

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi

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



FACULTE DE PHARMACIE

Année universitaire 2013 – 2014

N° _____ /

**CONTRIBUTION DU LABORATOIRE
RODOLPHE MERIEUX DANS LE DIAGNOSTIC
BIOLOGIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS
DE L'HEPATITE B**

THESE

**présentée et soutenue publiquement le : 28/06/2014 devant la Faculté de
Pharmacie pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLOME D'ETAT)**

par

M^{lle} MAIGA Fatoumata Ousmane

MEMBRES DU JURY

Président du jury : Pr Amadou DIALLO

Membre : Pr Flabou BOUGOUDOGO

Co-directeur de thèse : Dr Almoustapha Issiaka MAIGA

Directeur de thèse : Pr Souleymane DIALLO II

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2013-2014

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE MAITRE DE CONFERENCES

VICE-DOYEN : M. Ababacar I. MAIGA MAITRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL : M. SEYDOU COULIBALY ADMINISTRATEUR CIVIL

AGENT COMPTABLE : M. FEMALE DIONSAN CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

M. Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
M. Boulkassoum	HADARA	Législation
M. Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
M. Daouda	DIALLO	Chimie générale & minérale
M. Massa	SANOGO	Chimie Analytique
M. Moussa	HARAMA	Chimie organique
M. Abdourahamane S.	MAIGA	Parasitologie
M. Brahima	KOUMARE	Bactériologie-virologie

DER DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. Professeur/Directeur de recherche

M. Bakary M.	CISSE	Biochimie
M. Abdoulaye	DABO	Biologie/parasitologie Chef de DER
M. Alassane	DICKO	Santé publique

2. Maître de conférences

M. Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
M. Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie
M. Mounirou	BABY	Hématologie
M. Bourèma	KOURIBA	Immunologie
M. Mahamadou	DIKITE	Immunologie
M. Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
M. Ousmane	KOITA	Parasitologie-Moléculaire
M. Abdoulaye	DJIMDE	Microbiologie-Immunologie
M. Abdoulaye	TOURE	Entomologie Moléculaire-Médicale
M. Akory AG	IKNANE	Santé publique/Nutrition

3. Maître assistant

Mme Fanta	SANGHO	Santé Communautaire
M. Aldjouma	GUINDO	Hématologie

4. Assistant/Attaché de recherche

M. Seidina Aboubacar Samba	DIKITE	Immunologie
M. Charles	ARAMA	Immunologie
M. Modibo	DAOU	Immunologie
M. Issa	DIARRA	Immunologie
M. Klétigui Casmir	DEMBELE	Biochimie clinique
M. Yaya	GOITA	Biochimie clinique
M. Samba Adama	SANGARE	Bactériologie-Virologie
M. Modibo	DIARRA	Nutrition

DER DES SCIENCES DU MEDICAMENT

1. Professeur/Directeur de recherche

M. Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie chimique
M. Elimane	MARIKO	Pharmacologie Chef de DER

2. Maître de conférences

M. Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique
-------------------	---------	-------------------

M. Ababacar I.	MAIGA	Toxicologie
3. Maître assistant		
M. Sékou	BAH	Pharmacologie
4. Assistant/Attaché de recherche		
M. Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
M. Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
M. Mahamadou	TANDIA	Chimie analytique
M. Madani	MARIKO	Chimie analytique
M. Tidiane	DIALLO	Toxicologie
M. Blaise	DACKOUCO	Chimie analytique

DER DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. Professeur/Directeur de recherche		
M. Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2. Maître de conférences		
M. Saibou	MAIGA	Législation Chef de DER
Mme Rokia	SANOGO	Pharmacognosie
M. Alou Amadou	KEITA	Galénique
3. Maître assistant		
M. Yaya	COULIBALY	Législation
M. Loséni	BENGALY	Pharmacie Hospitalière
4. Assistant/Attaché de recherche		
M. Bacary Moussa	CISSE	Galénique
M. Bourama	TRAORE	Législation
M. Hamma Boubacar	MAIGA	Galénique
M. HammadouAbba	TOURE	Bromatologie
M. Adama	DENOU	Pharmacognosie
M. Mahamane	H Aidara	Pharmacognosie
M. Issa	COULIBALY	Gestion
M. Souleymane	DAMA	Sciences Pharmaceutiques
M. Antoine	DARA	Sciences Pharmaceutique
M. Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
M. Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutique

DER DES SCIENCES FONDAMENTALES

1. Professeur/Directeur de recherche		
M. Mahamadou	TRAORE	Génétique
M. Mamadou	KONE	Physiologie
M. Sékou Fantamady	TRAORE	Biologie-Génétique-Zoologie
2. Maître de conférences		
M. Mouctar	DIALLO	Biologie/Parasitologie
M. Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
M. Lassana	DOUMBIA	Chimie minérale
M. Mamadou	CISSE	Biologie Végétale
3. Assistant/Attaché de recherche		
M. Moussa	KONE	Chimie organique
M. Amidou	DOUCOURE	Chimie organique
M. Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie
M. Oumar	GUINDO	Biochimie
M. Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

M. Bouba	DIARRA	Bactériologie
M. Boubacar	KANTE	Galénique
M. Yaya	KANE	Galénique

M. Moussa	SACKO	Biologie
M. Atimé	DJIMDE	Bromatologie
M. Boubacar	ZIBEIROU	Physique
ENSEIGNANTS EN MISSION		
Pr Babacar	FAYE	Pharmacodynamie
Pr Amadou	DIOP	Biochimie
Pr Pascal	BONNABRY	Pharmacie Hospitalière
Pr Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique (en disponibilité).

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie humblement ce travail à :

A celui qui m'a toujours encouragée et soutenue : mon très cher père.

A celle qui s'est toujours dévouée et sacrifiée pour moi : ma très chère mère.

A ma très chère sœur Hamsa et à mes très chers frères Abdoul Karim et Hachimi qui m'ont énormément aidée et auxquels je témoigne mon affection et ma profonde reconnaissance.

A ma grand-mère maternelle, que Dieu te bénisse.

A mes feus grands parents paternels et A feu mon grand père maternel, mon plus grand regret c'est de n'avoir pas pu vous connaître. Que votre âme repose en paix.

A mon beau frère Cheick Mansour et mon petit neveu Abdourahmane.

A mon oncle Professeur Abdou Touré.

A mes tantes et oncles, cousines et cousins, nièces et neveux.

A Celui qui a su m'aimer, me supporter, Hamidou Monekata, en témoignage de sa gentillesse et de son affection.

A mon très cher Maître Professeur Souleymane Diallo II qui a toujours su trouver les mots pour me redonner la force de continuer et d'aller au bout de cette aventure qu'est la thèse.

REMERCIEMENTS

Mes grands remerciements vont d'abord à Dieu, le Tout Puissant, le Miséricordieux qui m'a donné la force d'achever ce travail de thèse et qui m'a aidé à dépasser toutes les difficultés que j'ai rencontrées.

Ce travail de thèse a été le labeur de plusieurs mois et n'aurait jamais été mené à terme sans le soutien d'un grand nombre de personnes que je tiens vivement et très sincèrement à remercier :

Mon père Ousmane Issoufi MAIGA

Homme de rigueur, respectueux, honnête et qui a passé toute sa vie à servir son pays. Tu as toujours été discret et incorrompu. Je suis fière d'être ta fille. Tout le monde te traite de dur en disant que tu ne ris jamais et ils ont peur de t'approcher, alors qu'au fond tu es un homme très abordable même si souvent il est bien difficile de te faire changer d'idée. Tu as cédé à beaucoup de mes caprices et tu m'as toujours conseillée que seul le travail paie en me montrant le droit chemin, celui de la réussite qui ne se gagne qu'à la sueur de son front. Tu as souvent été dur, je ne le comprenais pas mais maintenant je vois que tu voulais me montrer que cette vie n'était pas facile, qu'il faut se battre pour la réussir. Merci papa, tu as toujours aimé avoir un docteur et ben en voilà un. Que Dieu te donne longue vie, et que cette thèse m'offre l'occasion de me rendre digne de tes conseils, ton estime et ta confiance. Sois rassuré de mon profond respect.

Ma mère Safiatou Hachimi MAIGA

Merci maman pour toute l'attention que tu m'as apportée durant cette étape de ma vie. Tu m'as soutenue, accompagnée durant ce travail. Tu as toujours été une femme forte et battante, prête à tout pour aider les autres. Malgré cette maladie qui te fatigue durant tant d'années, ta croyance en Dieu et tes efforts envers les autres n'ont jamais cessé d'accroître. Tu t'es toujours sacrifiée pour qu'on avance. Une maman que tous les enfants rêveraient d'avoir. Une maman qui est toujours à l'écoute. Il n'y a même plus de mots pour qualifier ta gentillesse et ton amour pour moi. Puisse Dieu le Tout Puissant te donner une très bonne santé et une très longue vie pour goûter aux fruits de ton labeur.

Mon oncle Professeur Abdou Touré et toute sa famille

C'est grâce à toi que je suis au CICM. Je te remercie pour tes encouragements, tes conseils ta bienveillance et ta disponibilité. Tu es pour moi plus qu'un oncle, mais un papa. Que Dieu donne longue vie à toi et à la famille !

Ma sœur aînée Diarra Hamsa MAIGA

Plus qu'une sœur, tu as été une maman pour moi. Tu as été un soutien inestimable durant toutes ces années d'étude. Merci pour tout.

Mon frère aîné Abdoul Karim Ousmane MAIGA

Merci pour ton soutien et tes encouragements. Que Dieu te donne longue vie

Mon ami et « dogo », mon frère aîné Hachimi Ousmane MAIGA

Bien vrai qu'on se taquine beaucoup ! Il a toujours existé entre nous une complicité et une affection. Malgré cette distance, tu m'as communiqué tes encouragements et ton soutien. Que Dieu consolide d'avantage les liens d'amour et de fraternité qui nous unissent !

A ma tante et maman Gaicho ; mes sincères remerciements.

Mon beau-frère Cheick Mansour Diarra,

Pour m'avoir aidé à faire la mise en page de ce travail et sans qui la version finale de ce document aurait eu du mal à voir le jour. Je sais que je t'ai beaucoup fatigué mais je suis ta femme avant tout donc normale ! Merci, ce travail est aussi le tien.

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.

Mon petit neveu Abdourahmane, ma joie de vivre, tu éblouis ma vie depuis ta naissance. Que Dieu te bénisse ! Ta tata qui t'aime.

A mon neveu Mamma dit « John » ; Que Dieu te bénisse.

Une pensée sincère à **mon très cher Hamidou Monekata**, qui est arrivé dans ma vie au bon moment, pour me soutenir durant les derniers mois de ma thèse, les mois les plus difficiles. Il a su m'écouter, supporter ma mauvaise humeur, mes angoisses et mon caractère insupportable. Il a su me soutenir et s'occuper de moi. Il a été mon « beau soleil » et m'a apporté de la lumière dans ma vie. Je lui dédie cette thèse également en témoignage de son affection, de son amour, de son soutien moral, de sa patience, de sa gentillesse, de sa bonté et de sa grande générosité. Malheureusement, tu ne seras pas présent ce jour-ci, mais je comprends car c'est pour une cause noble. Merci pour tout.

A mes Meilleures Amies Pour la Vie (MAPV) : Dija, Anna, Aichatou, Fatim Koné, Fatim Coulibaly, Amita, Badiallo, Yacine, Bijou ; merci pour tous ces moments de folie passés ensemble dans la joie et la bonne humeur. Merci pour votre inestimable soutien. Plus que des amies vous avez été des sœurs pour moi. Je ne sais pas ce que ma vie serait sans vous. Que l'entente règne entre nous pour toujours. Merci pour cette amitié sans retour, ni de mauvaises intentions. Je vous « love » mes chéries. Merci également à vos familles respectives, **Konaré, Kampo, Konta...**

Aux internes du LRM, les docteurs Tony et Doumbia, Serges, Elisa, Sandrine, Doussou, Sonia et Cissé ; Merci pour ces moments agréables. Que Dieu vous aide à réaliser vos vœux.

A tout le personnel du CICM,

Son Directeur, le **Professeur Souleymane Diallo II** pour m'avoir permis de réaliser ma thèse dans son service, le **Professeur Kouriba** pour ses lectures et corrections apportées à ce travail.

Merci également à Monsieur **Nouhoum Bouaré**, Madame **Fofana Lorène Ladan**, au directeur du LRM le docteur **Daniel Yalcouyé** et aux docteurs **Alpha Haïdara et Bréhima Traoré** pour les réponses données à mes multiples questions.

A mon grand frère **Touré, Nana, Judicaël, Maïga**, ma belle sœur **Kadi**, mon mouton **OBH, Awa, Lala**, Madame **Koné**, Madame **Touré, Aïda, Hadiata, Niamoye, Kanté, Koura, Fatou**, aux agents de la porte et les chauffeurs ; Merci pour votre gentillesse, vos encouragements et ces bons moments passés ensemble. Je ne vous oublierai jamais.

Aux docteurs **Almoustapha Maïga** et **Amadou Koné** qui ont toujours été là pour me soutenir en tant que petite sœur, et ont toujours été disponibles malgré leurs multiples occupations. Je vous remercie très sincèrement.

A la promotion Professeur Ousmane Doumbia, la sixième promotion du numerus clausus. J'espère que les liens d'amitié tissés à la Faculté seront plus solides dans notre vie professionnelle. Que Dieu fasse de nous de très bon pharmacien pour nos parents et nos nations.

A l'Amicale des Etudiants en Pharmacie (AEP) : son président **Daniel, Youssouf, Kader, Thiam...** Merci.

A mon binôme et petit frère Youssouf Diarra pour toutes ces nuits blanches passées ensemble pour la préparation des examens. Je n'oublierai jamais ces moments de travail dur et cela va me manquer.

A la commission scientifique de l'AEP, Serges Lem, Tony Zitti, Josué, Gafou, Emmanuel, Marcel, Marie, Sory ; merci pour tout.

Mon « djô » sûr **Ahanogbe Serges Lem** (mon bb Serges) ; merci pour cette formation à la communication scientifique. Tu as su faire disparaître une partie de ma timidité envers les gens. Nos moments au LRM resteront gravés dans ma mémoire, mon « djô » dur. J'attends ma visite spéciale au Togo.

A la Fédération des Etudiants en Sciences Pharmaceutiques de l'Afrique de l'Ouest (FESPAO) pour l'apport scientifique et le tour de la sous région.

A la famille **Monekata**, merci du soutien et de m'avoir acceptée dans votre famille. Je vous adore.

A mes amis les docteurs **Baldé et Ema**, à **Moussa Sidibé** ; pour votre aide si précieux, sincères remerciements.

A **Rokiatou Sissoko** et son fiancé **Kassim Ballo** ; je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A **Mes amis du lavage**, même étant la seule fille du grin, vous m'avez acceptée et soutenue. Merci pour tout.

A toute la famille **MAIGA** et tout le personnel de la maison.

A tout le **corps professoral de la Faculté**.

A la **pharmacie BASSAN**, les docteurs **Mariam** et **Makan, Nani, Alassane**...pour toute l'expérience dont vous m'avez enrichie.

Ne pouvant malheureusement citer toutes les personnes que j'ai rencontrées durant mon parcours et qui ont contribué d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin, à l'accomplissement de cette thèse. Je leur dis à toutes merci d'avoir été là à cet instant précis où je les ai rencontrées et où ils m'ont apportée cette aide qui a sûrement contribué à aller au bout de cet travail :

Ma Thèse !!!!!!!!!

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et président du jury

Professeur Amadou DIALLO

- **Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odonto Stomatologie,**
- **Ancien Recteur de l'Université de Bamako.**

Honorable Maître,

Permettez nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Véritable bibliothèque vivante, nous avons beaucoup apprécié votre sens élevé de l'écoute, votre simplicité et votre détermination pour un travail scientifique bien fait.

En plus de vos qualités scientifiques, votre disponibilité associée à vos valeurs humaines fait de vous un Maître exemplaire.

Permettez-nous cher Maître de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre sincère respect.

A notre Maître et Juge

Professeur agrégé Flabou BOUGOUDOGO

- **Pharmacien Microbiologiste,**
- **Maître de Conférences Agrégé en Bactériologie, Virologie,**
- **Responsable de l'enseignement de Bactériologie - Virologie à la Faculté de Pharmacie,**
- **Ancien Directeur de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP),**
- **Chevalier de l'ordre du Mérite de la Santé.**

Cher Maître,

Vous nous avez honorés en acceptant de siéger à ce jury.

Vos connaissances scientifiques ainsi que vos qualités humaines forcent le respect.

Nous avons apprécié avec une grande attention les cours que vous dispensez avec habileté.

Recevez-ici, cher Maître le témoignage de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Co-directeur

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 service du laboratoire d'analyses biomédicales du CHU Gabriel Touré.**

Cher Maître,

Comment vous remercier pour vos conseils précieux et vos encouragements !

Votre simplicité et votre détermination nous ont beaucoup fascinés.

Votre rigueur dans le travail, vos qualités d'homme scientifique et votre disponibilité sans cesse font de vous un Maître exemplaire.

Trouvez dans ce travail toute notre reconnaissance et notre fidèle attachement.

A notre Maître et Directeur de thèse,

Professeur Souleymane DIALLO II

- **Pharmacien biologiste,**
- **Professeur de Bactériologie - Virologie à la Faculté de Pharmacie,**
- **Colonel Major des services de santé des armées,**
- **Directeur Général du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) de Bamako.**

Cher Maître,

C'est un privilège et un grand honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail.

Toujours au service des étudiants, votre simplicité et votre disponibilité suscitent estime et admiration.

