Le traitement actuellement recommandé est l'interféron alpha pégylé (Peg-IFN α) pour 12 mois, avec un taux de RVS variant de 20 à 40%

-Peg-IFN α 180 μ g 1 fois/semaine pour 48 semaines

-envisager une prolongation si diminution de la virémie VHD \geq 2 log

-envisager une reprise si rebond après une réponse virologique soutenue

-Analogues nucléosidiques si virémie VHB $>$ 2000UI/ml, chez tous les patients avec une maladie hépatique avancée et chez les patients infectés par le VIH

Plusieurs nouvelles approches thérapeutiques sont en cours d'études, deux sont en phase III : le Bulévirtide (Myrcludex-B) et le Lonafarnib.

Le Bulévirtide inhibe l'entrée des VHB/VHD dans les hépatocytes en agissant sur la liaison entre l'AgHBs et le polypeptide cotransporteur de taurocholate de sodium (NTCP), nécessaire à l'entrée dans l'hépatocyte.

Le traitement s'injecte 1 \times /jour en sous-cutanée. Les résultats montrent une bonne tolérance.

Le Lonafarnib inhibe l'assemblage des protéines du VHD par inhibition de la farnésylation de l'AgHD-L. Les fortes doses inhibent fortement la réplication du VHD, au prix d'importants effets secondaires gastro-intestinaux [23].

2.9.3. Les moyens chirurgicaux

La transplantation hépatique offre la meilleure option pour les hépatites virales delta évoluées et les hépatites fulminantes, avec un risque de réinfection du greffon beaucoup plus faible que dans les cas de mono-infection par le VHB [12, 20].

2.9.4. Les indications du traitement

-Réplication VHD et/ou hépatopathie active (transaminases ou histologie)

-Traitement précoce en cas de fibrose avancée [23].

2.9.2. La prévention

La prévention de l'HVD passe par la vaccination contre l'HVB [6].

METHODOLOGIE

3. PATIENTS ET METHODES

3.1. Type et durée de l'étude

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique qui s'est déroulée de Mars 2019 à Février 2020, soit une période de 12 mois.

3.2. Lieu

L'étude s'est déroulée dans le service d'Hépatogastro-Entérologie du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré de Bamako et les analyses moléculaires (RT-PCR) et l'ELISA ont été effectuées au laboratoire Merieux

3.3. Population d'étude

L'étude a porté sur la population de patients vu et dépistés positifs à l'antigène HBs

3.3.1. Critères d'inclusion : ont été inclus dans notre étude

les patients à l'antigène HBs positif âgés de plus 18 ans vus en consultation pendant la période d'étude, ayant bénéficié du dosage des Ac-anti VHD;
les patients ayant donné leur consentement verbal.

3.3.2. Critères de non inclusion : n'ont pas été inclus

les patients âgés de moins de 18 ans ;
les patients vus en consultation en dehors de notre période d'étude
les patients Ag HBs négatif;
les patients Ag HBs positif n'ayant pas bénéficié du dosage des Ac-anti VHD ;
les patients non consentants.

3.3.3. Echantillonnage :

Nous avons calculé la taille de notre échantillon en utilisant la formule suivante :
Pour un niveau de confiance de **95%** et une marge d'erreur à **7%** :

$$n = z^2 \times p (1 - p) / m^2$$

n =taille de l'échantillon

z = niveau de confiance selon la loi normale centrée réduite (pour un niveau de confiance de 95%,

$z = 1.96$,

$n = (1,96)^2 \times (0,5)(1-0,5) / (0,07)^2 = 196$ ainsi la taille de notre échantillon était estimée à **N=110**

3.4. Les méthodes

L'interrogatoire : Il avait recherché

-Les circonstances de découverte ;

-les facteurs de risque de contamination : tatouage, scarifications, toxicomanie intraveineuse, transfusion sanguine, antécédents personnels et familiaux d'hépatopathies, chirurgie antérieure ;

les signes fonctionnels : Asthénie, anorexie, douleur abdominale, nausées, vomissements, douleurs articulaires

Examen physique

Un examen physique général a été effectué chez tous les patients à la recherche des signes d'IHC et d'HTP.

Examens biologiques

Les examens biologiques avaient comporté :

- la recherche de l'Ag HBs, (Les techniques immunochromatographique (VIRUCHECK AgHBs ® avec une sensibilité 95,6% et spécificité 98,2%) et immunoenzymatique (AgHbs MEDIFF ®) ont été utilisés dans notre étude pour le dépistage de l'hépatite B)

-la quantification de la charge virale du VHB,

-la recherche de l'Ac-anti VHD, si présent la recherche de l'ARN, respectivement par les techniques d'ELISA et RT-PCR :(Pour le diagnostic de l'hépatite D, nous avons utilisés le kit ELISA anticorps anti VHD totaux

DiaSorin (Anti-HD de type IgM et IgG) dont la sensibilité était de 99,99% et une spécificité de 98,99%.))

