



## UNIVERSITE DE BAMAKO

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

Année Universitaire 2006-2007

Thèse N° / \_\_\_ / P

**L'antigène de surface de l'hépatite B et le paludisme  
chez les donneurs de sang à Bamako : Evaluation de  
certains marqueurs biologiques.**

### **THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 Avril 2007  
Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie  
De l'Université de Bamako

Par Mlle **AKATOR ADJO ENYONAM**  
Pour obtenir le grade de  
**Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)**

### **Jury:**

**Président :**                      **Professeur Flabou Bougoudogo**

**Membres :**                      **Docteur Bourèma KOURIBA**  
   **Docteur Soukalo DAO**

**Directeur de thèse :**           **Professeur Anatole TOUNKARA**

# *DEDICACES*

*A*

*L'ÉTERNEL LE GRAND ARCHITECTE  
DE MA VIE, QUI M'A PERMIS DE VOIR  
CE JOUR. JE NE SAURAI JAMAIS TE  
REMERCIER POUR TOUS TES  
BIENFAITS A MON EGARD. ÉTERNEL  
QUE TON NOM SOIS GLORIFIÉ A  
TRAVERS CE TRAVAIL ! A TOI SEUL  
SOIT LA GLOIRE, ÉTERNEL !*

*A mon père, AKATOR KOFFI SALOMON :*

*Tu es un exemple pour moi. Et c'est auprès de toi que j'ai appris la crainte de Dieu, la rigueur dans le travail, le respect de mon prochain, l'honnêteté. Sache que ces vertus, que j'ai apprises de toi, je les garderai jalousement. Merci papa pour le dévouement et les efforts consentis pour notre réussite. Cher papa, je t'aime très fort.*

*A ma mère, AKATOR AYAWA  
AKOFA TSALI:*

*Tes conseils ont été pour moi d'une grande importance car ils venaient toujours à point nommé. Que ce travail, maman, t'apporte la joie et la fierté tant attendues. Je veux que tu saches que je t'aime très fort.*

*A mon grand frère, AKATOR KOKOU  
EDEM :*

*Cher frère, ta présence à mes côtés en ce jour spécial, aurait rendu ma joie totale mais les circonstances en ont décidées autrement. Malgré la distance qui nous sépare, tu es resté toujours près de mon cœur.*

*A mon petit frère, AKATOR KOMLA  
BIOVA :*

*Mon cher petit frère, j'aimerais que ce travail te serve d'exemple et que tu ne perdes jamais de vue le chemin que j'ai emprunté. La route est longue et difficile mais je sais que tu y arriveras.*

*A mon tuteur, Dr AKINTAYO INOUSSA :*

*Je ne finirai jamais de te remercier pour tout ce que tu fais pour moi. Ta présence, tes encouragements et conseils ont été et restent pour moi un privilège que je voudrais mériter toujours. Que Dieu te le rende au centuple.*

*A Dr YACOUBA et Madame DJENEBA SERE :*

*Merci pour vos conseils et votre soutien qui ont permis à ce travail de prendre corps.*

*A Dr TRAORE MARIETOU :*

*Tu représentes la grande sœur que je n'ai jamais eue. Tu m'as pris sous tes ailes protectrices comme une petite sœur et je fais aujourd'hui partie intégrante de ta famille qui est devenue la mienne. Que Dieu te bénisse !*

*À ALLA-SENE MASSAHOU DOU JOSEPH :*

*Tu as été et restes mon compagnon de tous les jours.  
Et tu as été toujours là dans mes moments de peine  
ou de joie. Que Dieu t'assiste !*

*À tous mes oncles et tantes.*

*À tous mes cousins et cousines.*



# **REMERCIEMENTS**

**A Mr et Mme Akintayo et leurs enfants,**

Je ne pourrai jamais vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.  
Merci pour tout.

**A Mr et Mme Vidzro** pour leurs soutiens moral et financier.

**A la famille Traoré** pour leur soutien.

**A Mr et Mme Agossou** pour leur soutien.

**A mon tonton Bila Belemgoabga** pour sa présence, sa sagesse et son soutien multiforme.

**A l'Union des Elèves, Etudiants et Stagiaires Togolais au Mali (UESTM)** et particulièrement à la cellule de la **FMPOS**, merci.

**A mes aînés : Dr Goundo, Egah, Madjey Foadey, Yvette, Sonia Dogbe, Prisca, Julienne, Edem, Edem Toudeka, Kodjo Gbenedi, Tchalla-Abalo Frederic, Tchalla-abalo Donald, Fatoumata Fofana, Fatoumata Diarra**  
Merci pour votre soutien.

**A mes ami(e) s : Anna, Awa, Coumba, Flora, Diane, Achille, Ruth, Karyn, Habib, Félix, Assita, Kyria, Kokou.**

**Aux docteurs : Halassane Guitteye, Madani Mariko, Amadou Diarra, Adama Kone, Tieman Sissoko, Guindo Yacine Gagou**  
Merci pour votre collaboration et tout le suivi durant toute l'année de thèse.

**A mes aînés du service : Eve Tangara, Soumaila Guindo, Moctar Djiguiba, Diallo Yssouf, Dembélé Aboubacar, Djibril Coulibaly, Nagazanga Dembélé, Ali Diallo, Mamoutou Tolo, Abdoul Karim Goita, Fatoumata Tangara, Fatoumata Berthé**  
Bonne carrière professionnelle. Merci pour vos conseils et votre soutien.

**A mes cadets internes du CNTS ;**  
Courage et persévérance.

**Aux étudiants de la promotion 2000-2006 section pharmacie de la FMPOS.**

**A tous les internes du CNTS de ma promotion**  
Merci pour ces moments inoubliables passés ensemble.

**A feu Samuel Adolphe Omar,**

Ta mort brutale nous a laissés si tristes. Nous n'oublierons jamais tous ces moments que nous avons passés ensemble. Que le Tout Puissant te garde sous sa protection.

**Au personnel du CNTS** pour sa franche collaboration.

**A la communauté togolaise de l'Eglise Protestante Méthodiste de Bamako -  
coura** pour leurs prières et leurs encouragements.

**A la communauté estudiantine ivoirienne (REIMA).**

**Au personnel de la pharmacie Lassana Samaké.**

**A tous ceux** qui m'ont apporté leur soutien de toutes sortes pour la réalisation de ce travail.

**HOMMAGES  
AUX MEMBRES  
DU  
JURY**

**A notre Maître et Président de Jury,**

**Professeur Flabou BOUGOUDOGO,**

**Maître de conférence agrégé en bactériologie et virologie,  
Directeur Général de l'Institut National de Recherche en Santé Publique  
(INRSP).**

Vous nous faites un grand honneur, malgré vos multiples occupations d'accepter de présider ce jury. Tout le long de votre enseignement, vos qualités d'homme de science et votre sens des relations humaines ont forcé notre admiration. Recevez, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.

**A notre Maître et Juge,**

**Dr Bourèma KOURIBA,**

**Maître Assistant d'Immunologie.**

C'est une chance pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury malgré votre emploi du temps chargé. Nous avons été impressionnés par votre qualité scientifique, votre disponibilité et la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Retrouvez ici, cher Maître, l'expression de nos sincères remerciements.

**A notre Maître et Juge,**

**Dr Soukalo DAO,**

**Diplômé des Maladies Infectieuses et Tropicales,  
Maître Assistant Chef de Clinique,  
Praticien hospitalier.**

Votre modestie, vos qualités scientifiques et pédagogiques, votre rigueur et votre dynamisme font de vous un maître tant apprécié.

Cher Maître, permettez-nous de vous renouveler l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Maître et Directeur de Thèse**

**Professeur Anatole TOUNKARA**

**Professeur titulaire en Immunologie à la FMPOS,  
Doyen de la FMPOS,  
Directeur du projet NAID/NIH tuberculose et VIH : centre SEREFO.**

Ce fut un honneur pour nous que vous nous ayez accepté comme votre élève. Votre abord facile, votre modestie, votre sens élevé de responsabilité et votre rigueur dans le travail font de vous un Maître admirable. Le peu de temps que nous avons passé à vos côtés, nous ont permis d'apprécier vos immenses qualités humaines et scientifiques.

Veillez accepter, cher maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

# SOMMAIRE

	Pages
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>1</b>
<b>LEXIQUE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>I- INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
<b>II- OBJECTIFS</b> .....	<b>7</b>
1-Objectif général.....	7
2- Objectifs spécifiques.....	7
<b>III- GENERALITES</b> .....	<b>8</b>
<b>1- GENERALITES SUR LE VIRUS DE L’HEPATITE B</b> .....	<b>8</b>
1.1- Historique.....	8
1.2- Caractéristiques fondamentales de l’hépatite B.....	9
1.3- Pouvoir pathogène.....	10
1.4-Répartition géographique.....	12
1.5- Marqueurs sérologiques de l’hépatite B.....	13
1.6- Physiopathologie.....	16
1.7- Les hépatites virales aiguës B.....	18
1.8- Les manifestations cliniques de l’hépatite virale chronique B.....	19
1.9- Le diagnostic.....	20
1.10- Le traitement et la prévention.....	21
<b>2- GENERALITES SUR LE PALUDISME</b> .....	<b>25</b>
2.1- Définition.....	25
2.2- Agents pathogènes.....	25
2.3- Les vecteurs du paludisme.....	27
2.4- Répartition géographique.....	27
2.5- Cycle de développement des plasmodies.....	27
2.6- Les autres types de transmission du paludisme.....	30
2.7- Physiopathologie.....	30
2.8- Le diagnostic biologique du paludisme.....	32
2.9- Le traitement du paludisme.....	34
<b>3- INTERACTION HEPATITE B ET PALUDISME</b> .....	<b>39</b>

<b>IV- METHODOLOGIE</b> .....	<b>40</b>
1- Lieu d'étude.....	<b>40</b>
2- Type et période d'étude.....	<b>41</b>
3- Population d'étude.....	<b>41</b>
4- Echantillonnage.....	<b>42</b>
5- Paramètres mesurés.....	<b>42</b>
6- Méthodes d'étude.....	<b>42</b>
7- Techniques d'analyses.....	<b>43</b>
8- Analyse des données.....	<b>54</b>
9- Considérations éthiques.....	<b>54</b>
<b>V- RESULTATS</b> .....	<b>55</b>
<b>VI- DISCUSSIONS</b> .....	<b>61</b>
<b>VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>66</b>
<b>VIII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>68</b>
<b>IX- ANNEXES</b> .....	<b>73</b>



# LEXIQUE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

Ag HBs : Antigène de surface du virus de l'Hépatite B.

