

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un peuple – Un But – Une Foi



Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako  
(USTTB)

Faculté de Pharmacie (FAPH)

Thèse N° : .....



Année Universitaire 2018 – 2019

# Thèse

## L'HEPATITE B OCCULTE: ETUDE PILOTE CHEZ LES DONNEURS VOLONTAIRES DE SANG AU CNTS DE BAMAKO/MALI

Présentée et soutenue publiquement le .../.../2019 devant  
la Faculté de Pharmacie

**Mme Nahawa TRAORE**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie  
(Diplôme d'Etat)

### JURY

**Président :** Pr. Sékou BAH  
**Membres :** Dr. Diakaridia TRAORE  
Dr. Moussa CISSE  
**Co-Directeur de thèse :** Dr. Hassana GUITTEYE  
**Directeur de thèse :** Pr. Boubacar MAIGA

## Dédicaces

Je dédie ce travail

A mon père Feu Moulaye TRAORE : je te dédie ce travail qui est le couronnement des années de sacrifice consenti merci pour ton soutien, ta confiance et ton soutien inconditionnel. Tu m'as tout donné pour que ce jour soit, tu représentes un modèle de réussite sociale personnelle et professionnelle, homme exemplaire, assidu dans le travail. J'ai toujours été fier d'être ta fille. J'aurais voulu que tu sois là aujourd'hui, hélas DIEU a décidé autrement ; reposez en paix,

## Remerciement

A mes mères:

- ❖ Feu Afou DAGNOKO merci de m'avoir aimé, éduquer, enseigné des valeurs qui m'ont permis d'être ce que je suis. L'éducation couronnée d'amour et de quiétude demeure une force indestructible dans le combat de la vie. J'aurais voulu que tu sois là aujourd'hui, reposez en paix.
- ❖ Mariam SANOGO : les mots me manquent pour t'exprimer le bonheur, la joie, la fierté et surtout la chance de t'avoir. Tu as toujours accueilli les enfants des autres comme les tiens, acte qui a simplifié beaucoup de chose pour moi. Sois en remerciée. Merci pour ta patience, ton courage. Que Dieu te procure une longue vie tout en te protégeant du mal.

A ma sœur(Salia Diarra) : en plus d'être ma sœur tu as été celle qui m'encourageait dans les moments difficiles de mes études tout en me conseillant. Merci pour ton soutien, que dieu te protège.

- ❖ A mon mari : tu m'as soutenu, compris et encouragé. Merci pour ton amour, ton attention et tes encouragements. Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé et nous procure une longue vie

A mes tontons (Souleymane TRAORE, Abdoulaye TRAORE) pour vos présences, vos sagesses et vos soutien multiforme.

- ❖ A tous les membres de la famille DIARRA : vous avez été tous mobilisés, vous avez participé chacun en sa manière, à l'élaboration, au développement et à la finition de cette œuvre qui est la votre. Je vous en remercie infiniment et je vous aime assez fort.
- ❖ A mes frères, sœurs, cousins et cousines : Je me garde de citer des noms de crainte d'en omettre. L'amour familial que vous avez entretenu à mon égard a été un atout favorable Pour l'accomplissement de ce travail. Trouvez ici l'expression de mes sentiments respectueux.
- ❖ Aux internes du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) : votre amour et engagement pour le travail bien fait, votre sympathie et esprit de collaboration font de vous de futures responsables scientifiques déterminés et m'ont beaucoup inspiré. Recevez ici chers collègues ma profonde gratitude et reconnaissance.
- ❖ Au personnel du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) : Je me garde de citer des noms de crainte d'en omettre. Votre disponibilité, votre convivialité et le désir d'apprendre aux jeunes votre savoir médical m'ont beaucoup marqué. Vous m'avez initié et vous m'avez donné l'enthousiasme de la recherche. Recevez par ce travail l'expression de mes sentiments les plus distingués.

# **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

### **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

#### **Pr. Sékou BAH**

- Professeur titulaire en Pharmacologie à la FAPH
  
- Vice-Doyen à la FAPH
  
- Chef de DER en Sciences de Médicament
  
- Chef de service de la Pharmacie hospitalière du CHU-PG
  
- Enseignant-chercheur
  
- Elu de Napala

#### **Cher Maître,**

*C'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples et importantes occupations.*

*Véritable bibliothèque vivante, nous avons beaucoup apprécié votre sens élevé de l'écoute, votre simplicité et votre amour du travail bien fait.*

*En plus de vos qualités scientifiques, votre disponibilité associée à vos valeurs humaines*

*Qui font de vous un Maître exemplaire.*

*Permettez-nous cher Maître de vous exprimer toute notre reconnaissance.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### **Dr. Diakaridia TRAORE**

- Docteur en Pharmacie,
- Spécialiste en Immuno-Hématologie et Transfusion ;
- Assistant en Hématologie à la FAPH ;
- Responsable Assurance Qualité au CNTS de Bamako.

### **Cher Maître,**

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail, vos conseils précieux et vos encouragements !*

*Ont contribué à améliorer la qualité scientifique de ce travail.*

*Trouvez ici cher maitre dans ce travail toute notre reconnaissance et l'expression de notre profond respect.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### **Dr. Moussa CISSE**

- Docteur en Pharmacie,
- Spécialiste en Immuno-Hématologie et Transfusion ;
- Chef de Service Qualification Biologie du Don et Autres Analyses Biomédicales au  
CNTS ;
- Membre du Groupe de Recherche Transfusionnelle en Afrique Francophone  
Subsaharienne
- Membre de la commission scientifique du SYNAPHARM
- Secrétaire Administratif du SYNAPHARM

### **Cher Maître,**

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail, Grand homme de science et de culture vous êtes et vous serez pour nous un maître de classe exceptionnel*

*Trouvez ici cher maître dans ce travail toute notre reconnaissance et l'expression de notre profond respect.*

**A NOTRE MAITRE ET CODIRECTEUR DE THESE :**

**Dr. Hassana GUITTEYE**

- Pharmacien Hémobiologiste ;
- Chef du Département de laboratoire du CNTS
- Attaché de Recherche au CNTS.

**Cher maitre,**

*Nous vous remercions d'avoir codirigé ce travail., vous nous avez suivis avec attention.*

*Votre disponibilité, vos qualités humaines, votre rigueur scientifique et votre souci du travail bien fait, font de vous un maître exemplaire.*

*Trouvez ici l'expression de nos remerciements les plus sincères*

## **A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

### **Pr. Boubacar MAIGA**

- PhD en Immunologie ;
- Maître de Conférences en Immunologie à la FAPH;
- Médecin Chercheur au Centre de Recherche et de Formation du Paludisme (MRTC) ;
- Chef du Département Recherche et Formation au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) ;
- Modérateur de PROMED – Francophone pour les Maladies Infectieuses.

### **Cher Maître,**

C'est un privilège que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail.

Toujours au service de vos étudiants

Vos connaissances scientifiques et votre souci de bonne formation font de vous un Maître respecté et admiré de tous.

Nous sommes très fiers d'avoir appris à vos côtés.

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

Que Allah le Tout Puissant, vous accorde santé et longévité afin que plusieurs générations puissent bénéficier de la qualité de votre enseignement.



# **LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS**

## LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AgHBc : Antigène de Capside ou de Core (central) de l'hépatite B

AgHBe : Forme soluble de l'AgHBc

AgHBs : Antigène de surface (antigène Australia) de l'hépatite B

ALAT: Alanine Amino Transférase

Ac Anti-HBc: Anticorps Anti-HBc

Ac Anti-HBs: Anticorps anti-HBs

ARN : Acide Ribo Nucléique

ASAT : Aspartate Amino Transférase

AUG : Adénine- Uracile-Guanine

BW : Bordet Westerman

CFTQ : Centre de Formation Technique de Quinzambougou

CGR : Concentré de globule Rouge

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine

CRTS : Centres Régionaux de Transfusion Sanguine

CP : Concentré Plaquettaire

CPDA : Solution citratée composée de : Citrate ; Phosphate ; Dextrose et Adénine

DO : Densité Optique

DR : Directement Répété

DVR : Donneur Volontaire Régulier

EDTA : Ethylène Diamine Tétra-Acide EIA: Enzyme Immuno Assay

ELFA: Enzyme Linked Fluorescent Assay

ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbant Assay

EPST: Etablissement Public à Caractère Scientifique Technologique

IFN : Interféron

IgG: Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IOB : Infection Occulte de virus de l'hépatite B

ml : Millilitre

MSAS : Ministère de la Santé et des Affaires Sociales

nm : Nanomètre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : Phosphatase Alcaline

PCR : Polymerase chain reaction

RIA : Radio Immuno Assay

**RT** : Temps Réel

**SFTS** : Société Française de Transfusion sanguine

**TA** : Tension Artérielle

**TMB** : TétraMethylBenzidine

**TP** : Taux de Prothrombine

**VHB** : Virus de l'Hépatite B

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VS** : Vitesse de Sédimentation

# SOMMAIRE

## SOMMAIRE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>II.</b>	<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>19</b>
<b>III.</b>	<b>GENERALITES.....</b>	<b>47</b>
<b>IV.</b>	<b>METHODOLOGIE.....</b>	<b>57</b>
<b>V.</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>69</b>
<b>VI.</b>	<b>COMMENTAIRES / DISCUSSION.....</b>	<b>73</b>
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSION /RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>76</b>
<b>VIII.</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>82</b>
<b>IX.</b>	<b>ANNEXES</b>	

# INTRODUCTION

## I. INTRODUCTION :

La recherche de l'hépatite occulte sur les dons de sang est systématique dans de nombreux pays développés comme la France et la Belgique. Elle permet de réduire la transmission du virus de l'hépatite par transfusion.

L'infection occulte par l'hépatite B est définie par la présence de cet antigène de surface indétectable dans le sérum, malgré la présence d'ADN du virus circulant. La plupart des infections occultes par le virus de l'hépatite B sont asymptomatiques et ne peuvent être détectées que par un dépistage sur de vastes populations [1]. L'infection par le virus de l'hépatite B peut évoluer souvent vers la cirrhose, ou le cancer primitif du foie, c'est pourquoi elle est dépistée systématiquement chez les donneurs de sang et les femmes enceintes à partir du 6e mois de la grossesse [2].

Le VHB représente toujours un facteur de risque global en médecine transfusionnelle. Malgré la réduction de la transmission du virus de l'hépatite B (VHB) par transfusion sanguine à travers le dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), il existe toujours un risque résiduel [3]. Ce risque résiduel ne se limite pas à la période de la fenêtre précédant la séroconversion, il s'entend également aux donneurs présentant une infection occulte à VHB caractérisée par la présence d'ADN du VHB dans le foie et par l'absence de l'antigène de surface du virus [3]. Le dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) ne permet pas de détecter la présence d'infection par le virus de l'hépatite B occulte.

Selon une enquête internationale menée en 2008, la prévalence de l'hépatite B occulte chez les donneurs de sang est de 8,55 pour un million de dons [4]. L'issue clinique de la transmission occulte du VHB dépend principalement de l'état immunitaire du receveur et du nombre de copies d'ADN du VHB présentés dans les produits sanguins [4].

De nombreuses études sur l'hépatite B occulte à travers le dépistage de l'anticorps Anti-HBc ont été réalisées dans le monde notamment dans les pays développés.

Une étude conduite par Ashayea et al en 2012 en Arabie Saoudite, avait montré que sur les 8445 négatifs pour l'HBsAg, 198 soit 2,3% étaient positifs en Anticorps Anti-HBc [5].



En Colombie selon le travail mené par Rios-Ocampo WA et al en 2014, sur un total de 302 échantillons HBsAg négatifs/l'Anti-HBc positif, 6 échantillons soit 1,98% ont été identifiés comme une infection occulte par le VHB [6].

Une étude réalisée par Zeinab N et al en 2011 en Egypte, montre une fréquence de 16,6% d'anticorps Anti-HBc sur une population de 3167 donneurs de sang HBs négatifs [1].

En 2016, Amadin et al. Avait trouvé au Nigeria que 5,4% des 354 Anti-HBc positif avaient un ADN du VHB signifiant une infection occulte par le VHB [7].

Au Mali, le besoin transfusionnel ne cesse de croître au fil des années. En 2018 le CNTS de Bamako a collecté 55935 poches de sang et seul le dépistage de l'AgHBs est effectué qui s'avère insuffisant aujourd'hui pour prévenir la transmission de l'hépatite B par transfusion sanguine.

Les études menées au Mali ont surtout porté sur les aspects cliniques, épidémiologiques et les conséquences du portage chronique de l'infection virale B. En raison de l'insuffisance du plateau technique pour déterminer la base moléculaire, notre étude fut portée sur l'anticorps Anti-HBc qui est le plus présent chez les donneurs à risque de transmission de l'hépatite B occulte par transfusion.

L'Ac Anti-HBc est-il présent chez les donneurs volontaires à HBs négatif au CNTS de Bamako ?

Notre hypothèse de recherche est que la prévalence de l'anticorps Anti-HBc est élevée chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako.

Le but de notre étude est d'initier un premier travail sur l'hépatite B occulte chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako pouvant aboutir à des pistes encourageantes en faveur du renforcement de la sécurité transfusionnelle.

# OBJECTIFS

## **II. OBJECTIFS :**

### **1. OBJECTIF GENERAL :**

Etudier la prévalence de l'anticorps Anti-HBc chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako.

### **2. OBJECTIFS SPECIFIQUES :**

- ✓ Déterminer les caractéristiques sociales démographiques chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako ;
- ✓ Déterminer la fréquence de l'anticorps Anti-HBc chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako ;
- ✓ Identifier les populations des donneurs volontaires à risque d'infection B occulte.

# GENERALITES

### III. GENERALITES

#### A. Hépatite viral b

##### 1. Historique

L'histoire des hépatites remonte à plus de 5 siècles avant Jésus Christ (J.C). Cinq siècles avant J.C, Hippocrate l'avait décrite en attribuant la responsabilité de ses manifestations cutanées et muqueuses au foie. Un siècle et demi après J.C ; Galien distinguait les jaunisses liées à des obstructions biliaires et les jaunisses purement hépatiques. Le terme hépatite fut employé pour la première fois par Coelius Aurelianus, auteur médical romain du 5e siècle après J.C [8].

Les premiers cas ont été rapportés en 1947 par Marc Callum et al pour distinguer l'hépatite épidémique à transmission essentiellement orale et l'hépatite parentérale [8]. En 1963, l'antigène Australia aujourd'hui appelé antigène de surface de l'hépatite B fut découvert par Blumberg dans le sérum d'un aborigène Australien hémophile transfusé. La particule virale B dite particule de Dane a été identifiée par Dane et al en 1970.