Nous avons a utilisé la RT-PCR quantitative pour la confirmation de

l'hépatite virale D. La sensibilité et la spécificité sont excellentes par rapport aux méthodes immunoenzymatiques

-la recherche de coïnfection VIH (sérologie VIH) si positive charge virale du VIH,

-la recherche de coïnfection VHC (Ac-anti VHD), si positive dosage de la charge virale du VHC,

-une numération formule sanguine (NFS) à la recherche d'une atteinte des lignés,

-un taux de prothrombine(TP), l'électrophorèse des protides, la bilirubinémie totale, la glycémie ont été effectués pour apprécier la fonction hépatique,

-la créatininémie a été effectuée pour apprécier la fonction rénale

-le dosage de l'alpha foeto-proteïne a été effectué à la recherche d'une greffe néoplasique,

-le score d'APRI a été réalisé pour évaluer l'impact hépatique qui était significatif pour une valeur $\geq 0,66$.

3.4.1. Examens morphologiques :

-L'échographie abdominale appréciait la structure du foie et recherchait les signes d'hypertension portale(HTP).

-L'endoscopie digestive recherchait les signes d'HTP.

3.5. Considération éthique :

Tous les patients ont été informés de la nature de l'étude et leurs consentements verbaux ont été exigés pour l'inclusion.

3.6. Supports

Les données ont été collectées sur une fiche d'enquête et ont été analysées sur le logiciel Epi-Info version 7.2.

Le test de *p Fisher* a été utilisé pour comparer les données qui était significatif pour une valeur $\leq 0,05$

RESULTATS

4. RESULTATS

De mars 2019 à février 2020 nous avons colligé 11 patients porteurs d'Ac-anti VHD sur 110 patients Ag HBs positif, soit une fréquence de 10%. Sur les 11 patients Ac-anti VHD positif 8 ont bénéficié de la recherche de l'ARN qui était positive chez 4 patients.

La prévalence de l'infection du VHD chez les porteurs de l'Ag HBs dans notre étude était de 4/107 soit 3,7%. Tous les 4 patients étaient au stade de cirrhose.

4.1. La fréquence

Tableau III : Fréquence des Ac anti-VHD (+) chez les patients AgHBs (+).

Patients Ac antiVHD	AgHBs (+)	
	Effectif	%
Positif	11	10
Négatif	99	90
Total	110	100

L'Ac anti VHD a été retrouvé chez 11 patients ayant l'Ag HBs positif, soit une fréquence de 10%.

4.2. Caractéristiques sociodémographiques

4.2.1. L'Age

Tableau IV : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD(+) selon la tranche d'âge

Tranche d'âge (ans)	Effectif	Pourcentage(%)
20-30	3	27,3
31-40	2	18,2
41-50	3	27,3
51-60	2	18,2
>60	1	9
Total	11	100

L'âge moyen de nos patients était de $41,8 \pm 13,09$ ans avec des extrêmes de 20 et 67 ans

4.2.2. Le sexe

Tableau V : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD (+) selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage(%)
Masculin	9	81,8
Féminin	2	18,2
Total	11	100

Les hommes ont représenté 81,8% de l'échantillon avec un sex ratio de 4,5.

4.2.3. Occupations

Tableau VI : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD(+) selon les occupations

Occupations	Effectif	Pourcentage(%)
Fonctionnaire	6	54,5
Commerçant	3	27,3
Cultivateur	1	9,1
Femme au foyer	1	9,1
Total	11	100

Les fonctionnaires étaient plus représentés dans l'étude avec 54,5%.

4.3. Motifs de consultation

Tableau VII : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD(+) selon le motif de consultation pour le VHB

Motifs de consultation	Effectif	Pourcentage(%)
Découverte fortuite	5	45,5
AEG	1	9,1
Hématémèse	1	9,1
Ictère	1	9,1
OMI	1	9,1
Ictère + Asthénie	1	9,1
Polyarthralgie+douleur abdominale	1	9
Total	11	100

Dans 45,5% des cas l'Ag HBs a été retrouvé lors d'un dépistage.

4.4. Antécédents/ Facteurs de risque

Deux de nos patients avaient un antécédent d'hépatopathie familiale, notamment un CHC.

Les cicatrices de l'excision ont été retrouvées chez deux de nos patientes qui n'avaient pas un profil clinique particulier.