ALAT : Alanine AminoTransférase.

Amp : Ampoule.

ASAT : Aspartate AminoTransférase.

CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine.

D.O : Densité Optique.

EDTA : Ethylène Diamine Tétracétic Acide.

Eff : Effectif

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie.

GPT : Transaminase Glutamique Pyruvate.

GOT : Transaminase Glutamique Oxalo-acetate.

HCV : Hepatitis C Virus.

Ig : Immunoglobuline.

Inj : injection.

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

Suppo : Suppositoire.

TP : Taux de Prothrombine.

μl : microlitre.

UV : UltraViolet.

VHB : Virus de l'Hépatite B.

VIH : Virus de l'Immunodéficience acquis Humaine.

## I. INTRODUCTION

L'hépatite est une atteinte inflammatoire du foie le plus souvent consécutive à l'infection par l'un des cinq virus de l'hépatite A, B, C, D et E. Chacun de ces virus peut provoquer une pathologie aiguë, ou conduire à un état de porteur chronique [3]. Le virus de l'hépatite B (VHB) provoque l'hépatite virale la plus grave qui est l'une des principales maladies humaines posant un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale [3]. Le VHB est essentiellement transmissible par voie sexuelle et par exposition au sang [31]. L'infection par le VHB est asymptomatique dans 90% des cas. Qu'elle soit symptomatique ou non, elle aboutit dans 90% des cas à la guérison spontanée. La gravité est due au fait que les 10% restants développent des lésions hépatiques pouvant aboutir, après 10 à 30 ans d'évolution à une cirrhose et/ou à un carcinome hépatocellulaire. L'hépatite B chronique est due à un virus de type sauvage dans 40 % des cas et à un mutant pré-C dans 60% [29].

Dans le monde, 350 millions de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite B et 25% d'entre elles meurent de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire [3].

En France le nombre de nouveaux cas d'hépatite aiguë est de 2 à 12 pour 100000 habitants, et le taux de portage chronique du VHB varie entre 0,2 et 0,5% [29].

Dans les pays en voie de développement 5 à 15% des patients sont des porteurs chroniques de l'antigène de surface (Ag HBs), soit 350 millions d'individus. Environ 25% d'entre eux mourront des complications hépatiques de la maladie [8].

Depuis 1982, on peut éviter l'hépatite B grâce à un vaccin. Ce vaccin est efficace à 95% pour prévenir l'apparition d'un état de porteur chronique. C'est aussi le seul vaccin dont on dispose contre l'un des principaux cancers humains [29].

Le paludisme est une maladie parasitaire due à un protozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis par la piqûre de la femelle du moustique du genre *Anophèles* [34]. Il existe quatre espèces humaines du genre *Plasmodium* : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*.

L'espèce *Plasmodium falciparum*, la plus répandue, est responsable de plus de 90% des cas de paludisme, et est la seule capable d'entraîner des accès graves (pernicieux) potentiellement mortels [1 ;13 ;29]. Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est très répandu en Afrique subsaharienne où le taux de mortalité extrêmement élevé, lui est en grande partie imputable [2].

le paludisme, aussi connu sous le nom de malaria (palud= marais) est une maladie à laquelle sont exposées environ 2,4 milliards de personnes ; soit 40% de la population mondiale en particulier les habitants des pays les plus pauvres [13]. On compte chaque année au moins 300 millions de cas aigus de paludisme dans le monde et plus d'un million de décès. Environ 90% de ces décès surviennent en Afrique au Sud du Sahara, principalement chez les enfants âgés de moins de 5 ans [2 ; 13]. Le paludisme tue un enfant africain toutes les 30 secondes. Les femmes enceintes et les enfants à naître représentent la population la plus touchée par le paludisme [1].

Le Mali est un pays d'endémie palustre. Le paludisme y est responsable de 13% de mortalité et de 15,6% de morbidité dans la population générale. Au Mali 16 à 28% des enfants de 0 à 5 ans meurent du paludisme chaque année et 42% des femmes enceintes présentent des signes d'anémie due à cette infection [13].

En Europe notamment en France, le paludisme d'importation a augmenté. Il est passé de 3000 cas en 1998 à 8000 cas en 2000 [29].

Cette affection est donc une véritable préoccupation mondiale.

L'hépatite B et le paludisme sont des maladies infectieuses qui touchent particulièrement l'Afrique subsaharienne. Nous nous sommes intéressés à l'association des deux pathologies parce que l'hépatite B et le paludisme sollicitent tous les deux les hépatocytes.

Le double portage des deux marqueurs Ag HBs et *Plasmodium* constitue-t-il un facteur de gravité de l'hépatite ? Pour répondre à cette question nous avons examiné différentes variables biologiques chez les porteurs de l'Ag HBs et du *Plasmodium*.

## II. OBJECTIFS

### 1- OBJECTIF GENERAL

Evaluer les paramètres biologiques chez les sujets porteurs du *Plasmodium* et de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B.

### 2- OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Rechercher les donneurs de sang porteurs de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B.
- Rechercher les donneurs de sang porteurs de l'infection par *Plasmodium falciparum*.
- Déterminer la fréquence des donneurs portant à la fois l'antigène HBs et l'infection palustre.
- Déterminer la parasitémie chez les porteurs de *Plasmodium falciparum*.
- Mesurer les taux de prothrombine, de transaminases et de bilirubine totale chez les donneurs de sang en fonction de leur sérologie HBs et du portage de *Plasmodium falciparum*.
- Comparer les quatre populations de donneurs de sang sélectionnés au niveau des paramètres biologiques explorés.

### III. GENERALITES

#### 1- GENERALITES SUR LE VIRUS DE L'HEPATITE B

##### 1.1- Historique

L'historique des hépatites a été colorée par celle de la jaunisse, mais la plupart des hépatites sont anictériques, ce camouflage entraîne un retard de diagnostic, voire une absence de diagnostic, dans tous les cas une extension de contamination [14].

La jaunisse épidémique est décrite dans le Talmud. Hippocrate, cinq siècles avant Jésus Christ, l'avait décrite en attribuant la responsabilité de cette manifestation cutanée et muqueuse au foie. Un siècle et demi après Jésus Christ, Galien distinguait les jaunisses liées à des obstructions biliaires et les jaunisses purement hépatiques. Coelius Aurelianus, auteur médical romain du 5ème siècle après Jésus Christ, emploie pour la première fois le terme d'hépatites. Au 15ème siècle, Leonard de Vinci décrit l'anatomie du foie. La confirmation du caractère épidémique de l'hépatite semble être due à Virchow vers 1845 sur des arguments anatomopathologiques et épidémiques. Chauffard, en 1835, considère l'ictère catarrhal épidémique comme une maladie infectieuse spécifique. Il faut attendre Couinant, au 20ème siècle, pour obtenir une description de la segmentation hépatique divisée en huit segments [14; 31].

Les années de découverte des hépatites :

- 1963, découverte du virus de l'hépatite B par Blumberg.
- 1970, recherche systématique de l'antigène HBs lors des dons de sang.
- 1973, découverte du virus de l'hépatite A.
- 1974, vaccin contre l'hépatite B.
- 1976, découverte du virus de l'hépatite D.
- 1988, dosage obligatoire des transaminases et recherche systématique de l'anticorps anti-HBc lors des dons de sang.
- 1990, découverte du virus de l'hépatite E.
- 1992, vaccin contre l'hépatite A.

## 1.2- Caractéristiques fondamentales du virus de l'hépatite B

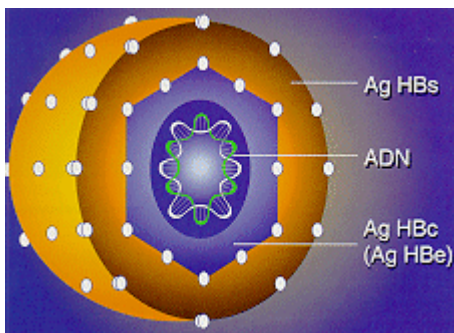
### 1.2.1- Morphologie

Le VHB appartient à la famille des *Hepadnaviridae* et au genre *Hepadnavirus*. Le VHB est un virus à ADN. L'ADN est sphérique et en partie bicatenaire. La particule de Dane complète mesure 42-47nm de diamètre [14].

Certaines propriétés du VHB à savoir le mode de répllication et l'intégration dans le génome cellulaire le rapprochent des rétrovirus [14; 18].

La particule de Dane est composée de :

- une enveloppe lipoprotéique qui a environ 7 nm de profondeur et renferme l'antigène HBs. L'enveloppe virale est constituée de 3 types de protéines : les protéines majeure, moyenne et grande. Ces protéines et la dimérisation de deux protéines de type majeures via un pont disulfure constituent l'antigène HBs [14 ; 21].
- une nucléocapside centrale ou core. Le core est dense et renferme l'ADN viral et l'ADN polymérase. Il porte la spécificité antigénique HBc en surface et la spécificité HBe sous forme marquée [14 ; 21].



**Figure 1 : virus de l'hépatite B [37]**

Le sérum d'un sujet infecté par le VHB contient :

- des particules de Dane, sphériques et virulentes,
- des particules sphériques se présentant sous forme de filaments et uniquement constituées de l'enveloppe virale (formes défectueuses) [14].

### 1.2.2- Le génome viral

Le génome du VHB est constitué d'un ADN circulaire partiellement double brin. Le brin le plus long est appelé L (-) (pour Long), sa longueur est de 3300 bases environ. Son extrémité 5', qui est localisée à la position 1826, est associée à une protéine qui lui est liée par une liaison covalente.