En 1972, Magnus et Mark ont décrit le système HBe lié à l'infektivité. Le vaccin est mis au point en 1974 [9].

##### 2. Caractéristiques fondamentales

###### 2.1. Classification

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 *Heparnaviridae*. Il se rapproche des retrovirus 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. [10,11].

###### 2.2. Caractères physico-chimiques

L'étude structurale du VHB a montré trois types de particules qui sont:

**Le virus entier** ou particule de Dane de 42-43nm de diamètre, sa concentration peut atteindre  $10^9$  unité/ml de sang. Il est constitué d'une enveloppe de 7nm de profondeur facilement

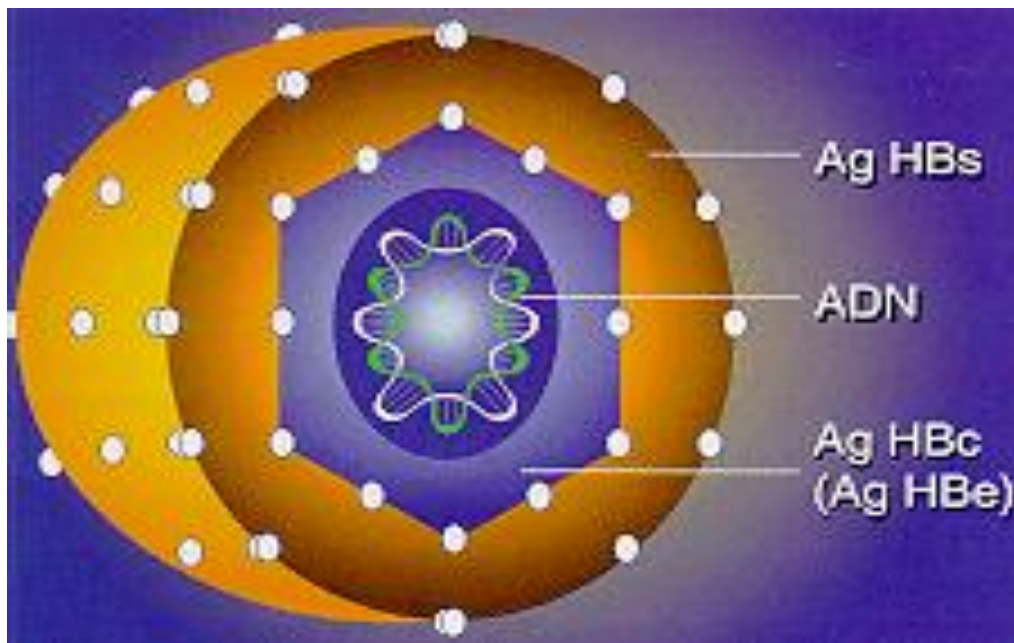
dissociée par certains détergents, d'une capsidie cubique icosaédrique de 28 nm de diamètre. Cette capsidie contient l'ADN circulaire bicatenaire. [10,11]

**Une particule** de 22 nm de diamètre représentant l'enveloppe virale lipoprotéique déversée en excès dans le sang sans capsidie ni génome. Ces particules peuvent atteindre 109 unité/ml de sang [11].

**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 7 jours environ et n'est pas inactivé par l'alcool, ni l'éther. La particule de Dane est la seule infectieuse [11].



**Figure 1: Structure du virus de l'hépatite B [12]**

### 2.3. Organisation génomique

Le VHB possède l'un des plus petits génomes viraux [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 3,2k bases 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 [9].

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 4 gènes S, C, X, P codant chacun pour une protéine [9].

Le génome est schématisé sur la figure 2

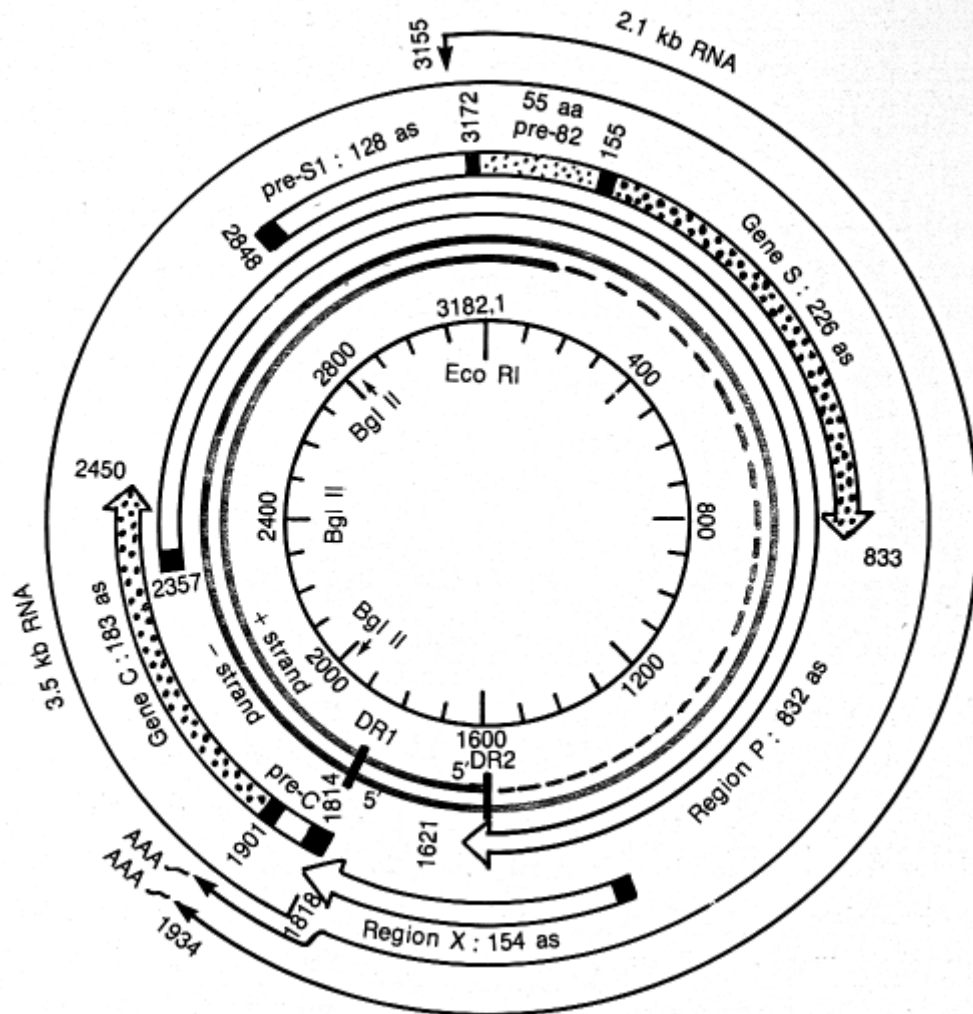


Figure 2: Structure génomique du virus de l'hépatite B [9]

## 1. La Région S

Divisée en région S, préS1 et préS2 ; cette région code pour l'enveloppe virale. Les gènes S, préS2 ont une longueur fixe. Celle du gène préS1 varie en fonction du sous-type.

Le gène S code pour la plus 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) [9,10].

La région préS2 et S codent pour la protéine moyenne de 34kDa.

Cette protéine comprend en fait la protéine majeure et une partie terminale de 55 aa codée par la région préS2. Les régions pré-S1, pré-S2 et S codent pour la grande protéine de 39 kDa.



La séquence protéique pré-S1 est essentielle pour la reconnaissance et la pénétration virale. Les trois protéines d'enveloppe existent sous forme glycosylée et non glycosylée [9].

### ➤ **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 [9].

### ➤ **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 [9]. Cette activité sert à la synthèse d'un nouvel ADN à partir de l'ADN pré génomique. Les produits du gène P sont impliqués non seulement dans le mécanisme de la transcription inverse, mais aussi dans le phénomène d'encapsulation de l'ARN. Pré génomique servant à la transcription [9].

### ➤ **La protéine X**

Cette région code pour un polypeptide de 145 à 154 aa dépendant du sous- type. 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 [9, 10, 11, 16]. Des mutations ponctuelles au niveau de la protéine S peuvent entraîner le passage d'un sous-type à un autre, voire la perte de la réactivité avec l'anticorps anti-HBs [10].

### ➤ **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 [10]. Cet antigène est très immunogène et les anticorps produits sont des marqueurs précoces et durables de l'infection [9, 10].

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. Sa forme soluble, l'AgHBe est retrouvée

dans le sérum. L'AgHBe est un marqueur de la multiplication virale, il peut induire les anticorps Anti-HBe [9, 10].

### ➤ **La protéine X**

Elle est un antigène non structural et présente seulement dans les hépatocytes infectés. Cette protéine possède des propriétés transactivatrices sur le génome viral ainsi que sur les gènes cellulaires [9, 10].

➤ **L'ADN polymérase**, associée à l'ADN viral est aussi antigénique [10].

## **1. Infection par le virus de l'hépatite B**

### **3.1. Physiopathologie**

#### ➤ **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 messager 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 capsidite contenant l'ADN du virion complet (particule de Dane) sort de l'hépatocyte sans la léser [10].

#### ➤ **Lésions cellulaires**

Ce sont des lésions caractéristiques marquées surtout au début par une inflammation lymphocytaire T au niveau de la zone périportale du foie.

Cette inflammation si elle est chronique évolue vers une fibrose hépatique puis une cirrhose [10]. L'effet cytopathogène du VHB est peu important [9, 10], 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 capsidite. 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 state d'hépatite aiguë elles sont dues à la sensibilisation des lymphocytes T cytotoxiques aux différents antigènes en particulier préS2 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 [9].

## 3.2. Épidémiologie

### 3.2.1. Tropisme du virus

L'homme est le réservoir du virus. Le virus est essentiellement présent dans le sang (109/ml de sang), mais il est détecté dans les sécrétions vaginales, le sperme, la salive, les liquides nasopharyngés. Le virus est parfois présent dans les urines, le LCR, le liquide pleural [9, 10, 17].

### 3.2.2. Modes de transmission

- **Voie parentérale**

La transmission est essentiellement parentérale à cause de la virémie importante et prolongée [9, 10, 19]. 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 [9]. La toxicomanie intraveineuse est un mode qui croit avec le développement socio-économique.

D'autres modes de contamination parentérale existent comme la contamination accidentelle du personnel de la santé, l'excision, les scarifications, les tatouages [18].

- **La transmission sexuelle**

- L'hépatite B est une infection sexuellement transmissible [9, 10, 17].
- La transmission se fait par le sperme et les sécrétions vaginales. Il existe des comportements sexuels à risque tels que les rapports non protégés, la multiplicité des partenaires.

Sacko M rapporte que chez les prostituées et les homosexuels, le risque de portage de l'AgHBs augmente avec le nombre de partenaires [13].

- **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 néo-natale, soit à une hépatite chronique [17].

Trepo et al [19] 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. 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 [17].

L'infection du nouveau-né expose à un risque élevé de chronicité (près de 100% d'infection chronique) [16].

## 2. Répartition géographique

Selon les chiffres de l'OMS, plus d'un tiers de la population mondiale a été en contact avec l'HBV, et plus de 400 millions de sujets sont des porteurs chroniques de l'HBV. La définition du portage chronique correspond à la persistance, chez un patient, de l'antigène (Ag) HBs pendant plus de 6 mois.

Le virus de l'hépatite B est ubiquitaire, mais la prévalence de l'infection varie selon les différentes régions du globe. Ainsi, considérant le portage de l'AgHBs, on distingue des zones de faible endémie (<2 %) comme l'Europe de l'Ouest ou l'Amérique du Nord; des zones de prévalence moyenne (2 à 7 %) comme l'Afrique du Nord ou l'Europe de l'Est et enfin des zones de forte endémie (>8 %) comme l'Afrique de l'Ouest ou l'Asie du Sud-Est (figure 1)

(Alter, 2003). Les différents niveaux de séroprévalence de l'HBV peuvent s'expliquer par le contexte socioéconomique et de vaccination. Par exemple, le taux de prévalence est de 0,7 % sur l'île de la Réunion alors qu'en Afrique Subsaharienne, il se rapproche de 30 % dans certaines régions en raison, entre autres, de transmissions très fréquentes entre la mère et l'enfant, durant la petite enfance et aussi de l'absence de vaccination ou de mesures de prévention générale.

L'HBV a un potentiel de transmission élevé : bien qu'enveloppé, il est très résistant et peut survivre jusqu'à 7 jours hors de l'organisme (Bond et al, 1981), et il est présent à une concentration élevée dans le plasma et les liquides biologiques ( $10^7$  à  $10^{10}$  UI/mL). Il est ainsi considéré comme 100 fois plus contagieux que le virus de l'immunodéficience humaine (HIV). Une étude réalisée au Mali en 1997, la prévalence de l'AgHBs était de 14% dans la population des femmes enceintes et le risque de la transmission mère-enfant était de 37,5% [11].

En 2002 Tembely [20], en 2003 Guindo [21], et en 2004 Tangara [2] avaient eu des fréquences de 15,25%, de 14,9% et 15,72% chez les donneurs de sang au centre national de transfusion sanguine de Bamako.

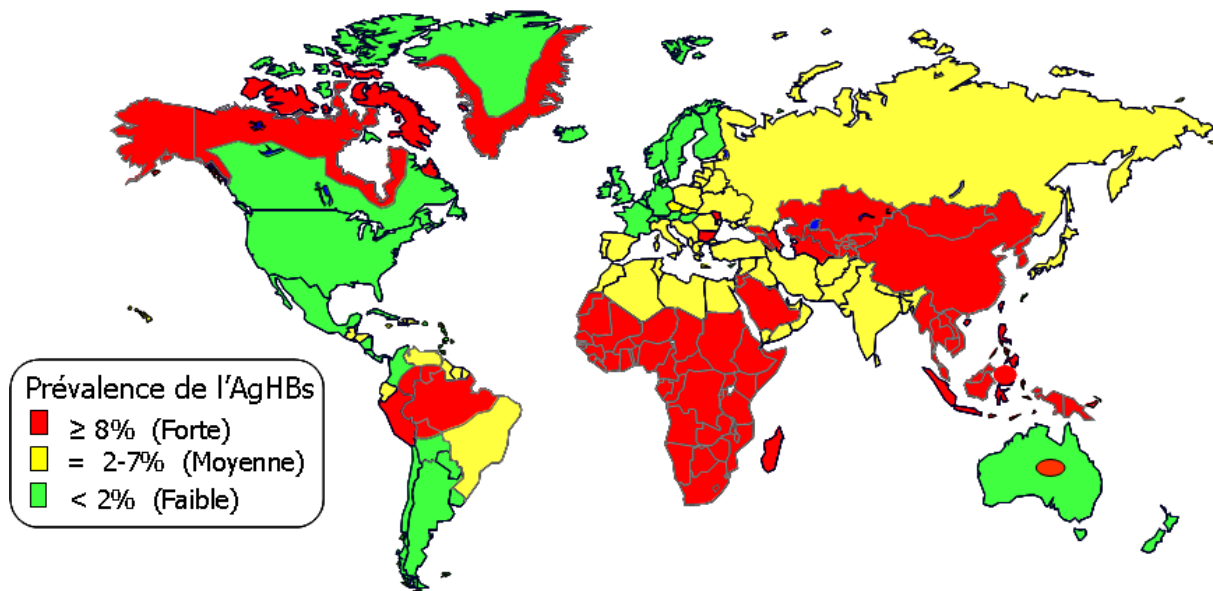


Figure 3 : Epidémiologie mondiale de l'HBV. Source OMS 2002

### 1.1. Groupes à risque

Ces groupes sont liés aux différents modes de contamination du VHB.