Signes physiques :

Tableau VIII : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD (+) selon les signes physiques

Signes physiques	Effectif	Pourcentage(%)
Ictère	2	18,2
Splénomégalie	2	18,2
Hépatomégalie	2	18,2
Amaigrissement	2	18,2
Pâleur	1	9,1
Fièvre	1	9,1
OMI	1	9,1
Aucun signe	7	63,63

L'ictère, l'hépatomégalie, la splénomégalie et l'amaigrissement étaient retrouvés à des fréquences identiques de 18,2%.

4.5. Signes morphologiques :

4.5.1. Signes échographiques

Tableau IX : Répartition des patients avec Ac-anti VHD (+) selon les résultats de l'échographie

Résultats échographie	Effectif	Pourcentage(%)
Foie dysmorphique	4	36,3
Splénomégalie	2	18,2
Echographie hépatique normale	7	63,6

Nous avons trouvé un foie dysmorphique chez 36,3% des patients.

4.5.2. Fibroscopie œsogastroduodénale

Tableau X: Répartition des patients Ac-anti VHD (+) selon les résultats de l'endoscopie

Résultats FOGD	Effectif	Pourcentage(%)
VO	2	18,2
Gastropathie d'HTP	2	18,2
Normale	7	63,6

Dans 36,4% des cas les patients avaient au moins un signe d'hypertension portale endoscopique.

4.6. Signes biologiques :

4.6.1. Biologie standard

Tableau XI : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD (+) selon les signes biologiques standard

Signes biologiques standard	Effectif	Pourcentage(%)	
Transaminases (N=11)	ASAT>30UI/l	6	54,5
	ASAT<30UI/l	5	45,5
	ALAT>30UI/l	7	63,6
	ALAT <30UI/l	4	36,4
TP (N=11)	>50%	10	90,9
	<50%	1	9,1
Bilirubinémie (N=11)	<35mg/l	10	90,9
	>35mg/l	1	9,1
Albuminémie (N=11)	>35g/l	6	54,5
	<35g/l	5	45,5
Plaquettes (N=11)	>150 10 ³	7	63,6
	<150 10 ³	4	36,4
Hb (N=11)	>12g/dl	8	72,7
	<12g/dl	3	27,3

Nous avons trouvé une thrombopénie chez 36,4% des patients, une Albuminémie<35 g/l chez 45,5% le TP<50% chez 9,1% et une Bilirubinémie >35mg/l chez 4/5 des patients soit 80%.

4.6.2. Charge virale du virus delta

Tableau XII: Fréquence de l'ARN du VHD chez les patients avec Ac-anti-VHD(+)

Fréquence ARN	Effectif	Pourcentage(%)
ARN(+)	4	50
ARN(-)	4	50
Total	8	100

L'ARN du VHD a été détecté chez 50% des 8 patients ayant bénéficié de sa recherche.

3 patients n'ont pas pu bénéficier de la recherche de l'ARN du VHD

4.6.3. Autres virus associés

Une coinfection VHB/VHD/VIH a été retrouvée chez un patient.

4.6.4. Score de gravité

Tableau XIII : Répartition des patients avec Ac-anti-VHD(+) selon la gravité

Score d'APRI	Effectif	Pourcentage(%)
Score < 0,66	4	36,4
Score ≥ 0,66	7	63,6

Dans 63,6% cas les patients avaient une fibrose significative selon le score d'APRI.

4.7. Etude des patients ayant une infection de l'hépatite virale D : (n=4)

4.7.1. Profil clinique :

Tableau XIV : Répartition des patients avec ARN VHD (+) selon le profil clinique.

Signes physiques	Effectif	Pourcentage(%)
OMI	1	25
Amaigrissement	1	25
Ictère	2	50
Ascite	1	25
Hépatomégalie	2	50
Splénomégalie	2	50
Aucun	1	25

Une coinfection par le VHD était prédictive d'hépatopathie avancée.

4.7.2. Profil biologie :

Tableau XV : Répartition des patients avec ARN du VHD (+) selon les signes biologiques standard

Signes biologiques standard	Effectif	Pourcentage(%)	
Transaminases (n=4)	ASAT>30UI/l	3	75
	ASAT<30UI/l	1	25
	ALAT<30UI/l	2	50
	ALAT>30UI/l	2	50
TP (n=4)	>50%	3	75
	<50%	1	25
Bilirubinémie (n=4)	>35mg/l	3	75
	<35mg/l	1	25
Albuminémie (n=4)	<35g/l	2	50
	>35g/l	2	50
Plaquettes (n=4)	<150 10 ³	3	75
	>150 10 ³	1	25
Hb (n=4)	<12g/dl	2	50
	>12g/dl	2	50

La présence d'une infection par le VHD témoignait le plus souvent une altération de la fonction hépatocellulaire

4.7.3. Signes morphologiques :

4.7.3.1. Signes échographiques

Tableau XVI: Répartition des patients avec ARN du VHD (+) selon les résultats de l'échographie

Résultats échographie	Effectif	Pourcentage(%)
Foie dysmorphique	3	75
Splénomégalie	2	50
Echographie hépatique normale	1	25

Chez 3 patients il existait des anomalies hépatospléniques.