Le second brin appelé S (+) (pour Small) n'a pas une longueur fixe, elle est comprise entre 50 et 100 % de celle du brin L (-). Son extrémité 5' est localisée à la position 1601. La région qui se situe entre 1601 et 1826 correspond donc à la portion cohésive qui permet la circulation du virus. Cette séquence est limitée de part et d'autre par une répétition directe de 11 bases (5'TTCACCTCTGC 3'). Ces séquences sont importantes pour la réplication du virus et parfois son insertion dans le génome de l'hôte. Le brin S (+) qui semble dépourvu de gène codant par contre le brin L (-) contient 4 phases de lecture ouvertes (ORF : Open Reading Frame) appelées : S, C, X et P. La première phase de lecture ouverte, la région S code pour les protéines d'enveloppe du virion ; elle est divisée en 3 régions : la région pré S1, la région pré S2 et le gène S. Le gène C code pour une protéine qui constitue le corps du virion. Le gène X code pour une protéine transactivatrice et le gène P code pour l'ADN polymérase [14 ; 21].

### **1.2.3- Caractères physico-chimiques**

Malgré l'existence d'une enveloppe qui caractérise souvent les virus fragiles, le VHB est un virus très résistant. Il est sensible à de nombreux désinfectants comme l'hypochlorite de sodium à 1%, l'éthanol à 70%, le glutaraldéhyde alcalinisé à 2% et le formaldéhyde. Il est stable à 37°C pendant 60 minutes, à 56°C pendant 30 minutes et à -70°C pendant des années. Il résiste à un pH de 2,4 pendant au moins 6 heures et est stable en moyenne 7 jours dans le milieu extérieur. Il perd ses propriétés antigéniques (mais pas sa virulence) pendant plusieurs minutes lorsqu'il est porté à des températures variants entre 85 et 100°C. Le VHB n'est pas détruit par l'exposition des produits du sang aux UV [14 ; 18].

## **1.3- Pouvoir pathogène**

### **1.3.1- Déterminisme**

Le VHB est un virus strictement humain. Lorsqu'un homme est infecté par le VHB, celui-ci se multiplie dans les hépatocytes et se déverse dans le sang circulant, durant cette phase les particules retrouvées dans le sang sont principalement des virus complets (particules de Dane). Plus tard ces particules se vident de leur contenu. Chez les personnes infectées 3 types majeurs d'antigènes sont détectables : les antigènes HBs (antigène Australia), HBe, HBc. La lyse cellulaire ne semble pas être directement liée à la multiplication virale ; elle est la conséquence de l'intervention des cellules du système immunitaire qui détruisent les hépatocytes présentant à leur surface des néo-antigènes viraux.



Le VHB est donc un virus non cytopathogène et l'hépatite résulte d'un phénomène immunopathologique. Il est à l'origine de la formation de complexes immuns qui causent des polyartérites et glomérulonéphrites au cours de la maladie. Les phénomènes de cancérisation au cours de l'hépatite sont dus à l'intégration du génome viral dans les cellules de l'hôte [8 ; 14 ; 18].

En raison de la forte charge virale, les infections dues au VHB sont particulièrement contagieuses, 10 fois plus que les infections dues au virus de l'hépatite C et 100 fois plus que les infections dues au VIH.

En fonction de la réponse immunitaire de l'hôte, on distingue différents types de réactions [14] :

- **Une réaction forte** qui correspond à l'hépatite aiguë avec élimination des virus circulants et nécrose des hépatocytes infectés.
- **Une réaction suraiguë** qui correspond à une hépatite fulminante par nécrose hépatocytaire.
- **Une réaction faible mais adaptée** : l'infection est asymptomatique et on assiste à la guérison spontanée.
- **Une réaction faible et inadaptée**, correspondant à une hépatite chronique par poursuite d'une réplication virale et destruction immune modérée mais prolongée.
- **Aucune réaction immune** correspondant à un portage chronique avec réplication intense sans lésions hépatocytaires.

### 1.3.2- Modes de transmission

Le VHB est essentiellement présent dans le sang (1 million /ml de sang) Il est aussi détecté dans les sécrétions vaginales, le sperme, la salive, les liquides naso-pharyngés. Le virus est parfois présent dans les urines, le LCR, le liquide pleural [14]. Le VHB peut être transmis par plusieurs modes qui sont :

- **la contamination parentérale** : elle se fait par l'intermédiaire des aiguilles souillées, des instruments mal stérilisés, la toxicomanie intraveineuse, « les piercings », les transfusions sanguines [8 ; 18]. La contamination par les produits sanguins et leurs dérivés est devenue rare depuis l'introduction en routine du dépistage de l'Ag HBs dans le sang des donneurs [8].
- **la contamination par la voie sexuelle** (homosexuelle ou hétérosexuelle): c'est le principal mode de transmission dans les pays à haut niveau de vie. Cette transmission est liée à la présence du virus dans le liquide séminal et les sécrétions vaginales. Le risque de contamination par la voie sexuelle peut varier de 30 à 80% pour le VHB, contre 0,1 à 10% pour le VIH [8 ; 14 ; 21].

- **la contamination intra-familiale non sexuelle** : ce type de contamination est retrouvé dans les collectivités (enfants, handicapés, milieu psychiatrique). Il est dû au partage d'instruments contaminés, tels les brosses à dents, les rasoirs, les coupe-ongles etc... [8 ; 14]
- **la contamination materno-fœtale** : elle peut être secondaire soit à une hépatite aiguë chez la mère dans le troisième trimestre de la grossesse ou dans la période néo-natale, soit à une hépatite chronique chez la mère. La transmission est surtout périnatale par contact avec le sang et les sécrétions lors du passage par la filière vaginale au cours de l'accouchement. Le risque de contamination du nouveau-né est de 90% lorsque la maman a l'Ag HBe. L'infection du nouveau-né l'expose à un risque de chronicité. Le lait et la salive maternels véhiculent le virus et constituent un facteur de risque, il n'existe cependant pas de preuve d'une transmission par le lait maternel [14 ; 18 ; 21].

### 1.3.2- Période d'incubation

La période d'incubation est habituellement de 24 à 180 jours et en moyenne de 60 à 90 jours. L'antigène HBs apparaît après 2 semaines, ou, dans de rares cas après 6 à 9 mois, selon la charge infectieuse, le mode de transmission et l'hôte [3 ; 18].

### 1.4- Répartition géographique

Le VHB est répandu dans le monde entier. L'hépatite B est l'une des principales maladies humaines qui pose un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale. Il sévit de façon endémique et montre une variation saisonnière faible. On évalue à 350 millions le nombre de porteurs asymptomatiques du virus B dans le monde, à 100 millions le nombre de cirrhoses hépatiques et à 2 millions le nombre de décès par cirrhose ou cancer du foie [3].

La prévalence du VHB varie sensiblement en fonction des différentes régions du monde. Trois zones d'endémicité sont définies en fonction du taux de porteurs chroniques et de la prévalence des marqueurs :

- **zones de forte endémicité**, avec un taux de porteurs de l'Ag HBs variant entre 8 et 20% et une séroprévalence du VHB de 70 à 90%. Il s'agit des pays de l'Asie du Sud-est, de l'Afrique SubSaharienne, du Bassin Amazonien, du pourtour du cercle Arctique, de certaines régions du Moyen Orient, de la région d'Asie Centrale, de la Chine, de l'Amérique du Sud et de certains pays de l'Europe de l'Est [8 ; 14 ; 21].

- **zones d'endémicité modérée** avec un taux de porteurs de l'Ag HBs de 2 à 7% et une séroprévalence du VHB de 20 à 55%. Il s'agit des pays du Moyen Orient, de l'Europe de l'Est et de la région méditerranéenne [18 ; 21].
- **zones de faible endémicité** avec un taux de porteurs de l'Ag HBs de moins de 2% et une séroprévalence du VHB de moins de 20%. Il s'agit de l'Europe de l'Ouest, de l'Australie et de l'Amérique du Nord [14 ; 21]. En France, le nombre de nouveaux cas d'hépatite aigüe est de 2 à 12 pour 100000 habitants. Leur déclaration est maintenant obligatoire. Entre mars et décembre 2003, 121 cas ont été déclarés. Le nombre de malades atteints d'hépatite B fulminante qui ont subi une transplantation du foie était de 20 en 1990 et de 5 en 2002 [8].

Au Mali, Xavier en 1997 et Tembely en 2002 avaient trouvé respectivement des fréquences de 16,5 et 15,25 % au CNTS de Bamako chez les donneurs de sang [36 ; 39]. Guindo a estimé le taux de portage de l'Ag HBs en 2003 à 14,9% chez les donneurs de sang de Bamako [21].

## 1.5- Marqueurs sérologiques de l'hépatite B

### 1.5.1- Marqueurs non spécifiques

- **Les transaminases** : l'élévation des ALAT et ASAT permet de mettre en évidence une cytolysé hépatique. Leur valeur est entre 10 et 100 fois la normale dans les hépatites aiguës. Au cours d'hépatite chronique l'élévation est modérée (1 à 5 fois la normale). L'ALAT est presque supérieure à l'ASAT en l'absence de cirrhose, l'inverse est observé en cas de cirrhose [8 ; 14 ; 21].
- **La bilirubine** : elle varie évidemment en fonction de l'ictère mais ne dépasse que rarement 200 micromoles /litre et porte essentiellement sur la fraction conjuguée [21].
- **Le taux de prothrombine (TP)** : il est abaissé dans l'hépatite sévère (TP<50%). Dans les hépatites fulminantes, le TP est inférieur à 30% [14 ; 21]

### 1.5.2- Marqueurs spécifiques de l'hépatite B

Cette sérologie permet d'identifier les marqueurs spécifiques. Elle a non seulement une valeur diagnostique, mais aussi un intérêt évolutif.