Les polytransfusés, les hémophiles, les drépanocytaires, les hémodialysés, et les toxicomanes intraveineux présentent un haut risque.

Selon Trepo et collaborateurs plus de 80% des toxicomanes intraveineux ont au moins un marqueur du VHB. On peut aussi parmi les groupes à risque citer, l'enfant né de mère AgHBs positif et le personnel de la 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 un risque important [17, 22].

## 5. Marqueurs biologiques de l'hépatite B

### 5.1. 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 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 [9, 17].

- **Taux de prothrombine:** Ce taux est abaissé lors de l'hépatite sévère, le (TP < 50%).  
Un taux < 30% définit l'hépatite fulminante.
- **La VS** est élevée et le taux de lymphocytes est abaissé en cas d'hépatite sévère.

## 5.2. Marqueurs spécifiques

### 5.2.1. 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.

La persistance au-delà de plus de six semaines de l'AgHBs témoigne une infection chronique [9, 10, 11, 16, 17]. Sa négativation dans le sérum permet de prédire une évolution favorable à la guérison [9, 17].

- **Antigène HBc:** Il est le témoin de la réplication virale dans le tissu hépatique d'un sujet atteint du VHB.
- **Antigène HBe:** Détectable dans le sérum, sa présence témoigne une phase de réplication virale intense et d'une contagiosité importante [10,17].

La persistance de cet antigène plus d'un mois est un indice précoce de passage à la chronicité [23].

- **ADN et ADN polymérase:** sont aussi des marqueurs de la réplication virale.

### 5.2.2. Anticorps

- **Anticorps anti-HBs:** Au cours d'une hépatite aigue 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 [9].
- **Anticorps Anti-HBc:** Ce sont des marqueurs très précoces de l'infection.

Associés à l'AgHBs, ils traduisent une infection en cours [2].

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

L'IgM Anti-HBc décelable pendant la phase préicterique est le témoin d'une infection récente [9, 10, 11, 17]. Les IgG Anti-HBc témoignent une infection ancienne, ils persistent pendant des années voire toute la vie [9, 10, 11, 17].

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 réplication virale.

Cependant certains sujets anti-HBe positifs peuvent avoir une infection virale active surtout si l'AgHBc ou l'ADN virale existe dans l'hépatocyte [9, 10].

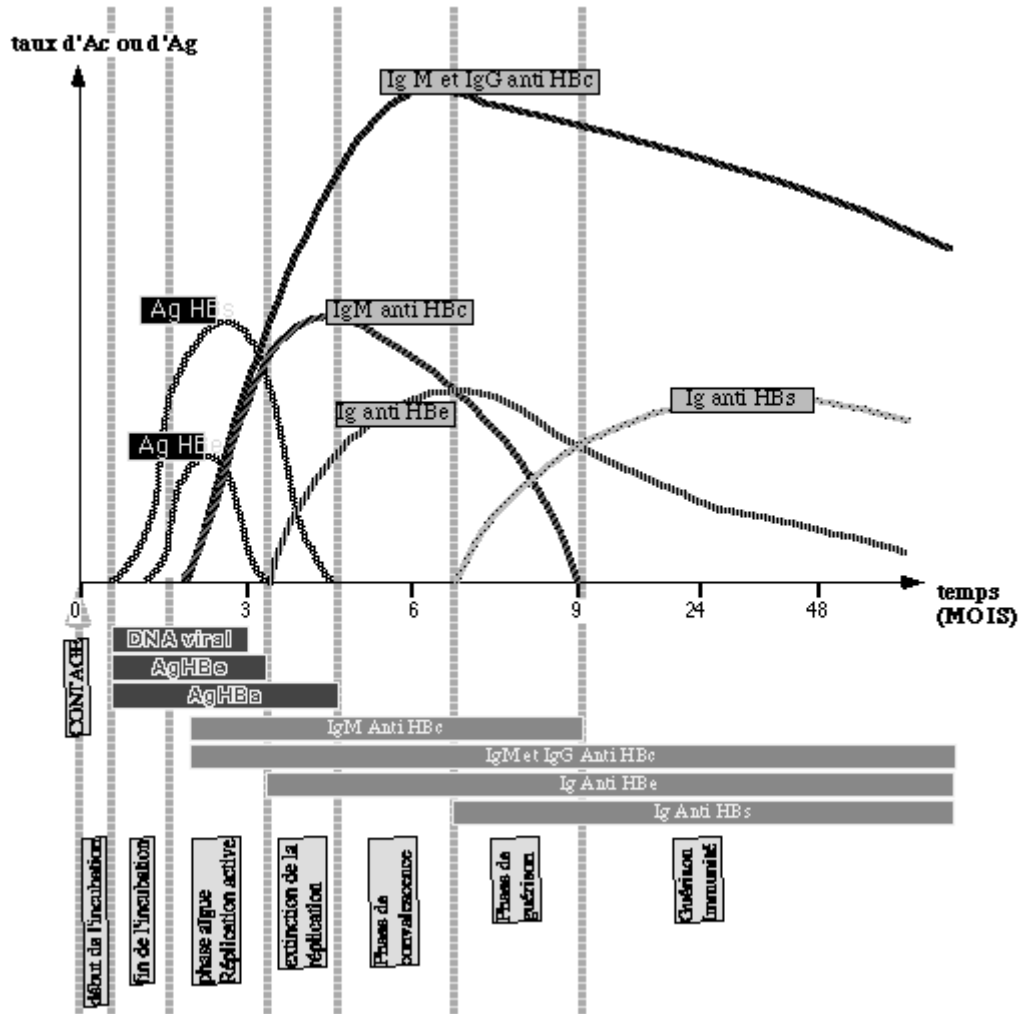


Figure 4 : Évolution des Ag et Ac en fonction du temps dans le cas d'un malade "normal"[15].

**Tableau 1** : Illustration des différents cas possibles d'évolution de l'hépatite virale B : les marqueurs associés aux différents types de patients [9].

	ENZYMES	ANTIGENES		ANTICORPS			DNA
	ALAT	Ag HBs	Ag HBe	Ac anti Ag HBs	Ac anti Ag HBc	Ac anti Ag HBe	DNA du virus
Hépatite aiguë début	+	+	+	-	-	-	+
Hépatite aiguë phase d'état	+++	(+)	(+)	-	+(IgM)	-	(+)
Hépatite aiguë phase post ictérique	(+)	V	-	V	+(IgM)	+	V
Guérison	0	-	-	+	+(IgM)	+	-
Hépatite chronique avec virus circulant	+	+	(+)	-	+	(-)	+
Hépatite chronique sans virus circulant	(+++)	+	-	(-)	+	(+)	-
Porteur asymptomatique avec virus circulant	0	+	+	-	+	-	+
Porteur asymptomatique sans virus circulant	0	+	+	-	-	+	-
Sujet vacciné	0	-	-	+	-	-	-



### 5.3. Clinique

L'hépatite virale a une évolution cyclique et se caractérise par la présence de 4 périodes : **incubation, pré ictérique (prodromique), anictérique et convalescence [13].**

#### 5.3.1. Incubation

La durée de l'incubation est de 50 à 180 jours.

Son mode de survenue est habituellement insidieux, s'accompagnant dans 10 à 20% des cas d'un ictère.

#### 5.3.2. Période préictérique

La période préictérique dure en moyenne 1 ou 2 semaine, elle peut se réduire à 2-3 jours ou se prolonger jusqu'à 30 jours. Il y'a une certaine dépendance entre la durée de la période préictérique et la gravité de l'évolution.

Plus est longue la période préictérique et plus généralement, l'évolution du mal est grave.

Cependant chez les enfants c'est le contraire qu'on observe. La période pré ictérique est caractérisée par les syndromes suivants : dyspepsique, arthralgie, asthénovégétatif, catarrhaux et mixte.

Le plus souvent la maladie commence par un syndrome dyspepsique (dans 70% des cas) qui se caractérise par un mauvais appétit jusqu'à l'inappétence complète et dégoût de la nourriture, nausées, vomissements, douleurs sourdes à l'hypochondre droit et à l'épigastre, tendance à la constipation, pourtant il peut y avoir de la diarrhée.

Les phénomènes dyspepsiques s'accompagnent parfois de la fièvre (variante dyspepsique fébrile). Chez un petit nombre de malade (8%) le syndrome douloureux (douleur dans la moitié droite de l'abdomen) est fortement prononcé, il peut simuler une appendicite, une cholécystite, une colique hépatique.

Le syndrome arthralgique se manifeste par des douleurs dans les jointures des membres, dans la région lombaire, les muscles, les os.

On n'observe pas de déformations des articulations.

Le syndrome asthénovégétatif est caractérisé par une faiblesse générale, une diminution de la capacité de travail, de l'irritabilité ou de l'apathie, des troubles du sommeil, des céphalées. Dans le syndrome catarrhal on constate une inflammation de voies aériennes supérieures.

Dans la période préictérique il n'est pas rare d'observer chez les malades l'association de deux ou trois syndromes. Cette variante de la période pré ictérique est dite mixte.

Dans 3 à 5 % des cas, la maladie commence par un ictère (prodrome latent).

Généralement, le diagnostic de l'hépatite virale n'est pas fait avant l'apparition de la jaunisse. Pourtant à l'examen du malade, outre les symptômes déterminant la phase pré ictérique on observe certains signes d'une grande importance pour le diagnostic.

Ce sont des phénomènes généraux d'intoxication, l'affaiblissement des bruits cardiaques, l'hypotension, le météorisme, l'hépatomégalie.

Le foie est d'une consistance assez ferme, il peut être douloureux, sa surface est lisse. Dans 30 à 40% des cas on palpe la rate hypertrophiée.

L'hyperthermie est un signe fréquent d'hépatite virale, le caractère de la courbe thermique n'est pas déterminé. Dès qu'apparaît l'ictère la température redevient normale. Presque dès les premiers jours de la maladie, la couleur de l'urine est foncée. Un peu plus tard les fèces se décolorent.

Quelques fois, dans cette période on observe une éruption cutanée du genre urticaire le plus souvent.

A la fin de la période prodromique la maladie passe à la période ictérique.

Dès qu'apparaît l'ictère, l'état de la plus part des malades s'améliore : la température s'abaisse, les douleurs articulaires disparaissent, les signes catarrhaux cessent. Cependant, quand l'évolution est grave, l'état du malade empire peu à peu ; quelques fois dès les premiers jours de la période ictérique, le coma hépatique s'installe. Dans la période pré comateuse, on relève des signes d'atteinte du système nerveux : grande faiblesse, adynamie, sommeil agité, troubles de la mémoire, tremblement des membres, ralentissement du langage, sensation de tomber dans un abîme, vertige, quelques fois euphorie. On observe de la tachycardie, de l'anorexie, des vomissements incoercibles, l'ictère augmente d'intensité, les dimensions du foie diminuent, la bouche dégage une odeur hépatique, il y a des symptômes hémorragiques.

Les malades se plaignent souvent de douleurs sourdes dans l'hypochondre droit.

Il peut y avoir des douleurs aiguës dans la moitié supérieure de l'abdomen.

Elles sont dues à un début d'hépatodystrophie, à des phénomènes hémorragiques et nécrotiques dans la capsule de Glisson. Il y a tendance à la constipation, cependant il peut y avoir de la diarrhée. Les fèces sont acholiques ; l'urine foncée.

Dans l'hépatite virale l'ictère se développe graduellement.

Dans les cas typiques, on peut observer les stades de sa croissance, de son maximum, de sa disparition. Au début, la jaunisse se manifeste sur les sclérotiques, sur le palais et le frein de la langue, puis la peau jaunit.

L'intensité de l'ictère correspond à la gravité de la maladie. L'hypertrophie du foie est le symptôme le plus caractéristique de l'hépatite virale, on la constate chez 90 à 100% des

malades. Les degrés de l'hypertrophie ne sont pas en rapport avec la gravité de l'atteinte. Si le foie est de petite dimension en présence d'une forte intoxication et d'un ictère intense, l'issue de la maladie suscite des craintes.

Ordinairement, le foie est d'une consistance modérément ferme, sa palpation est douloureuse, il peut être hypertrophié après la disparition de la jaunisse.

La percussion révèle l'hypertrophie de la rate chez 90% des malades.

A cette période, l'hyperthermie peut être causée par le syndrome d'inflammation du mésenchyme, par de profonds processus destructeurs dans le foie, par des atteintes inflammatoires des voies biliaires ou par des maladies concomitantes.

A la période d'état, on peut observer l'affaiblissement des bruits cardiaques, de la bradycardie. La substitution de la tachycardie à la bradycardie est un mauvais signe. La tension artérielle (TA) est ordinairement basse.

On observe parfois une petite protéinurie et hématurie. On observe parfois de l'euphorie avec l'impression que tout va bien qui crée l'illusion d'une amélioration. Les symptômes neurologiques sont un signe vrai de la gravité de la maladie.

- **Les modifications biologiques**

Le taux de prothrombines (TP) et du cholestérol baissent brusquement, l'activité de la transaminase alanique et de cholinestérase diminue, le taux de la bilirubine est élevé. L'hémogramme montre une leucocytose neutrophile.

La durée de la période ictérique est de 2 à 4 semaines avec des variations allant de 1 ou 2 jours à plusieurs mois.

### **5.3.3. Période anictérique et convalescence**

La forme anictérique a une évolution bénigne. Cependant, elle prend souvent une évolution chronique avec pour issue possible de la cirrhose du foie.

La convalescence commence par une amélioration de l'état des malades et par la disparition graduelle des symptômes.

- **Complications**

Quand la maladie progresse, le coma hépatique apparaît (dans 0,5 à 2% des cas).

Il est précédé d'une forte excitation motrice, d'un trouble de la conscience suivi de la perte de connaissance. Le malade ne réagit plus à ceux qui l'entourent, ses pupilles sont dilatées, les réflexes tendineux sont abolis, la défécation et la miction involontaire. Les masses vomies ont l'aspect du marc de café, la dimension du foie diminue fortement et il n'est plus repérable : il y

a un vide dans l'hypocondre droit. A de rares exceptions, dans de tels cas le pronostic est sombre.