Fibroscopie œsogastroduodénale

Tableau XVII: Répartition des patients avec ARN du VHD (+) selon les résultats de l'endoscopie

Résultats FOGD	Effectif	Pourcentage(%)
VO	2	50
Gastropathie d'HTP	1	25
Normale	1	25

Les signes d'hypertension portale endoscopiques étaient retrouvés chez 3 patients sur 4.

4.7.4. Score de gravité

Tableau XVIII : Répartition des patients avec ARN du VHD (+) selon la gravité

Score d'APRI	Effectif	Pourcentage(%)
Score < 0,6	0	0
Score ≥ 0,6	4	100

Dans 100% des cas les patients avaient une fibrose avancée selon le score d'APRI.

Etude analytique

4.7.5. Rapport entre la présence de l'ARN et le profil clinique

Tableau XIX : Association entre le profil clinique et la présence de l'ARN du VHD

Patients	ARN (+) (n=4)		ARN (-) (n=4)		<i>p Fisher</i>
	Effectif	%	Effectif	%	
Signes physique					
OMI	1	25	0		0,500
Amaigrissement	1	25	0		0,500
Ictère	2	50	0		0,214
Ascite	1	25	0		0,500
Hépatomégalie	2	50	0		0,214
Splénomégalie	2	50	0		0,214
Aucun signe					

Sur le plan clinique la présence de l'ARN du VHD était prédictive d'une hépatopathie avancée mais sans différence statistiquement significative.

4.7.6. Rapport entre la biologie standard et la présence de l'ARN

Tableau XX : Association entre le profil biologique et la présence de l'ARN du VHD

Patients	ARN (+)		ARN (-)		<i>p</i> Fisher
	Effectif	%	Effectif	%	
Signe biologique					
ASAT >30UI/l (n=4)	3	75	1	25	0,242
ALAT>30 UI/l (n=4)	2	50	3	75	0,500
TP <50% (n=4)	1	25	0	0	0,500
Bilirubinémie (n=4) >35mg/l	3	75	0	0	0,02
Albuminémie <35g/l (n=4)	2	50	1	25	0,500
Plaquettes <150 10 ³ (n=4)	3	75	0	0	0,02
	>150 10 ³	1	25	4	100
Hb (g/dl) <12g/dl (n=4)	2	50	0	0	0,214
	>12g/dl	2	50	4	100

La présence de l'ARN était statistiquement associée à une élévation de la Bilirubinémie >35mg/l et à une diminution du taux de plaquettes<150 10³

4.7.7. Rapport entre les résultats échographiques et la présence de l'ARN

Tableau XXI : Association entre la présence de l'ARN du VHD et les résultats de l'échographie

Patients	ARN (+) (n=4)		ARN (-) (n=4)		<i>p</i> Fisher
	Effectif	%	Effectif	%	
Résultat échographie					
Foie dysmorphique	3	75	1	25	0,24
Splénomégalie	2	50	0	0	0,21
Echographie hépatique normale	1	25	3	75	0,24

Sur le plan clinique la présence de l'ARN du VHD était prédictive d'une hépatopathie avancée mais sans différence statistiquement significative.

4.7.8. Rapport entre les signes endoscopiques et la présence de l'ARN

Tableau XXII : Association entre la présence de l'ARN du VHD et les signes endoscopiques

Patients	ARN (+) (n=4)		ARN (-) (n=4)		<i>p</i> Fisher
	Effectif	%	Effectif	%	
Résultat FOGD					
VO	2	50	0	0	0,214
Gastropathie d'HTP	1	25	0	0	0,500
Endoscopie digestive haute normale	1	25	1	25	0,785

Il n'y'avait pas de lien statistiquement significatif entre la présence de l'ARN et l'apparition des signes d'HTP endoscopique.