Vos connaissances, votre rigueur scientifique et votre souci de bonne formation font de vous un Maître admirable.

Nous sommes fiers d'avoir appris à vos côtés.

C'est l'occasion pour nous de vous exprimer humblement nos vives émotions.

Que Dieu le Tout Puissant, vous accorde santé et vous aide dans votre tâche.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

aa :	Acide aminé
ADN :	Acide désoxy ribonucléique
AgHBc:	Antigène de capsidite ou de core du virus de l'hépatite B
AgHBe :	Forme soluble de l'AgHBc
AgHBs	Antigène de surface (antigène Australia) du virus de l'hépatite B
ALAT :	Alanine Amino-Tansférase
Anti HBs :	Anticorps anti-HBs
Anti-HBc :	Anticorps anti-HBc
ARN :	Acide ribonucléique
ASAT :	Aspartate Amino-Transférase
C1 :	Contrôle positif
C2 :	Contrôle négative
CHC :	Carcinome Hépatocellulaire
CICM :	Centre d'Infectiologie Charles Mérieux
CNTS :	Centre National de Transfusion Sanguine
DMT :	Département de Médecine Traditionnelle
EDTA :	Acid Ethylene Diamine Tetra-acetic
ELFA :	Enzyme Linked Fluorescent Assay
ELISA :	Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay
Ig :	Immunoglobuline
LCR :	Liquide Céphalo-Rachidien
LRM :	Laboratoire Rodolphe Mérieux
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
PCR :	Polymerase Chain Reaction
RIA :	Radio ImmunoAssay
S1 :	Standard International
TP :	Taux de Prothrombine
VHB :	Virus de l'hépatite B

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Niveau de prévalence du portage chronique selon les zones géographiques du monde.	11
Tableau II: Etude des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B en fonction des différentes situations cliniques rencontrées	14
Tableau III: Performances analytiques des TDR pour la détection de l'AgHBs.....	18
Tableau IV: Répartition mensuelle de l'ensemble des analyses et des dépistages d'AgHBs au LRM en 2013.....	31
Tableau V: Répartition selon la résidence dans les communes de Bamako des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.	36
Tableau VI: Répartition selon la provenance des demandes d'analyses adressées au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.	36
Tableau VII: Répartition mensuelle de la séropositivité en AgHBs des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014.....	38
Tableau VIII : Répartition selon le sexe des patients porteurs d'AgHBs venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014.	39
Tableau IX : Répartition selon la tranche d'âge des patients porteurs de l'AgHBs venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014.....	40
Tableau X: Fréquences selon l'origine de la demande de la séropositivité en AgHBs des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014.	41
Tableau XI: Répartition selon l'effectivité de la charge virale (AND Viral) des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.....	42
Tableau XII: Répartition selon le résultat de la charge virale des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.....	42
Tableau XIII: Répartition selon le nombre de copies/ml chez les porteurs ayant effectué la charge virale au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.	43
Tableau XIV : Répartition selon l'âge et la charge virale chez les patients porteurs de l'AgHBs venus au LRM de janvier 2013 à Mars 2014.	44
Tableau XV: Répartition selon l'âge et la charge virale des patients porteurs d'AgHBs venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014.....	44

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES:

Figure 1: Représentation schématique des différents constituants du virus de l'hépatite B	5
Figure 2 : Représentation schématique des 4 phases de lecture du virus de l'hépatite B.....	6
Figure 3: Cycle de multiplication du VHB dans l'hépatocyte	9
Figure 4: Répartition géographique de l'infection par le VHB	12
Figure 5: Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par le VHB : A) infection aiguë B ; B) infection chronique B	15
Figure 6: L'automate VIDAS® PC de BioMérieux.	25
Figure 7: L'automate MiniVIDAS® de BioMérieux.	25
Figure 8: L'automate COBASAmpliPrep / COBAS TaqManVHB version 2 de Roche.	29
Figure 9: Evolution du nombre de patients vus au LRM en fonction du mois, de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.	32
Figure 10: Répartition selon le sexe des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.	33
Figure 11: Répartition selon la classe d'âge des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.	34
Figure 12: Répartition selon la résidence des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.	35

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	1
2. OBJECTIFS :	3
2.1. Objectif Général.....	3
2.2. Objectifs Spécifiques:	3
3. GENERALITES :	4
3.1. Virus de l'hépatite B	4
3.1.1. Historique.....	4
3.1.2. Caractéristiques fondamentales.....	4
3.2. Infection par le virus de l'hépatite B.....	8
3.2.1. Physiopathologie.....	8
3.2.2. Epidémiologie	9
3.3. Marqueurs biologiques de l'hépatite B	12
3.3.1. Marqueurs non spécifiques	12
3.3.2. Marqueurs spécifiques	13
3.4. Clinique.....	15
3.4.1. Infection aiguë.....	15
3.4.2. Infection chronique	15
3.5. Evolution.....	16
3.5.1. Evolution vers la cirrhose	16
3.5.2. Evolution vers l'hépatocarcinome	16
3.6. Diagnostic	17
3.6.1. Signes cliniques d'orientation.....	17
3.6.2. Diagnostic biologique	17
3.7. Prévention	19
3.8. Traitement.....	20
4. METHODOLOGIE	22
4.1. Cadre d'étude.....	22

4.2. Type et période d'étude.....	23
4.3. Population d'étude	23
4.3.1. Critère d'inclusion.....	24
4.3.2. Critère de non inclusion	24
4.4. Collecte des données	24
4.7. Dépistage sérologique de l'AgHBs.....	24
4.8. Mode opératoire du dosage de l'antigène HBs sur le système VIDAS PC	25
4.8.1. Principe	25
4.8.2 Matériel	26
4.8.3 Consommable.....	26
4.8.4. Réactif	26
4.8.5. Phase pré-analytique :	26
4.8.6. Phase analytique :.....	27
4.8.7. Phase post-analytique.....	27
4.8.8. Gestion des déchets	27
4.8.9. Archivage	27
4.8.10. Hygiène et sécurité.....	27
4.9. Détection de la charge virale.....	28
4.6. Analyse et traitement des données	30
4.5. Aspects bioéthiques.....	30
5. RESULTATS.....	31
5.1. Fréquence du diagnostic.....	31
5.2. Caractéristiques sociodémographiques des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs	33
5.3. Portage du VHB	37
5.3.1. Portage de l'AgHBs	37
5.3.2. Charge virale	42
6. DISCUSSION	45
6.1. Méthodologie	45

6.2. Résultats	46
6.2.1. Fréquence du diagnostic.....	46
6.2.2. Aspects sociodémographiques	46
6.2.3. Séroprévalence de l'AgHBs.....	46
6.2.4. Charge virale chez les porteurs de l'AgHBs	48
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	50
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	51
ANNEXES.....	a

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Les hépatites se caractérisent par une inflammation du foie d'origine infectieuse, toxique ou immunologique. Les virus sont les principales causes infectieuses. Il s'agit des virus de l'hépatite A (VHA), de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite D (VHD), ainsi que les virus de l'hépatite E (VHE) et G (VHG).

Le virus de l'hépatite B, responsable d'une infection du foie potentiellement mortelle, retient le plus notre attention dans ce lot en raison de son impact au niveau mondial depuis un demi-siècle. Le virus peut en effet entraîner une maladie chronique du foie et exposer les sujets atteints à un risque important de décès par cirrhose ou par cancer du foie [1].

Selon le rapport de juillet 2013 de l'Organisation mondiale de la Santé, 2 milliards de personnes sont ou ont été infectées par le virus de l'hépatite B, dont plus de 240 millions en sont porteurs chroniques. Près de 600 000 personnes meurent chaque année des conséquences aiguës ou chroniques de l'hépatite B [1].

L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions les plus touchées avec l'Asie orientale. La prévalence globale de l'hépatite B est estimée à 8% en Afrique de l'Ouest et de 5 à 7% dans les régions d'Afrique centrale, orientale et australe [2].

La plupart des habitants de ces régions sont infectés par le virus de l'hépatite B au cours de leur enfance et 5 à 10% de la population adulte l'est de façon chronique.

Une étude menée au Mali rapporte une prévalence de 14,7% dans la population globale [3].

Cette grande contagiosité est en effet liée à sa présence dans la majorité des liquides biologiques : sang, sperme, sécrétions vaginales et même, en moindre proportion, dans la salive. C'est pour cela que l'OMS classe ce virus, au même titre que le VIH, parmi les dix principales causes de décès par maladie infectieuse et recommande la recherche systématique de cet antigène chez tous les donneurs de sang [4].

L'infection à VHB se caractérise par une hépatite aiguë, le plus souvent sans symptômes et une hépatite chronique.

Le diagnostic biologique de l'hépatite se fait d'une part par la mise en évidence du virus (particule de Dane) par PCR et d'autre part par la recherche d'antigènes d'enveloppe (HBs) ou de core (HBe). La présence d'anticorps spécifiques de l'antigène HBs est signe d'une immunisation vaccinale ou d'une guérison d'une infection antérieure [5].

Si l'antigène HBs reste le témoin d'une infection à hépatite B, la persistance de cet antigène est le principal marqueur du risque de développer une affection chronique du foie et, ultérieurement, un carcinome hépatocellulaire (CHC) [1].

A l'occasion de la Journée mondiale de l'hépatite en 2013, l'Organisation mondiale de la Santé a exhorté les gouvernements à prendre des mesures contre les cinq virus de l'hépatite qui provoquent des infections graves du foie et font 1,4 million de morts chaque année. Les hépatites B et C sont des maladies d'évolution silencieuse et lente. Cette situation fait que de nombreux patients ne sont pas conscients de leur état d'infection et consultent tardivement le médecin. Ce qui augmente le risque de développer le carcinome hépatocellulaire et la cirrhose dans les pays à faible revenu comme le Mali. Le fait que de nombreuses infections sont silencieuses, ne provoquant aucun symptôme jusqu'à ce que surviennent des dommages irréversibles au foie, souligne la nécessité urgente d'un accès universel à la vaccination, au dépistage et diagnostic et à la thérapie antivirale [6].

Le diagnostic de laboratoire de l'hépatite B est principalement centré sur le dépistage de l'AgHBs et la confirmation du résultat positif par d'autres tests particulièrement le dépistage de l'ADN viral. La présence d'ADN du virus de l'hépatite B au niveau du sang périphérique est un marqueur fiable de réplication virale et sa quantification est un élément clé de la prise en charge de l'hépatite chronique B [7].

Au Mali, le diagnostic de l'hépatite B est effectué par les différents laboratoires publics et privés. Ce diagnostic repose essentiellement sur la sérologie. L'évolution de la charge virale n'est effectuée que par quelques laboratoires privés. Le LRM étant un laboratoire de référence dans le domaine du diagnostic au Mali, il nous a paru utile d'apprécier sa contribution dans le diagnostic biologique de l'hépatite B au Mali.

OBJECTIFS

2. OBJECTIFS :

2.1. Objectif Général

Montrer la place du LRM dans le diagnostic biologique de l'infection par le virus de l'hépatite B à Bamako de janvier 2013 à mars 2014.

2.2. Objectifs Spécifiques:

- Evaluer la fréquence du dépistage de l'antigène HBs au LRM de Janvier 2013 à mars 2014.
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients.
- Déterminer la fréquence du portage de l'AgHBs chez les patients dépistés pour l'AgHBs.
- Déterminer la fréquence des patients porteurs du génome viral du VHB.

GENERALITES

3. GENERALITES :

3.1. Virus de l'hépatite B

3.1.1. Historique

L'histoire des hépatites remonte à 5 siècles avant Jésus Christ.

En 1964, un nouvel antigène (dit antigène Australia) est détecté dans le sérum d'un aborigène australien par Baruch S Blumberg ; très rapidement, son équipe et Alfred M Prince montrent que cet antigène est un marqueur d'une hépatite virale post-transfusionnelle, dite hépatite B.

En 1975, l'équipe de Philippe Maupas, de Tours, publie les premiers résultats d'une vaccination contre le VHB utilisant comme source vaccinale l'antigène Australia (désigné sous le sigle AgHBs) purifié à partir de plasmas de porteurs chroniques.

En 1986, le premier vaccin mondial, obtenu par génie génétique et commercialisé, est un vaccin contre l'hépatite B [5].

3.1.2. Caractéristiques fondamentales

3.1.2.1 Classification du virus

Le virus de l'hépatite B appartient à la famille des *Hepadnaviridae* et au genre *Hepadnavirus*. C'est un virus à ADN contrairement au virus de l'hépatite C qui est un *Flaviviridae*, virus à ARN. Il se rapproche des rétrovirus par son intégration dans le génome cellulaire et son mode de réplication qui utilise une transcriptase reverse. Le VHB est un virus enveloppé et résistant [8, 9].

3.1.2.2. Caractères Physico- Chimiques

L'étude structurale du VHB a montré trois sortes de particules [10, 9] qui sont:

- **Le virus entier** ou particule de Dane de 42 – 43 nm de diamètre, sa concentration peut atteindre 10^9 unités/ml de sang. Il est constitué d'une enveloppe de 7 nm de profondeur facilement dissociée par certains détergents, d'une capsid cubique icosaédrique de 28nm de diamètre. Cette capsid contient l'ADN circulaire partiellement bicaténaire.
- **Une particule** de 22 nm de diamètre représentant l'enveloppe virale lipoprotéique déversée en excès dans le sang sans capsid ni génome. Ces particules peuvent atteindre 10^9 unités/ml de sang [9].
- **Des formes tubulaires** de 20 - 22 nm de diamètre correspondent aussi à un excès d'enveloppes virales [9, 11].

Le VHB est résistant au refroidissement jusqu'à -20°C pendant plusieurs années, au chauffage jusqu'à 56°C durant 24h ; cependant, chauffé de 85 à 100°C , il perd ses propriétés antigéniques (ce qui ne correspond pas à la perte de la virulence) pendant plusieurs minutes. Le virus perd son activité sous l'action du phénol à 3-5% et de la chloramine 3%. Il résiste dans le milieu extérieur sept (07) jours environs et n'est pas inactivé par l'alcool ni l'éther. La particule de Dane est la seule infectieuse [9].

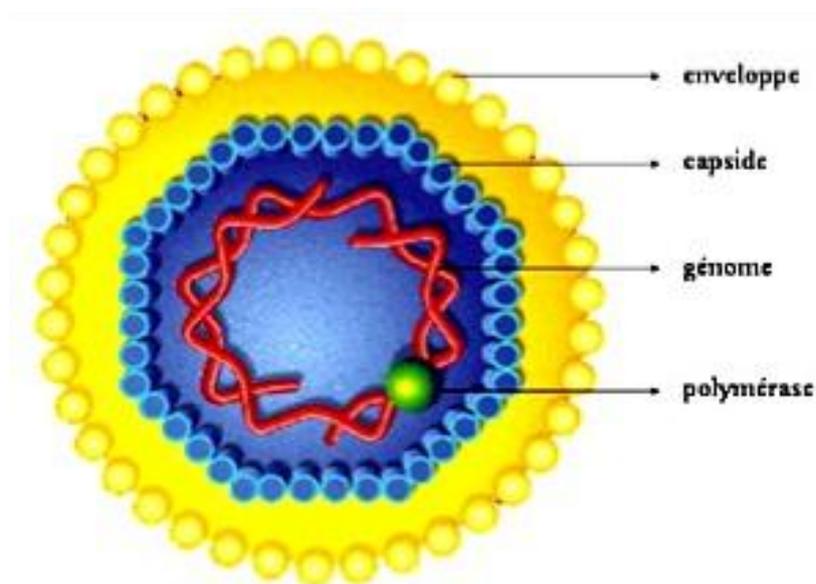


Figure 1: Représentation schématique des différents constituants du virus de l'hépatite B [12].

3.1.2.3. Organisation génomique

Le VHB possède l'un des plus petits génomes viraux. C'est le plus petit virus humain à ADN [10]. C'est un virus à ADN circulaire partiellement bicaténaire ; cet ADN est constitué de 3200 nucléotides [13, 14]. Le brin long (brin L) ou encore brin négatif a une longueur fixe de 3,2 kb et forme un cercle partiellement discontinu (courte interruption). Le brin court ou brin positif (brin S) a une longueur variable se situant entre 50-100% du brin L. La structure circulaire du génome est assurée essentiellement par 220 nucléotides de l'extrémité 5' de chaque brin appelée région cohésive. L'extrémité 5' du brin S comporte un oligo-ribonucléotide lié de façon covalente, 11 nucléotides de ce dernier sont complémentaires du brin L. Cette séquence de 11 nucléotides est directement répétée (DR) à l'autre extrémité de la région cohésive. Les deux copies DR1 et DR2 seraient impliquées dans l'initialisation de la réplication virale ainsi que dans le mécanisme d'intégration dans les hépatocytes [11]. L'ADN du VHB est constitué de quatre phases de lecture ouverte conservées et situées sur le brin L. Ces phases sont partiellement chevauchantes et correspondent à quatre (04) gènes S, C, X, P codant chacun pour une protéine [11, 15].