Dans certains cas on observe une évolution tumultueuse de la maladie avec coma dès les premiers jours et issue fatale : c'est la forme fulminante.

La forme cholostatique de l'hépatite virale survient par occlusion intra hépatique et trouble de l'écoulement de la bile dans les canalicules biliaires.

L'excrétion de la bilirubine par l'hépatocyte est alors dérangée (stase intracellulaire), les cholangioles sont frappés, leur perméabilité est accrue, la bile s'épaissit et des thrombus biliaires se forment. La maladie prend une évolution prolongée, l'ictère dure des mois. Il y a des démangeaisons.

Etant donné que les hépatocytes sont peu atteints, les symptômes d'intoxication sont faiblement prononcés. Les analyses biochimiques mettent en évidence une hypercholestérolémie et une activité accrue de la phosphatase alcaline (PAL).

#### **5.4. Diagnostique biologique**

Le diagnostic biologique repose sur les examens suivants :

##### **5.4.1. Examen direct du virus au microscope électronique ou à fluorescence**

La particule de Dane, les structures des constituants sphériques ou tubulaires peuvent être mise 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 [11].

La mesure du taux ALAT et ASAT renseigne sur la cytolysé hépatique.

Au cours de l'hépatite chronique l'élévation du taux d'ALAT et ASAT est modérée (1 à 5 fois la normale). Leur valeur est entre 50 à 100 fois la normale en cas d'hépatite aigüe. L'ALAT est presque toujours supérieure à l'ASAT en l'absence de cirrhose, l'inverse se produit si c'est la cirrhose [15].

##### **5.4.2. La détection des antigènes et anticorps (utilisant des techniques Immuno-enzymatiques) [11].**

Il s'agit de :

- l'AgHBs, enveloppe virale pouvant être produite sans virion.
- l'AgHBe, protéine de la capsidé signant la présence du virus.
- l'Anticorps anti-AgHBe, protéine de la capsidé soluble, signant la présence du virus.

Les techniques utilisées sont basées sur le principe de la réaction antigène-anticorps.

Il s'agit:

-Des méthodes de première et deuxième génération actuellement abandonnées qui sont: l'Immuno-diffusion et l'hémagglutination passive.

-Des méthodes de troisième génération qui sont des méthodes Immuno-enzymatiques: (Enzyme Linked Immuno Sorbant Assay (ELISA),

Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) et des méthodes radio immunologique

: Radio Immuno Assay (RIA).

**L'amplification génique** C'est la détection après amplification in vitro des séquences de l'ADN viral [11].

**5.4. PREVENTION :** 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

**6. La Vaccination :** La vaccination contre le VHB (mais aussi contre l'hépatite virale Delta puisque ce dernier virus ne peut infecter que les sujets coinfectés par le VHB) est efficace dans 95% des cas. Les 5% des cas de non réponse sont essentiellement dus à des déterminants génétiques particuliers. Néanmoins un âge supérieur à 40 ans, le sexe masculin, le tabagisme, l'alcoolisme, l'hémodialyse, la coinfection par le VIH ou l'hépatite C ou l'existence d'une cirrhose sont des facteurs favorables à une moindre réponse à la vaccination [24].

**6.1. Historique :** En 1971, les expériences de Krugman ont montré que le sérum de sujets portant l'AgHBs inactivé à 90°C pendant une minute suscitait une immunité [24]. Le problème auquel se heurtait la production du vaccin était relatif au contrôle de son innocuité. Le virus n'étant pas cultivable, les chercheurs utilisaient le sérum de porteurs chroniques sains comme source d'AgHBs. En 1975, des chercheurs Français de la Faculté de Tours, P Maupas, A Goudeau, J Drucker et P Coursaguet découvrent un vaccin fait à partir de sérum de sujets porteurs d'hépatite B ; et se l'injectent pour prouver son efficacité. En 1985, le premier vaccin transgénique l'Angerix B est mis au point par le laboratoire SmithKline-Beecham en insérant un gène du VHB dans le génome de la levure. Cette dernière réplique la protéine du virus. Ce premier vaccin était destiné aux pays développés compte tenu de son coût [12]. En 1987, des études menées par le Pr. H Margolis au Center of Diseases Control (CDC) d'Atlanta, démontrent qu'il faut vacciner à large échelle la population afin d'éradiquer l'hépatite B [12].

**6.2. Types de vaccin :** Le vaccin contre le VHB est original par sa structure. Il est constitué de la glycoprotéine d'enveloppe S du VHB qui renferme le principal antigène d'enveloppe (AgHBs) [25, 26]. Il existe deux types de vaccins :

- **des vaccins plasmatisques :** Disponibles dans les années 1980, ces vaccins sont progressivement abandonnés au profit des types dits Recombinants pour des raisons de sécurité virale, essentiellement au début de l'évènement de l'infection par le VIH.

- **des vaccins Recombinants [23, 25, 27] :** Ce sont des produits de haute pureté, renfermant l'AgHBs non glycosylé. Ils sont produits par génie génétique après transfection d'un fragment du gène d'enveloppe du VHB à des levures (*Saccharomyces cerevisiae*) ou à des cellules de mammifères (CHO). Ces vaccins contiennent l'AgHBs seul (Recombivax® du laboratoire Merck Sharp & Dohme et l'Engerix B® du laboratoire Smith Kline Beecham), soit l'AgHBs associé à l'Ag pré-S2 (Transgène pré-S2/S) produit dans les cellules CHO (GenHevac B® du laboratoire Pasteur Mérieux).

**6.3. Schémas et calendriers de la vaccination :** IL existe deux schémas de vaccination [4,26] :

- **le schéma 0-1-6:** Il utilise deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'une troisième injection à six mois après.

- **le schéma 0-1-2-12 :** utilise trois injections à un mois d'intervalle, suivies d'un rappel à douze (12) mois. Tableau 3: Schémas vaccinaux recommandés selon la situation épidémiologique [25].

Type de Vaccin (dose en µg)	Population	Schéma Vaccinal	Recombivax	Engeri x B	GenHevac
préS2/S	Nourrisson de mère AgHBs positif	Naissance	M1, M2, M12	5	10 20
	Nourrisson de mère AgHBs négatif	M0, M1, M2, M12	2,5	10 20	Enfant
	Adolescents	M0, M1, M6	2,5	10, 20	Adultes
	Immunodéprimé s	M0, M1, M6	40	40 80	

M = mois Le rappel de vaccination est fixé arbitrairement à cinq ans.

#### 6.4. Voie d'administration, indication et contre-indication

**-Voie d'administration :** La voie d'administration habituellement recommandée est la voie intramusculaire deltoïdienne. La voie intramusculaire fessière est moins efficace. En cas de contre-indication à la voie IM (Hémophiles, Hémorragie) la voie sous cutanée peut être utilisée en sachant qu'elle est moins immunogène. La voie intradermique ne peut être recommandée que pour des enfants et adultes de moins de 30 ans et doit être déconseillée pour les nouveau-nés de mère AgHBs positif. L'immunogénicité du vaccin est influencée par les

facteurs ci-après : Déterminants génétiques particuliers qui sont le sexe masculin, le déficit immunitaire congénital, l'appartenance à certains sous-groupes HLA (DR7 et DR8). Des études ont suggéré qu'il existe un gène dominant, régissant la réponse à l'AgHBs situé dans le système HLA et que l'absence de réponse vaccinale contre le VHB est un caractère génétique récessif, lié au complexe majeur d'histocompatibilité [3,25]. L'alcoolisme, le tabagisme, la congélation du vaccin, l'administration sous cutanée, un schéma vaccinal accéléré peuvent diminuer la réponse au vaccin [7].

**- Indication de la vaccination :** La vaccination est obligatoire pour les personnels des centres médicaux, paramédicaux exposés y compris les étudiants des facultés de médecine, de pharmacie, d'odontostomatologie et des instituts secondaires de santé. Elle est recommandée pour les nouveau-nés, les adolescents et les autres populations à risque [4,13]. Le dépistage de l'AgHBs, l'Anti-HBs et de l'Anti-HBc est préférable avant la vaccination. - Contre indication du vaccin : Il est contre indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de maladie démyélinisante du système nerveux et en cas d'AgHBs positif. L'état fébrile est aussi contre indiqué [13].

**6.1.5. Effets indésirables du vaccin :** On peut noter des réactions douloureuses ou une inflammation au point d'injection dans 25 à 40% des cas, la fièvre. L'administration intradermique peut induire des réactions locales dans 75% des cas avec érythème local et prurit. Des neuropathies sévères, myélites transverses ou sclérose en plaque rares ont été rapportées [7].

**7. TRAITEMENT DE L'HEPATITE VIRALE B :** Un traitement est possible à l'aide d'analogues de nucléotides qui semblent être des inhibiteurs de l'ADN polymérase ARN/ADN dépendante [4]. La corticothérapie pouvait apporter une sensation rapide de bien être, mais elle est déconseillée car aggrave le pronostic à moyen et long terme et favorise le portage chronique de l'AgHBs [4]. La nécessité d'un traitement anti-viral B dépend des différents types d'hépatites virales B :

**7.1 Cas d'une hépatite virale B fulminante :** Ce traitement est essentiellement symptomatique [4].

**7.2 Hépatite B aiguë :** Une simple surveillance et le repos sont prescrits, la prise de médicaments ou d'alcools pendant la phase de l'infection étant contre indiquée [22].

**7.3 Du nouveau-né de mère AgHBs positif :** Dès les premières heures de la vie, il doit subir une dose d'anticorps spécifiques anti-VHB et une première dose de vaccin.

Dans 100% des cas, il en résulte une guérison. Ce succès thérapeutique est à l'origine de l'obligation du dépistage du VHB au début du troisième trimestre de la grossesse [22].

**7.4 Hépatite B chronique :** Ce traitement a pour but d'interrompre la multiplication virale afin d'arrêter l'activité de l'hépatite B chronique et empêcher son évolution vers la cirrhose. Les hépatites virales B asymptomatiques et les cas chroniques stables ne nécessitent pas de traitement [4, 22, 28].

**Les molécules synthétiques actuellement disponibles sont :**

- l'Interféron (IFN) alpha : (IFN alpha-2a ; IFN alpha-2b). Le traitement par l'interféron est de référence. C'est une molécule produite par différentes cellules de l'organisme en réponse à des stimulations antigéniques virales. L'interféron agit par deux mécanismes principaux : D'une part un effet antiviral en inhibant les ARN viraux et en activant les enzymes ayant une activité antivirale, d'autre part il augmente l'efficacité de la réponse immunitaire cellulaire vis à vis des cellules hépatiques atteintes [2, 4, 7].

- l'Adénine Arabinoside (ARA-A, Vidarabine, Vira-A) et son dérivé monophosphaté (ARA-AMP, Vira-MP) utilisé lorsque l'interféron (IFN) est contre indiqué. Cette molécule et son dérivé inhibent l'activité de l'ADN polymérase du VHB. La transplantation hépatique peut être indiquée en cas d'hépatite B fulminante et/ou en cas de cirrhose décompensée et lorsque toutes les ressources thérapeutiques ont été employées [28]. Une étude réalisée au Mali en 2004-2005 sur l'évaluation de trois recettes dans le traitement traditionnel de l'hépatite B utilisant les codes A, B et C pour ces trois recettes a eu les résultats suivants dont 98% des sujets étaient des porteurs asymptomatiques de l'AgHBs :

A J60, l'AgHBs était négatif chez 1,2% en B ; 1,2% en C et 0% en A, mais A semblait conférer une amélioration de la bilirubine totale. A J90, l'AgHBs était négatif chez 3,7% en B ; 3,1% en C et 0% en A. Mais la question qui suscite, est-ce que la guérison est spontanée comme écrit ou elle est le résultat du traitement traditionnel utilisé [11]?

## **B. Hépatite B occulte:**

### **1. Infection occulte du VHB (IOB)**

Même si l'utilisation des tests de détection de l'antigène de surface du VHB (Ag HBs) a réduit l'étendue de l'infection par VHB parmi les donneurs de sang, cependant, il a échoué dans la détection des cas d'infection occulte du VHB (IOB). En effet, dans les années 1970, de nouvelles formes cliniques de l'infection par VHB étaient rapportées chez les patients malades d'hépatites, positifs à l'immunoglobuline IgG des anticorps anti-HBc, mais négatifs pour l'antigène Ag HBs [29] Successivement, par le développement des moyens moléculaires plus



sensibles, l'entité clinique de l'infection occulte du VHB a été caractérisée. Elle résulte du concept « infection occulte ou infection silencieuse » [29,30]. La présence des mutations a été démontrée dans les régions du génome du VHB : préS1, préS, et S qui codent pour l'Ag HBs, et qui ne seraient pas détectables par les techniques immuno-enzymatique ELISA (Enzyme Immuno Sorbent

Assay) [31,32]. L'absence de l'Ag HBs dans le sérum, et la détection de l'ADN du VHB en faible quantité (< 200 IU/mL) dans le sérum et ou dans les hépatocytes après biopsie par les techniques de polymérisation en chaîne (PCR), de cette nouvelle forme clinique de l'infection par le VHB est appelée hépatite occulte du VHB (IOB) [33,34]. L'IOB est une forme clinique de l'infection du VHB qui apparaît sous deux formes : IOB séropositive et IOB séronégative.

Dans l'IOB séropositive, l'ADN du VHB est détectable et les anticorps totaux IgG anti-HBc et anti-HBs sont positifs ou seul les anti-HBc sont positifs.

Dans l'IOB séronégatives seul l'ADN du VHB est détectable dans le sérum ou dans les hépatocytes, mais les anticorps totaux IgG anti-HBc et anti-HBs sont négatives dans le sérum. Les caractéristiques cliniques de l'IOB restent encore mal élucidées et d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les manifestations de l'IOB parmi les groupes à risque que sont: les personnes ayant déjà fait une infection du VHB, les immunodéprimés, les receveurs d'organes ou de sang, les sujets ayant une co-infections VHC/VIH, les usagers de drogue injectables, les cirrhoses et les cas de CHC.