4.7.9. Rapport entre le score de gravite et la présence de l'ARN

Tableau XXIII : Association entre la présence de l'ARN du VHD et la gravité de la maladie

Patients Score d'APRI	ARN (+) (n=4)		ARN (-) (n=4)	
	Effectif	%	Effectif	%
Score < 0,6	0	0	3	75
Score ≥ 0,6	4	100	1	25

Test de Fisher : p= 0,500

Dans 100% des cas la présence de l'ARN du VHD était associée à une fibrose avancée selon le score d'APRI, mais sans aucun lien statistiquement significatif

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

5. Commentaires et discussion :

De Mars 2019 à Février 2020 110 patients porteurs d'AgHBs ont été testés pour la recherche du VHD. Cet échantillon a été limité par le coût des explorations nécessaires. Cependant la taille de l'échantillon permet d'évaluer la prévalence de l'infection par le VHD. Ce travail a démontré que la prévalence du VHD n'est pas négligeable puisque nous avons obtenu une prévalence de 10%. Ce taux est nettement supérieur à ceux rapportés par Gordien en France (5,5%) [24], Komas et al en Centrafrique (4,03%) [25], Jean De La Croix (3,51%) à Madagascar [26], Sawadogo et al (3,38%) au Burkina Faso [27]. Ces différences peuvent être expliquées par la taille élevée de l'échantillon dans notre étude par rapport aux autres études, sauf celle réalisée au Burkina Faso dans une population de donneur de sang.

Nous avons trouvé dans notre étude une réplication virale Delta chez 3,7% des patients ayant bénéficié de la recherche de l'ARN du VHD, supérieur à celle rapportée par Sawadogo et al [27] au Burkina Faso qui était de 2,27%. Elle est inférieure à celles réalisées au Cameroun à 34,2% par Emily et al [28], Gish et al aux Etats-Unis à 8% [29].

L'âge moyen de nos patients était de $41,8 \pm 13,09$ ans, comparable à celui rapporté par Mansour en Mauritanie [30] qui était de 36 ± 12 ans. Cet âge était supérieur à ceux de Jean De La Croix [26] à Madagascar qui était de 26,15 ans, de Sawadogo et al [27] et de Zeye [31] qui étaient respectivement de 22 ans 24,5ans au Burkina. Cela peut être expliqué par le fait que ces études ont été réalisées chez les donneurs de sang et les femmes enceintes qui sont les sujets jeunes le plus souvent.

Les hommes étaient plus représentés dans notre étude, le même constat a été fait par Mansour en Mauritanie [30], par Gordien et al en France [24], par Zeye au Burkina [31].

Au vu de ces résultats nous pouvons en déduire que l'infection delta est prédominant chez le sexe masculin.

Les fonctionnaires étaient plus favorables à l'étude et ont représenté (54,5%), car les fonctionnaires comprenaient mieux l'importance de la réalisation des examens complémentaires.

Au Burkina les étudiants ont représenté 76% des donneurs de sang rapporté par Zeye [31].

La découverte de l'Ag HBs était fortuite dans la majorité des cas (45,5%).

Un antécédent de CHC (carcinome hépatocellulaire) a été retrouvé chez un patient.

L'ictère, l'hépatomégalie, la splénomégalie et l'amaigrissement ont été prédominants dans notre étude. L'ictère et l'hépatomégalie étaient aussi prédominants dans une étude réalisée par Amana et al en Côte d'Ivoire [32]. L'ictère a également été plus rapporté en Centrafrique lors d'une étude sur l'hépatite Delta [25].

L'excision a été le seul facteur de risque, qui a été retrouvé chez nos deux patientes. Le même constat a été fait par Komas et al où la transmission était essentiellement par voie sanguine [25].

Une coïnfection VHB/VHD et VIH a été retrouvée chez un patient dans notre étude. Sawadogo et al ont retrouvé également une seule coïnfection VHB/VHD et VIH [27].

La présence d'une infection par le VHD a témoigné une altération de la fonction hépatocellulaire chez nos patients à ARN positif. Dans 75% des cas les patients à ARN positif avaient une dysmorphie hépatique à l'échographie et les signes d'hypertension portale endoscopiques. Une fibrose avancée selon le score d'APRI dans 100% des cas. Les études de Buti et al en Espagne [33], Gluman et

al [34], et de Gish et al aux Etats-Unis [29] nous réconfortent dans cette hypothèse où les infections par le VHD menaient à la cirrhose respectivement dans 81%, 80% et 67% des cas. L'étude de Safer et al réalisée en Tunisie a retrouvé le VHD positif chez 61,5% des patients cirrhotiques [34].

CONCLUSION - RECOMMANDATIONS

CONCLUSION :

Cette étude indique la nécessité absolue d'effectuer le dépistage des Ac anti VHD chez tous les patients infectés par le VHB car nous avons obtenu dans cette population une prévalence de 10% des Ac anti VHD et une infection par VHD à 3,7%. La cirrhose a été retrouvée chez 100% de nos patients à ARN positif. Nous pouvons conclure que l'infection par le VHD conduit à une progression rapide vers les complications de la maladie hépatique.