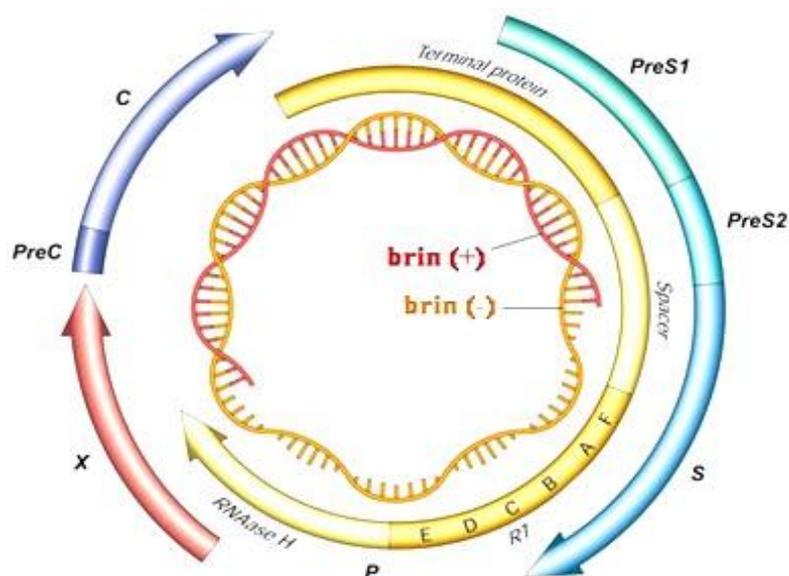


Figure 2 : Représentation schématique des 4 phases de lecture du virus de l'hépatite B [12].

- **La région S**

Divisée en région S, pré-S1 et pré-S2 ; cette région code pour l'enveloppe virale. Les gènes S, pré-S2 ont une longueur fixe. Celle du gène préS1 varie en fonction du sous-type. Les gènes S, code pour la petite protéine de 24 kDa qui est constituée de 226 aa. La région correspondant aux acides aminés 124 à 147 est essentielle pour la synthèse d'anticorps anti-HBs. Cette protéine est dite majeure (représente 80% des protéines de surface) [9, 11]. La région pré-S2 et S codent pour la protéine moyenne (protéine M) de 34kDa. Cette protéine comprend en fait la protéine majeure et une terminale de 55aa codée par la région pré-S2.

Les régions pré-S1, pré-S2 et S codent pour la grande protéine (protéine L) de 39 kDa.

La séquence protéique pré-S1, est essentielle pour la reconnaissance et la pénétration virale. Les trois protéines d'enveloppe (S, M, L) existent sous forme glycosylée et non glycosylée [11].

- **La région C**

L'extrémité 3' du gène C code pour une protéine de 22 kDa (p22 c) qui est la protéine de core. Dans la portion terminale 5, il existe deux séquences AUG. La séquence nucléotidique allant du premier au second triplet AUG est appelée pré-C. L'antigène HBe est codé à partir du premier triplet AUG. C'est une protéine non structurale de 17 kDa. Les premiers nucléotides de la région pré-C codent pour un peptide signal facilitant l'excrétion de l'antigène HBe dans le sérum [11].

- **La région P**

Cette région code pour une protéine de 82 kDa correspondant à l'ADN polymérase virale. Les produits du gène P ont une activité ADN polymérase [11]. Cette activité sert à la synthèse d'un nouvel ADN à partir de l'ADN prégénomique. Les produits du gène P sont impliqués non seulement dans le mécanisme de la transcription inverse, mais aussi dans le phénomène d'encapsidation de l'ARN prégénomique servant à la transcription.

- **La région X**

Cette région code pour un polypeptide de 145 à 154 aa dépendant du sous-type.

3.1.2.4. Caractères antigéniques

Les quatre gènes S, C, P, X du VHB codent tous pour des protéines dont les plus immunogènes sont l'antigène HBs et l'antigène HBc :

- **L'antigène HBs**

Il possède un déterminant spécifique de groupe « a » constant trouvé dans tous les virus, et divers déterminants de sous-types dont les plus importants sont : adw, ayw, ayr [8, 11]. Des mutations ponctuelles au niveau de la protéine S peuvent entraîner le passage d'un sous-type à un autre, voir la perte de la réactivité avec l'anticorps anti-HBs [8, 9].

- **L'antigène HBc (c=core)**

C'est l'antigène de capsid, il est constitué par la polymérisation d'une sous unité peptidique de 22 kDa [14]. Cet antigène est très immunogène et les anticorps produits sont des marqueurs précoces et durables de l'infection [16, 17]. L'AgHBc n'est retrouvé que dans le foie à l'intérieur des noyaux des hépatocytes infectés et dans leur cytoplasme à une concentration moindre [9, 11]. Sa forme soluble, l'AgHBe est retrouvé dans le sérum. L'AgHBe est un marqueur de la multiplication virale, il peut induire les anticorps anti-HBe.

- **La protéine X**

Elle est un antigène non structural et présent seulement dans les hépatocytes infectés. Cette protéine possède des propriétés transactivatrices sur le génome viral ainsi que sur les gènes cellulaires [8, 11, 18].

- **L'ADN polymerase**

Elle est associée à l'ADN virale et elle est aussi antigénique [8, 11].

3.2. Infection par le virus de l'hépatite B

3.2.1. Physiopathologie

3.2.1.1. Cycle de multiplication du VHB dans l'hépatocyte

Le cycle du VHB est très complexe. La particule de Dane pénètre dans la cellule hépatique sans la léser (décapsidation) et l'ADN viral s'intègre dans l'ADN cellulaire. Il en résulte de l'ARN viral à partir de cet ADN. Une partie de cet ARN viral servira d'ARN messenger et sera traduite en protéine (ADN polymérase, AgHBs, AgHBc, protéine X), l'autre partie se comporte en ARN pré-génomique qui sera transcrit en ADN par la polymérase qui est une reverse transcriptase. La capside contenant l'ADN du virion complet (particule de Dane) sort de l'hépatocyte sans la léser [9].

3.2.1.2. Lésions cellulaires

Ce sont des lésions caractéristiques marquées surtout au début par une inflammation lymphocytaire T au niveau de la zone péri-portale du foie. Cette inflammation si elle est chronique, évolue vers une fibrose hépatique puis une cirrhose [8, 14]. L'effet cytopathogène du VHB est peu important [8, 9, 11]. Les lésions sont la conséquence d'un ensemble de réactions immunologiques à médiation principalement cellulaire, dirigées contre les hépatocytes dont la membrane exprime les antigènes de capside. Les mécanismes immunologiques sont différents selon la gravité de l'hépatite. Au cours de l'hépatite fulminante les lésions sont liées à des phénomènes humoraux, toxiques, et ischémiques.

Au stade d'hépatite aiguë elles sont dues à la sensibilisation des lymphocytes T cytotoxiques aux différents antigènes en particulier pré-S2 et AgHBc. Pendant l'hépatite chronique active la réaction est dirigée principalement contre les hépatocytes où a lieu une réplication virale et exprimant sur leur membrane l'AgHBc et l'AgHBe [11].

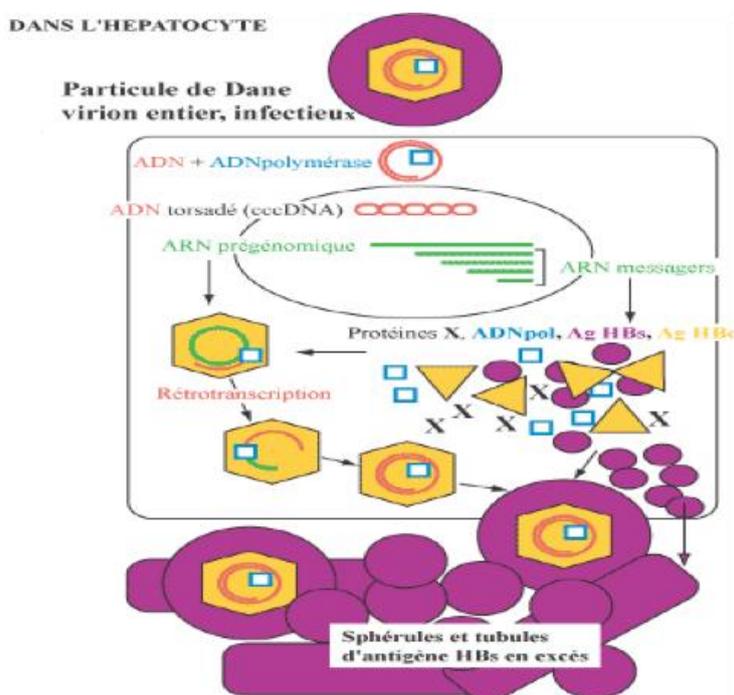


Figure 3: Cycle de multiplication du VHB dans l'hépatocyte [19].

3.2.2. Epidémiologie

3.2.2.1. Tropisme du virus

L'homme est le réservoir du virus. Le virus est essentiellement présent dans le sang (10^9 /ml de sang), mais il est aussi détecté dans les sécrétions vaginales, le sperme, la salive, les liquides nasopharyngés. Le virus est parfois présent dans les urines, le LCR et le liquide pleural [9, 11, 16].

3.2.2.2. Mode de transmission

- **Voie parentérale**

La transmission est essentiellement parentérale à cause de la virémie importante et prolongée [8, 9, 16]. Elle se fait à travers le sang et ses produits dérivés lors des transfusions sanguines. Le risque d'hépatite post-transfusionnelle était proportionnel au nombre d'unités de sang transfusées. 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 [11]. D'autres modes de contamination parentérale existent comme la contamination accidentelle du personnel de la santé, les tatouages... [20].

- **La transmission sexuelle**

L'hépatite B est une Infection Sexuellement Transmissible (IST) [9, 11, 16]. La transmission se fait par le sperme et les sécrétions vaginales. Il existe des comportements sexuels à risque tels que les

rappports non protégés, la multiplicité des partenaires. **Sacko M** rapporte que chez les professionnels du sexe et les homosexuels, le risque de portage de l'AgHBs augmente avec le nombre de partenaires [21].

- **Transmission mère-enfant**

Elle peut être secondaire soit à une hépatite aiguë chez la mère dans le dernier trimestre de la grossesse ou dans la période néonatale, soit à une hépatite chronique [16]. **Trepo et coll.** ont établi que cette transmission est surtout périnatale par le contact avec le sang et les sécrétions lors du passage par la filière vaginale au cours de l'accouchement [22]. Le risque de contamination du nouveau-né est de 90% lorsque la mère a l'AgHBe et 25% lorsqu'elle n'a pas d'AgHBe [8, 16].

L'infection du nouveau-né expose à un risque élevé de chronicité (près de 100% d'infection chronique) [17].

3.2.2.3. Répartition géographique

Le VHB est ubiquitaire [8, 16]. Dans le monde 2 milliards d'individus ont été en contact avec le virus et plus de 240 millions en sont porteurs chroniques [1].

La prévalence varie selon les régions, on peut observer trois zones d'endémicité [16].

Une zone de basse endémicité : elle est constituée par l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord, l'Australie. La prévalence de l'infection chronique (AgHBs positif) est de 0,5 à 5%, et 3 à 5% des sujets sont porteurs de l'AgHBs [11, 16].

En France on estime à 0,5% le nombre de porteurs chroniques. Dans cette zone la transmission est principalement sexuelle ou liée à la toxicomanie intraveineuse [23].

Une zone de moyenne endémicité : Ayant 2 à 7% de porteurs chroniques de l'AgHBs, 20 à 50% des sujets ont des anticorps anti-HBs. Elle est représentée par le bassin méditerranéen, le moyen orient, l'Amérique du Sud, l'Europe de l'Est et l'ex-URSS.

Une zone Hyper-endémique : Constituée par la chine, l'Asie du sud-est, l'Afrique subsaharienne. La prévalence de l'infection est de 8 à 15%, 70 à 95% des sujets ont des anticorps anti-HBs. Dans cette zone la contamination a lieu essentiellement à la naissance ou pendant l'enfance. Ce qui explique cette haute prévalence [11].

Une étude réalisée au Mali en 1980 a donné les résultats ci-après : 16,5% d'AgHBs, 34,15% d'anti-HBc, 46,6% d'anti-HBs. A partir de ces résultats, 90% de la population étaient au moins porteurs d'un marqueur [24].

En 1997, la prévalence de l'AgHBs était de 14% dans la population des femmes enceintes et le risque de transmission mère-enfant était de 37,5% [21]. En 2002 **Tembely K**, en 2003 **Guindo O**, et en 2004 **Tangara O** avaient eu des fréquences respectivement de 15,25%, 14,9% et 15,72% chez les donneurs de sang au centre national de transfusion sanguine de Bamako [25, 26, 27]. Toutes ces études ont montré que le Mali est un pays à forte endémicité.

Tableau I : Niveau de prévalence du portage chronique selon les zones géographiques du monde [28, 29].

Classification	Portage chronique	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

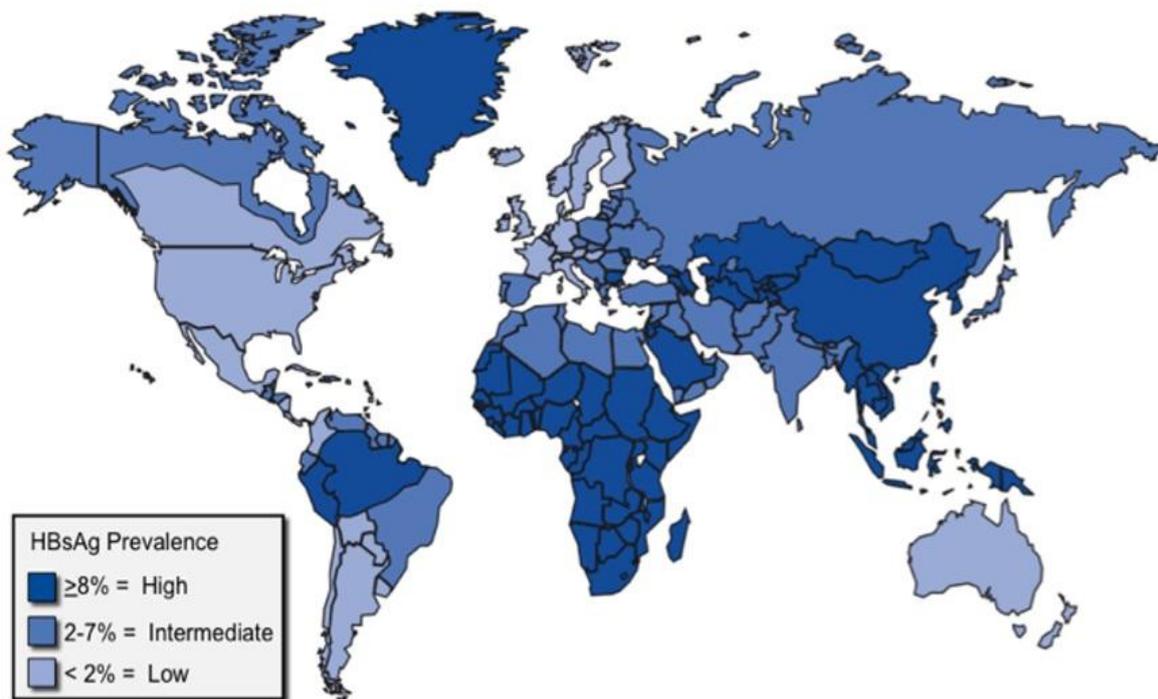


Figure 4: Répartition géographique de l'infection par le VHB [30].

3.2.2.4. Groupes à risques

Ces groupes sont liés aux différents modes de contamination du VHB. Les polytransfusés, les hémophiles, les hémodialysés et les toxicomanes intraveineux présentent un haut risque. Selon **Trepo et coll.** plus de 80% des toxicomanes intraveineux ont au moins un marqueur du VHB [22]. Parmi les groupes à risque, on peut aussi citer, l'enfant né de mère AgHBs positif et le personnel de santé chez lequel l'hépatite B est considérée comme une maladie potentiellement professionnelle. L'entourage familial d'un porteur chronique, les sujets à partenaires sexuels multiples et les homosexuels présentent aussi le risque important [16, 24].

3.3. Marqueurs biologiques de l'hépatite B

3.3.1. Marqueurs non spécifiques

- **Transaminases :**

L'élévation des transaminases (ALAT et ASAT) permet de mettre en évidence une cytolysé hépatite. Leur valeur est entre 10 et 100 fois supérieures à la normale dans les hépatites aiguës. Au cours de l'hépatite chronique l'élévation est modérée (1 à 5 fois à la normale). L'ALAT est presque toujours supérieure à l'ASAT en l'absence de cirrhose, l'inverse se produit si c'est la cirrhose [8,

11].

- **Taux de prothrombine :**

Ce taux est abaissé lors de l'hépatite sévère, (TP < 50%). Un taux < 30% définit l'hépatite fulminante. La Vitesse de Sédimentation des Hématies (VSH) est élevée et le taux de lymphocytes est abaissé en cas d'hépatite sévère.

3.3.2. Marqueurs spécifiques

➤ Les Antigènes

- **Antigène HBs :** La présence de l'AgHBs dans le sang signale l'infection par le VHB. Il est détectable dans le sérum des sujets infectés entre 2 et 6 semaines après contamination. La persistance au-delà de six mois de l'AgHBs témoigne une infection chronique [8, 10, 16]. Sa négativation dans le sérum permet de prédire une évolution favorable à la guérison [8, 11].
- **Antigène HBc :** Il est le témoin de la réplication virale dans le tissu hépatique d'un sujet atteint du VHB. Il n'est pas trouvé tel quel dans le sérum.
- **Antigène HBe :** détectable dans le sérum, sa présence témoigne une phase de réplication virale intense et d'une contagiosité importante [9, 16].

La persistance de cet antigène plus d'un mois est un indice précoce de passage à la chronicité [21].

- **ADN et ADN polymérase :** sont aussi des marqueurs de la réplication virale. L'ADN viral circulant associé aux particules virales infectieuses est mis en évidence par des techniques d'hybridation moléculaire.