## 1. Définition de l'infection occulte B

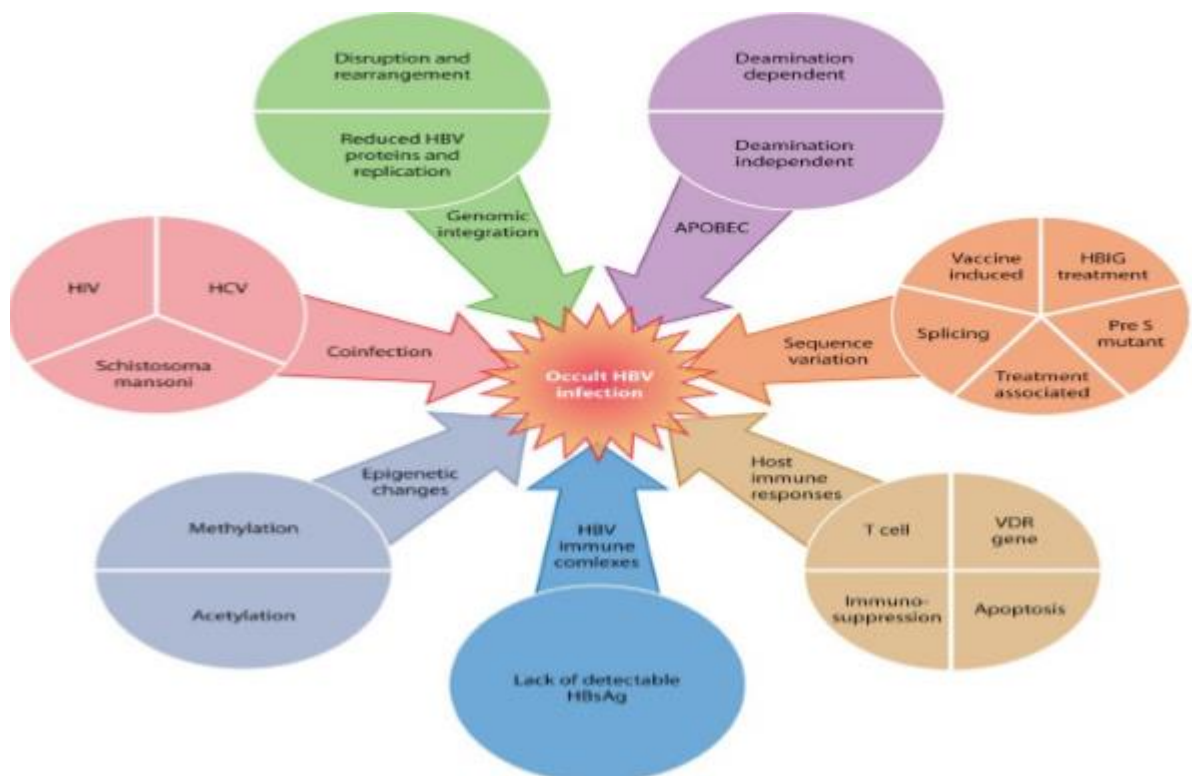
La plupart des cas d'IOB sont asymptomatiques et ne sont cliniquement pas bien définis. L'IOB a été investiguée seulement dans les groupes à risque avec des descriptions sérologiques et moléculaires différentes. Plusieurs définitions d'IOB ont été décrites. Lors de la rencontre internationale des experts sur l'infection occulte du VHB en 2008 en Italie, l'IOB a été définie comme la détection de l'ADN du VHB dans les hépatocytes (avec ou sans l'ADN du VHB dans le sérum) avec une antigénémie HBs négative [31]. L'IOB peut être définie par la présence de l'ADN du VHB dans les sérums ou dans les hépatocytes avec le statut séropositif ou séronégatif. L'IOB séropositive représente la grande majorité des cas d'IOB attribuée à l'infection du VHB déterminée. Il a été rapporté que plus 20% de cas de l'IOB sont séronégatives pour tous les marqueurs du VHB. Dans l'infection occulte chronique, l'ADN super enroulé (ADNccc) persiste sous forme épisomale dans le noyau des cellules infectées. Même si les caractéristiques cliniques entre les cas d'IOB séropositives et séronégatives, restent entièrement cryptés, l'IOB peut se manifester dans l'une des trois formes cliniques :

(1) durant la fenêtre sérologique de l'infection du VHB ;

(2) ADN du VHB détectable et AgHBs indétectable dans le sérum du patient ayant un antécédent d'infection par le VHB ;

(3) patients faisant une infection chronique du VHB.

Actuellement il n'y a pas de technique standard pour diagnostiquer l'IOB dans le sérum et dans les hépatocytes, les meilleurs techniques de détection de l'ADN du VHB sont la PCR nichée (nested PCR) ou la PCR en temps réel (RT-PCR). Il a été démontré que la RT-PCR fournit de meilleurs résultats surtout lorsque les amorces spécifiques couvrant tout le génotype du VHB sont utilisées [40]. Une charge virale en dessous de 200IU/ml a été définie comme élément de diagnostic de l'IOB, comme cela a pu être observée chez plus de 90% de patients avec IOB dont la charge virale était au tour de 20IU/ml dans le sérum a été rapportée. Plusieurs facteurs et mécanismes jouant un rôle crucial dans la survenue de l'IOB, peuvent affecter ou supprimer la réplication du VHB : mutation du gène de l'AgHBs, réponse immunitaire de l'hôte, facteur épigénétique, co-infections VHC/VIH, traitement par interféron, CHC, Cirrhose, (Figure 4).



**Figure 5 : Présentation des mécanismes conduisant à l'infection occulte du VHB [35]**

### **Prévalence de l'infection occulte du VHB (IOB)**

La prévalence de l'IOB varie de façon générale d'une région à l'autre. Cette variabilité dépend de la sensibilité des techniques utilisées (PCR nichée ou RT-PCR) pour la détection de l'ADN du VHB dans le sérum ou dans les hépatocytes et également de la taille de l'échantillon. La

prévalence de l'IOB varie de 1% à 87% dans différentes régions du monde. Cependant, ces prévalences doivent être interprétées avec beaucoup de prudence. Plusieurs facteurs peuvent influencer potentiellement le taux d'estimation de l'IOB : les groupes à risque, la taille de l'échantillon, les tests utilisés pour la détection des AgHBs mutants et les cibles de l'amplification du génome du VHB, les régions à forte et à faible endémicités [36].

L'infection occulte B a été décrite dans des régions géographiques de faible endémicité au VHB [37]. La prévalence de l'IOB dans la population générale a été rapportée à 45,5% avec le génotype B et C en Chine [38], 1,7% - 6,6% avec le génotype C2 en Coré du Sud [39]. En Taiwan, la prévalence était à 10,9% chez les enfants vaccinés contre le VHB [40], et 0,11% chez les donneurs de sang [41]. En Egypte, la prévalence variait de 4,1% à 26,8% chez les patients hémodialysés [42,43]. En Iran, la prévalence d'IOB a été rapportée à 2 sur 50000 chez les donneurs du sang [44] et 14% chez les patients cryptogéniques [45]. Cependant, il est bien connu que certains groupes de patients sont exposés à un risque élevé de faire l'IOB plus que ne le laisse présager leur localisation géographique. Il s'agit des individus souffrant d'une infection chronique à VHC, d'une infection à VIH, d'un CHC, et des usagers de drogue à injection et les individus hémodialysés.

- **Intérêt Clinique:**

Excepté les difficultés diagnostiques, l'infection occulte B peut être associée à une variété de situations cliniques. Le rôle de l'IOB dans l'hépatite chronique C a peut-être été le plus étudié. Cacciola et al. (1999) [46] ont non seulement trouvé un taux élevé de l'IOB chez les patients hépatiques chronique du VHC, mais aussi ils ont trouvé une survenue plus fréquente de cirrhose hépatique chez les patients hépatiques chroniques du VHC avec l'IOB (33%) que dans le cas des patients mono infectés [46]. Dans une autre étude, de faibles taux de réponse transitoire durant la thérapie par l'interféron ont été remarqués chez les patients hépatiques C chroniques avec des anticorps anti HBc positifs.

C'est seulement chez les individus avec Ac anti HBc positifs que l'ADN du VHB a été mis en évidence [47]. D'autres études n'ont pas pu démontrer une association entre l'IOB et les faibles taux de réponse aux traitements anti VHC chez les patients coinfectés [48,49]. L'IOB est fréquemment retrouvée dans les maladies hépatiques cryptogéniques avec hépatite chronique et la cirrhose [50, 51,52]. Chez les individus hépatites chroniques, la présence des protéines et de l'ADN du VHB a été confirmée par les techniques d'immunodosages et l'hybridation in situ [51]. Le seuil de l'ADN viral chez les patients hépatiques cryptogéniques est généralement inférieur de 104 copies/mL [51]. Cependant, le rôle de l'IOB dans la genèse des maladies

hépatiques cryptogéniques et chroniques est toujours discuté [52,53], et l'utilité d'un suivi des enzymes hépatiques et du seuil de l'ADN viral dans la gestion de l'infection occulte du VHB a été démontrée [51]. Pourtant, les protocoles spécifiques de gestion de l'IOB associée aux maladies du foie n'ont pas encore évolué. L'IOB a été rapportée aussi chez des patients avec une stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) [50] et une hépatite auto-immune [52]. Malgré la détection de l'ADN et des protéines du VHB chez les patients hépatites chroniques avec étiologie inconnue, le rôle causal de l'IOB et les mécanismes pathogéniques sous-jacents, restent mal compris.

Les IOB ont été détectés chez beaucoup de patients du VHC associé au CHC avec 73% [54,55], et à une fréquence faible chez les patients non-B non-C CHC (NBNC CHC) [53]. La présence de promoteur des mutations de la capsid dans le génome du VHB occulte, dans les VHC/CHC, plaide en faveur du rôle contributeur de l'IOB dans la pathogenèse de CHC [54]. La détection transcriptionnelle active et de réplication compétente épisomale du VHB en plus des séquences intégrées du VHB dans l'IOB associée au CHC renforcent le rôle causal de l'IOB dans le CHC [56].

#### **4. Mécanismes moléculaires conduisant à l'infection occulte du VHB :**

Durant ces dernières décennies, des progrès significatifs concernant la compréhension des mécanismes moléculaires de l'infection occulte du VHB ont été réalisés. Une représentation schématique de ces mécanismes est montrée dans la figure 5, certains de ces mécanismes [35].

La physiopathologie de l'hépatite B occulte n'est pas bien élucidée, plusieurs mécanismes sont évoqués. Il peut s'agir de la production d'une protéine S par le VHB antigéniquement modifiée et non détectable par les tests disponibles. Le virus peut aussi faire des mutations capables d'inhiber l'expression du gène S et/ou la réplication virale. Mais le plus souvent il s'agit d'une forte suppression de la réplication virale et de l'expression des gènes. Les facteurs pouvant induire ces mécanismes physiopathologiques sont, entre autres, la réponse immune, les Co infections avec d'autres agents infectieux et les facteurs épi génétiques [57]. L'hépatite B occulte est habituellement asymptomatique et est caractérisée par un taux de ADN viral faible (< 200UI/ ml) [57, 52].

Mais de rares cas de réactivations cliniques et biologiques de cette infection ont été décrits sur des terrains d'immunodépression tels que le traitement immunosuppresseur [25], l'infection à VIH [58] et la transplantation d'organes [59]. Une étude réalisée au Sénégal montre que la drépanocytose SS était probablement un terrain d'immunodépression favorisant la réactivation

de l'hépatite B occulte. L'AgHBs est un marqueur très sensible de réactivation d'hépatite B occultes et revient positif dans la plupart des cas [57–58].

# METHODOLOGIE

## **IV. METHODOLOGIE**

### **1. Le lieu d'étude :**

Notre étude s'est déroulée au CNTS de Bamako.

#### **1.1. Présentation du CNTS :**

Le Centre National de Transfusion Sanguine est un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST) créée par l'ordonnance n°00041/P-RM du 20 septembre 2000. Il est situé à Quinzambougou à la rue ACHKABAD, contiguë au CFTQ (Centre de Formation Technique de Quinzambougou).

Il a pour mission principale d'élaborer et de conduire la politique transfusionnelle du pays en veillant à l'application correcte des textes réglementaires en la matière. Il a en outre pour rôle de collecter, de conditionner, de conserver le sang humain et ses dérivés : Sang total, Concentré de Globule Rouge (CGR), Concentré Plaquettaire (CP), Plasma Riche en Plaquettes (PRP) et le Plasma Frais Congelé (PFC) en vue de les distribuer aux établissements sanitaires publics et privés qui en expriment le besoin.

Il est chargé aussi de :

- Sensibiliser, recruter, et fidéliser les donneurs de sang ;
- Réaliser des études et des recherches dans le domaine de sa compétence ;
- Participer à la formation universitaire des étudiants et stagiaires ainsi qu'à la formation continue des agents du centre.

#### **1.2. Organisation du CNTS**

##### **1.2.1. Les organes dirigeants**

Le CNTS comprend trois(3) organes dirigeants que sont :

- Le Conseil d'Administration ;
- La Direction Générale ;

Le Comité Scientifique et Technique.

#### **1.3. Fonctionnement**

##### **1.3.1. Bloc administratif composé :**

- De la Direction ;
- De la Comptabilité ;
- Du Secrétariat.

### 1.3.2. Bloc Technique composé :

- Le circuit du don :

- L'Unité accueil ;
- la Sélection médicale ;
- La section collecte en Cabine fixe de prélèvement ;
- La Salle de Collation.

- Bloc pour la qualification du don :

- Unité Immuno-hématologie ;
- Unité Immunologie ;
- Unité Sérologie BW et autres maladies infectieuses ;
- Unité préparation des produits sanguins labiles ;
- Unité Distribution des produits sanguins labiles ;
- Unité annexes.
  - Unité Hématologie ;
  - Unité Biochimie.

### 1.4. Organisation de l'Equipe de Direction/ Comité de Gestion

Le Comité de Gestion du Centre National de Transfusion Sanguine est chargé de :

- Assister le Directeur Général dans ses prérogatives techniques, administratives et financières ; les banques de sang hospitalières de Bamako et
- Appuyer les Antennes régionales de transfusion sanguine dans l'accomplissement de leurs missions

Le Comité de Gestion du Centre National de Transfusion Sanguine fût crée par la décision N° 004/MS-SG-CNTS du 19 Août 2011 avec pour mission d'assister le Directeur Général dans la gestion de ses tâches. Il comprend en autre :

- Le Directeur Général,
- Le Directeur Général Adjoint ;
- Le Responsable du Département Administration Générale ;
- L'Agent Comptable ;
- Le Responsable du Département Laboratoire ;
- Le Responsable du Département Promotion, Collecte et Distribution des Produits Sanguins ;
- Le Responsable du Département Recherche et Formation ;



- Le Responsable Assurance Qualité ;
- Le Surveillant ;
- Les Chefs de Service ;
- Deux (2) représentants des Travailleurs.
- **LE PERSONNEL DU CNTS EST COMPOSE DE 71 AGENTS REPARTI COMME SUIVANT :**

Catégorie/Corps	Fonctionnaires et contractuels de l'Etat	Contractuels sur Fonds propres	Total
<b>« A »</b>			
Enseignant/Chercheurs.....	16	0	16
Médecin/Pharmacien.....	3	0	3
Assistant médical.....	3	0	3
Ingénieur Biologiste.....	2	0	2
Admin de l'Action Sociale.....	2	0	2
Adm. des Ressources Humaines...	1	0	1
<b>« B2 »</b>			
Technicien supérieur santé.....	15	0	15
Contrôleur des finances.....	1	0	1
Secrétaire d'administration.....	2	0	2
Contrôleur du Trésor.....	2	0	2
<b>« B1 »</b>			
Technicien de santé.....	8	2	10
Contrôleur des finances.....	1	0	1
Attaché d'administration	2	0	2
<b>« C »</b>			
Adjoint administratif.	1	0	1
<b>Autres Conventionnaires/Contractuels</b>	9	1	10
<b>Total</b>	68	3	71

## 4.2 TYPE ET PERIODE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude descriptive transversale conduite sur une période de 6 mois allant du 1<sup>er</sup> Avril au 1<sup>er</sup> Juin 2019.