RECOMMANDATIONS :

Au terme de cette étude nous recommandons :

➤ **Aux autorités politiques et sanitaire :**

- Organiser des campagnes d'information, de sensibilisations et de dépistage gratuit des hépatites virales B et D
- Mettre en place la vaccination gratuite contre l'hépatite B dans le programme élargie de vaccination dès la naissance chez tous les nouveau-nés quel que soit le statut sérologique de la mère.
- Rendre gratuit le tenofovir et les examens biologiques hépatiques.

➤ **Aux prestataires de soins :**

- Faire un Dépistage systématiquement de l'hépatite B chez tous les patients
- Faire la recherche du VHD chez les patients porteurs d'AgHBs ;
- Utiliser le matériel à usage unique au cours des soins;
- Conseiller la vaccination contre le VHB dès la naissance.

➤ **A la population**

- Respecter les règles d'hygiène lors des pratiques de traditionnelles tatouages/scarification
- Effectuer le dépistage systématique de l'infection par VHB.

REFERENCES

REFERENCES

1. **OMS** (Organisation Mondiale de la Sante) Juillet 2018.

Hépatite D

<http://www.who.int>.(consulté en Avril 2019)

2. **Kodjoh N., Buffet C.**

L'agent delta, virus de l'hépatite D

Propriétés physico-chimiques, structure, pouvoir pathogène, données pathogéniques et épidémiologiques.

Med Afr Noire 1991; 38(4):293-302.

3.**Marino Q, Cisse M, Gerber A, Dolo O, Sayon S, Ba A et al**

Low hepatitis D seroprevalence in blood donors of Bamako,Mali.

Infect Dis 2019 ; 51(8) :622-624.

4. **C. Bureau, J M Perón, H Joubert.**

Hépatite D

<http://www.snfge.org>. (Avril 2019)

5. **ARCAT.**

L'hépatite virale D, D comme Délaissée.

<http://www.arcatsante.org>.

(consulté le 1Aout 2019).

6. **OMS.**

Hépatite D. Aide-mémoire

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/fr/> (accès le 31 juillet 2019).

7. **Giersch K.**

Hepatitis D virus infection in humanized.

These Pharm,Berlin, (2014). 96 p.

8. World Health Organisation.

Hépatite B. Aide-mémoire.

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (accès le 31 Juillet 2019).

9. Poisson F, Roingeard P, Goudeau A.

Le virus de l'hépatite Delta : un mode de réplication bien singulier.

MS 1995; 11(10): 1379-1387.

10. Taylor JM.

Hepatitis delta virus.

J Virol 2006 ; 344(1) : 71-76.

11. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff, Desselberger U, Ball LA.

Virus taxonomy.

8th report Amsterdam : Elsevier; 2005.

12. Alfaïate D, Deny P, Durantel D.

Hepatitis Delta virus: from biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options.

Antiviral Res 2015; 122 :112-29.

13. Migliani R, Rousset D, Rakoto-Andrianarivelo M, Rabarijaona L, Ratsitorahina M, Rajaonarivony V, et al.

Infection par le virus de l'hépatite B un problème de santé publique à Madagascar.

Arch Inst Pasteur Madagascar 2000; 66(1&2): 50-4.

14. Casey JL, Gerin JL.

Hepatitis D virus RNA editing: specific modification of adenosine in the antigenomic RNA.

J Virol 1995; 69(12): 7593-600.

15. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT.

Hepatitis and leukemia : their relation to Australia antigen.

Bull N Y Acad Med 1968 ; 44(12): 1566-86.

16. Lavanchy D, Previsami N.

Hepatits Delta.

J Virol 2004 ; 11(2) : 97-107.

17. Hughes SA, Wedemeyer H.

Hepatits Delta virus.

The Lancet. <https://www.thelancet.com>

18. Wranke A, Heidrich B, Ernst S, Serrano BC, Caruntu Fa, Curescu MG, et al. AntiHDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis Delta.

PLos ONE 2014,9(7):

[.https://www.ncbi.nlm.gov/](https://www.ncbi.nlm.gov/)

19. Salassa B, Daziano E, Bonino F, Lavarini C, Smedile A, Chiaberge E, et al. Serological diagnosis of hepatitis B and Delta Virus (HBV/HDV) coinfection.

J Hepatol 1991; 12(1): 10-3.

20. Pol S, Mallet V, Dhalluin, Fontaine H.

Hépatites virales.

EMC Maladie Inféctieuse 2007 [article s, 8-065-f-10].

21. Rosina F, Rizzetto M.

Deltavirus epidemiology and natural history. Viral hepatitis 3rd edition : Blackwell Publishing LTD ; 2005.

22. Biomnis.

Hépatite delta.

Biomnis.2016.

https://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/.../HEPATITE_DELTA (accès le 01 mai 2019).