➤ Les Anticorps :

- **Anticorps anti-HBs :** Au cours d'une hépatite aiguë l'anti-HBs devient détectable lorsque l'AgHBs disparaît. Il confère une immunité protectrice vis-à-vis d'une réinfection par le VHB. Son apparition signe l'arrêt de la réplication virale et témoigne une infection ancienne en absence de vaccination [11].
- **Anticorps Anti-HBc:** C'est un marqueur très précoce de l'infection. Associé à l'AgHBs, il traduit une infection en cours [31].

Ils sont de deux types : IgM Anti-HBc et IgG Anti-HBc, ce qui permet de dater l'infection.

L'IgM Anti-HBc détectable pendant la phase pré-ictérique est le témoin d'une infection récente. Les IgG Anti-HBc témoignent une infection ancienne, ils persistent pendant des années voire toute la vie [8, 9, 16]. Les IgG Anti-HBc représentent les meilleurs marqueurs sur le plan épidémiologique.

- **Anticorps Anti-HBe** : Il apparaît dans le sérum quand l'AgHBe n'est plus détectable. Sa présence dans le sérum témoigne l'absence de répllication virale. Cependant certains sujets anti-HBe positifs peuvent avoir une infection virale active surtout si l'AgHBs ou l'ADN virale existe dans l'hépatocyte [11, 31].

Tableau II: Etude des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B en fonction des différentes situations cliniques rencontrées [32].

Pathologie	ALAT	AgHBs	Anti-HBs	Anti-HBc	AgHBe	Anti-HBe	ADN-HBV
Hépatite aiguë							
début	élevées	POS	NEG	NEG	POS	NEG	POS
état	très élevées	POS (NEG)	NEG	POS (IgM)	POS (NEG)	NEG	POS (NEG)
post-ictérique	élevées ou normales	POS (NEG)	NEG (POS)	POS (IgM)	NEG	POS	POS (NEG)
guérison	normales	NEG	POS	POS (IgG)	NEG	POS	NEG
Hépatite chronique							
avec multiplication virale	élevées ou normales	POS	NEG	POS	POS (NEG)	NEG (POS)	POS
sans multiplication virale	élevées ou normales	POS	NEG	POS	NEG (POS)	POS (NEG)	NEG
Porteur asymptomatique							
contagieux	normales	POS	NEG	POS	POS	NEG	POS
non contagieux	normales	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG
Sujet vacciné	normales	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG

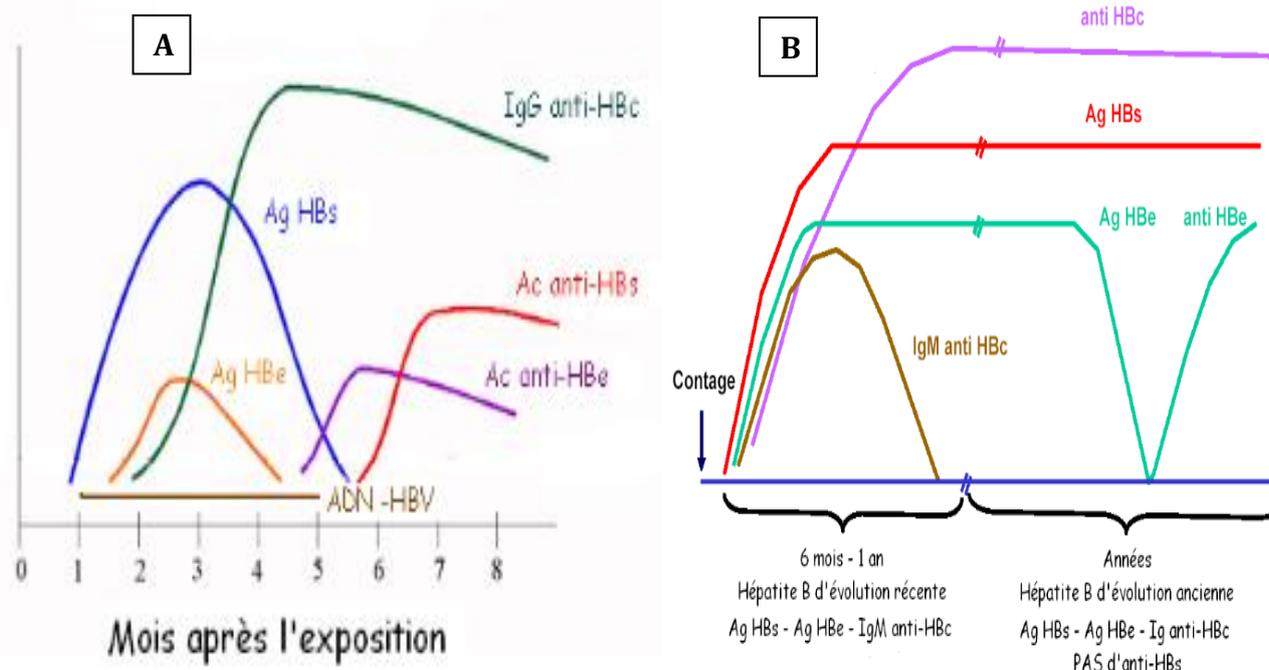


Figure 5: Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par le VHB : A) infection aiguë B ; B) infection chronique B [33].

3.4. Clinique

L'hépatite virale a une évolution cyclique et se caractérise par la présence de quatre (04) périodes : incubation, pré-ictérique (prodromique), anictérique et convalescence [13].

3.4.1. Infection aiguë

L'hépatite B aiguë est peu fréquente, elle se caractérise par un syndrome pré-ictérique (coloration jaune de la peau et des muqueuses par défaillance d'une enzyme hépatique). Elle survient après une période d'incubation de 2 à 3 mois. L'hépatite B aiguë se présente sous différentes formes :

- une forme asymptomatique ou anictérique : 70% des cas environ.
- une forme symptomatique : 30% des cas environ. Les sujets sont atteints d'ictère, ils ont les urines foncées, des selles normales ou décolorées...
- une forme fulminante: 1 à 2% des cas environ. Les patients présentent des taux de prothrombine <45% et des signes neurologiques d'insuffisance hépatique. Cette forme est létale dans 90% des cas [26].

3.4.2. Infection chronique

L'infection chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois après la contamination virale. Elle est le plus souvent asymptomatique. Le plus courant des symptômes étant une asthénie, qui peut être due à de multiples causes. Ainsi, l'infection au VHB est très souvent découverte tardivement et de manière fortuite. Par exemple, lors d'un don du sang, d'une

grossesse ou d'un bilan sanguin. Le portage chronique du VHB est confirmé par l'absence d'anticorps anti-HBc. L'hépatite chronique est caractérisée histologiquement par des lésions hépatiques associant nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire et fibrose [28]. Classiquement, une infection chronique par le VHB sauvage évolue en 3 phases successives.

- Première phase : multiplication intense du VHB

Sur le plan de la sérologie, cette phase est caractérisée par la présence des marqueurs de réplication virale dans le sérum, à savoir ADN du virus et antigène HBe. Cette phase dure de une à plusieurs années.

- Deuxième phase : phase dite de séroconversion HBe

C'est la phase au cours de laquelle la réponse immunitaire s'intensifie. Il y a diminution, puis disparition dans le sérum des marqueurs de réplication virale, d'abord l'ADN puis l'antigène HBe. L'activité de la maladie hépatique est à ce moment très forte et peut conduire à des lésions sévères : fibrose extensive, voire cirrhose. Plusieurs tentatives de séroconversion, finalement abortives, sont remarquables au cours de cette phase.

- Troisième phase

Elle ne survient pas dans tous les cas. Elle est caractérisée par l'absence des marqueurs de réplication et la présence de l'anticorps anti-HBe. Toutefois, bien que l'ADN ne soit plus détectable dans le sérum par les techniques d'hybridation classiques, il persiste une faible multiplication détectable par PCR. Durant cette phase, l'activité de la maladie hépatique est faible, voire nulle. Mais, il peut se reproduire une réactivation pendant cette phase.

Ces 3 phases ont en commun la présence de l'AgHBs dans le sérum [13].

3.5. Evolution

3.5.1. Evolution vers la cirrhose

La cirrhose représente environ 20% des évolutions naturelles des hépatites chroniques.

3.5.2. Evolution vers l'hépatocarcinome

Le virus de l'hépatite B est un puissant carcinogène. Le risque de développer un hépatocarcinome est multiplié par 100 chez les porteurs du virus de l'hépatite B. On déclare 530 000 cas de carcinome hépatocellulaire par an, dont 82% sont causés par une hépatite virale, et dont les deux-tiers sont des hépatites B [13].

3.6. Diagnostic

La gravité de l'infection par le VHB est essentiellement liée à l'évolution possible de l'hépatite chronique vers la cirrhose et l'hépatocarcinome. Le diagnostic repose largement sur la sérologie.

3.6.1. Signes cliniques d'orientation

L'examen clinique, chez un porteur chronique de l'hépatite B, est normal, si ce n'est l'existence d'une asthénie modérée dans certains cas. Dans le cas d'une hépatite chronique active, certains symptômes peuvent apparaître. Ce sont une petite fièvre, une augmentation du volume du foie et/ou de la rate (hépatomégalie et/ou splénomégalie), des poussées ictériques (symptômes d'allure pseudo-grippale: céphalées, douleurs articulaires et musculaires, mais aussi nausées, diarrhée, urines foncées) et des manifestations extra-hépatiques, dues aux dépôts de complexes immuns (ex : péri artérite noueuse) [13].

3.6.2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose sur différents types d'examens :

- **Examen direct du virus au microscope électronique ou à fluorescence**

La particule de Dane, les structures des constituants sphériques ou tubulaires peuvent être mises en évidence à partir du sérum par microscopie électronique ou par marquage des antigènes de surface avec des anticorps fluorescents. Le VHB n'est pas cultivable [10]. La mesure du taux ALAT et ASAT renseigne sur la cytolysé hépatique.

- **La détection des antigènes et anticorps**

Il s'agit des :

- **anticorps**: anti-HBs, anti-HBe, IgM et IgG anti-HBc
- **antigènes** : HBs et HBe

La détection des antigènes viraux et des anticorps spécifiques dans les fluides biologiques est fondée sur l'utilisation des tests immuno-enzymatiques de type ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay). Ces tests sont appelés « sandwich » car l'antigène ou l'anticorps recherché est pris en « sandwich » entre deux anticorps lorsqu'il s'agit d'un antigène ou entre un antigène et un anticorps lorsqu'il s'agit d'un anticorps. Les méthodes immuno-enzymatiques sont faciles à utiliser, automatisables et, de ce fait, permettent de traiter un grand nombre d'échantillons. Elles sont en outre peu coûteuses [34].

Outres les méthodes automatisables, il existe aussi des tests rapides (TDR) pour la détection de

l'AgHBs à partir de sérum ou plasma. De nombreuses trousse sont disponibles : Determine HBsAg Assay (Inverness Medical Professional Diagnostics), VIKIA HBsAg (BioMérieux), Virucheck HBsAg (Orchid Biomedical Systems), Cypress HBsAg Dipstick (Cypress Diagnostics), Hexagon HBsAg (Human GmbH), et une trousse en développement DRW-HBsAg Assay (Diagnostics for the Real World).

Tableau III: Performances analytiques des TDR pour la détection de l'AgHBs [35].

Trousses	Vol. Lecture	Sensibilité (IC95%)*	Spécificité (IC95%)*
Determine TM HBsAg	50µL 15 min	97,8% (94,2-100)	100% (99,2-100)
Virucheck [®] HBsAg	100µL 15min	95,6% (91,4-99,8)	98,2% (95,6-99,9)
Hexagon [®] HBsAg	250-500µL 10min	95,6% (91,4-99,8)	96,3% (92,8-99,9)
Cypress HBsAg Dipstick [®]	250-500µL 20min	96,7% (93,0-100)	96,3% (92,8-99,9)

*200 échantillons testés

- **La détection/quantification de l'ADN du virus :**

Différentes méthodes de biologie moléculaire permettent la détection et la quantification de l'ADN du VHB dans les liquides biologiques afin d'évaluer le niveau de la répllication virale. Deux types de techniques d'amplification peuvent être utilisées pour quantifier l'ADN du VHB : les méthodes d'amplification de la cible, de type Polymérase Chain Réaction (PCR) et les méthodes d'amplification du signal, comme la capture d'hybrides ou la technique des ADN branchés. Quelle que soit la technique utilisée, l'expression des résultats en unités internationales par millilitre (UI/ml) est indispensable afin d'homogénéiser les résultats entre laboratoires de diagnostic et d'appliquer les résultats des essais thérapeutiques à la pratique clinique [34].

Les techniques classiques de détection et d'amplification de l'ADN du VHB sont progressivement remplacées dans les laboratoires de virologie par les techniques de PCR dite « en temps réel ». Ces dernières bénéficient d'un intervalle de quantification linéaire étendu, adapté à la mesure des charges virales observées en pratique clinique chez les patients traités ou non traités. Les techniques de PCR en temps réel sont plus sensibles que les techniques de PCR classiques, n'exposent pas au risque de faux positifs liés à des contaminations et ont la possibilité d'être entièrement automatisées, ce qui réduit considérablement le temps d'analyse (moins de 6 heures) [34].

Plusieurs trousse de PCR en temps réel sont d'ores et déjà disponibles : Cobas Ampliprep/Cobas TaqMan HBV (CAP/CTM, Roche Molecular Systems, Pleasanton, Californie) dont les performances intrinsèques sont satisfaisantes et Real-Art HBV PCR Assay (Qiagen, Hambourg, Allemagne). D'autres trousse sont en cours de développement [34].

3.7. Prévention

Outre la vaccination il existe des moyens de prévention non spécifiques parmi lesquels on peut citer: l'application des règles élémentaires d'hygiène au sein des foyers ; l'élimination du don de sang des sujets AgHBs positifs ; l'extension du matériel à usage unique dans les centres de prestation et laboratoires d'analyses biomédicales ; la désinfection immédiate du matériel non jetable à l'eau de javel ou au glutaraldéhyde ; les rapports sexuels protégés.

➤ Vaccination

Depuis 1982, on peut éviter l'infection grâce à un vaccin. Le vaccin contre l'hépatite B ne guérit pas les porteurs chroniques, mais il est efficace de 90 à 95% pour prévenir l'apparition de cet état. Le vaccin anti-VHB est aussi le premier vaccin contre un cancer et le premier vaccin contre une infection sexuellement transmissible [3, 13].

Un taux d'anticorps anti-HBs protecteurs (10 UI/ml) est obtenu 2 à 3 mois après le début de la vaccination [10].

- **Schéma de la vaccination anti-VHB**

- Trois injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la deuxième injection se fait un mois après la première et la troisième se fait 5 mois après la seconde.
- Rappel un an après la première injection.
- Rappels tous les 5 ans.

- **Echec de la vaccination**

Les non ou faibles répondeurs sont :

- les personnes âgées : l'efficacité du vaccin décroît avec l'âge (ceci est notable dès 40 ans)
- les individus séropositifs au VIH : les personnes immunodéprimées
- les sujets atteints de défaillance rénale chronique
- les individus alcooliques
- les personnes HLA DR3+ ou DR7+: cette non réponse serait due à des défaillances au niveau des cellules T auxiliaires [13].

Il faut savoir que le tabagisme et l'obésité sont aussi des facteurs favorisant la non-réponse au

vaccin.

3.8. Traitement

L'objectif du traitement antiviral est d'éliminer ou de réduire significativement la réplication virale afin de prévenir la progression de la maladie hépatique vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [34].

- **Décision de traiter :** Chez les malades ayant une hépatite chronique B, la décision thérapeutique est fondée sur l'évaluation de multiples paramètres cliniques, biologiques et pronostiques, dont les plus importants sont le niveau de la charge virale, le niveau d'activité sérique des amino transférases, et la sévérité de l'atteinte hépatique. Le traitement antiviral est indiqué chez les malades ayant une charge virale supérieure à 2×10^4 UI/ml et une activité sérique des amino transférases supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale. Chez les malades ayant une activité sérique des amino transférases modérément augmentée (entre 0,5 et 2 fois la limite supérieure de la normale) et une charge virale comprise entre 2×10^3 UI/ml et 2×10^4 UI/ml, l'évaluation histologique ou non invasive de l'atteinte hépatique est recommandée, particulièrement chez les sujets de plus de 40 ans. Si une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose modérée à sévère est (sont) observée(s), le traitement antiviral est indiqué. La décision de traiter est difficile chez les malades ayant un AgHBe négatif, un ADN du VHB détectable et une fibrose minime à modérée, car aucun seuil de réplication au-dessus duquel le traitement est indiqué n'a été clairement défini. Des études prospectives sont nécessaires pour déterminer les valeurs de charge virale au-dessus desquelles les patients atteints d'hépatite chronique B devraient être traités, ou en-dessous desquelles les patients ne devraient pas être traités [34].

- **Choix du schéma thérapeutique :** Le traitement de l'hépatite chronique B est fondé sur l'utilisation de deux classes de molécules antivirales : l'interféron alpha pégylé et les analogues nucléosidiques, inhibiteurs puissants et sélectifs de la transcriptase inverse de l'ADN polymérase virale. Quatre analogues nucléosidiques sont autorisés en France dans le traitement de l'hépatite chronique B : la lamivudine (Zeffix[®], GlaxoSmithKline), l'adéfovir dipivoxil (Hepsera[®], Gilead Sciences), l'entécavir (Baraclude[®], Bristol-Myers Squibb) et la telbivudine (Tyzeka[®], Novartis), le Tenofovir [34].