## 4.3 POPULATION D'ETUDE

La population d'étude était constituée de donneurs volontaires réguliers de sang.

### 4.3.1. CRITERES D'INCLUSION

- Avoir répondu aux critères du don ;
- Avoir effectué au moins 3 dons de sang;
- Avoir donné son consentement éclairé ;
- Avoir un antigène HBs négatif.

### 3.2. CRITERES DE NON-INCLUSION

- Ne répondant pas à un des critères de don ;
- Avoir un antigène Hbs positif
- N'ayant pas donné son consentement libre et éclairé.

## 3.2 PARAMETRES D'ETUDES

- **Paramètres sociodémographiques** : sexe, âge, profession, ethnie, nombre de don, statut matrimonial.
- **Paramètres biologiques** : anticorps Anti-HBc, Antigène HBs, groupe sanguin.

## 4.4 MATERIELS

Matériels de prélèvement

- coton
- tubes secs
- alcool à 70°
- garrot
- Corps vacutainer
- aiguilles de 18G
- gants en latex
- eau de javel
- poubelle à pédale

### Equipement et autres petits matériels

- Mini Vidas<sup>R</sup>

#### 4.4.1 Réactifs et consommables

##### ✓ Pour l'Anticorps Anti-HBc

VIDAS Anti-HBc Total II (HBCT)

Cartouches HBCT (SPR)

Cônes HBCT

Contrôle positif HBCT (C1)

Contrôle négatif (C2)

Standard HBCT lyophilisé(S1)

##### ✓ Pour ELISA

Plaque

Contrôle négatif

Contrôle positif

Diluant

Conjugué

#### 4.4.2 Prélèvements

Les prélèvements ont été effectués par phlébotomie correcte d'une veine périphérique dans le tube sec.

#### 4.4.3 Echantillonnage

L'échantillonnage a été de type aléatoire. Les sérums échantillons inclus dans l'étude ont été conservés à une température inférieure ou égale à  $-30^{\circ}$  avant d'être soumis au dépistage de l'anticorps Anti-HBc.

#### 4.5 Matériels et consommables

- Pipette
- Gants non talqués

##### 4.5.1 Technique

**Tests utilisés :** vidas Anti-HBc Total II et Monolisa Ag HBs ULTRA

##### **Introduction et but :**

Le virus de l'hépatite est responsable d'hépatites aiguës et chroniques. Les hépatites aiguës peuvent être asymptomatiques ou présenter des symptômes de gravité variable pouvant conduire à une hépatite fulminante dans 0.1% à 0.5% des cas. La chronicité survient dans 5 à 10% des cas chez l'adulte mais jusqu'à 90% des cas chez les enfants lors de transmission périnatale.

Actuellement environ 300 millions de personnes dans le monde sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. L'hépatite chronique peut être asymptomatique ou conduire à des lésions du foie de gravité plus ou moins importante pouvant entraîner cirrhose puis une évolution possible dans 5% des cas, vers un hépato carcinome.

#### Principe :

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

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

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

### 4.5.2 MODE OPERATOIRE

#### ✓ Pour l'Anticorps Anti-HBc

#### Réalisation du test

Sortir Uniquement les réactifs nécessaires, les laisser 30 minutes à la température ambiante avant utilisation.

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

Homogénéiser à l'aide d'un agitateur de type vortex, le standard et/ou les contrôles et les échantillons (pour sérum ou plasma séparé du culot)

La prise d'essai du standard, du contrôle et des échantillons est de 150ul pour ce test.

Placer dans l'instrument les cônes HBCT et les cartouches HBC. Vérifier la concordance des codes (couleur et lettres).

### LE MANUEL D'UTILISATION

#### A l'Automate de sérologie Mini Vidas :

#### -Principe :

L'échantillon est déposé manuellement dans le premier puits, aspiré et refoulé à plusieurs reprises dans un cône revêtu d'antigène et/ou d'anticorps selon le marqueur recherché (Ac ou Ag). Le cône tient lieu à la fois de phase solide et de système de pipetage. Toutes les étapes sont ensuite réalisées automatiquement. Le marqueur recherché se lie aux anticorps ou antigène fixé et après des étapes de dilutions et de lavage, un conjugué est aspiré dans le cône. Lors de l'étape finale de révélation, après avoir éliminé le conjugué non fixé par lavage, le substrat, 4-

methyl-ombelyferyl est aspiré. L'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse du substrat en 4-methyl-ombelliferone dont la fluorescence émise est mesurée à 450nm. Son intensité est proportionnelle à la quantité du marqueur recherché présent dans l'échantillon.

### **-Procédure :**

**Etape 1 :** allumer la machine avec le bouton au derrière

**Etape2 :** la calibration de la machine

Sur l'écran d'accueil il y'a 5 menus, chaque menu correspond à un bouton aligné à droite

Cliquer sur le bouton qui correspond au "Menu calibration usine" cela t'amène un autre écran

Cliquer sur bouton correspondant au "Scan des données usine" après,

La machine est prête pour la lecture du code Barr figurant sur le carton,

La lecture est faite par le détecteur de code qui est connecté au mini vidas par un câble

Après la lecture les références sortent par impression automatique dans la machine

La machine n'est totalement calibrée qu'après le passage des substrats et des contrôles voir Etape 4

**Etape 3 :** l'identification des différents échantillons par rapport aux colonnes du mini Vidas

D'abord revenir sur l'écran d'accueil par le bouton de retour qui est en bas de l'écran (bouton comportant une flèche dirige de bas vers le haut au flan de 2 rectangles)

Cliquer sur le bouton à droite qui correspond à "Ecran d'état" après cela,

Tu choisis le compartiment A pour identifier les 6 échantillons correspond à ces 6 colonnes et tu prépares ses échantillons puis tu démarres après c'est le tour du compartiment B : avant de démarrer elle demande la sélection du technicien (voir étape 5)

**Etape 4 :** préparation des échantillons

Deux compartiments (A et B) chacun est muni de 6 colonnes ce qui fait 12 colonnes au totales

Les réactifs sont portés par une carte à 10 puits, le 1<sup>ier</sup> puits ouvert devra recevoir les échantillons (100 µl) et les 9 restants (du 2<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> puits) sont hermétiquement fermés par un film d'aluminium.

Le film de ces différents puits va être percé par les cônes d'aspiration

Les nouveaux cônes sont toujours montés avant le démarrage d'une nouvelle analyse et enlevé après chaque fin pour éviter les contaminations

Après la distribution des échantillons les cartes doivent être bien portées dans les colonnes pour que les capots des compartiments puissent être fermé et évité tout autre blocage dans la machine

**Etape 5 :** démarrage de l'analyse

Cliquer sur démarrer et elle te demande d'identifier le technicien, après l'identification la machine démarre.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument.

Reboucher les flacons et les remettre à la température préconisée après pipetage.

Les résultats sont obtenus en 90 minutes environ. A la fin de l'analyse, retirer les cônes et les cartouches de l'instrument ensuite les éliminés.

Au mini vidax la machine interprétait les résultats en fonction des valeurs du test (i) exprimé en unité internationale.

Quand  $i < 1$  le test est positif

Quand  $1 \leq i < 1,4$  le test est équivoque

Quand  $i \geq 1,4$  le test est négatif

### ✓ Pour ELISA

#### MODE OPERATOIRE RESUME DE MUREX HBS AG V3

1. Reconstituer et homogénéiser le conjugué, préparer la solution substrat et le liquide de lavage.
2. Utiliser uniquement de nombre de cupule nécessaires et identifier les.
3. Ajouter 25µl de diluant dans chaque cupule.
4. Ajouter 75 µl de contrôle négatif dans la cupule A1 et B1.
5. 75 µl de contrôle de positif en C1.
6. Et les échantillons à partir de G1.
7. Recouvrir la plaque et incuber à 37°c pendant 60min.
8. A, la fin du temps d'incubation, ajouter 50µl de conjugué dans chaque cupule.
9. Recouvrir la plaque et incuber pendant 30min à 37°c
10. A, la fin du temps d'incubation, laver la plaque en respectant la procédure de lavage.
11. Tapoter et distribuer immédiatement 100µl de substrat dans chaque cupule.  
Les cupules réactives devraient apparaitre en violet
12. Recouvrir les cupules et incuber pendant 30min à 37°c à l'abri de la lumière.
13. Ajouter 50µl de solution d'arrêt dans chaque cupule.
14. Lire la DO à 450nm dans les 15min.

#### **4-7 : Saisie et analyse des données**

Les résultats ont été saisis sur Excel à partir des fiches individuelles et analysés à l'aide du logiciel PSS. On procédera à des calculs de moyennes des variables quantitatives.

# RESULTATS



## V. RESULTATS

### DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES :

**Tableau I : Répartition des donneurs du sang en fonction du sexe**

Sexe	Nombre	Fréquence (%)
Masculin	101	91.8
Féminin	9	8.2
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100</b>

Le sexe masculin était le plus représenté, soit 91,8% des donneurs de sang. Le sexe ratio était de 11, 22 en faveur des hommes.

**Tableau II : Répartition des donneurs du sang en fonction de la tranche l'âge**

Age (Ans)	Nombre	Fréquence (%)
18 – 24	9	8.2
25 – 44	79	71.8
45 – 60	13	20
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100</b>

La tranche d'âge 25- 44 ans était la plus représentée, soit 71,8%. La moyenne d'âge obtenu dans notre étude était de 36,35 ans avec des extrêmes 18 et 55 ans.

**Tableau III : Répartition des donneurs du sang en fonction de l'ethnie**

<b>Ethnie</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence (%)</b>
<b>Bambara</b>	31	28,9
<b>Senoufo</b>	8	7,3
<b>Peulh</b>	13	11,8
<b>Sonrhäï</b>	5	4,5
<b>Sarakolé</b>	14	12,7
<b>Malinké</b>	19	17,3
<b>Dogon</b>	6	5,5
<b>Bozo</b>	3	2,7
<b>Autres*</b>	11	10,0
<b>Total</b>	110	100

Dans notre étude l'ethnie Bambara était majoritairement représentée avec une fréquence de 28,9%.

(\*): Somono; Bobo; Wolof; Moor; Kakolo; Tamachek

**Tableau IV : Répartition des donneurs du sang en fonction de la Provenance**

Provenance	Nombre	Fréquence (%)
Bamako	102	92.8
Kayes	1	0.9
Koulikoro	2	1.8
Sikasso	2	1.8
Mopti	1	0.9
Autres*	2	1.8
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100</b>

(\*) : Lomé ; Nigeria

La majorité des donneurs provenait à Bamako avec une fréquence de **92,8%**.

**Tableau V : Répartition des donneurs du sang en fonction du Lieu de résidence**

Milieu de résidence	Nombre	Fréquence (%)
Urbain	104	94.5
Rural	6	5.5
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100</b>

La majorité des donneurs résidait en milieu Urbain soit une fréquence de **94,5%**

**Tableau VI : Répartition des donneurs du sang en fonction du Statut matrimonial**

<b>Statut matrimonial</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence (%)</b>
<b>Marié</b>	86	78,2
<b>Célibataire</b>	24	21,8
<b>Total</b>	110	100

Plus de la moitié de nos donneurs de sang était marié soit 78,2%.

**Tableau VII : Répartition des donneurs du sang en fonction de la Profession**

<b>Profession</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence (%)</b>
Fonctionnaire	11	10,0
Commerçant	25	22,7
Cultivateur	2	1,8
Ménagère	1	0,9
Etudiant/Elève	10	9,1
Chauffeur	8	7,3
Tailleur	3	2,7
Enseignant	11	10,0
Ouvrier	16	14,5
Pharmacien	3	2,7
Privé	8	7,3
Autres	12	10,9
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100</b>

Les fonctionnaires étaient majoritaires avec 22,7%.(\*) : Gestionnaire ; Anthropologue ; Militaire ; Marabout ; Géographe ; Policier ; Missionnaire ; Comptable ; Professeur.

**Tableau VIII : Répartition des donneurs du sang en fonction du Nombre de don**

Nombre de don	Nombre	Fréquence (%)
3 – 5	18	16.4
6 – 15	44	40.0
16 – 25	18	16.4
≥ 26	30	27.3
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100</b>

Dans notre étude les donneurs ayant un intervalle de don entre 6 à 15 dons ont été les plus représentés soit 40%.

## 2. DONNEES ANALYTIQUES

**Tableau IX : Répartition des donneurs du sang en fonction de l'Anticorps Anti-HBc.**

Anticorps Anti-HBc	Nombre	Fréquence (%)
Négatif	32	33.3
Positif	74	64.9
Equivoque	4	1.8
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100</b>

Dans notre étude nous avons trouvé 64,9% de l'Anticorps Anti-HBc positif et de 33,3% l'Anticorps Anti-HBc négatif.

**Tableau X : Répartition de l'anticorps Anti-HBc dépisté en fonction du sexe**

Sexe	Ac Anti-HBc	
	Nombre	Fréquence (%)
Féminin	7	9,45
Masculin	67	90,55
Total	74	100

Le sexe masculin a été touché avec 90,55% des échantillons dépistés positif en Ac Anti-HBc.

**Tableau XI : répartition de l'anticorps Anti-HBc dépisté en fonction de la profession**

Profession	Ac Anti-HBc	
	Nombre	Fréquence (%)
Autres*	9	12,16
Chauffeurs	5	6,75
Commerçants	16	21,62
Cultivateurs	1	1,35
Etudiants/Elèves	7	9,45
Fonctionnaires	8	10,81
Ménagères	1	1,35
Tailleurs	2	2,70
Enseignants	9	12,16
Ouvriers	11	14,86
Pharmaciens	1	1,35
Privés	4	5,44
Total	74	100

(\*) : Gestionnaire ; Anthropologue ; Militaire ; Marabout ; Géographe ; Policier ; Missionnaire ; Comptable ; Professeur.