- La détection de l'**antigène HBs** est un élément fondamental du diagnostic. Il apparaît pendant la phase d'incubation, soit une à six semaines avant les manifestations cliniques ou biochimiques (élévation des transaminases) et disparaît pendant la convalescence.

Sa persistance chez 10% des patients au delà du 6ème mois traduit un passage à la chronicité [8 ; 14 ; 21 ; 33].

- **L'anticorps anti-HBc**, dirigé contre la capside virale, est d'apparition systématique après l'infection par le VHB, qu'elle soit asymptomatique, aiguë ou chronique. Les IgM anti-HBc apparaissent en même temps que l'élévation des transaminases, généralement avant la phase clinique, juste après l'apparition de l'antigène HBs. Après la disparition de l'antigène HBs, les IgM anti-HBc diminuent pour faire place aux IgG anti-HBc qui persistent toute la vie. La présence d'IgG anti-HBc est considérée comme la « cicatrice sérologique » d'une hépatite B ancienne [14 ; 21].
- **L'antigène HBe** est associé à la présence de particules virales complètes circulantes (signe de forte infection du sérum) et correspond à la présence d'**antigène HBc** dans le foie. Sa persistance au delà de 2 mois témoigne souvent du passage à la chronicité et d'une haute infectivité du patient.
- **L'anticorps HBe** apparaît dès la disparition de l'antigène HBe. Sa présence indique une évolution favorable de l'hépatite. La présence de l'anticorps HBe associée à l'absence de l'antigène HBe et de l'ADN du VHB, indique l'arrêt de la réplication virale et précède l'apparition de l'anticorps anti-HBs. Le système Ag HBe/Ac anti-HBe est donc très utile pour la surveillance d'un traitement antiviral (interféron alpha) d'une hépatite B chronique [14 ; 21].
- **L'anticorps anti-HBs**, est détectable habituellement 2 à 8 semaines après la disparition de l'Ag HBs, souvent après la guérison clinique. Il persiste très longtemps. C'est un anticorps neutralisant pour le VHB, signant de ce fait la guérison définitive [14 ; 21].

### 1.5.3- Marqueurs sérologiques particuliers

- **Le système Ag pré-S2/anticorps anti-pré-S2** : la présence d'antigène pré-S2 dans le sérum est un signe de réplication virale, il est alors associé à la présence de l'ADN viral sérique. Les anticorps anti-pré-S2 apparaissent dès la disparition de l'antigène pré-S2 et représentent les marqueurs de guérison les plus précoces [14 ; 21].
- **L'ADN viral** : sa détection dans le sang est généralement contemporaine de celle de l'antigène HBs. Il existe une forte corrélation entre la présence de l'ADN viral et celle de l'antigène HBe. La présence simultanée de l'ADN viral et de l'anticorps anti-HBe fait soupçonner la présence d'un virus mutant. La détection sérique ou sur biopsie hépatique de l'ADN viral par hybridation moléculaire classique, est utilisée pour le suivi d'un traitement antiviral [14 ; 21].

#### 1.5.4- Autres profils sérologiques

- **Antigène HBs sans anticorps anti-HBc** : rarement retrouvé, ce profil peut s'observer au tout début de l'infection notamment chez les immunodéprimés, ou lorsque l'infection par le VHB est associée à d'autres infections virales, voire en présence du mutant core et pré-core [14].
- **Présence simultanée de l'antigène HBs et de l'anticorps anti-HBs** : ce type de profil sérologique est plus fréquemment retrouvé au cours d'une hépatite chronique active que chez les porteurs asymptomatiques. Il peut être aussi l'expression d'une mutation du virus [14].
- **Anticorps anti-HBc isolé** : fréquemment retrouvé chez les donneurs de sang, il peut aussi accompagner un VHB cryptique [14].
- **Anticorps anti-HBs isolé** : en dehors du profil sérologique post-vaccinal, de rares cas d'anticorps anti-HBs isolés peuvent s'observer si l'antigène HBs et l'anticorps anti-HBc ont tous deux disparu. Il peut aussi s'agir de faux positif [14].
- **Hépatite B asymptomatique** : l'antigène HBs peut dans ce cas ne pas être détecté. Seule la présence de l'anticorps anti-HBc, souvent associée à celle de l'anticorps anti-HBs, témoignera alors d'une infection passée [14].
- **Sérologie post-vaccinale** : le profil sérologique d'un sujet ayant fait une réponse d'anticorps après la vaccination contre le VHB met en évidence des anticorps anti-HBs [14].

**Tableau I : Principales associations des marqueurs de l'hépatite B [33]**

Antigènes			Anticorps					Commentaires
HBs	HBe	Pré-S2	HBe (IgM)	HBs (totaux)	HBe	HBs	Pré-S2	
+	-	+	-	-	-	-	-	-phase aiguë très précoce -malade très infectieux
+	+	+	-	-	-	-	-	-phase aiguë très précoce -malade très infectieux
+	+	+	+	+	-	-	-	-phase aiguë plus de 14 jours après l'installation de l'état virémique -malade très infectieux -même profil dans l'hépatite virale B chronique
+	-	-	+	+	+	-	+	-phase aiguë (en fin d'évolution) -malade infectieux, bon pronostic -porteur chronique généralement asymptomatique
-	-	-	+ ou -	+	+	-	+	-stade de convalescence -malade peut être encore infectieux -porteur chronique ou sujet immunisé
-	-	-	-	+	+	+	-	-stage de guérison -malade non infectieux, sujet immunisé -contamination passive (transfusion)
-	-	-	-	+	-	+	-	-stade de guérison, antécédents lointains d'hépatite virale B -contamination ancienne ou passive
-	-	-	-	-	-	+	+ou -	-sujet vacciné par vaccin anti-VHB -séroprotection par IgG anti-HBs

## 1.6- Physiopathologie

### 1.6.1- Les aspects immunopathologiques de l'infection par le VHB

Les hépatocytes sont les cellules cibles de l'infection par le VHB. Le VHB ne présente pas d'effet cytopathogène direct, en dehors de la situation exceptionnelle représentée par la réinfection du greffon hépatique après une transplantation pour hépatite B chronique. La lyse des hépatocytes infectés par le VHB est provoquée par les lymphocytes T cytotoxiques (lymphocytes TCD8+). Les études immunohistologiques ont montré la présence prédominante de lymphocytes TCD8+ au niveau des zones de nécrose du parenchyme hépatique. L'antigène virale cible de cette réponse cellulaire cytotoxique est l'antigène HBs lorsqu'il s'agit de l'hépatite B aiguë, et l'antigène HBe, exprimé à la surface de la membrane des hépatocytes infectés, en cas d'hépatite B chronique. Il existe une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) qui est associée à la réponse T cytotoxique [14 ; 21 ; 33].

Ces anticorps sont dirigés contre un antigène spécifique de la membrane des hépatocytes. Comme pour l'hépatite A, on évoque aussi pour expliquer les lésions hépatocytaires la production locale de certaines cytokines (Interleukine-1 et Tumor Necrosis Factor alpha) [33].

Après contact avec le virus B, les facteurs de guérison ou d'évolution vers la chronicité sont schématiquement l'âge et le caractère symptomatique ou non de l'affection. Lorsque la contamination a lieu chez le nouveau-né, l'évolution vers la chronicité est constatée dans 90% des cas ; lorsque la contamination a lieu à l'âge adulte, l'évolution vers la chronicité est observée dans 10% des cas. Lorsqu'il y a eu une hépatite aiguë ictérique, l'évolution vers la chronicité est rarissime et, inversement, la majorité des cas d'hépatite chronique n'a pas été précédée par un ictère. L'évolution de l'hépatite chronique B est longue. La cirrhose survient 5 à 20 ans après la contamination. Le risque d'évolution vers la cirrhose augmente avec l'âge, le sexe (masculin), la consommation d'alcool, l'activité histologique, un état de déficit immunitaire, une co-infection avec le HCV ou le virus de l'hépatite delta [8].

### 1.6.2- Profil de l'infection virale

Il se modifie avec le temps [8]:

- Au début de l'évolution, il existe **une phase d'immuno-tolérance**. L'organisme tolère le virus. Cette phase est marquée par la normalité ou la quasi normalité des transaminases, l'absence de lésions histologiques d'inflammation du foie à la biopsie et une forte charge virale. A ce stade, les traitements sont peu efficaces.
- Puis survient **une rupture de la tolérance immunologique** vis-à-vis du virus, marquée par l'apparition d'une élévation des transaminases à plus de 2 fois la normale. A l'examen histologique, un infiltrat inflammatoire à cellules mononuclées apparaît ou s'accroît nettement. C'est à ce stade qu'il faut agir sur le plan thérapeutique.
- Puis la troisième phase est marquée par la survenue d'**une rémission spontanée** avec disparition de l'ADN du VHB, suivie dans le cas du virus sauvage de la perte de l'Ag HBe. Il y a l'apparition de l'anticorps anti-HBe et de la normalisation des transaminases qui aboutira à un portage inactif du virus. Chez environ 70% des malades, la séroconversion contre les antigènes HBe est précédée dans les 3 mois par une poussée de cytolysse. Une fois la séroconversion obtenue, le taux des transaminases revient à la normale et l'hépatopathie se stabilise.

Au cours de l'évolution, chez 10% à 15% des malades une réactivation de la maladie se produit avec réapparition de l'ADN du VHB et repositivité de l'Ag HBe associée à une élévation des transaminases. Ce risque est plus élevé chez les malades originaires du Sud-est asiatique. Ce risque est également plus élevé chez les malades qui avaient seulement négativé l'ADN du VHB, sans séroconversion dans le système HBe. Il est moindre chez ceux qui ont séroconverti dans le système HBe. La perte de l'Ag HBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs est plus rare et survient plusieurs années après la perte de l'Ag HBe.