Il n'existe pour l'instant pas de consensus sur le traitement de première intention de l'infection chronique par le VHB. Les patients infectés par un virus sauvage (AgHBe positif) ayant une charge virale modérée et une activité sérique des ALAT élevée (> 2-5 fois la limite supérieure de la normale) sont de bons candidats au traitement par l'interféron alpha pégylé. Les génotypes A et B

semblent mieux répondre à l'interféron alpha pégylé que les génotypes C et D. Néanmoins, aucune étude n'a montré à ce jour l'intérêt individuel de la détermination du génotype pour orienter le traitement antiviral [34].

Les patients ayant un AgHBe positif et n'ayant pas répondu au traitement de première ligne par l'interféron alpha pégylé, ainsi que les malades ayant une hépatite chronique B à antigène HBe négatif, sont candidats à un traitement prolongé, probablement à vie, par les analogues nucléosidiques. La combinaison de plusieurs molécules antivirales en première intention permet de retarder la survenue de la résistance par rapport aux monothérapies ou aux traitements séquentiels [34].

- Suivi de l'efficacité antivirale du traitement : Quels que soient le statut sérologique HBe et le traitement entrepris, l'évaluation de l'efficacité du traitement antiviral est fondée sur des mesures répétées de la charge virale et de l'activité sérique des ALAT, en principe tous les 3 à 6 mois. Chez les patients ayant un AgHBe positif, l'efficacité du traitement antiviral est attestée par la perte de l'antigène HBe, suivie de l'apparition des anticorps anti-HBe (séroconversion HBe), une réduction de la charge virale au-dessous de 2×10^4 UI/ml et une normalisation de l'activité sérique des ALAT. Chez les patients infectés à la naissance ou au cours de la petite enfance ayant eu une phase d'immunotolérance très longue (10 à 40 ans), la séroconversion HBe pourrait ne pas être le critère de réponse le plus adapté, car des données récentes ont suggéré que la maladie hépatique continuait de progresser après la séroconversion HBe. Chez ces patients, l'objectif du traitement doit être un ADN du VHB indétectable par une méthode sensible et une normalisation de l'activité sérique des ALAT [34].

Chez les patients ayant un AgHBe négatif ou chez les patients AgHBe-positifs n'ayant pas obtenu de séroconversion après un traitement à court terme, qui reçoivent des analogues nucléosidiques, l'objectif du traitement est que l'ADN du VHB soit indétectable par une méthode de PCR sensible avec un seuil de détection de 10-15 UI/ml et que l'activité sérique des ALAT soit normale. Néanmoins, cet objectif n'est pas toujours atteint et il est recommandé que la réplication virale soit maintenue au niveau le plus bas possible pendant le plus longtemps possible (idéalement à vie). Dans tous les cas, lorsqu'une réponse virologique au traitement a été observée (réduction significative de la charge virale) et qu'elle est suivie d'une rechute caractérisée par une augmentation de la charge virale d'au moins 1 Log_{10} UI/ml par rapport au nadir, une résistance virale au traitement doit être suspectée, après vérification de l'observance thérapeutique. La mise en évidence des substitutions amino-acidiques associées à la résistance n'a pas d'indication claire en pratique clinique aujourd'hui, mais elle pourrait devenir indispensable dans un avenir proche pour

guider la prescription thérapeutique de molécules de plus en plus nombreuses, à condition que des algorithmes décisionnels consensuels soient établis, permettant d'orienter la thérapeutique en fonction des résultats de cet examen [34].

METHODOLOGIE

4. METHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude

Le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (C.I.C.M) a constitué notre cadre d'étude. Le CICM est situé dans le quartier de l'ex- base aérienne de Bamako, rue du Docteur Charles Mérieux.

Fruit de la collaboration entre le Gouvernement de la République du Mali et la Fondation Mérieux, le CICM a été mis en place suite à la signature de l'Accord- cadre N° 0956/1899 du 18 février 2004 entre le Gouvernement de la République du Mali et la Fondation Mérieux ainsi que la Convention du 16 janvier 2005 et son Protocole annexe du 11 mai 2011 entre le Ministère de la Santé et la Fondation Mérieux.

- 8 décembre 2003 : Création de la Fondation Mérieux Mali
- 15 janvier 2004 : Pose de la première pierre du CICM
- 17 janvier 2005 : Inauguration du CICM
- 2 mai 2005 : Démarrage des activités

Le CICM comprend:

- une administration générale.
- un centre de formation avec une formation diplômante le BAMS (Bachelor de Biologie Médicale Appliquée), des formations qualifiantes et des formations par compagnonnage
- un laboratoire d'analyses médicales dénommé Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM) avec des activités de recherche et des activités de routine.

La présente étude s'est déroulée dans le Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM).

Le CICM a pour mission de participer tout comme les autres structures du Ministère de la Santé au développement sanitaire du Mali par le service rendu aux malades, la formation, la recherche et le renforcement des capacités dans le domaine du diagnostic biologique dans des conditions désintéressées au bénéfice de la population.

Les ressources humaines du CICM sont composées de 29 agents, répartis entre les services techniques du LRM (17 agents) et les fonctions de support administratif, financier et logistique (12 agents).

L'organigramme du Centre d'infectiologie Charles Mérieux de Bamako est en annexe.

Le LRM se compose des Laboratoires 1 et 2 au sein desquels les activités de recherche et de diagnostic de routine sont effectuées. Le Laboratoire 1 offre le cadre et le matériel pour la réalisation des examens d'hématologie, de biochimie et d'immunologie et le Laboratoire 2 prend en charge les examens de microbiologie (bactériologie, mycologie et parasitologie).

Le niveau d'équipements du Laboratoire Rodolphe Mérieux en sa branche Laboratoire 1 plus précisément en immunologie où s'est déroulée notre étude est comme suit :

- trois (3) VIDAS[®] PC de marque BioMérieux
- un (1) mini VIDAS[®]
- deux (1) ordinateurs HP pour VIDAS de marque HP
- un (1) agitateur de marque IKA MTS
- un (1) vortex de marque VWR
- un (1) Sebia k20 (unité centrale+ four) de marque Sebia
- une (1) Hyrys2 de marque Sebia
- une (1) porte peigne de marque Sebia
- un (1) incubateur k20 de marque Sebia
- une (1) imprimante HP jet de marque HP
- une (1) pipette 10-100 de marque HTL
- une (1) pipette 100-1000 de marque VWR
- une (1) pipette 5-50 de marque VWR
- une (1) pipette 10-100 de marque Accumax
- une (1) pipette 10 de marque Accumax
- une (1) pipette 0,5-10 de marque Fisherbrand
- deux (2) pipettes 20-200 de marque BioHit
- une (1) pipette 200 de marque BioHit.

4.2. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale prospective qui s'est déroulée de janvier 2013 à mars 2014.

4.3. Population d'étude

Les patients venus au LRM pour le dépistage de l'AgHBs.

4.3.1. Critère d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les prélèvements de patients venus au LRM pour dépistage de l'AgHBs pendant notre période d'étude quelque soit leur provenance et chez qui le test de laboratoire a été effectué.

4.3.2. Critère de non inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- tous patients dont les résultats de l'analyse n'étaient pas exploitables,
- tous patients dont les dossiers étaient incomplets.

4.4. Collecte des données

Les fiches d'enquêtes étaient apprêtées et les informations concernant les aspects sociodémographiques des patients, et le résultat des analyses réalisées y ont été portés.

4.7. Dépistage sérologique de l'AgHBs

La recherche de l'AgHBs a été faite par VIDAS[®] PC (BioMérieux[®] France) VIDAS[®] HBs Ag Ultra (HBs) est un test qualitatif et quantitatif, automatisé sur les instruments VIDAS, permettant la détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) dans le sérum ou le plasma humain par la méthode ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). La sensibilité analytique de VIDAS PC est inférieure à 0,15ng/ml d'AgHBs et sa spécificité est 100%.(voir annexe)



Figure 6: L'automate VIDAS[®] PC de BioMérieux.



Figure 7: L'automate MiniVIDAS[®] de BioMérieux.

4.8. Mode opératoire du dosage de l'antigène HBs sur le système VIDAS PC

4.8.1. Principe

Le test VIDAS HBs Ag Ultra utilise la technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) automatisable sur le système VIDAS. Ce dosage peut être effectué selon 2 protocoles : protocole long HBL (90 minutes), protocole court HBS (60 minutes).

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

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

Après une étape préliminaire de lavage, les antigènes de l'échantillon se lient simultanément aux anticorps monoclonaux fixé sur le cône et à l'anticorps conjugué à la biotine. Les composants non liés de l'échantillon sont éliminés par lavages. L'antigène capturé par la phase solide et complexé à l'anticorps biotinylé est mis en contact avec la streptavidine conjugué à la phosphatase alcaline qui se lie à la biotine. Une nouvelle étape de lavage élimine les composants non fixés.

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

A la fin du test, les résultats sont analysés automatiquement par l'instrument et exprimés en indice par rapport à un standard.

4.8.2 Matériel

- VIDAS
- Mini VIDAS
- Centrifugeuse

4.8.3 Consommable

- Pipette à embout jetable permettant la distribution de 150 µl.
- Gants non talqués à usage unique

4.8.4. Réactif

- VIDAS[®] HBs Ag Ultra

4.8.5. Phase pré-analytique:

- Identification du patient :

Cet exercice est effectué pour tout patient venu au LRM pour le dépistage de l'AgHBs.

L'identification suppose une immatriculation du patient dont les étiquettes sont étudiées pour permettre une identification précise du patient.

Le patient après identification à l'accueil du laboratoire est invité à rejoindre la salle de prélèvement où lui sera faite une prise veineuse de sang.

- Prélèvement :

Un prélèvement sanguin veineux est fait au pli du coude dans les conditions d'asepsie rigoureuse. Ce prélèvement est recueilli sous système vacutainer dans un tube sec ou un tube contenant de l'héparinate de lithium.

Ce tube est aussitôt identifié à l'aide de l'étiquette préalablement confectionnée et acheminé à la paillasse d'immunologie pour sa phase analytique.

4.8.6. Phase analytique :

Un prétraitement par centrifugation à 3500 tours/min pendant 10 min est réalisé.

Le sérum obtenu constitue notre échantillon de travail. Le reste de l'analyse est exécuté à l'aide de l'automate VIDAS[®] PC (mode opératoire de l'analyse confère annexe).

Validation technique/ Critères de repasse

Vérifier la présence d'un volume mort d'échantillon et que la cupule substrat soit percée.

Résultats :

Si la valeur finale trouvée par la machine est $< 0,13$ le résultat est dit Négatif.

Si la valeur finale trouvée par la machine est $\geq 0,13$ le résultat est dit Positif

4.8.7. Phase post-analytique

- Validation biologique

La validation biologique repose sur la vérification de la cohérence du dossier, les renseignements cliniques et les résultats antérieurs éventuels. Elle est objectivée par la signature du compte-rendu.

- Rendu des résultats

L'utilisation de la connexion avec SYSLAM : validation automatique.

La validation automatique permet de visualiser tous les résultats de la journée sur le -vidas PC.

Compare systématiquement les résultats à l'écran avec les tickets machine.

Pour valider, faire « Exécuter »+ « Entrée ».

Pour refuser, « Suivant ».

4.8.8. Gestion des déchets

A la fin de l'analyse, retirer les cônes et cartouches du module, mettre à la poubelle.

4.8.9. Archivage

Les résultats sont archivés automatiquement par le système CODAT.

4.8.10. Hygiène et sécurité

- Port des gants non talqués à usage unique,
- Port des blouses

- Ne jamais manger ni boire lors des manipulations en laboratoire

4.9. Détection de la charge virale

- Identification du patient : Cet exercice est effectué pour tout patient venu au LRM.

L'identification suppose une immatriculation du patient dont les étiquettes sont étudiées pour permettre une identification précise du patient. La mention extérieure est sur cette étiquette.

Le patient après identification à l'accueil du laboratoire est invité à rejoindre la salle de prélèvement où lui sera faite une prise veineuse de sang.

- Prélèvement :

Un prélèvement sanguin veineux est fait au pli du coude dans les conditions d'asepsie rigoureuse. Ce prélèvement est recueilli sous système vacutainer dans trois tubes EDTA.

Ces tubes sont aussitôt identifiés à l'aide de l'étiquette préalablement confectionnée.

- Quatre (4) ml de sérum ou de plasma sont transvasés dans un tube. Après création d'un dossier pour chaque tube, ce dernier est placé dans le réfrigérateur pour être congelé jusqu'au jour de l'envoi. L'envoi à l'extérieur se fait chaque deux semaine.

Seule la phase pré-analytique est effectuée au sein du LRM. Les autres phases analytiques et post analytiques sont réalisées au niveau de notre laboratoire partenaire BIOMNIS.

BIOMNIS est un laboratoire de référence qui se trouve à Lyon (France).

Les résultats nous sont parvenus deux à trois semaines après l'envoi. Le patient est aussitôt appelé par téléphone pour venir récupérer son résultat.

BIOMNIS utilise le COBAS AmpliPrep / COBAS TaqMan VHB Test version 2.0 (Roche) pour la détermination de la charge virale. Son principe est expliqué ci-dessous :

➤ Principe du COBAS TaqMan pour la détermination de la charge virale du VHB



Figure 8: L'automate COBAS AmpliPrep / COBAS TaqMan VHB version 2 de Roche.

« Roche Diagnostics » a un test d'amplification d'une cible moléculaire du virus VHB dont le nom commercial est « **COBAS® TaqMan VHB test** » et qui utilise le dispositif instrumental combiné de Roche **COBAS AmpliPrep** et **COBAS TaqMan**. Le COBAS AmpliPrep est le module qui fait l'extraction de l'ADN du virus VHB de façon automatisée.

Le Module TaqMan est le dispositif qui fait la PCR quantitative en temps réel en utilisant des amorces spécifiques de la cible (VHB) et la sonde TaqMan pour la détection.

La sensibilité de ce test est au tour de 20UI du VHB/ml soit 117 copies de VHB/ml. De manière reproductible, ce test peut détecter la charge virale du VHB dans le sérum ou le plasma de patient.

Le principe de cette technique repose sur l'amplification PCR (Polymerase Chain Reaction) d'une région conservée sur la séquence du gène de structure ou juste avant du VHB en utilisant des amorces synthétiques complémentaires à cette région. A chaque cycle d'amplification, la sonde TaqMan émet une fluorescence qui sera détectée par le dispositif.

Le logiciel intégré COBAS Amplilink utilise un algorithme mathématique pour extraire le nombre d'unité de départ (qui constitue la charge virale du VHB) à partir des fluorescences émises par la sonde TaqMan à la fin de chaque cycle d'amplification et de détection. Le résultat est rendu sous forme d'UI de VHB/ml ou de nombre de copies de VHB/ml de plasma ou de sérum du patient infecté.

4.6. Analyse et traitement des données

Nos données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 19.0 et nos figures réalisées à l'aide du logiciel Excel 2011. Nous avons utilisé les tests de Chi carré pour comparer les proportions et le seuil de significativité était fixé à $p < 0,005$.

4.5. Aspects bioéthiques

Cette étude a été effectuée en respectant les règles de bonnes pratiques de laboratoire. L'anonymat et la confidentialité des patients ont été respectés conformément aux règles d'éthique médicale et à la législation sur la recherche biomédicale et scientifique.

Il n'y avait pas de conflit d'intérêt dans cette étude.

RESULTATS

5. RESULTATS

5.1. Fréquence du diagnostic

Tableau IV: Répartition mensuelle de l'ensemble des analyses et des dépistages d'AgHBs au LRM de janvier 2013 à mars 2014.

Mois	Analyses		
	AgHBs		Total analyses
	Effectif	%	Effectif
janv-13	222	2,2	10244
févr-13	116	1,6	7354
mars-13	120	1,7	6962
avr-13	102	1,4	7238
mai-13	121	1,7	7181
juin-13	96	1,5	6349
juil-13	112	1,6	6887
août-13	131	1,9	6773
sept-13	101	1,6	6340
oct-13	124	2	6324
nov-13	165	1,6	10300
déc-13	175	2,2	7970
jan-14	129	2,0	6600
févr-14	171	2,9	5963
mars-14	110	1,7	6215
Total	1 995	1,8	108 700

Au total pendant la période d'étude, le LRM a effectué 108 700 examens biologiques parmi lesquels 1 995 dépistages de l'AgHBs soit 1,8% des demandes d'examens. La fréquence mensuelle du dépistage de l'AgHBs au LRM variait de 1,4% à 2,9%.

Au LRM de janvier 2013 à mars 2014, 1995 analyses ont été réalisées dans le cadre du dépistage de l'antigène HBs et 397 se sont révélées positives soit une fréquence de 19,9%.

Effectifs

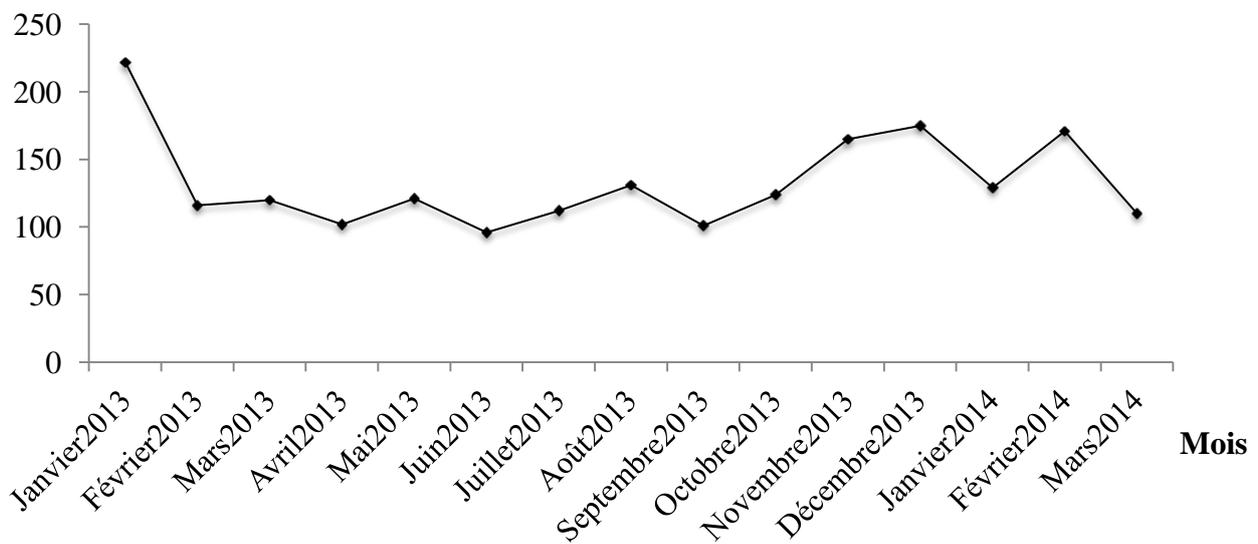


Figure 9: Evolution du nombre de patients vus au LRM en fonction du mois, de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHbs.