Les commerçants ont été les plus touchés avec 21,62%

**Tableau XII : Répartition de l'anticorps Anti-HBc dépisté en fonction de l'ethnie**

Ethnie	Ac Anti-HBc	
	Nombre	Fréquence (%)
<b>Autres</b>	7	9,45
<b>Bambara</b>	21	<b>28,37</b>
<b>Bozo</b>	2	2,70
<b>Dogon</b>	4	5,44
<b>Malinké</b>	13	17,56
<b>Peulh</b>	10	13,53
<b>Sarakolé</b>	7	9,45
<b>Senoufo</b>	5	6,75
<b>Sonrhäi</b>	5	6,75
<b>Total</b>	74	100

(\*): Somono; Bobo; Wolof; Moor; Kakolo; Tamachek.

Avec 28,37%, l'ethnie Bambara a été la plus concernée.



**Tableau XIII : répartition de l'anticorps Anti-HBc dépisté en fonction de la Tranche d'âge**

Tranche d'âge	Ac Anti-HBc	
	Nombre	Fréquence (%)
18 - 24	5	6,75
25 - 44	52	<b>70,27</b>
45 - 60	17	22,98
<b>Total</b>	74	100

Avec 70,27%, l'anticorps Anti-HBc était fréquent chez la tranche l'âge 25–44 ans

**Tableau XIV: répartition de l'anticorps Anti-HBc dépisté en fonction du nombre du don**

Nombre Don	Ac Anti-HBc	
	Nombre	Fréquence (%)
0 – 5 dons	12	16,21
6 – 15 dons	26	<b>35,13</b>
16 – 25 dons	14	18,91
≥26 dons	22	29,75
<b>Total</b>	74	100

Les donneurs dont le nombre de don est compris entre 6-15 dons ont été les plus concernés avec 35,13%.

**Tableau XV: répartition de l'anticorps Anti-HBc dépisté en fonction du nombre du Statut matrimonial**

Statut matrimonial	Ac Anti-HBc	
	Nombre	Fréquence (%)
<b>Marié</b>	60	<b>81,08</b>
<b>Célibataire</b>	14	18,92
<b>Total</b>	74	100

Avec 81,08%, les mariés étaient les plus concernés.

**Tableau XVI : Répartition de l'anticorps anti-HBc en fonction du lieu de la Provenance**

Provenance	Nombre	Fréquence (%)
<b>Bamako</b>	69	<b>93,24</b>
<b>Kayes</b>	0	0
<b>Koulikoro</b>	1	1,35
<b>Sikasso</b>	1	1,35
<b>Mopti</b>	1	1,35
<b>Autres*</b>	2	2,70
<b>Total</b>	74	100

(\*) : Lomé ; Nigeria

Avec 93,24%, la majorité de nos donneurs avec l'anticorps Anti-HBc habitait à Bamako.

**Tableau XVII : Répartition de l'anticorps anti-HBc en fonction du Lieu de résidence**

Milieu de résidence	Nombre	Fréquence (%)
Urbain	69	93,24
Rural	5	6,75
<b>Total</b>	74	100

Avec 93,24%, la majorité de nos donneurs avec l'anticorps Anti-HBc vivait en milieu urbain.

# COMMENTAIRES ET DISCUSSION

## 6. COMMENTAIRES / DISCUSSION

### 6.1 METHODOLOGIE :

Notre étude s'est déroulée au CNTS qui reste la seule structure spécialisée au Mali dans la qualification Biologique du Don au Mali. Les échantillons ont été analysés à l'Unité Maladies Infectieuses. Seuls les échantillons des donneurs négatifs en HBs ont été retenus. La collecte des échantillons a eu dans la salle des prélèvements des donneurs et le dépistage de l'anticorps Anti-HBc dans l'unité Maladies Infectieuses. Le dépistage de l'anticorps Anti-HBc n'étant pas systématique, la commande du réactif VIDAS Anti-HBc Total II (HBCT) avait l'objet de commandes spéciales. L'automate de sérologie Mini Vidas a été utilisé pour le dépistage de l'anticorps Anti-HBc.

### 6.2 CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON :

#### ➤ Le sexe des donneurs :

Dans notre étude les hommes étaient les plus nombreux avec une fréquence de **91,8%**. Le sexe ratio était de 11, 22% en faveur des hommes.

Cette prédominance des hommes pourrait s'expliquer par la participation effective des hommes au don de sang et par les multiples contre-indications du don de sang chez la femme. En effet, elles sont exclues du don de sang les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les femmes en menstrues. Ce résultat est comparable à ceux de DIALLO S, DIARRA M et de SOGOBA A. qui avaient respectivement trouvé dans leur étude une prédominance du sexe masculin avec de l'ordre de 91,8% et le sexe ratio de 12,8%, 89,4% soit un sexe ratio de 8,44, de 86,6% avec un sexe ratio de 6,46 [28,61, 62].

#### ➤ L'âge des donneurs :

La tranche d'âge 25-44 ans était la plus représentée avec une fréquence de **71,8%**. La moyenne d'âge obtenu dans notre étude était de 36,35 ans avec des extrêmes 18 et 55 ans.

Cela s'explique par le fait que Les sujets âgés de 25 à 44 ans constituent la majorité des donneurs, puisqu'ils sont beaucoup plus disposés et volontaires à donner du sang comme observé dans la plupart des études réalisées au Mali. Nos résultats sont supérieurs a ceux obtenus par KONATE D [63] en 2018 qui avait trouvé 40% de prédominance des jeunes avec la tranche d'âge 21 – 30 ans et DIALLO S en 2019 a trouvé 42,8% de prédominance des

jeunes avec la tranche d'âge 26 – 35 ans. Cela pourrait s'expliquer par l'écart qui se trouve entre les tranches d'âges.

➤ **L'ethnie des donneurs :**

Avec **28,9%**, l'ethnie Bambara constituait la majorité de nos donneurs comme dans la plus part des études réalisées au Mali. Cette prédominance pourrait s'expliquer par le fait que l'ethnie Bambara a une bonne compréhension du don de sang.

Notre résultat est inférieur à 39,5% obtenu par DIALLO S en 2019 [28]. Il est comparable à celui rapporté en 2005 par GUINDO S qui avait eu 31,9% [64]. Cette différence pourrait s'expliquer par la taille de l'échantillon.

➤ **La profession des donneurs :**

Les commerçants constituaient la majorité de notre population d'étude avec **23,6%**. La situation géographique du CNTS le rapproche du centre-ville de Bamako. Le centre-ville étant réputé comme un lieu d'activité des commerçants de la ville avec la présence de plusieurs grands marchés de la capitale. De ce fait cela raisonne bien cette participation effective des commerçants au don de sang. Les fonctionnaires ont été moins représentés avec **10%**. Le motif le plus évoqué par les fonctionnaires était une réduction croissante de temps libre pour venir faire le don. Ce résultat était différent de ceux obtenus par KONATE D. [63] qui avait trouvé une fréquence de 39,5% pour les commerçants et comparable à ceux obtenus par DIALLO S. [28] qui a avait trouvé une fréquence de 25,6%.

La majorité des donneurs résidait à Bamako avec une fréquence de **92,8%**. En effet le CNTS se trouve à Bamako donc cela explique la forte participation de cette population au don de sang.

## **DONNEES ANALYTIQUES :**

➤ **Dépistage de l'anticorps Anti-HBc**

Dans notre série **64,9%** des donneurs de sang enrôlés avaient de l'anticorps Anti-HBc. Notons 4 cas indéterminés soit, 1,8% de notre échantillon qui n'ont pas fait objet de confirmation.

Cette fréquence est supérieure à celles rapportées chez les donneurs de sang par Gachara G et al (17,2%) [27], Xianlin Ye et al en Chine (47,7%) [65]. Notre fréquence est également supérieure à 47,7% et 16,6% obtenues chez les donneurs de sang respectivement par Xianlin Ye et al dans le Sud de Chine [65], et Zeinab N et al en 2011 en Egypte [1].

Cette différence pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon.

Elle est comparable à 71% obtenue à Bordeaux en France par Lelie et al chez les donneurs de sang [66].

Notre fréquence est inférieure à 80% rapportée dans la population générale de Ouagadougou au Burkina Faso en 2016 par Doumbia B [67]. Ces différences pourraient s'expliquer non seulement les populations d'étude mais aussi par les différences des tests sérologiques et des techniques de biologie moléculaire utilisés pour la détection respective de l'AgHbs et de l'ADN du VHB.

### **.L'anticorps Anti-HBc selon les caractéristiques des donneurs**

Dans notre étude; le sexe masculin, les commerçants, l'ethnie bambara, la tranche d'âge 25-44 ans, le nombre de don 6-15, les mariés et les donneurs résidant en milieu urbain ont été les plus concernés par la positivité de l'anticorps Anti-HBc. Ces résultats s'expliqueront par le fait que ces couches étaient les représentés dans notre population étude.

La fréquence d'anticorps Anti-HBc dans la tranche d'âge 25-44 ans était **70,27%** [68]. Ce résultat est comparable à 69,8% obtenu par Xianlin Ye et al chez les moins 50 ans [65]. Selon ce dernier le taux de positivité des anti-HBc augmenterait avec l'âge [65].

# **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**



## **VII. CONCLUSION / RECOMMANDATIONS**

### **A. CONCLUSION**

Au terme de cette étude descriptive transversale conduite chez les 110 donneurs volontaires de sang au CNTS de Bamako, nous pouvons conclure que :

- La fréquence de l'anticorps Anti-HBc est élevée chez les donneurs volontaires de sang au CNTS de Bamako ;
- Le sexe masculin ; les commerçants ; les bambaras, les donneurs âgés de 25 à 44 ans et les mariés étaient les plus concernés par la présence de l'anticorps Anti-HBc ;
- L'anticorps Anti-HBc étaient aussi majoritairement présent chez les donneurs ayant effectués 6 à 15 dons.

Une plus grande attention devrait être accordée au profil sérologique " Anti-HBc" chez les donneurs de sang du CNTS de Bamako afin de prévenir l'hépatite B occulte post transfusionnelle.

## **B. RECOMMANDATIONS :**

Aux regards des résultats obtenus dans cette étude, nous recommandons :

### **Au Ministère de la Santé et des Affaires Sociales (MSAS) :**

- Allouer un budget suffisant au CNTS pour la gestion correcte de la transfusion ;
- Créer les Centres Régionaux de Transfusion Sanguine (CRTS)
- Doter ces CRTS d'équipements, matériels et réactifs pour le dépistage de l'Anticorps Anti-HBc.

### **A la direction du CNTS :**

- Effectuer le dépistage systématique de l'Anticorps Anti-HBc sur chaque don ;
- Poursuivre la recherche de l'infection B occulte sur une vaste population donneurs de sang;
- Sensibiliser les donneurs sur l'infection B occulte.

### **Aux Donneurs Volontaires de sang**

Vacciner tous les donneurs contre l'hépatite B.

### **Au personnel soignant :**

Eviter les transfusions inutiles

# BIBLIOGRAPHIES

## VIII. BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ZEINAB N SAID ET AL.** Occulte hépatites B Virus Infection among Egyptian Blood donors
2. **VILLENEUVE JP. M. D.** Les hépatites virales <http://www.hepnet.com> 10/10/06
3. **ANTONELLA E ET AL.** Occult hepatitis Infection in Transfusion Medicine: Screening Policy and Assessment of Current Use of Anti-HBc Testng. Transfus Med Hemother. 2017 Aug, 44(4) :263-272
4. **DONG HEE SEO.** Occult hepatitis B virus infection and blood transfusion. World J Hepatol. 2015 Mars 27 ; 7 (3) : 600-606.
5. **ALSHAYEA ET AL.** Prevalence and characterization of occult hepatitis B infection among blood donors in central Saudi Arabia.Saudi Med J. 2016 Oct ; 37 (10) :1114-9.
6. **RIOS-OCAMPO WA ET AL.** Occult hepatitis B virus infection Among blood donors in Colombia. Virolog J. 2014 ; 11 :206
7. **AMADIN A ET AL.** Occult hepatitis B virus infection in previously screened, blood donors in Ile Ife,Nigeria : implications for blood transfusion and stem cell transplantation. Virolog J.2016 ;13 :76.
8. **QUARANTA J. F., VIRINUS-NEBOT M., TICCHIONI M., ET AL.** L'abécédaire des hépatites virales. Feuilles de Biologie, 1991, 32,37-49.
9. **MARCELLIN P., ZARSKI J.P.** Les virus des hépatites B et Delta. In : Briand P. (éd). Les virus transmissibles par le sang. Monrouge-Londres-Rome : John Libbey Eurotext, 1996 :53-75.
10. - **FLEURY H.J.A.** Abrégé de virologie. Paris : Masson, 1997. 191P.
11. **FLEURY H.J.A.** Abrégé de virologie. Paris : Masson, 1997., 191P. **MAMMET A.** Virologie médicale. La Madeleine : 14è édition C et R ,1992 ; 469 p.
12. **VILLENEUVEJEAN-PIERRE. M.D.** Les hépatites virales. <http://www.hepatitisnetwork.com/hepbfr/qag.html>.
13. **LEMAN S.M., THOMAS D.L.** Vaccine to prevent viral hepatitis. NEngl J Med, 1997 ; 336 : 196-204.
14. **MAIGA Y I., MARJOLET., AGRHALY., PILLOT J.** Transmission du VHB de la mère à l'enfant à Bamako au Mali. Bulletin de la société de Path. Exot : 85(1) : 5-9.
15. **HépatiteB:** statistiques du monde (novembre 2002). <http://membres.lycos.fr/microbio/virologie.html>.
16. **ROBISON W.S.** Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In : MANDELL editors 1995 ; 4 :1406-1432.