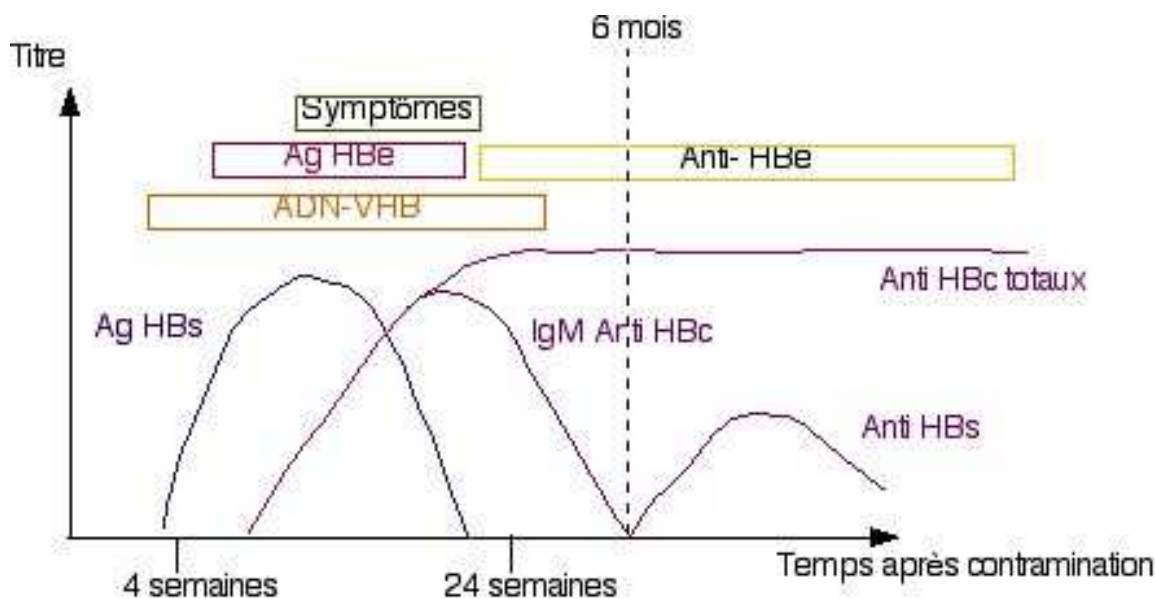
### **1.7- Les hépatites virales aiguës B**

**L'hépatite virale aiguë B** n'a pas de caractéristiques par rapport aux autres hépatites aiguës virales. Une phase pré-ictérique, caractérisée par un syndrome grippal et des troubles digestifs, qui peut manquer, précède l'ictère. Celui-ci s'accompagne d'urines foncées et d'une élévation importante du taux des transaminases (de 20 à 100 fois la limite supérieure de la normale). Dans la forme habituelle, il n'y a pas de signe d'insuffisance hépato-cellulaire (le taux de prothrombine est normal). La numération formule sanguine comporte fréquemment une leuconéutropénie. La guérison se fait le plus souvent en 4 à 6 semaines, avec la normalisation du taux des transaminases, la négativité de l'Ag HBs et l'apparition des anticorps en particulier les Ac anti-HBc. La disparition de l'Ag HBs est un élément important du diagnostic de l'hépatite aiguë B, car il permet d'éliminer une réactivation B chez le porteur chronique du VHB, et peut dans certains cas simuler une hépatite virale aiguë B [8].

**L'hépatite fulminante** (1/100 des hépatites aiguës virales B) se caractérise par une encéphalopathie et une chute des facteurs de coagulation. Les signes cliniques d'alarme sont une inversion du rythme nyctéméral, une encéphalopathie se manifestant par un astérisis et un syndrome confusionnel [8].

**Le portage chronique** du VHB se caractérise par la positivité de l'Ag HBs à deux reprises à 6 mois d'intervalle [8].





**Figure 2 : l'hépatite virale B aiguë : évolution typique des marqueurs sérologiques [29]**

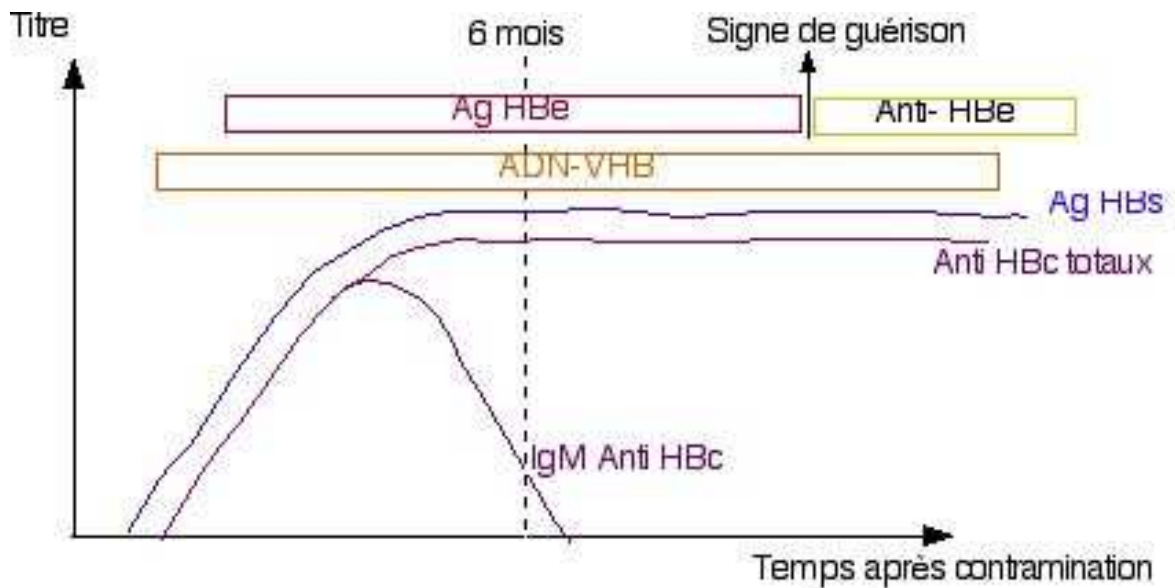
### 1.8- Les manifestations cliniques de l'hépatite virale chronique B

Au stade d'hépatite virale chronique, la maladie est asymptomatique. Elle est découverte devant une élévation du taux des transaminases, lors d'un don de sang, au cours d'une recherche systématique chez un patient originaire d'un pays de forte endémicité, dans la famille d'un porteur de l'Ag HBs ou au cours d'une épisode d'asthénie. Elle peut être aussi découverte lors de manifestations extra-hépatiques de la maladie : arthralgies, manifestations cutanées en rapport avec une vascularite, glomérulonéphrite. L'examen clinique est normal.

L'hépatite chronique peut être diagnostiquée au stade :

- de cirrhose, qui peut être compensée ou décompensée,
- d'ascite,
- d'hémorragie digestive en rapport avec une hypertension portale,
- de coma hépatique
- de carcinome hépatocellulaire.

Le carcinome hépatocellulaire peut être diagnostiqué devant des symptômes en rapport avec la tumeur. Dans ce cas la tumeur est souvent évoluée et les possibilités thérapeutiques sont limitées. Le dépistage précoce du carcinome hépatocellulaire chez les patients porteurs du VHB est donc d'une importance capitale dans le diagnostic et le traitement de l'hépatite chronique B [8 ; 14].



**Figure 3 : évolution des marqueurs sérologiques et cliniques au cours de l'hépatite virale chronique B [30]**

### 1.9- Le diagnostic biologique de l'infection par le VHB

- ❖ Le dosage des marqueurs est indispensable pour identifier les différentes formes anatomo-cliniques [18 ; 32].
- ❖ L'utilisation des tests immunoenzymatiques de type ELISA, sur les microplaques ou sur les automates pour la recherche d'anticorps et d'antigènes [18 ; 32].
- ❖ La recherche quantitative et qualitative d'ADN viral par amplification des acides nucléiques (PCR) ou hybridation directe [18 ; 32].
- ❖ La biopsie de foie est indiquée chez les malades ayant une élévation des transaminases et une répllication du VHB. Elle permet de mettre en évidence les lésions histologiques du foie et de préciser la sévérité de l'hépatopathie virale B [8].
- ❖ L'échographie hépatique permet de mettre en évidence des signes d'hypertension portale au stade de cirrhose [8]

## **1.10- Le traitement et la prévention**

### **1.10.1- Le traitement**

Tout patient porteur d'antigène HBs ayant une multiplication virale détectable (positivité de la recherche de l'ADN du VHB dans le sérum), quelle que soit l'activité des transaminases, doit avoir une biopsie hépatique. Seule cette biopsie permettra de préciser la sévérité de l'hépatopathie virale B et donc les indications thérapeutiques. L'efficacité thérapeutique est définie par la négativation de l'ADN du VHB, la disparition de l'Ag HBe (lorsqu'il était présent) et l'apparition des anticorps anti-HBe. Celle-ci s'accompagne souvent d'une exacerbation biologique suivie d'une normalisation durable des transaminases et d'une amélioration histologique à distance. L'arrêt de la multiplication virale permet une amélioration significative de la survie des patients et une diminution du risque de complications de l'hépatopathie, notamment chez les cirrhotiques [9].

#### **➤ Cas de l'hépatite virale aiguë B**

Une simple surveillance et le repos sont prescrits avec le conseil d'éviter la prise de médicaments ou d'alcool pendant la phase de l'infection. Dans le même temps, une enquête familiale doit être réalisée, pour ceux d'entre eux qui ne sont pas vaccinés, avec la recherche de marqueurs sérologiques et le dosage des transaminases [8 ; 31].

#### **➤ Cas de l'hépatite virale B fulminante**

Pour ce type d'hépatite, le traitement passe par une transplantation hépatique [8].

#### **➤ Cas du nouveau-né de mère infectée**

Pour les enfants nés de mère Ag HBs positive, il faut réaliser dans les 24 heures après la naissance une injection d'anticorps anti-HBs, puis débiter la vaccination rapidement, la première injection devant être faite à moins de 7 jours, la deuxième à un mois et la troisième à 6 mois [8].

#### **➤ Cas de l'hépatite virale chronique B**

Le but du traitement est d'empêcher la constitution d'une cirrhose puis sa décompensation, et d'éviter la survenue d'un carcinome hépatocellulaire.