Les 1995 analyses se répartissaient sur notre période d'étude avec un pic en janvier 2013 soit une demande de 222 analyses. Un nombre de demandes élevé a globalement été observé au cours des périodes de fin et début d'année (Novembre- Février). Le mois de Juin 2013 comptait le plus faible nombre de demande d'analyses soit 96 analyses de dépistage de l'antigène HBs.

5.2. Caractéristiques sociodémographiques des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs

❖ Sexe des patients

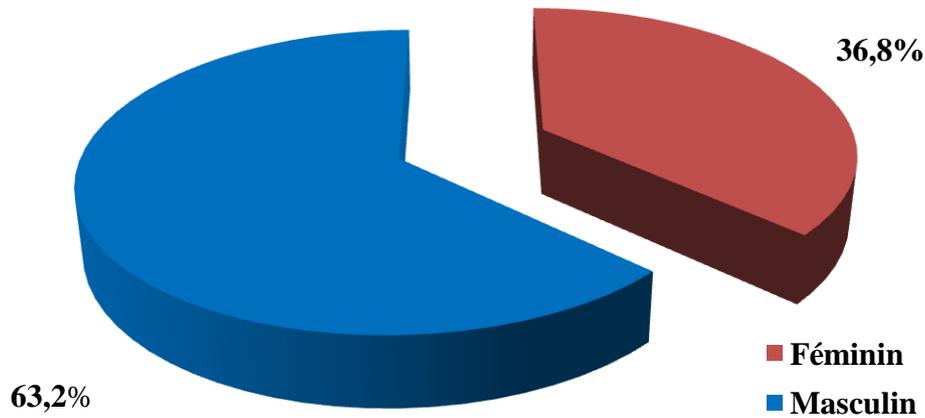


Figure 10: Répartition selon le sexe des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.

Dans notre échantillon d'étude, il y avait majoritairement plus d'hommes (63,2%) que de femmes (36,8%) ; le sexe ratio était de 1,71.

❖ Age des patients

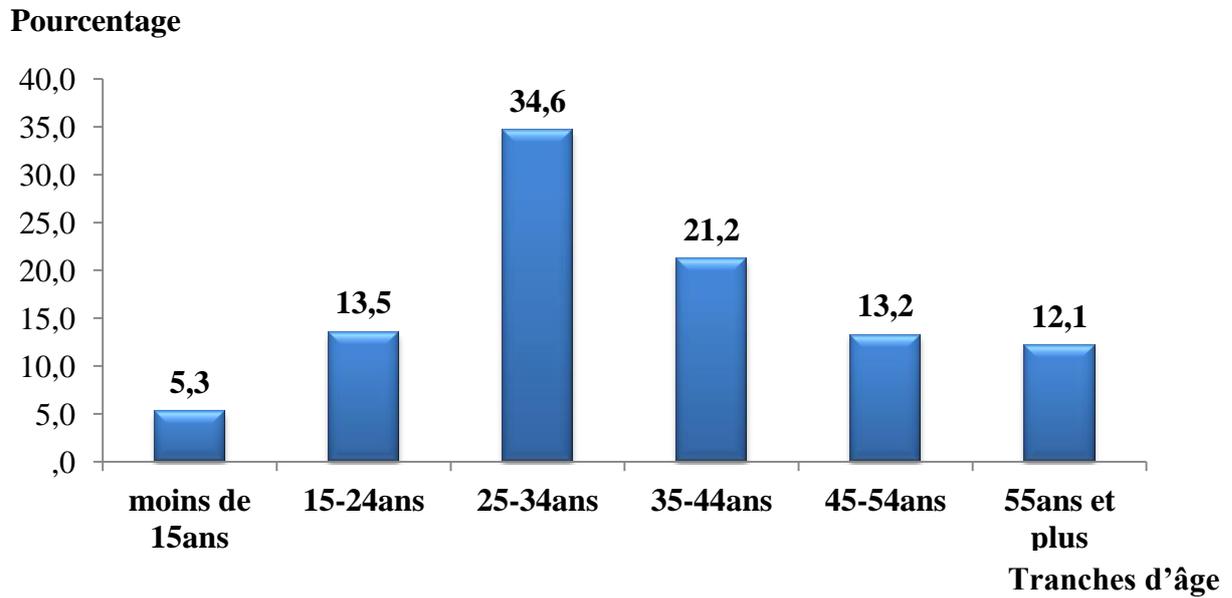


Figure 11: Répartition selon la classe d'âge des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.

Les 25-34 ans étaient majoritaires dans notre étude (34,6%). Les enfants de moins de 15 ans et les personnes âgées étaient les moins fréquents comparés aux autres tranches d'âge.

❖ Résidence des patients

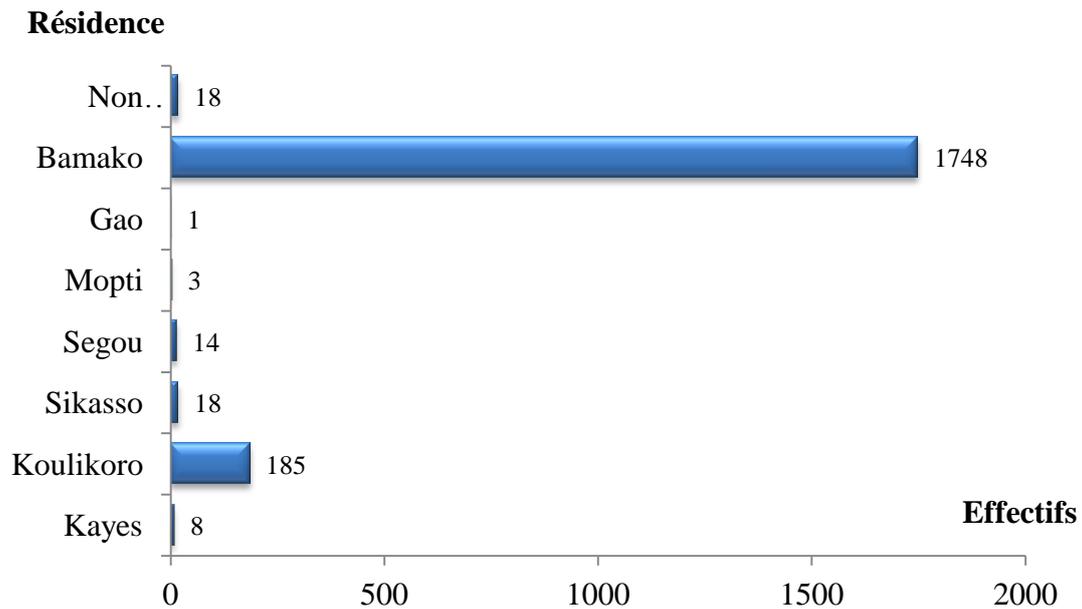


Figure 12: Répartition selon la résidence des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.

La majorité de nos patients 1748 soit 87,6% était de Bamako suivis de ceux de Koulikoro 185 soit 9,3%. Les patients venant des autres régions particulièrement celles très éloignées étaient faiblement représentés.

Tableau V: Répartition selon la résidence dans les communes de Bamako des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.

Bamako	Effectifs	Pourcentage
Commune I	219	12,5
Commune II	109	6,2
Commune III	218	12,6
Commune IV	401	22,9
Commune V	427	24,4
Commune VI	369	21,1
Non mentionné	5	0,3
Total	1748	100

Parmi les patients qui résidaient à Bamako, ceux venant de la commune V étaient majoritaires (24,4%) alors que ceux venant de la commune II étaient les moins représentés (6,2%).

❖ Provenance des demandes

Tableau VI: Répartition selon la provenance des demandes d'analyses adressées au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.

Provenance	Effectifs	Pourcentage
Hospitalière	265	13,3
Communautaire	1728	86,6
Non mentionné	2	0,1
Total	1995	100

La majorité des patients provenaient des structures de santé communautaires avec une fréquence de 86,62% alors que seulement 13,3% étaient adressés par les hôpitaux.

5.3. Portage du VHB

5.3.1. Portage de l'AgHBs

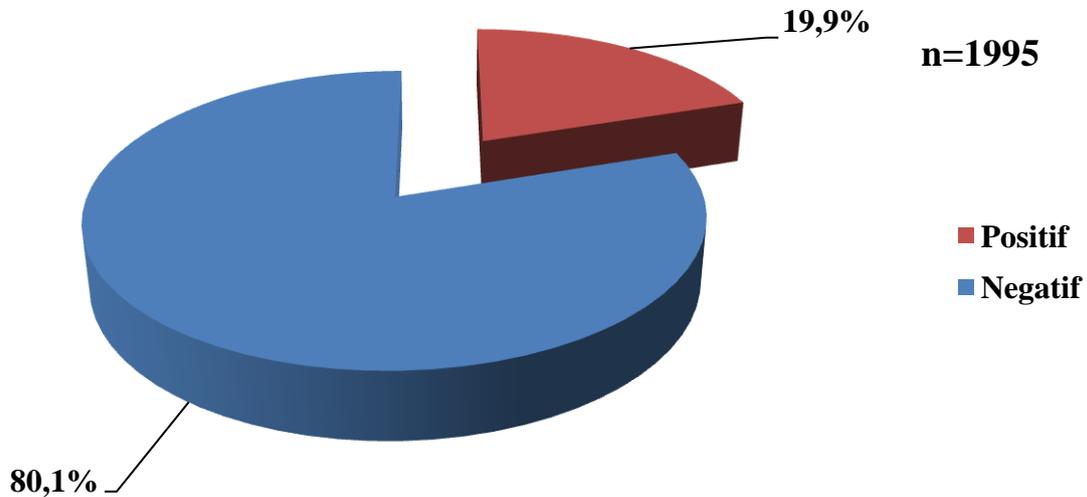


Figure 12: Fréquence du portage de l'AgHBs chez les patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014.

La fréquence du portage de l'AgHBs était de 19,9% chez les patients venus pour le dépistage au LRM. Ainsi environ sur chaque cinq patient vu au LRM pour le dépistage de l'AgHBs, nous avons retrouvé un résultat positif.

Tableau VII: Répartition mensuelle de la séropositivité en AgHBs des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014.

Mois	Résultats				Total	
	Positif		Négatif		Effectif	%
	Effectif	%	Effectif	%		
Janvier2013	48	21,6	174	78,4	222	100
Février2013	22	19,0	94	81,0	116	100
Mars2013	33	27,5	87	72,5	120	100
Avril2013	24	23,5	78	76,5	102	100
Mai2013	23	19,0	98	81,0	121	100
Juin2013	20	20,8	76	79,2	96	100
Juillet2013	23	20,5	89	79,5	112	100
Août2013	20	15,3	111	84,7	131	100
Septembre2013	27	26,7	74	73,3	101	100
Octobre2013	26	21,0	98	79,0	124	100
Novembre2013	33	20,0	132	80,0	165	100
Décembre2013	27	15,4	148	84,6	175	100
Janvier2014	15	11,6	114	88,4	129	100
Février2014	35	20,5	136	79,5	171	100
Mars2014	21	19,1	89	80,9	110	100
Total	397	19,9	1598	80,1	1995	100

Les fréquences mensuelles les plus élevées étaient observées en mars 2013 (27,5%) et en septembre 2013 (26,7%), les plus faibles étaient observées en août 2013 (15,3%) et janvier 2014 (11,6%).

Tableau VIII : Répartition selon le sexe des patients porteurs d'AgHBs venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014.

Sexe	Résultats				Total	
	Positif		Négatif		Effectif	%
	Effectif	%	Effectif	%		
Féminin	100	13,6	635	86,4	735	100
Masculin	297	23,6	963	76,4	1260	100
Total	397	19,9	1598	80,1	1995	100

Khi2 = 28,9 $p < 0,001$

La séroprévalence de l'AgHBs était plus faible chez les patients du sexe féminin (13,6%) comparés aux patients du sexe masculin (23,6%). Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,001$).

Tableau IX : Répartition selon la tranche d'âge des patients porteurs de l'AgHBs venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014.

Age	Résultats				Total	
	Positif		Négatif		Effectif	%
	Effectif	%	Effectif	%		
moins de 15ans	11	10,5	94	89,5	105	100
15-24ans	52	19,3	218	80,7	270	100
25-34ans	127	18,4	564	81,6	691	100
35-44ans	110	26,0	313	74,0	423	100
45-54ans	61	23,1	203	76,9	264	100
55ans et plus	36	14,9	206	85,1	242	100
Total	397	19,9	1598	80,1	1995	100
		Khi2 = 22,35		<i>p</i> < 0,001		

La séroprévalence de l'AgHBs était plus faible chez les patients au dessous de 35 ans et ceux au dessus de 55 ans alors qu'elle était élevée chez les patients dont l'âge était compris entre 35 et 54 ans (à plus de 23%).

Tableau X: Fréquences selon l'origine de la demande de la séropositivité en AgHBs des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014.

Provenance	Résultats				Total	
	Positif		Négatif		Effectif	%
	Effectif	%	Effectif	%		
Hospitalière	64	24,2	201	75,8	265	100
Communautaire	333	19,3	1395	80,7	1728	100
Non mentionné	0	0,0	2	100,0	2	100
Total	397	19,9	1598	80,1	1995	100,0
Khi2 = 3,930 $p = 0,140$						

Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les patients dont les demandes provenaient des structures hospitalières qui avaient plus de porteurs de l'AgHBs avec **24,2%**, et ceux d'origine communautaire $p = 0,140$.

5.3.2. Charge virale

Tableau XI: Répartition selon l'effectivité de la charge virale (AND Viral) des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.

Effectivité de la charge virale	Effectifs	Pourcentage
Effectué	43	10,8
Non effectué	354	89,2
Total	397	100

La charge virale n'était pas effectuée chez 89,2% des porteurs d'AgHBs.

Tableau XII: Répartition selon le résultat de la charge virale des patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.

Charge virale	Effectifs	Pourcentage
DéTECTABLE (>117)	34	79,1
IndéTECTABLE (<117)	9	20,9
Total	43	100

Seulement 43 soit 10,8% des patients ayant un AgHBs positif ont effectué la charge virale. Parmi ces 43 patients, la charge virale a été détectable chez la plupart (soit 79,1%).

Tableau XIII: Répartition selon le nombre de copies/ml chez les porteurs ayant effectué la charge virale au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage de l'AgHBs.

Nombre de copies d'ADN viral /ml de sérum	Effectifs	Pourcentage
< 117 (indétectable)	9	20,9
117-999 (modérée)	9	20,9
1000-10000 (moyenne)	12	27,9
> 10000 (élevée)	13	30,2
Total	43	100,0

Plus d'un tiers (30,2%) des patients avaient une charge virale de plus de 10000 copies/ml de virus.

Tableau XIV : Répartition selon l'âge et la charge virale chez les patients porteurs de l'AgHBs venus au LRM de janvier 2013 à Mars 2014.

Age	Résultats				Total	
	DéTECTABLE		IndÉTECTABLE		Effectif	%
	Effectif	%	Effectif	%		
moins de 15ans	2	100	0	0	2	100
15-24ans	2	66,7	1	33,3	3	100
25-34ans	14	93,3	1	6,7	15	100
35-44ans	10	83,3	2	16,7	12	100
45-54ans	3	60,0	2	40,0	5	100
55ans et plus	3	50,0	3	50,0	6	100
Total	34	79,1	9	20,9	43	100

Les fréquences de charge virale détectable étaient plus élevées chez les enfants de moins de 15ans (100%), chez les patients âgés de 25 à 34 ans (93,3%) et chez les patients de 35-44ans (83,3%).

Tableau XV: Répartition selon l'âge et la charge virale des patients porteurs d'AgHBs venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014

Age	Nombre de copies/ml de sérum				Total
	< 117	117-999	1000-10000	> 10000	
Moins de 15 ans	0	0	1	1	2
15-34 ans	2	7	3	6	18
35-54 ans	4	2	7	4	17
55 ans et plus	3	0	1	2	6
Total	9	9	12	13	43

Tous les cas d'AgHBs positifs chez les enfants de moins de 15ans avaient une charge virale moyenne ou élevée. Les charges virales étaient nulles, modérées, moyennes ou élevées chez les patients des classes d'âges supérieures à 15ans.

DISCUSSION

6. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de montrer la place du LRM de Bamako dans le diagnostic biologique de l'infection par le virus de l'hépatite B de janvier 2013 à mars 2014.

Pour atteindre cet objectif nous avons adopté la méthodologie qui a consisté à effectuer une étude rétrospective au LRM de janvier 2013 à Mars 2014.