23. Bonnemain CL, Cochand L, Portmann A, Beguelin C

Nouveaux aspects de la prise en charge de l'hépatite D

Rev Med suisse 2019 ; 15(666) :1802-1806

24. Gordien E.

L'infection par le virus Delta. Données Françaises récentes.

BEH 19-20 2015(19-20) 347-352.

25. Komas N, Sépou A, Zoulim F, Dény P, Faou A, Békondi C, et al.

Hépatite B/Delta En Centrafrique.

Laboratoire de Virologie/Laboratoire des Hépatites Virales 2016 :1-19.

26. J. Jean de la Croix.

Profil sérologique de l'hépatite virale d et b chez les femmes enceintes au chugob.

These Med, Antanarivo ,2017; 9212.

27. Sawadogo A, Ouédraogo AS, Poda A, Dahourou A, Pivert A, Mansour W et al.

Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite D dans une population de donneurs de sang porteurs de l'Antigène HBs au centre régional de transfusion sanguine de Bobo-Dioulasso.

J Afr Hepatol Gastroenterol 2015; 10(1):1-3.

28. Emily K, Butler A, Mary A, Rodgers.

High prevalence of hepatitis delta virus in Cameroun.

Scientific Reports 8; 11617 (2018):1-9.

29. Gish RG, Yi DH, Kane S, Clark M, Mangahas M, Baqai S et al.

Coinfection with hepatitis B and D: epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California.

J of Gastroenterol and Hepatol 2013; (28):1521-1525.

30. Mansour W

Prévalence et diversité génétique des souches VHB et VHD circulant au Niger et en Mauritanie.,

These Pharm, Angers, 2012 ; (1202):53-223.

31. ZEYE MMJ

Prévalence de l'hépatite delta chez les donneurs de sang du centre régional de transfusion sanguine de Ouagadougou positifs à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B.

Mem de Master 2 BioGeMA : 2016.

32. Aman Y, Françoise M, Koudou O.

Hépatite à virus delta à propos de 10 cas observés à Abidjan-Cote d'Ivoire.

<https://www.bibliotheque@uvci.edu.ci>.(consulté en Octobre 2020)

33. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, Funallemas G, Jardi R.

Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study.

J of Viral Hepatitis 2011; 6(18):1365-2893.

34. Safer L, Ben Chaabene N, Melki W, Saffar H.

Epidémiologie des hépatites virales en Tunisie.

Rev 2006 ; 54(4):377-380.

ANNEXES

6. ANNEXES

FICHE D'ENQUETE N °

QUESTIONNAIRE

Identité du patient

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Profession :

Adresse :

Numéro de Tel :

Date :

Motif de consultation :

Antécédents du Patient :

Médicaux : hépatopathie OUI

NON

Autres à préciser:-----

Chirurgicaux : OUI

NON

Si OUI à préciser:-----

Médicamenteux : OUI

NON

Si OUI à préciser:-----

Familiaux d'hépatopathie : OUI

NON

Si OUI à préciser:-----

Facteurs de risque :

Tatouage/scarification: OUI

NON

Transfusion sanguine: OUI

NON

Toxicomanie IVD: OUI

NON

Partenaires sexuels multiples: OUI

NON

Excision: OUI

NON

Homosexualité : OUI

NON

Autres expositions : OUI

NON

Si OUI à préciser-----

EXAMEN PHYSIQUE :

Amaigrissement : OUI NON

Ictère : OUI NON

Pâleur : OUI NON

TA : FC : FR : T° :

IMC : Poids : Taille :

Périmètre abdominale :

Peau et phanères : -----

Résultat de l'examen général: -----

Examens biologiques :

Ag HBs : Positif Négatif

Ag HBe: Positif Négatif

AC-anti VHD : Positif Négatif

AC-anti HBc: Positif Négatif

AC-anti VHC : Positif Négatif

Sérologie VIH : Positif Négatif

Charge virale de VHB:-----

Charge virale du

VHD :.....

Transaminases

ALAT: ASAT:

TP : Albumine :

Bilirubine

Totale :

Conjuguée :

Score de fibrose et d'activité : Score de APRI :

Echographie abdomino-pelvienne: -----

Fibroskopie Oeso-Gastro duodénale: -----

Hémogramme

GR :..... Hb:

.....Ht:VGM:

CCMH.....TCMH: GB:

.....PNN:.....Lymphocytes:..... Monocyte:

.....Plaquettes:

Score de APRI :

Conclusion :

-VHB/VHD(-)

-VHB/VHD(+)