Le but virologique est d'arrêter la réplication virale et de détruire les hépatocytes infectés [8].

### 1.10.1.1- Quelques substances synthétiques

#### - L'Interféron (IFN- $\alpha$ ) alpha

- Posologie : l'IFN- $\alpha$  est administré pendant 4 à 6 mois chez les malades porteurs du virus sauvage et 12 à 24 mois chez ceux ayant le virus mutant.
- Inconvénient : Il induit une réponse prolongée dans 30% des cas avec de nombreux effets secondaires.
- Avantage : l'IFN- $\alpha$  n'induit pas de mutations du VHB.
- Contre-indications : Il est contre-indiqué chez les malades transplantés rénaux en raison du risque élevé de rejet de l'organe greffé. Il est inefficace au stade de cirrhose décompensée.

Le développement de la forme à libération retardée (interféron pégylé) permet d'espérer l'amélioration des résultats de l'interféron alpha [8 ; 37].

#### - La lamivudine est un analogue nucléosidique, qui inhibe la transcriptase reverse virale. Son efficacité est indépendante de la réponse immune de l'hôte.

- Posologie : elle est administrée *per os* à la dose de 100 mg par jour, la lamivudine est dépourvue d'effets secondaires. Il est recommandé d'attendre une séroconversion dans le système HBe avec présence d'anticorps anti-HBe constatée à 2 reprises espacées de 3 mois d'intervalle avant d'arrêter la lamivudine afin d'éviter la rechute à l'arrêt.
- Inconvénient : La lamivudine induit des mutations au niveau du gène de l'ADN polymérase, rendant le virus résistant à ce médicament. Les mutations peuvent apparaître au bout d'un an d'utilisation du médicament, et le risque augmente avec la durée du traitement.
- Indications : La lamivudine est efficace chez les patients en attente de transplantation hépatique car permet d'annuler la réplication virale, mais la transplantation doit être programmée avant l'apparition des mutations. La lamivudine peut entraîner une amélioration spectaculaire de l'état hépatique chez les malades atteints de cirrhose décompensée qui devraient bénéficier d'une transplantation mais qui ne peuvent être transplantés pour différentes raisons. Elle est aussi indiquée chez les malades transplantés d'organes, lorsque l'état hépatique le nécessite. La lamivudine peut être prescrite en prophylaxie pour encadrer l'arrêt du traitement immunosuppresseur chez un porteur chronique du VHB [8 ; 9 ; 18 ; 31 ; 37].

- **L'adéfovir** est un analogue nucléotidique.
  - Posologie : il est administré *per os* à la dose de 10 mg par jour et a très peu d'effets secondaires.
  - Efficacités : Chez les malades porteurs du virus sauvage, il y a, à 48 semaines de traitement, par rapport au placebo, une amélioration histologique et une réduction du taux d'ADN significatives chez 21% des malades et une séroconversion dans le système HBe chez 12% des malades. Chez les malades porteurs du mutant pré-C, il y a, à 48 semaines de traitement, par rapport au placebo une amélioration histologique et une réduction du taux d'ADN significatives chez 51% des malades. La résistance acquise due à la survenue de mutations est plus rare et plus tardive qu'avec la lamivudine, 4% de résistance à 3 ans, alors qu'avec la lamivudine la fréquence est de 16% à 1 an. Une résistance primaire est décrite avec cet antiviral, qui serait le résultat d'un dysfonctionnement dans le métabolisme intracellulaire de l'adéfovir.
  - Indications : Il peut être prescrit après la survenue d'une résistance sous lamivudine car il est efficace sur les mutants. Comme la lamivudine, cette molécule est efficace chez les malades répliquant en attente de transplantation hépatique [8 ; 31].

#### 1.10.1.2- Traitement traditionnel de la pharmacopée malienne

La pharmacopée malienne utilise trois produits dans le traitement de l'hépatite B [14] :

- *Combretum micranthum*: hépatisane

L'hépatisane est un diurétique indiqué dans les troubles digestifs liés au foie et dans les ictères.

- *Entada africana*:

Cette plante est un immunostimulant, un antiviral et un cicatrisant, indiquée dans le traitement des hépatites et des plaies.

- *Cochlospermum tintorim* :

Les tubercules de cette plante sont indiquées dans toutes les affections hépatobiliaires, en particulier les ictères et les fièvres bilieuses hématuriques.

#### 1.10.2- La prévention

La pauvreté est le mal le plus meurtrier au monde car elle fait le lit des maladies infectieuses gravissimes et, pourtant évitables par l'application des règles élémentaires d'hygiène et, lorsqu'elle existe, la vaccination [14].

Les vaccins contre l'hépatite B(Engerix B, Recombivax HB, Twinrix) sont sécuritaires, immunogènes et confèrent un haut degré de protection aux personnes vaccinées. La vaccination est efficace à 95% des cas, les 5% de non réponse sont essentiellement dus à des déterminants génétiques particuliers. Mais un âge supérieur à 40 ans, le sexe masculin, le tabagisme, l'alcoolisme, l'hémodialyse, la co-infection par le VIH ou l'hépatite C ou l'existence d'une cirrhose sont des facteurs qui concourent à une moindre réponse de la vaccination [8 ; 9 ; 3].

Le schéma vaccinal allégé comporte 3 injections à 0, 1 et 6 mois pour la population générale, en réservant un schéma renforcé aux immunodéprimés ou aux mauvais répondeurs [8].

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour :

- les nouveau-nés de mère Ag HBs positifs ;
- les insuffisants rénaux ;
- les hémophiles ;
- les polytransfusés ;
- l'entourage familial de sujets Ag HBs positifs ;
- les partenaires sexuels de sujets Ag HBs positifs ;
- les sujets ayant des partenaires multiples ;
- les toxicomanes par voie intra veineuse ;
- les voyageurs en zone d'endémie [14].

## 2- GENERALITES SUR LE PALUDISME

### 2.1- Définition

Le paludisme (du latin palus, paludis = marais) appelé aussi malaria (de l'italien mal'aria = mauvais air) est une parasitose due à un protozoaire (du genre *Plasmodium*) transmis par la piqûre d'un moustique (l'anophèle) [1 ; 15].

### 2.2- Les agents pathogènes

L'agent pathogène du *Plasmodium* a été découvert en 1880 par le médecin français Charles Louis Alphonse Laveran à Constantine en Algérie. Il s'agit d'un parasite unicellulaire du genre *Plasmodium* à cycle diphasique. Sur plus d'une centaine d'espèces isolées, pouvant parasiter les mammifères, les rongeurs, les bactéries, quatre seulement sont spécifiques de l'homme et peuvent déclencher la maladie sous des formes variées, plus ou moins graves. Il s'agit de : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium vivax* [1 ; 17 ; 32].

#### 2.2.1- *Plasmodium falciparum*

Il est à l'origine de la fièvre tierce (un jour sur deux) maligne et est responsable de 90% de la mortalité due au paludisme. C'est l'espèce la plus prédominante en Afrique. On la retrouve aussi en Asie et en Amérique latine. Son temps d'incubation est de 7 à 22 jours.

Les trophozoïtes sont petits à moyens, de forme annulaire en virgule. La chromatine est constituée de deux tâches et le cytoplasme est régulier et fin. Les trophozoïtes sont souvent associés à des schizontes, qui sont petits, compacts, peu nombreux libérant 12 à 30 mérozoïtes. Les gamétocytes sont en forme de bananes ou arrondies [17 ; 32].

#### 2.2.2- *Plasmodium vivax*

Il est à l'origine de la fièvre tierce bénigne. Il a la même répartition géographique que *Plasmodium falciparum*, mais se retrouve aussi dans les zones tempérées. L'incubation dure 15 jours à 9 mois, parfois plus. L'infection évolue donc avec des rechutes à plus ou moins long terme en fonction des souches.

Les trophozoïtes de *Plasmodium vivax*, sont des anneaux ouverts, de formes irrégulières à cytoplasme irrégulier ou fragmenté qui deviennent denses, compactes à maturité.

Les schizontes sont de grande taille ; à maturité ils contiennent 12 à 24 mérozoïtes. Les gamétocytes jeunes sont difficiles à distinguer des trophozoïtes matures [17 ; 32].

### **2.2.3- *Plasmodium ovale***

Il sévit en Afrique intertropicale et est responsable de la fièvre tierce bénigne. Son incubation peut être court (15 jours) ou très longue, entraînant des rechutes de plus de 5 ans après la première crise, mais non mortelles.

Les trophozoïtes sont petits, en forme d'anneaux arrondis et compacts ; le cytoplasme est régulier assez charnu. Les formes reproductives sont rondes, plus petites que celles de *Plasmodium vivax* [17 ; 32].

### **2.2.4- *Plasmodium malariae***

Il est à l'origine de la fièvre quarte. Il est réparti de façon inégale dans le monde. Son incubation est d'environ trois semaines et il peut survivre jusqu'à vingt ans entraînant des rechutes à long terme. Les trophozoïtes sont de petite taille, de forme annulaires, arrondies et compactes. Le cytoplasme est régulier et dense. Les schizontes également de petite taille, libèrent 6 à 12 mérozoïtes en amas diffus. Les gamétocytes sont ronds et compacts [17 ; 32].

## **2.3- les vecteurs du paludisme**

Les moustiques responsables de la transmission du paludisme à l'être humain appartiennent au genre *Anopheles* (famille des *Culicidae*).

Une des espèces la plus connue et sans doute la plus étudiée jusqu'ici est *Anopheles gambiae*. Il est le principal vecteur du paludisme en Afrique. On note aussi en Afrique, la présence d'*Anopheles funestus* dont le rôle dans l'épidémiologie a longtemps été sous estimé.

En Asie, parmi les anophèles impliqués dans la transmission de la maladie, on peut citer : *Anopheles stephensi*, *Anopheles farauti*, *Anopheles tellessarus* et *Anopheles minimus*.