6.1. Méthodologie

Au plan méthodologique nous avons choisi le LRM parce que c'est un laboratoire de référence dans le diagnostic biologique au Mali. En effet il y'a une affluence relativement importante des patients du LRM. Par ailleurs le LRM a mis en place un système d'envoi sécurisé des échantillons de sérums à un laboratoire partenaire en France, BIOMNIS lequel effectue la charge virale. Les résultats que nous avons présentés sont ceux fournis par ce laboratoire qui est un centre de référence en matière de diagnostic biologique en France.

Notre étude a concerné tous les résultats de l'AgHBs retrouvés dans le logiciel CODAT. Ce logiciel contenait les résultats de test de l'AgHBs ainsi que l'âge, le sexe, la résidence et la provenance du patient. Les données ont été collectées et portées sur les fiches d'enquêtes (voir annexes). Certains aspects sociodémographiques comme le statut matrimonial, l'ethnie, la profession n'ont pas été abordés parce qu'ils ne figuraient pas dans la base de recueil de nos données.

L'AgHBs étant un marqueur direct traduisant la présence du virus dans le sérum, sa recherche dans notre étude nous a fallu nécessaire pour évaluer le portage du VHB dans une population donnée. De ce fait nous avons utilisé le VIDAS (Biomérieux, France) qui utilise la technique ELFA aussi sensible et performante que les méthodes ELISA et RIA. La sensibilité analytique du Vidas HBs Ag Ultra déterminée sur le panel est inférieure à 0,15 ng/ml d'AgHBs pour les protocoles longs (HBL) et est comparable à celle du test Monolisa[®] AgHBs Plus estimée à 0,10 ng/ml d'AgHBs pour les protocoles les plus sensibles.

BISWAS *et al* [36], ont montré en 2003 que l'utilisation de test ayant un niveau de détection 0,1ng/ml réduit sensiblement la fenêtre sérologique

Les données sur la charge virale sont celles fournies par le laboratoire partenaire du LRM. Ce partenariat dure depuis plus de huit (08) années. Ceci témoigne de la confiance que le LRM fait des résultats de BIOMNIS. Au Mali, à ce jour un seul laboratoire a mis en place le dépistage du génome viral de VHB. La majorité des demandes de détermination de la charge virale était jusque là adressée au LRM.

6.2. Résultats

6.2.1. Fréquence du diagnostic

Au LRM, 108 700 analyses ont été effectuées avec 1 995 dépistages de l'AgHBs pendant notre période d'étude, ce qui montre la place du LRM dans le diagnostic biologique au Mali. Par ailleurs le LRM fait partie des rares laboratoires au Mali qui contribuent à l'évaluation de la charge virale du virus de l'hépatite B.

Au total de janvier 2013 à mars 2014, 1 995 analyses ont été réalisées dans le cadre du dépistage de l'antigène HBs et 397 se sont révélées positives soit une fréquence de 19,9%.

Le plus grand nombre de dépistage a été enregistré en janvier 2013 avec au total **222** demandes d'analyse de l'AgHBs suivi de décembre 2013 et de février 2014 avec respectivement **175** et **171** demandes d'analyses de l'AgHBs. Ceci s'expliquerait par le fait que la période de fin et début d'année au LRM correspond à la réalisation du bilan annuel de santé des entreprises affiliées au LRM comme Orange Mali, la BCEAO etc.

6.2.2. Aspects sociodémographiques

Dans notre étude, le sexe féminin était moins représenté avec une fréquence de **36,8%** alors que le sexe masculin avec **63,2%** représentait plus de la moitié de l'échantillon. Il serait intéressant de trouver une explication à cette différence entre hommes et femmes.

La tranche d'âge **25-34 ans** était la plus représentée soit **34,6%** des patients venus pour le dépistage de l'AgHBs. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des patients proviennent de certaines sociétés de la place qui envoient annuellement leur personnel pour le dépistage et que celui-ci est majoritairement une population jeune. Quant à la résidence de nos patients, nous avons noté une forte prédominance du dépistage de l'AgHBs dans le district de Bamako, cela s'expliquerait par le fait que notre laboratoire siège à Bamako. Parmi les communes de Bamako, la commune V était la plus représentée avec **24,4%**.

6.2.3. Séroprévalence de l'AgHBs

La séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B était de **19,9%** dans notre étude. Cette valeur est proche de celle de **Chemtob et al.** 1991 qui ont rapporté une prévalence de **19%** de porteurs d'AgHBs parmi les juifs éthiopiens ayant migré en Israël et de celle de **Guneid et al.** 1993 qui ont trouvé une prévalence de **18,5%** d'AgHBs positif parmi les femmes enceintes et les donneurs de sang en Yémen [37, 38].

Nos chiffres sont par contre inférieurs à ceux rapportés au Mali par **Dao** et coll. qui ont trouvé une séroprévalence de **24,9%** chez les patients dépistés à l'INRSP en 2009 [13]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les populations étudiées sont différentes.

Notre valeur trouvée est cependant supérieure à celle trouvée dans la population générale en 1980 par **Sidibé S.** avec **16,5%** [24]. Elle est également supérieure à celles trouvées en 1997 par **Yerbanga X.F.** avec **16,5%**, **Tembély K.** en 2002 avec **15,25%** et en 2003 par **Guindo O.** avec **14,9%** au CNTS de Bamako chez les donneurs de sang [15, 25, 26].

Une étude menée au Mali à l'INRSP en 2001 par **Bougoudogo et coll.** a montré une prévalence globale de **14,7%** chez les femmes enceintes âgées de **14 à 49 ans**, d'enfants de **5 à 13 ans** et d'hommes âgés de **15 ans et plus** [3].

Ces données ajoutées à nos résultats permettent de classer le Mali parmi les pays de haute endémicité c'est-à-dire une prévalence supérieure à 8% [16].

Dans la sous région de l'Afrique Occidentale, les résultats ne sont pas très différents de ceux obtenus au Mali.

En Guinée en 2001, **Loua A et al.** ont rapporté un taux de **14,85%** d'AgHBs positif parmi les donneurs de sang [39].

Au Ghana en 2003, **Allain JP et al.** ont identifié **15%** d'AgHBs positif parmi les donneurs de sang [40].

Par ailleurs, la séroprévalence était élevée dans certains pays d'Afrique notamment en Djibouti et en Somalie avec respectivement **10,4%** et **19,1%** de porteurs d'AgHBs parmi les donneurs de sang [41, 42].

Notre étude a montré une forte prédominance de la séroprévalence de l'AgHBs chez le sexe masculin avec **23,6%** contre **13,6%** chez le sexe féminin.

Des études effectuées en Europe et en Afrique ont également révélé que l'AgHBs était plus fréquent chez les hommes [19, 43].

Aussi en 2000 **Miglian et al.** ont trouvé à Madagascar une séroprévalence de **15,5%** de l'AgHBs chez le sexe masculin contre **13,7%** chez le sexe féminin [44].

Au Mali, **Dao** et coll. mentionnait une prévalence de **27,8%** chez le sexe masculin contre **21,1%** chez le sexe féminin [13].

Ces nombreuses données qui indiquent une fréquence plus élevée du portage de l'AgHBs chez l'homme que la femme méritent d'être approfondies en vue de vérifier si le sexe masculin constitue un facteur de risque de l'infection.

Nous avons constatés une séroprévalence de l'AgHBs élevée dans toutes les tranches d'âge. La tranche d'âge **35-44 ans**, était la plus touchée avec **26,0%**, ainsi nous avons observé que le portage de l'AgHBs était plus fréquent chez les adultes que chez les enfants. Ceci a été décrit dans plusieurs études qui ont montré que la séroprévalence augmente progressivement avec l'âge jusqu'à **44 ans [16]**.

Notre étude montrait une faible prévalence chez les **55 ans et plus**, avec **14,9%** de portage AgHBs, contrairement à certaines études qui ont montré que la prévalence est plus élevée chez les sujets âgés de **plus de 65 ans**.

Les prévalences faibles du portage de l'AgHBs chez les enfants seraient en partie expliquées par l'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans le programme élargi de vaccination au Mali depuis 2004 et l'absence de la transmission sexuelle chez cette population.

La séroprévalence la plus élevée a été retrouvée chez les patients dont les demandes provenaient des structures hospitalières avec une fréquence de **24,2%**. Cela s'explique par le fait que les demandes provenant de l'hôpital sont principalement adressées par les médecins qui suspectent une hépatite virale chez leurs patients. Par contre les demandes d'origine communautaire sont majoritairement des patients venus pour un bilan annuel. Cependant, nous n'avons pas trouvé de lien statistiquement significatif entre la provenance et le portage de l'AgHBs ($p = 0,140$).

6.2.4. Charge virale chez les porteurs de l'AgHBs

Seulement 43 de l'ensemble de nos patients (1995) soit **2,2%** ont effectué la charge virale.

Parmi les cas positifs que nous avons rencontrés, la détermination de la charge virale a été effectuée sur demande médicale dans un contexte de suivi du traitement chez **43** patients soit **10,8%**. Cette faible réalisation de la charge virale pourrait s'expliquer par le fait qu'elle n'est pas demandée systématiquement chez les patients ; de plus son coût est élevé et ne peut être supporté par tous les patients.

Cette analyse de charge virale dont l'exécution a été confiée à notre laboratoire partenaire BIOMNIS (Lyon-France) a révélé une charge virale importante chez un certain nombre de patients. La charge virale était détectable chez **34** avec une fréquence de **79,1%**.

Khamduang et al. 2012 ; **Ross et al.** 2013 ; ont trouvé dans leurs études en Thaïlande et Allemagne respectivement **77,3%** et **66,7%** de patients chez qui l'ADN était détectable [**45, 46**].

Parmi les patients porteurs d'antigènes HBs et chez qui l'ADN viral était détectable, nous avons observé que **30,2%** avaient une charge virale élevée (> 10000 copies). Ceux ci étaient repartis dans

toutes les classes d'âge. Cependant **20,9%** des patients porteurs de l'AgHBs avaient une charge virale négative (< 117 copies) alors qu'aucun enfant porteur d'AgHBs n'a présenté de charge nulle ou modérée. Ceci pourrait indiquer que lorsque l'AgHBs est détecté chez les enfants il serait suggestif de la présence du virus. Une étude avec un « design » approprié permettra de vérifier cette hypothèse.

Chez les adultes le dépistage de l'AgHBs ne suffit pas dans le diagnostic de l'hépatite virale et la détermination de la charge virale semble nécessaire pour la confirmation et le suivi du traitement.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. Conclusion

Notre étude a montré que la séroprévalence de l'AgHBs est relativement élevée chez les patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour le dépistage. Notre laboratoire a permis la réalisation de la charge virale chez certains patients à travers son partenaire BIOMNIS en France qui apporte une valeur ajoutée au diagnostic de l'hépatite B par rapport à l'AgHBs.

7.2. Recommandations

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

➤ **Au LRM**

- Créer une base de données fiable intégrant le maximum de paramètres concernant les patients.
- Mettre en place le dépistage du génome viral du VHB.

➤ **Aux Médecins**

- Améliorer la démarche diagnostique de l'infection par le VHB afin d'assurer une prise en charge adéquate des porteurs de l'AgHBs en demandant régulièrement la quantification de l'ADN virale.

➤ **Aux autorités sanitaires du Mali**

- Favoriser la mise en place du diagnostic moléculaire de l'infection par le VHB dans les laboratoires du pays afin de réduire le coût de ce dépistage.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **OMS.** Hépatite B. Aide-mémoire N°204. 2013 [Cité le 2 mars 2014]. Disponible sur: www.who.int/
2. **Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST.** Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 9 mars 2012; 30 (12): 2212-2219.
3. **Bougoudogo F, Diarra S, Traoré S, Niangaly A.** Rapport sur la séroprévalence des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B au Mali. 2001. 1-35 p.
4. **Pol S.** Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Hépatogastro.* 29 avr 2008; 14 (5): 6-15.
5. **Huraux J-M, Nicolas J-C, Agut H, Peigue-Lafeuille H.** Hepadnaviridae: Virus de l'hépatite B (HBV). *Traité de virologie médicale.* ESTEM. Paris: DE BOECK DIFFUSION; 2003. 293-306 p.
6. **Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States** | Health, Education, Social Protection News & Notes – RSS Feeds. [Cité le 12 juin 2014]. Disponible sur: <http://hesp-news.org/2013/07/24/global-policy-report-on-the-prevention-and-control-of-viral-hepatitis-in-who-member-states/>
7. **Castera L.** Tests de quantification virale pour le virus de l'hépatite B. *Hépatogastro.* 1 mars 2004; 11 (2): 99-103.
8. **Dembélé N.** Séroprévalence de l'infection par le VHB chez les scolaires âgés de 15 à 25 ans à Bamako, Koulikoro et à Sikasso. Université de Bamako. Thèse Pharmacie N° 41; 2006.
9. **Marcellin P, Zarski J.** Les virus des hépatites B et Delta. Les virus transmissibles par le sang. In: Birand P. (éd). Montrouge-Londres-Rome: John Libbey Eurotext; 1996. 53-75 p.
10. **Fleury HJ.** Abrégé de virologie. Paris: Masson; 1997. 191 p.
11. **Momme JA, Marin H, Zylberg H, Pol S.** Mise au point : Vaccination prophylactique contre l'hépatite B : Actualité et avenir. *Gastro Enterol Clin Biol.* 1999. 23: 452-63 p.

12. **Mazet A-A.** Etude des souches du virus de l'hépatite B dans les compartiments sérique et leucocytaire chez des patients présentant une infection B occulte et chez des témoins. Université de Limoges ; Thèse de Médecine; 2006.
13. **Dao S, Bougoudogo F, Traoré S, Coulibaly K et coll.** Portage de l'AgHBs au Mali: bilan de dix ans de dépistage à l'Institut national de recherche en santé publique (INRSP). *J Afr Cancer Afr J Cancer.* 1 mai 2009; 1 (2): 68-71.
14. **Mammette A.** Virologie médicale. La Madeleine: 14ème édition C et R. Lyon; 1992. 469 p.
15. **Yerbanga XF.** L'antigénémie HBs et paramètre hématologique chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako. Thèse Pharmacie Bamako N°34; 1997.
16. **APPIT.** Hépatites virales. In: APPIT. ed. E Pilly. Montmorency: 2M2 Ed; 1997. 346-59 p.
17. **Robison WS.** Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In : MANDELL editors. 1995. 4 : 1406-32 p.
18. **Njoh J.** Prevalence of hepatitis B virus markers among drug-dependent patients in Jeddah Saudi Arabia. *East Afr Med J.* 1995; 72 (8): 490-1.
19. **Gentilini M.** Médecine tropicale. Paris: Flammarion; 1993. 928 p.
20. **Larousse B.** Données actuelles sur les hépatites virales, journées de l'hôpital Claude Bernard Paris, 1986, éd ARNETTE. 1985. 162 p.
21. **Sacko M.** Etude séro-épidémiologique de la transmission mère-enfant de l'hépatite B dans le district de Bamako. Thèse Médecine, Bamako N°66; 1998.
22. **Trepo C.** Virus des hépatites. *Revue du praticien.* 1995. 45 : 161-67 p.
23. **Quelques chiffres sur l'hépatite B.** Hépatites Info service. [Cité le 2 mars 2014]. Disponible sur: http://www.hepatites-info-service.org/article.php3?id_article=89
24. **Sidibé S.** Les marqueurs sérologiques de l'hépatite B au Mali. Thèse Médecine, Bamako; 1980.
25. **Tembély K.** Les transaminases chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako. Thèse Pharmacie. Bamako N°21; 2002.