17. **APPIT, HÉPATITES VIRALES. IN: APPIT, ED. E PILLY**, Montmorency: 2M2 Ed ; 997 :346-359.
18. **FINCK M, FORAY V.** Virus de l'hépatite B <http://lyon-sud.univlyon1.fr> 23/04/06
19. **JEAN-MARIE HURAUX** Structure et réplication du virus de l'hépatite B <http://documentation.leadmed.org> 2006 Doc
20. **WINSTANLEY P, WARD S, SNOW R**, Breckenridge Therapy of Falciparum Malaria in Sub-Saharan Africa: from Molecule to Policy Clinical Microbiology Reviews, July 2004, p. 612- 637
21. **FATTORUSSO V. ET RITTER O.** Vademecum clinique 17eme édition Masson 2004, p : 417-422 ; 1170-1178
22. **TEMBELY K.** Les transaminases chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako Thèse de Pharmacie Bamako 2002 ; n°56
23. **SACKO M.** Etude séro-épidémiologique de la transmission mère-enfant de l'hépatite B dans le district de Bamako. Thèse Méd, Bamako, 1998 N° 66.
24. **NIZAR AJJAN.** Vaccination Lyon, Institut Mérieux, 1986 ; 180 p.
25. **DU W, ZHENG Z, HAN S, MA S, CHEN S.** HBV reactivation in an occult HBV infection patient treated with prednisone for nephrotic syndrome: case report and literature review. BMC infect dis. 2013;13(1):39.
26. **TABOR E, HOOFNAGLE JH, SMALLWOOD LA, DRUCKER JA, PINEDA-TAMONDONG GC, NI LY**, Greenwalt TJ, Barker LF, Gerety RJ. 1979. Studies of donors who transmit post transfusion hepatitis. Transfusion. 19: 725-731
27. **GACHARA G, MAGORO T, MAVHANDU L, LUM E, KIMBI HK, NDIP RN, BESSONG PO.** Characterization of occult hepatitis B virus infection among HIV positive patients in Cameroon. AIDS Res Ther. 2017;14(1):11.
28. **DIALLO S :** Le phénotypage érythrocytaire dans les systèmes RH et Kell chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako/ Mali. Thèse Pharmacie Bko 2019 ;79 P ; n°65
29. **TABOR E, HOOFNAGLE JH, SMALLWOOD LA, DRUCKER JA, PINEDA-TAMONDONG GC, NI LY**, Greenwalt TJ, Barker LF, Gerety RJ. 1979. Studies of donors who transmit post transfusion hepatitis. Transfusion. 19: 725-731
30. **HU KQ. 2002.** Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. J Viral Hepat. 9: 243-257

31. **RAIMONDO G, POLLICINO T, CACCIOLA I, SQUADRITO G.** 2007. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 46: 160-170
32. **KIM H, LEE SA, WON YS, LEE H, KIM BJ.** 2015. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity. *World J Gastroenterol.* 21: 1794-1803
33. **ZHU HL, LI X, LI J, ZHANG ZH.** 2016. Genetic variation of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol;* 22: 3531-3546
34. **MORALES-ROMERO J, VARGAS G, GARCÍA-ROMÁN R.** 2014. Occult HBV infection: a faceless enemy in liver cancer development. *Viruses.* 6:1590-1611
35. **SAMAL, JASMINE MANISH KANDPAL, AND PERUMAL VIVEKANANDAN.** 2012. Molecular Mechanisms Underlying Occult Hepatitis B Virus Infection. *Clin Micro Rev.* p. 142– 163
36. **MINUK GY, ET AL.** 2005. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J. Hepatol.* 42:480–485.
37. **FANG Y, ET AL.** 2009. Molecular characterization and functional analysis of occult hepatitis B virus infection in Chinese patients infected with genotype C. *J. Med. Virol.;* 81:826–835.
38. **KANG SY, KIM MH, LEE WI.** 2010. The prevalence of “anti-HBc alone” and HBV DNA detection among anti-HBc alone in Korea. *J. Med. Virol.* 82: 1508-1514
39. **MU SC, LIN YM, JOW GM, CHEN BF.** 2009. Occult hepatitis B virus infection in hepatitis B vaccinated children in Taiwan. *J Hepatol.* 50: 264-272
40. **SU TH, CHEN PJ, CHEN TC, CHENG HR, LI L, LIN KS, KAO JH, CHEN DS, LIU CJ.** 2011. The clinical significance of occult hepatitis B transfusion in Taiwan--a look-back study. *Transfus Med;* 21:33-41
41. **ABU EL MAKAREM MA, ABDEL HAMID M, ABDEL ALEEM A, ALI A, SHATAT M, SAYED D, DEAF A, HAMDY L, TONY EA.** 2012. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in **hemodialysis** patients from Egypt with or without hepatitis C virus infection. *Hepat Mon.* 12: 253-258
42. **ELGOHRY I, ELBANNA A, HASHAD D.** 2012. Occult hepatitis B virus infection in a cohort of Egyptian chronic hemodialysis patients. *Clin Lab.* 58: 1057-1061
43. **ALIZADEH Z, MILANI S, SHARIFI Z.** 2014. Occult hepatitis B virus infection among Iranian blood donors: a preliminary study. *Arch Iran Med.* 17: 106-107
44. **HASHEMI JS, HAJIANI E, MASJEDIZADEH A, MAKVANDI M, SHAYESTEHA A, ALAVINEJAD SP, KADKHODAEI A, SHAHBAZIAN H,**

- JASEMI F, KARIMI M.** 2015. Occult Hepatitis B Infection in Patients With Cryptogenic Liver Cirrhosis in Southwest of Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 8: e16873
- 45. CACCIOLA I, ET AL.** 1999. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N. Engl. J. Med.* 341:22–26.
- 46. DE MARIA N, ET AL.** 2000. The impact of previous HBV infection on the course of chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 95:3529–3536.
- 47. CHEN CJ, WANG LY, YU MW.** 2000. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol* 15(Suppl.): E3–E6.
- 48. SILVA CD, GONÇALES NS, PEREIRA JS, ESCANHOELA CA, PAVAN MH, GONÇALES FL.** 2004. The influence of occult infection with hepatitis B virus on liver histology and response to interferon treatment in chronic hepatitis C patients. *Braz J Infect Dis* 8: 431-439
- 49. BERASAIN C, ET AL.** 2000. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown etiology. *Gut* 47: 429–435.
- 50. CHEMIN I, ET AL.** 2001. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J. Hepatol.* 34:447–454.
- 51. HONARKAR Z, ALAVIAN SM, SAMIEE S, SAEEDFAR K, ZALI MR.** 2005. Occult hepatitis B among chronic liver disease patients. *Saudi Med. J.* 26:601–606.
- 52. KUSAKABE A, ET AL.** 2007. A WEAK association between occult HBV infection and nonB non-C hepatocellular carcinoma in Japan. *J. Gastroenterol.* 42:298–305.
- 53. MOMOSAKI S, NAKASHIMA Y, KOJIRO M, TABOR E.** 2005. HBsAg-negative hepatitis B virus infections in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *J. Viral Hepat.* 12:325–329.
- 54. SQUADRITO G, ET AL.** 2006. Occult hepatitis B virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 106:1326–1330.
- 55. POLLICINO T, ET AL.** 2004. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 126:102–110.
- 56. APICA BS, SEREMBA E, RULE J, YUAN HJ, LEE WM.** High prevalence of occult hepatitis B infection in an African urban population. *J Med Virol.* 2016;88(4):674–680.
- 57. VALLET-PICHARD A, POL S.** L'hépatite B occulte. *Virologie.* 2008;12(2):87–94.
- 58. FABBRI G, MASTROROSA I, VERGORI A, MAZZOTTA V, PINNETTI C, GRISETTI S, ANTINORI A.** Reactivation of occult HBV infection in an HIV/HCV

- Co-infected patient successfully treated with sofosbuvir/ledipasvir: a case report and review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):182.
- 59. Kwak M S, Kim Y J.** Occult hepatitis B virus infection. *World J Hepatol.* 2014;6(12):860
- 60. SEREMBA E, OCAMA P, OPIO CK, KAGIMU M, YUA HJ, ATTAR N, LEE WM.** Validity of the rapid strip assay test for detecting HBsAg in patients admitted to hospital in Uganda. *J med Vir.* 2010;82(8):1334–1340
- 61. DIARRA M :** Connaissances, attitudes et pratiques en matière de don de sang à Bamako en 2017.
- 62. SOGOBA A :** Apport de l'hémogramme dans le diagnostic et la classification des anémies chez les donneurs de sang au centre national de transfusion sanguine de Bamako. Thèse Pharmacie Bko 2018;84 P ; n°132
- 63. KONATE DJARADIAN :** Recherche des hémolysines chez les donneurs de sang de groupe O au CNTS de Bamako. Thèse Pharmacie 2018
- 64. GUINDO Soumaïla :** Antigènes érythrocytaires appartenant à quatre systèmes de groupes sanguins chez les donneurs de sang à Bamako.
- 65. XIANLIN YE, TONG LI, XIAOXUAN ET AL.** caractérisation et étude de suivi de l'infection occulte par le virus de l'hépatite B chez les donneurs de sang qualifiés anti-HBc positif dans le sud de Chine. *Blood Transfusion.* 2017 janvier ; 15(1) :612
- 66. LELIE ET AL.** Transfusion, lors du XVIII congrès SFTS, Bordeaux, 2017;57 ; 24-35
- 67. DOUMBIA B ;** Caractérisation de l'infection occulte au virus de l'hépatite B dans la population de Ouagadougou, Burkina Faso.
- 68. GUYADER D.1997. MUTANTS DU VIRUS DE L'HEPATITE B.** *Concours Med.*119-32 : 24162420.



# ANNEXES

## IX. ANNEXES

### FICHE D'ENQUETE

Fiche No.....

Date: /\_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ /

#### **I- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES**

Nom:.....

Prénom: .....

Q1. Sexe: /\_\_ / (Masculin=1, Feminin=2)

Q2. Age:.....Ans (18 à 24=1, 25 à 44=2, 45 à 60=3)

Q3. Ethnie: /\_\_ / (Bambara=1, Senoufo=2, Peulh=3, Sonhaï=4, Sarakolé=5,

Malinké=6, Bozo=7, Dogon=8 Autres=9 préciser.....)

Q4. Résidence : /\_\_ / ( Bamako=1, Kayes=2, Koulikoro=3, Sikasso=4, Ségou=5,

Mopti=6, Gao=7, Tombouctou=8, Kidal=9, Autres=10 à préciser.....)

Q5. Milieu de résidence : /\_\_ / ( Urbain=1, Rural=2 )

Q6. Profession : /\_\_ / ( Fonctionnaire=1, Commerçant= 2, cultivateur=3, ménagère=4 ,  
Etudiant /Elève=5 Chauffeur=6 Tailleur=7 Autres=8 à préciser .....

Q7. Statut matrimonial : /\_\_ / ( Marié (e)=1, célibataire=2, Divorcé(e)=3, Veuf(ve)=4)

#### **II- DONNES BIOLOGIQUES**

Q8. Anticorps Anti-HBc

## **Formulaire de consentement**

Nous vous invitons à participer à une étude qui sera effectuée sur les donneurs de sang du CNTS de Bamako. L'étude est menée par une étudiante en Pharmacie en fin de cycle.

Votre participation à l'étude est entièrement volontaire.

La transfusion peut entraîner la transmission de l'hépatite B occulte. L'infection occulte par l'hépatite B est définie par la présence de cet antigène de surface indétectable dans le sérum, malgré la présence d'ADN du virus circulant. La plupart des infections occultes par le virus de l'hépatite B sont asymptomatiques et peut entraîner de complications post transfusionnelles pouvant conduire à la mort.

Le but de notre étude est de réduire la transmission des maladies par la transfusion.

Si vous acceptez de participer à cette étude nous ferons les tests suivants au laboratoire d'Immunologie du CNTS sur votre sang :

1- le Dépistage du VIH, des hépatites B, C et la syphilis ;

3- la recherche de l'anticorps Anti-HBc.

Nous vous rassurons de la gratuité de ces tests. Pour réaliser notre étude nous prélèverons un volume total de votre sang d'environ 4 cuillérées à café. Nous désinfecterons le point à piquer et nous utiliserons des aiguilles stériles à usage unique. Après vos tests, un médecin traitant sera informé de vos résultats pour éventuelle disposition à prendre.

Les résultats de cette étude pourront faire l'objet de publications ou de communications lors des congrès sans qu'il n'y ait mention de votre nom.

Vous pouvez à tout moment obtenir d'autres renseignements concernant cette étude et votre participation auprès des personnes dont les coordonnées sont ci-dessous.

Avez-vous des questions pour votre participation à cette étude ?

Je consens à participer à l'étude

Signature ou empreinte digitale du participant :

Date : ... / ... / 201...

Signature de l'étudiant :

Date : ... / ... / 201...

Pr Boubacar MAIGA, Maître de conférences en Immunologie, Chef du Département Formation et Recherche au Centre National de Transfusion Sanguine Cel : 76 11 57 84 Dr Moussa CISSE, Pharmacien Hémobiologiste, Département laboratoire au Centre National de Transfusion Sanguine Cel : 76 48 79 46 Mme Nahawa TRAORE, Interne au Centre National de Transfusion Sanguine, Cel ; 75 11 51 45.

## **FICHESIGNALÉTIQUE**

**Nom : TRAORE**

**Prénom : Nahawa**

**Date de naissance : vers 1993 à Bamako**

**Titre de la thèse : Hépatite B occulte : Etude pilote chez les donneurs sang au CNTS de Bamako**

**Année universitaire : 2019-2020**

**Ville de soutenance : Bamako**

**Pays : Mali**

**Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS) et de Pharmacie (FAPH) BP.1805 Bamako**

**Secteur d'intérêt : santé publique/ Législation pharmaceutique**

## **RESUME**

L'infection par le virus de l'hépatite B, en particulier par voie de transfusion, demeure un problème de santé publique majeur partout dans le monde, notamment au Mali, considérée comme une zone d'endémicité intermédiaire. Or, la transmission de l'hépatite B par des sujets HBs Ag négatifs (chez qui l'antigène de surface de ce virus n'a pas été détecté) se produit en partie pendant la période de sérologie négative mais aussi pendant les stades plus tardifs de l'infection, nommés « période d'infection occulte ».

L'infection occulte par l'hépatite B est définie par la présence de cet antigène de surface indétectable dans le sérum, malgré la présence d'ADN du virus circulant.

Dans le but de diminuer la transmission occulte de l'hépatite B par transfusion, nous avons initié cette première étude sur l'anticorps Anti-HBc chez les donneurs volontaires de sang au CNTS de Bamako. L'étude nous a permis de répartir les donneurs en fonction de leurs données sociodémographiques et de connaître la fréquence de l'anticorps Anti-HBc chez les donneurs de sang.

Nous avons obtenu les résultats ci-après :

Notre échantillon était majoritairement constitué d'homme avec une fréquence de 91,8% et un sexe ratio de 11,22. Les jeunes étaient les plus nombreux et la tranche d'âge 25-44 ans était la plus représentée avec une fréquence de 71,8%. Dans notre étude l'ethnie Bambara était prédominant soit 28,9%

Dans notre étude nous avons trouvé une fréquence de 64,9% d'Anticorps Anti-HBc positif. Le sexe masculin, les commerçants, l'ethnie bambara et les donneurs âgés de 25-44 ans ont été les plus concernés par la présence de l'anticorps anti-HBc. L'anticorps Anti-HBc était aussi majoritairement présent chez les donneurs ayant effectués 6 à 15 dons.

Une plus grande attention devrait être accordée au profil sérologique " Anti-HBc" chez les donneurs de sang du CNTS de Bamako afin de prévenir l'hépatite B occulte post transfusionnelle

# 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 des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque. »*

*Je le jure*