En Amérique, quatre espèces sont principalement impliquées dans la transmission du paludisme : *Anopheles albimanus*, *Anopheles quadrimaculatus*, *Anopheles darlingi* et *Anopheles freeborni*.

Les mâles se nourrissent de nectar de fleurs, tandis que les femelles piquent les humains et les mammifères, car les protéines sanguines sont indispensables à la maturation de leurs œufs. C'est au cours de ce repas de sang que les anophèles injectent les sporozoïtes présents dans leur salive à l'homme. L'anophèle pond tous les trois jours environ 1500 œufs à la surface des eaux stagnantes.



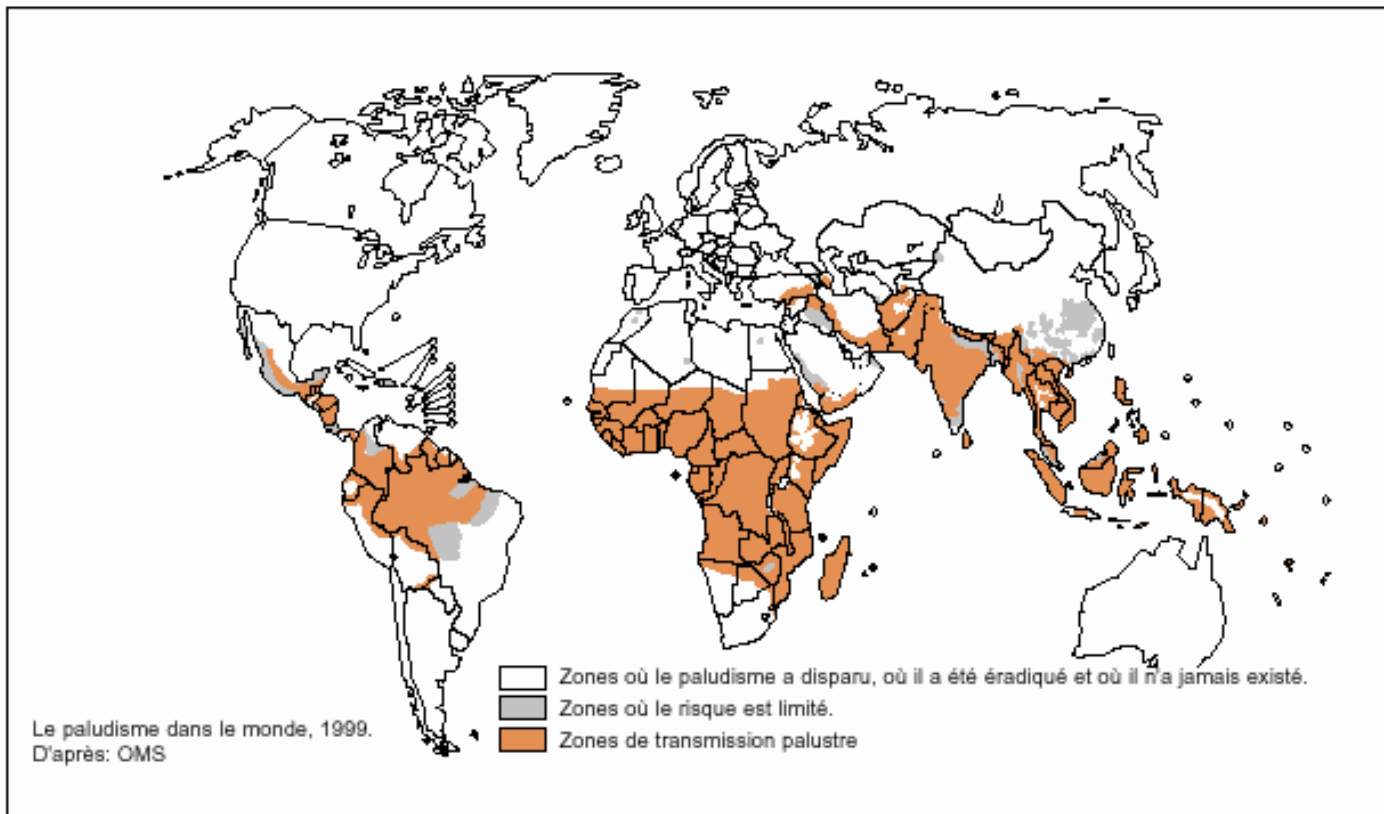
Les larves aquatiques libérées par éclosion des œufs, se transforment en adultes en l'espace de 2 à 4 semaines [17 ; 32].

## 2.4- Répartition géographique

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale entre le 30° de latitude nord le 30° de latitude sud. (OMS, 2001)

L'OMS a classé les pays en trois groupes en fonction de la résistance de *Plasmodium falciparum* (responsable de la forme mortelle de paludisme) à la chloroquine. (Figure 4)

- groupe 1 : pays sans chloroquino-résistance ou sans *Plasmodium*
- groupe 2 : pays à chloroquino-résistance modérée
- groupe 3 : pays à chloroquino-résistance ou multi-résistance

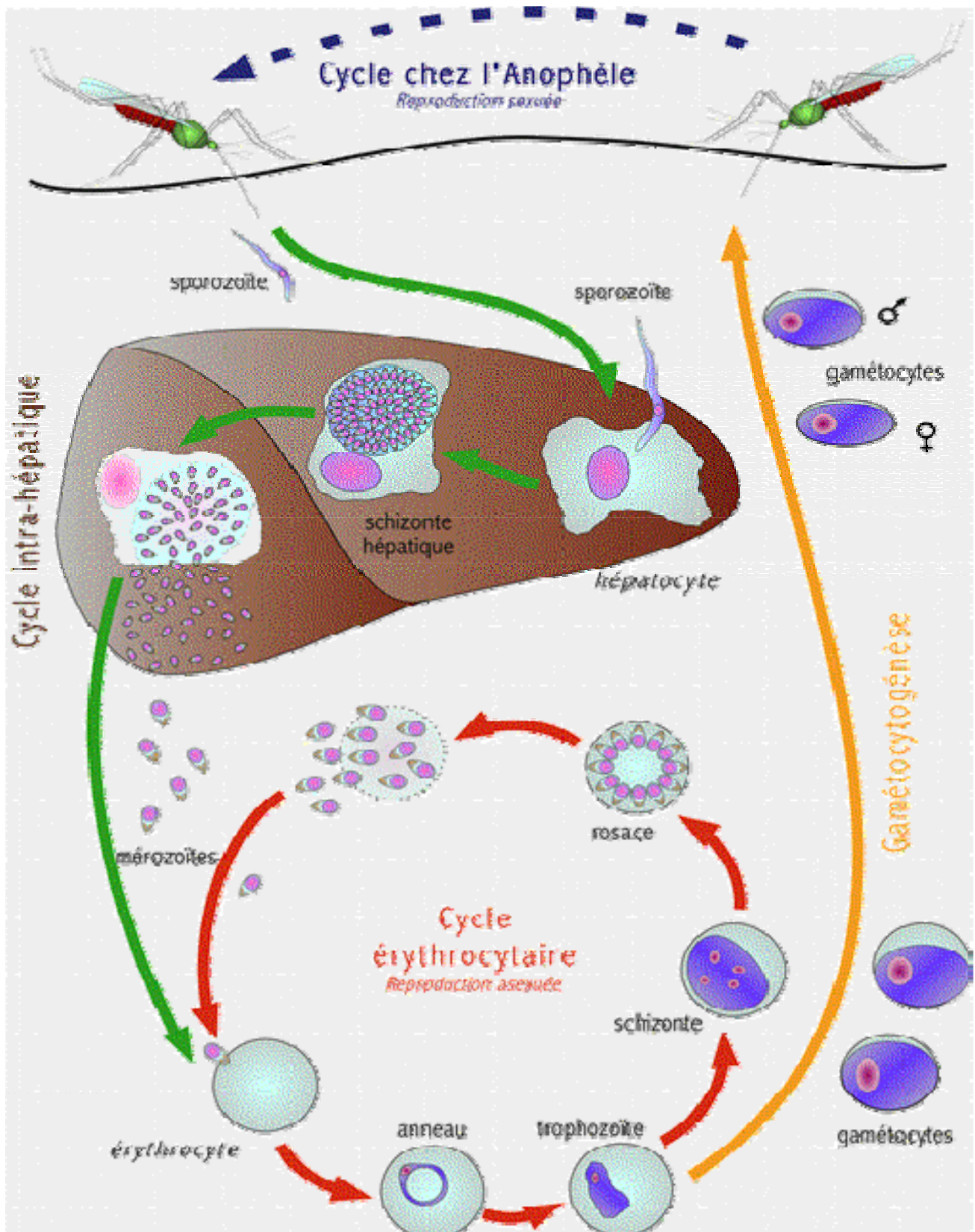


Ci-dessus: Le paludisme dans le monde. Le paludisme est endémique dans les régions tropicales et subtropicales.

## **Figure 4 : Répartition géographique du paludisme dans le monde selon l'OMS [1]**

## 2.5- Cycle de développement des plasmodies

Trois acteurs entrent dans le cycle de développement des plasmodies. Ce sont : le protozoaire, l'anophèle et l'homme.



**Figure 5 :** Cycle biologique du plasmodium [4]

### **2.5.1- Cycle chez l'anophèle**

Le principal vecteur du paludisme en Afrique est *Anopheles gambiae*, mais il existe d'autres espèces d'*Anopheles* vecteurs du paludisme. Le cycle chez l'anophèle correspond à la phase de reproduction sexuée. Lors d'un repas de sang sur un individu infecté, le moustique ingère des gamétocytes, à potentiel sexuel mâle ou femelle. Ces gamétocytes parviennent dans l'estomac et se transforment en gamètes. Le gamète mâle subit un processus d'exflagellation à la suite duquel les gamètes femelles sont fécondés. Il en résulte un zygote appelé ookinète qui s'implante sur la paroi stomacale en formant l'oocyte. Cette brève phase diploïde s'achève par une division méiotique et est suivie par plusieurs milliers de mitoses qui conduisent au développement des sporozoïtes.