-VHB/VHD(+)/Hépatopathie: Cirrhose CHC autre virus associé: VHC

VIH

Traitement

FICHE SIGNALETIQUE**Nom :** BERTHE**Prénom :** Abdoulaye**Date et lieu de naissance :** 03/ 04/ 1994 à Tousséguela**Année universitaire :** 2019-2020**Titre de la thèse :** Profil sérologique du virus de l'hépatite D (hépatite Delta) dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel TOURE.**Ville de soutenance :** Bamako**Pays d'origine :** Mali**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la faculté de Médecine et Odontostomatologie.**Secteur d'intérêt :** Hépatogastro-entérologie

RESUME : le but de ce travail était d'étudier l'infection par le VHD au CHU GT. Il s'agissait d'une étude transversale et descriptive allant de Mars 2019 à Février 2020 dans le service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU Gabriel TOURE. Durant la période d'étude, nous avons colligé 11 patients porteurs d'Ac-anti VHD sur 110 patients Ag HBs positif, soit une fréquence de 10%. Sur les 11 patients Ac-anti VHD positif 8 ont bénéficié de la recherche de l'ARN qui a été retrouvé chez 4 patients. La prévalence de l'infection par le VHD chez les porteurs de l'Ag HBs dans notre étude était de 4/107 soit 3,7%. Tous les 4 patients étaient au stade de cirrhose selon le score d'APRI. L'âge moyen de nos patients était de $41,8 \pm 13,09$ ans, avec un sex-ratio de 4,5.

La découverte de l'AgHBs était fortuite dans 45,5% des cas. Les signes cliniques étaient dominés par l'ictère, l'hépatomégalie, la splénomégalie et l'amaigrissement. Le foie était dysmorphique chez 36,3% des patients à Ac anti VHD (+) et 75% des patients à ARN positif. Les signes d'hypertension portale endoscopiques étaient retrouvés chez 75% (3 sur 4) des patients à ARN positif et chez 36,4% des patients à Ac anti VHD positif. La présence d'une infection par le VHD témoigne le plus souvent une altération de la fonction hépatocellulaire.

Une thrombopénie a été retrouvée chez 36,4% des patients à Ac anti VHD positif et chez 75% des patients à ARN positif, une Bilirubinémie >35mg/l chez 4/5 des patients avec Ac anti VHD positif et chez 75% des patients avec ARN positif.

Le score d'APRI indiquait une fibrose avancée dans 100% des cas chez les patients à ARN positif. L'infection par le VHD conduit à une progression rapide vers les complications de la maladie hépatique. Cette étude indique la nécessité absolue d'effectuer le dépistage des Ac anti VHD chez tous les patients infectés par le VHB

Mots clés : *Profil sérologique - virus delta, CHU-Gabriel TOURE*

DATA SHEET

Name : BERTHE

First name : Abdoulaye

Date and place of birth : 03/04/1994 à Tousseguela

College year : 2019-2020

Thesis title : Serological profile of the hepatitis D virus (Delta hepatitis) in the hepato-gastroenterology department of the Gabriel TOURE (CHU) in BAMAKO

City of defense : BAMAKO

Native country : MALI

Deposit local : Library of the faculty of Medicine and Odontostomatology

Area of interest : Hepato-gastro-enterology

SUMMARY : The aim of this work was to study HDV infection at the CHU GT a descriptive cross-sectional study going from March 2019 in February 2020 in the Hepato-gastro-enterology department of the CHU GT. During the study period, we collected 11 patients carrying anti-HDV out of 110 HBsAg positive patients, i.e. a frequency of 10%. Of the 11 Ac-antiVHD positive patients, 8 benefited from the search for RNA which was found in 4 patients. The prevalence of HDV infection HBsAg carriers in our study was 4/107 or 3,7%. All 4 patients were in the stage of cirrhosis according to the APRI score. The mean age of our patients was 41,8 ±13,09 year, with a sex ratio of 4,5. The discovery of HBsAg was fortuitous in 45,5 of cases. The clinical signs were dominated by jaundice, hepatomegaly, splenomegaly and weight loss. The liver

was dysmorphic in 36,3% of the anti-anti HDV positive patients and in 75% of the positive HDV RNA patients. Signs of endoscopic portal hypertension were found in 75% (3/4) of RNA positive patients and in 36,4% of antiHDV Ab positive patients. The presence of an HDV infection most often indicates an alteration in hepatocellular function. Thrombocytopenia was found in 36,4% of patients with positive anti HDV Ab and in 75% of patients with positive HDV RNA, Bilirubinemia $>35\text{mg/l}$ in 4/5 of patients with positive anti HDV Ab and in 75% of patients with positive RNA. APRI score indicated advanced fibrosis in 100% of cases in RNA positive patients HDV infection leads to rapid progression to complications of liver disease. This study indicates the absolute need for screening for antiHDV antibodies in all patients infected with HBV.

Keywords : *Serological profile-delta virus, CHU-Gabriel TOURE*

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, 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 leur père.

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 !