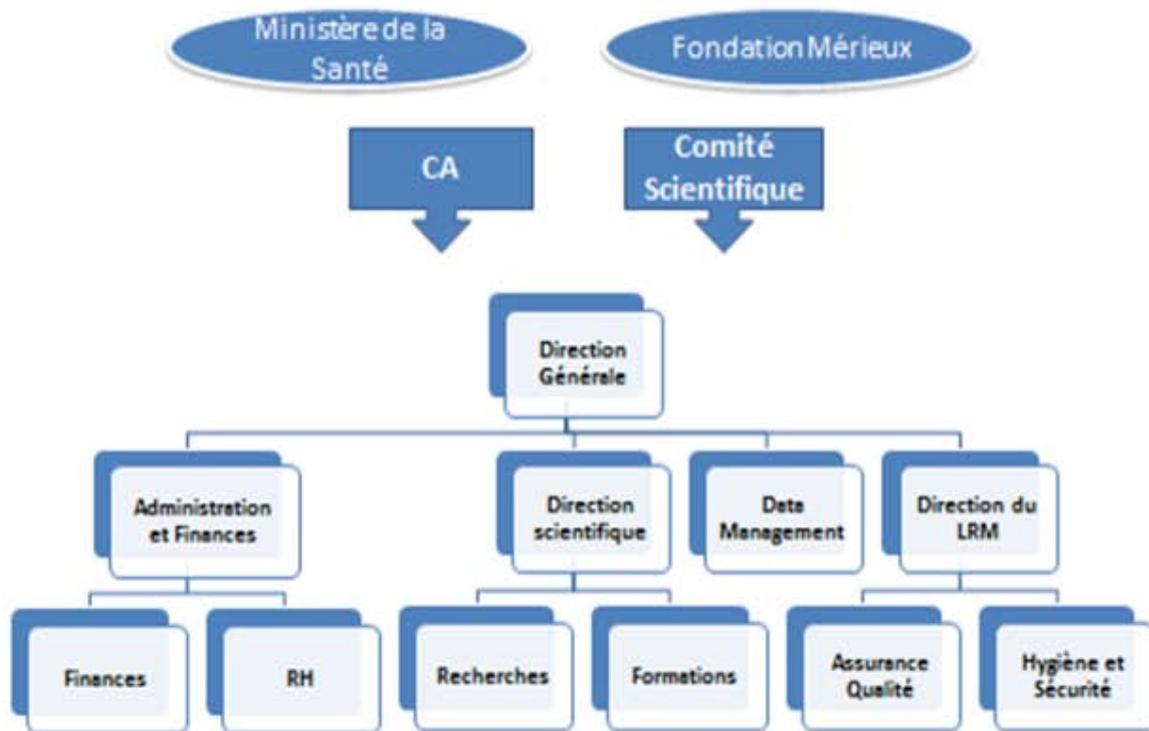
26. **Guindo O.** Infection VIH et VHB chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako. Thèse pharmacie. Bamako; 2003.
27. **Tangara O.** Coïnfection hépatite B et Hépatite C chez les donneurs de Sang au CNTS de Bamako. Thèse pharmacie. Bamako N°61; 2004.
28. **Decoster A, Lemahieu JC, Dehecq E, Gontier P et coll.** Virus des hépatites. [Cité le 10 mars 2014]. Disponible sur: <http://anne.decoster.free.fr/d1viro/vhepat0.html>
29. **Quaranta JF, Virinus-Nebot M, Tichioni M, et coll.** L'abécédaire des hépatites virales. Feuilles de Biologie. 1991. 32: 37-49 p.
30. **Prevalence of hepatitis B virus infection in the world by country.** Disponible sur: Data from the World Health Organization website, available at <http://www.who.int/csr/dise>
31. **Lemon SM, Thomas DL.** Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med. 16 janv 1997; 336 (3): 196-204.
32. **Mammette A.** Hepadnaviridae: Le Virus de l'Hépatite B et le Virus Satellite Delta. Virologie Médicale. Presses Universitaires de Lyon; 2002. 545-568 p.
33. **Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML et al.** Hepatitis B and D Viruses. Manual of CLINICAL MICROBIOLOGY. 9th éd. Washington, D.C.; 2007. 1641-1659 p.
34. **Chevaliez S, Pawlotsky J-M.** Place des outils virologiques dans la prise en charge de l'hépatite chronique B. Hépatogastro. 29 avr 2008; 14 (5): 16-22.
35. **Randrianirina F, Carod J-F, Ratsima E, Chrétien J-B et al.** Evaluation of the performance of four rapid tests for detection of hepatitis B surface antigen in Antananarivo, Madagascar. J Virol Methods. août 2008; 151 (2): 294-297.
36. **Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ et al.** Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. Transfusion (Paris). juin 2003; 43 (6): 788-798.
37. **Chemtob D, Fassberg J, Kalka I, Harlap S et al.** Prevention strategy of hepatitis B virus infection among the Ethiopian community in Israel. Isr J Med Sci. mai 1991; 27 (5): 273-277.

38. **El Guneid AM, A A Gunaid, O'Neill AM, Zureikat NI et al.** Prevalence of hepatitis B, C, and D virus markers in Yemeni patients with chronic liver disease. *J Med Virol.* août 1993; 40 (4): 330-333.
39. **Loua A, Diallo MB, Magassouba FB, Camara M et al.** Seroprevalence of hepatitis B in blood donors in Guinea. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon.* sept 2005; 65 (4): 396-397.
40. **Allain J-P, Candotti D, Soldan K, Sarkodie F et al.** The risk of hepatitis B virus infection by transfusion in Kumasi, Ghana. *Blood.* 15 mars 2003; 101 (6): 2419-2425.
41. **Dray X, Dray-Spira R, Bronstein JA, Mattera D.** Séroprévalence des virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites B et C parmi les donneurs de sang en république de Djibouti. *Med Trop.* 2005;65: 39- 42.
42. **Nur YA, Groen J, Elmi AM, Ott A et al.** Prevalence of serum antibodies against bloodborne and sexually transmitted agents in selected groups in Somalia. *Epidemiol Infect.* 2000;124(01):137- 141.
43. **Kew MC, Rets P, Macnab GM, Settler HC et al.** The witch doctor and tribal scarification of the skin and the hepatitis antigen. *South African-Medical Journal.* 1973;47 : 2419- 420.
44. **Migliani R, Rakoto Andrianarivelo M, Rousset D, Rabarijaona L and al.** Seroprevalence of viral hepatitis B in the city of Mahajanga, Madagascar in 1999. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon.* 2000;60(2):146- 150.
45. **Khamduang W, Gaudy-Graffin C, Ngo-Giang-Huong N, Jourdain G and al.** Long-term hepatitis B virus (HBV) response to lamivudine-containing highly active antiretroviral therapy in HIV-HBV co-infected patients in Thailand. *PloS One.* 2012;7(7):e42184.
46. **Ross RS, Stambouli O, Grüner N, Marcus U and al.** Detection of infections with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus by analyses of dried blood spots - performance characteristics of the ARCHITECT system and two commercial assays for nucleic acid amplification. *Virol J.* 5 mars 2013;10(1):72.

ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE N°I : Organigramme du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux de Bamako.



ORGANIGRAMME DU C.I.CM

ANNEXE N°II : Mode opératoire du dosage de l'antigène HBs sur le système VIDAS.



Titre: Mode opératoire du dosage de l'antigène HBs sur le système VIDAS.

Dépistage sérologique de l'AgHBs: La recherche de l'AgHBs a été faite par VIDAS[®] HBs Ag Ultra HBs du laboratoire BioMérieux[®] France. VIDAS[®] HBs Ag Ultra (HBs) est un test qualitatif et quantitatif, automatisé sur les instruments VIDAS, permettant la détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs) dans le sérum ou le plasma humain par la méthode ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

➤ Principe du test :

Le test VIDAS HBs Ag Ultra utilise la technique ELFA automatisable sur le système Vidas. Ce dosage peut être effectué selon 2 protocoles : protocole long HBL (90 minutes), protocole court HBS (60 minutes).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et le système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration / refoulement du milieu réactionnel. Après une étape préliminaire de lavage, les antigènes de l'échantillon se lient simultanément aux anticorps monoclonaux fixés sur le cône et à l'anticorps conjugué de la biotine.

Les composants non liés de l'échantillon sont éliminés par lavages. L'antigène capturé par la phase solide et complexé à l'anticorps biotinylé est mis en contact avec la streptavidine conjuguée à la phosphatase alcaline qui se lie à la biotine. Une nouvelle étape lavage élimine les composants non fixés. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-ombelliférol) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont analysés automatiquement par l'instrument et exprimés en indice par rapport à un standard.

➤ **Composition du test :**

Le coffret du VIDAS[®] HBs Ag Ultra est composé de :

- 60 tests,
- 60 cartouches HBs prêtes à l'emploi ,
- 60 cônes HBs 2 x 30 prêts à emploi,
- Un standard HBs 3 x 1 ml (lyophilisé) S1,
- Un contrôle positif HBs 1 x 1,5 ml (liquide) C1,
- Un contrôle négatif HBs 1 x 1,5 ml (liquide) C2,
- Une carte MLE fiche de spécifications contenant les données usine nécessaires à la calibration du test,
- Une notice fournie dans le kit ou téléchargeable sur www.biomerieux.com/techlib.

➤ **Matériels et consommables nécessaires mais non fournis :**

- Pipette à embout jetable permettant la distribution de 1 ml et 150 µl,
- Gants non talqués à usage unique,
- Pour d'autres matériels et consommables spécifiques se référer au Manuel Utilisateur de l'instrument,
- Instrument de la famille VIDAS,

➤ **Conditions de stockage :**

- Conserver le coffret VIDAS HBs Ag Ultra entre 2et 8°C. A l'exception du standard S1 reconstitué, ne pas congeler les réactifs.
- A l'exception du standard S1 reconstitué qui doit être conservé congelé, laisser à 2-8°C les réactifs non utilisés.
- A l'ouverture du coffret, vérifier l'intégrité et la bonne fermeture du(des) sachet(s) de cônes. Dans le cas contraire, ne pas utiliser les cônes.

- Après chaque utilisation, renfermer complètement le sachet de cônes pour maintenir leur stabilité et replacer la totalité du coffret à 2-8°C.

➤ **Echantillons :**

- Nature et prélèvements des échantillons.

Utiliser des sérums ou plasma prélevés sur héparinate de lithium. Conserver le sérum et le plasma séparés du culot. Les échantillons contenant des impuretés devront être recentrifugés.

- Stabilité des échantillons : Les échantillons peuvent être conservés à 5 jours à 2-8°C dans des tubes bouchés. Au delà, congeler les sérums ou plasma à $-25 \pm 6^\circ\text{C}$.

➤ **Mode opératoire :**

- **Saisie des données de la carte MLE :** A l'ouverture du nouveau lot, les spécifications (ou données usine) ont été entrées dans l'instrument (vidas ou mini vidas) à l'aide de la carte MLE (fiche de spécifications) incluse dans chaque coffret. Si cette opération n'était pas effectuée avant de commencer les tests, l'instrument ne pourrait pas éditer de résultats. Ces spécifications ne sont entrées qu'une seule fois pour chaque lot. Il est possible de saisir les spécifications manuellement ou de façon automatique grâce à la carte MLE.

- **Calibration :** La calibration, à l'aide du standard fourni dans le coffret, doit être effectuée à l'ouverture de chaque nouveau lot après entrée des spécifications du lot tous les 14 jours. Cette opération permet d'ajuster la calibration à chaque instrument et l'évolution éventuelle du réactif dans le temps. Le standard, identifié par S1, sera analysé en double. La valeur du standard doit être comprise dans les limites de RFV (Relative Fluorescence Value) fixée. Si ce n'est pas le cas : refaire une calibration.

- **Réalisation du test :** Sortir uniquement les réactifs nécessaires, les classer 30 minutes à température ambiante avant utilisation. Utiliser une cartouche «HBS» et un cône «HBS» pour chaque échantillon, contrôle ou standard à tester. Vérifier que le sachet de cônes a été refermé complètement après chaque utilisation. Taper ou sélectionner «HBS» sur l'instrument pour le protocole court et taper ou sélectionner «HBL» pour le protocole long. Le standard identifié obligatoirement par «S1», doit être utilisé en double. Si le contrôle positif doit être testé, il sera identifié par C1. Si le contrôle négatif doit être testé, il sera identifié par C2. Homogénéiser à l'aide d'un agitateur de type vortex le standard, les contrôles et les échantillons. Distribuer 150 µl de standard, d'échantillon, ou de contrôle dans le puits échantillon des cartouches. Placer dans

l'instrument des cônes et les cartouches. Bien vérifier la concordance des codes (couleurs et lettres) entre le cône et cartouche. Démarrer l'analyse. Toutes les étapes sont alors gérées automatiquement par l'appareil. Les résultats sont obtenus en 60 ou 90 minutes environ selon le protocole sélectionné. A la fin de l'analyse, retirer les cônes et les cartouches utilisés dans un container approprié.

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

I = valeur du test = RFV patient / RFV standard. Cette valeur du test ainsi que l'interprétation figurent également sur la feuille de résultat. L'interprétation en fonction de la valeur du test est la suivante :

Valeur du test		Interprétation
Protocole court	Protocole long	
$I < 0,13$	$I < 0,10$	Négatif
$I \geq 0,13$	$I \geq 0,10$	Positif

- Limites du test :

Un résultat négatif en AgHBs ne permet pas d'écarter une infection par le virus de l'hépatite B. La concentration en AgHBs sérique peut en effet être inférieure à la sensibilité analytique du réactif. Il est possible dans de rares cas, de détecter conjointement l'antigène HBs et les anticorps anti-HBs. Ce test a été validé sur le sérum et le plasma et ne pas être utilisé sur d'autres liquides biologiques tels que la salive, le LCR, l'urine. Ce test ne doit pas être utilisé en phase post-mortem. L'utilisation de pools d'échantillons doit être proscrite.

ANNEXE N°III : FICHE D'ENQUETE.

Fiche d'enquête N° : /_____/

I- IDENTIFICATION DU PATIENT

Q1 : N°/_____/

Q2 : Nom et Prénoms: /_____/

Q3 : Sexe : /____/

1= Féminin; 2= Masculin

Q4 : Age : /____/

1= moins de 15ans ; 2= 15-24 ans ; 3= 25-34 ans ; 4= 35-44 ans ; 5= 45-54 ans ; 6= 55 ans et plus.

Q5 : Résidence :/_____/

Q6 : Provenance : /____/

1= Hospitalière ; 2= Communautaire ; 3= Non mentionné

II- RESULTATS BIOLOGIQUES

Q7 : Résultats AgHBs /____/

1= Positif ; 2= Négatif

Q8 : Réalisation charge virale : /____/

1=Oui ; 2=Non

Q9 : Résultats Charge virale /____/

1= Détectable; 2= Indétectable

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : MAIGA

Prénom : Fatoumata Ousmane

Tel : + (223) 66 46 30 07 **Email :** fatoumaiga@yahoo.fr

Titre de la thèse : Contribution du Laboratoire Rodolphe Mérieux de Bamako dans le diagnostic biologique de l'infection par le virus de l'hépatite B au Mali.

Nationalité : Malienne

Année universitaire: 2013 – 2014

Ville de soutenance : Bamako /Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie; Bibliothèque de l'Institut National de Recherche en Santé Publique.

Secteur d'intérêt : Santé publique, Sérologie – immunologie, Maladies infectieuses, Epidémiologie, Virologie.

RESUME

L'hépatite virale B constitue un problème majeur de santé publique surtout en Afrique subsaharienne. Le Mali est situé dans une zone à forte endémicité et les prévalences du portage de l'antigène HBs chez les donneurs de sang sont relativement élevées (14-16%). Les hépatites B et C sont des maladies d'évolution silencieuse et lente. L'Organisation mondiale de la Santé a exhorté les gouvernements à prendre des mesures pour lutter contre les hépatites notamment en favorisant un accès universel à la vaccination, au dépistage et diagnostic et à la thérapie antivirale. Il nous a ainsi paru utile d'apprécier la contribution du Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM) de Bamako dans le diagnostic biologique de l'hépatite virale B au Mali.

Nous avons effectué une étude transversale et descriptive de janvier 2013 à mars 2014 au LRM. Ont été inclus dans notre étude tous les patients venus au LRM pour le dépistage de l'AgHBs.

Sur un total de 1995 dépistages effectués, 397 étaient positifs à l'AgHBs soit une prévalence de 19,9%. Le portage de l'AgHBs était plus fréquent chez les hommes que chez les femmes respectivement 23,6% et 13,6% ($p < 0,001$). Il était également plus fréquent chez les patients âgés de 35-44 ans (26,0%). Parmi les patients porteurs de l'AgHBs, seulement 10,8% ont bénéficié de l'évaluation de la charge virale qui était détectable chez 79,1%. Cette charge était modérée chez 20,9%, moyenne chez 27,9% et élevée chez 30,2% des patients porteurs du virus.

La séroprévalence de l'AgHBs était relativement élevée chez les patients venus au LRM de janvier 2013 à mars 2014 pour ce dépistage. Notre laboratoire a permis la réalisation de la charge virale chez certains patients à travers son partenaire BIOMNIS en France qui apporte une valeur ajoutée au diagnostic de l'hépatite virale B par rapport à l'AgHBs.

Mots clés : Dépistage, AgHBs, Charge virale, Laboratoire Rodolphe Mérieux.

IDENTIFICATION SHEET**Last Name:** Maiga**First Name:** Fatoumata Ousmane**Tel:** + (223) 66 46 30 07 **Email:** fatoumaiga@yahoo.fr**Title of the Thesis:** Contribution of Rodolphe Mérieux Laboratory in Bamako in the biological diagnosis of infection with hepatitis B virus in Mali.**Nationality:** Malian**Academic Year:** 2013 – 2014**City of defence of thesis:** Bamako /Mali**Place of deposit:** Library of Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology; Library of the National Institute of Public Health Research.**Focus Area:** Public Health, Serology - Immunology, Infectious Diseases, Epidemiology and Virology.**SUMMARY**

Viral hepatitis B is a major public health problem especially in sub-Saharan Africa. Mali is located in an area of high endemicity and the prevalence of carriage of the HBs antigen in blood donors is relatively high (14-16%). Hepatitis B and C are diseases of silent and slow evolution. The World Health Organization has urged governments to take measures to fight against hepatitis, in particular, by promoting universal access to immunization, screening and diagnosis and antiviral therapy. It thus seemed useful to assess the contribution of Rodolphe Mérieux Laboratory (LRM from its French name Laboratoire Rodolphe Mérieux) in Bamako in the biological diagnosis of hepatitis B in Mali.

We conducted a cross-sectional and descriptive study from January 2013 to March 2014 at LRM. Were included in our study all the patients that came to LRM for the screening of HBs antigen.

Of a total of 1,995 screenings made, 397 were positive for HBs antigen, which is a prevalence of 19.9%. The HBs antigen carriage was more common in men than in women, respectively 23.6% and 13.6% ($p < 0.001$). It was also more common among patients aged 35-44 years (26.0%). Among the patients with HBs antigen, only 10.8% have benefited from the assessment of the viral load, which was detectable in 79.1%. This viral load was moderate in 20.9%, average in 27.9% and high in 30.2% of patients with the virus.

The seroprevalence of the HBs antigen was relatively high in patients who came to LRM from January 2013 to March 2014 for this screening. Our laboratory has enabled the realization of the viral charge in some patients through its partner BIOMNIS in France, which brings added value to the diagnosis of hepatitis B compared to the HBs antigen.

Keywords: Screening, HBs antigen, viral load, Rodolphe Mérieux Laboratory.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

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

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

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

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

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

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

Je le jure!