L'éclatement de l'oocyte libère dans l'hémolymphe, les sporozoïtes qui vont alors regagner les glandes salivaires du moustique. Ce cycle se déroule entre 10 et 14 jours selon la température et les espèces. En piquant un individu sain, le moustique lui transmet les sporozoïtes [17 ; 32].

### **2.5.2- Le cycle chez l'homme**

Il correspond à la phase de reproduction asexuée du protozoaire, et comprend deux phases.

#### **2.5.2.1- Le cycle exoérythrocytaire**

Les sporozoïtes inoculés à l'homme transitent dans la circulation générale pendant une trentaine de minutes avant d'envahir les hépatocytes. Ils entrent alors dans une phase de multiplication intracellulaire qui aboutit à la formation de corps bleus. Ces corps bleus en éclatant vont libérer de très nombreux mérozoïtes. Cette phase est asymptomatique et dure 8 à 15 jours selon les espèces [17].

#### **2.5.2.2- Le cycle endoérythrocytaire**

Les mérozoïtes libérés lors de la rupture de l'hépatocyte vont débiter le cycle sanguin en infestant les globules rouges. Le mérozoïte pénètre grâce à un processus parasitaire actif et se différencie au sein de la vacuole parasitophore en anneau puis en trophozoïte. C'est à partir de ce stade que commence une intense réplication. Le trophozoïte donne alors naissance au schizonte. Celui-ci, après segmentation, montre une forme caractéristique en rosacée, puis libère 8 à 32 mérozoïtes qui réinfectent des érythrocytes sains.

Après plusieurs cycles endoérythrocytaires, certains trophozoïtes se transforment en gamétocytes mâles et femelles qui seront ingérés par un moustique [17].

## 2.6- Les autres types de transmission du paludisme

En dehors de la transmission du paludisme par le moustique, on distingue d'autres voies de transmission de la maladie :

- **Le paludisme transfusionnel** : il peut arriver que le paludisme soit transmis à un individu lors d'une transfusion de sang contaminé [17 ; 32].
- **Le paludisme accidentel** : il existe un risque de transmission du paludisme au personnel soignant ou à d'autres malades par l'utilisation de matériels souillés, non stérilisés [17 ; 32].
- **La transmission mère-enfant** : une mère atteinte de paludisme a de fortes chances de transmettre la maladie à son enfant ; ce qui augmente les risques de mortalité néonatale et maternelle [17 ; 32].

## 2.7- Physiopathologie

Pour les quatre espèces plasmodiales, parasites de l'homme, on distingue les manifestations principales qui sont : la fièvre et la splénomégalie. La fièvre peut être tierce (un jour sur deux) ou quarte (un jour sur trois). Elle a deux origines principales :

- l'éclatement synchrone des rosacés
- la présence de certains pigments sécrétés par le parasite.

La splénomégalie est due à la phagocytose des débris d'hématies par la rate. On peut également noter d'autres troubles plus ou moins importants tels que l'anémie, la thrombopénie, et un sub-ictère [17 ; 32].

Le paludisme peut se manifester sous diverses formes d'intensité variable.

### 2.7.1- La primo-invasion

Les symptômes apparaissent après une période d'incubation de 7 à 30 jours. L'accès commence par un syndrome grippal accompagné d'asthénie, d'arthralgie, de myalgies, de céphalées avec parfois un tableau de gastroentérite et de fièvre continue en plateau ou en plusieurs poussées quotidiennes. Les urines sont foncées. Traité, l'accès évolue de façon favorable. Non traité, il évolue vers une fièvre intermittente et une splénomégalie [17 ; 32].

### 2.7.2- Le paludisme non compliqué

Appelé aussi phase d'état, il est dû à l'éclatement synchrone des rosacés. Il peut succéder à une primo-infection, ou peut marquer l'entrée du protozoaire dans l'organisme. On distingue trois phases :

- Les frissons, tremblements et sensations de froid qui durent environ une heure. La température corporelle augmente et peut atteindre 39,5 à 40°C. La rate est de plus en plus palpable.
- La chaleur : la peau devient brûlante et sèche avec 40 à 45°C de température. La splénomégalie régresse. Cette phase dure trois à quatre heures.
- La sueur : il n'y a plus de fièvre. Le malade transpire beaucoup. La pression artérielle augmente. La crise est suivie d'une sensation de soulagement ou de fatigue.

Sous traitement, l'accès simple évolue favorablement, mais se renouvelle périodiquement en l'absence de thérapeutique et peut entraîner des complications graves [17 ; 32]

### 2.7.3- Le paludisme sévère ou compliqué

Il existe plusieurs formes de paludisme compliqué mais la plus fréquente est le neuropaludisme. Il survient souvent chez les sujets non immuns particulièrement les enfants de moins de 5 ans. Il est causé exclusivement par *Plasmodium falciparum* et résulte d'un mécanisme complexe dont le blocage des vaisseaux sanguins irrigant le cerveau par les globules rouges infectés.

La symptomatologie est dominée par des signes neurologiques : fièvre avec une température corporelle entre 40 à 41°C, troubles de la conscience, coma, convulsions, signes méningés cliniques (céphalées, vomissements). Un ictère et une hépatomégalie sont souvent constatés. Le pronostic dépend de la rapidité du traitement. L'évolution spontanée est mortelle chez l'enfant et les adultes non immuns. Sous traitement, les troubles disparaissent sans séquelles chez l'adulte ; mais chez l'enfant quelques troubles résiduels peuvent rester [17 ; 32].

### 2.7.4- Les autres formes de paludisme

Il existe d'autres formes de paludisme qui sont en général des complications de l'accès simple :

- **le paludisme viscéral évolutif (PVE)**, survient en zone endémique chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées.

Le PVE est fréquent chez les enfants de 2 à 5 ans non encore prémunis vivant dans les zones endémiques et chez les européens vivant dans des zones où existent des souches chloroquinorésistantes. Les symptômes sont limités à une anémie, une asthénie et une splénomégalie inexpliquée. Lorsque le diagnostic est précoce, le traitement entraîne une disparition des symptômes et une normalisation des paramètres biologiques sans séquelles [11 ; 19 ; 32].

- **la fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH)** débute brutalement par une hémolyse intravasculaire chez le patient soumis précédemment à une chimioprophylaxie à base de sels de quinine. La symptomatologie est essentiellement rénale et algique. La douleur est très intense en barre autour de la ceinture pelvienne. Les rares urines émises sont particulièrement rouges foncées. La FBH nécessite une réanimation intensive [11 ; 19 ; 32].

## **2.8- Diagnostic biologique du paludisme**

### **2.8.1- Le diagnostic non spécifique**

Il peut se faire avec la numération formule sanguine, qui montre une cytopénie (anémie, leucopénie, thrombopénie) [32].

### **2.8.2- Le diagnostic microscopique**

Il s'agit de rechercher le *Plasmodium* dans les étalements de sang périphérique. Les deux tests de référence utilisés sont : le frottis mince et la goutte épaisse. Ces tests nécessitent une méthodologie simple, mais précise et rigoureuse et un long apprentissage.

- **Le frottis mince [17 ; 19 ; 32]**

Il permet :

- l'étude morphologique des hématozoaires,
- le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales.

En pratique le diagnostic parasitologique repose sur le frottis sanguin :

- positif, il permet l'identification de l'espèce et le calcul de la parasitémie,
- négatif, il ne doit pas faire conclure à l'absence d'accès palustre, mais il faut faire pratiquer une goutte épaisse et un deuxième frottis. Et seule la négativité de ces examens permet de conclure à l'absence d'accès palustre.

- **La goutte épaisse [11 ; 17 ; 19 ; 32]**

Examen de référence de l’OMS, la goutte épaisse est largement utilisée pour le diagnostic de routine du paludisme. Sa sensibilité est de 10 à 20 fois plus élevée que celle du frottis mince. Le problème du diagnostic d’espèces se pose rarement et l’incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la conduite thérapeutique. La densité parasitaire est estimée en pourcentage d’hématies parasitées. La goutte épaisse détecte des parasitemies inférieures à 5 parasites/ $\mu$ l, le frottis 100 à 300. Elle permet la quantification de la parasitémie.

### **2.8.3- Les techniques de Quantitative Buffy Coat (QBC)**

La coloration fluorescente des acides nucléiques se fait avec l’acridine orange : exemple le malaria-test QBC. Le diagnostic différentiel est constitué par la difficile distinction entre *Plasmodium* et *Babesia*. Cette technique nécessite un équipement particulier et un personnel entraîné pour l’identification d’espèces. [6 ; 7 ; 19 ; 32].

### **2.8.4- Les Tests de Diagnostic Rapide (RDTs)**

Ces tests sont basés sur la détection des antigènes provenant du parasite se trouvant dans le sang lysé. Ces tests utilisent des méthodes immunochromatographiques sur des bandelettes réactives contenant un anticorps monoclonal dirigé contre l’antigène du parasite. La durée du test est de 15 minutes. Les qualités et la facilité d’utilisation de ces tests devraient permettre de les intégrer dans la procédure de prise en charge des malades dans les pays de forte endémicité [6 ; 7 ; 32].

### **2.8.5- Les techniques de biologie moléculaire**

La PCR est très sensible et spécifique et permet la détection de parasitémie très faible. Le principe de cette méthode est d’utiliser de manière répétitive l’une des propriétés de l’ADN polymérase, celle de pouvoir synthétiser un brin complémentaire d’ADN à partir d’une amorce. Les acteurs de la PCR sont essentiellement l’ADN, deux amorces (une sens et une anti-sens), une enzyme (la Taq polymérase) et les 4 nucléotides : dGTP, dATP, dTTP, dCTP. La réaction correspond à la succession d’un certain nombre de cycles comportant chacun 3 étapes : une dissociation (dénaturation), une association (hybridation) et une élongation (extension). Les produits d’amplification sont ensuite soumis à une électrophorèse sur gel d’agarose contenant du bromure d’éthidium [7 ; 10].

## 2.8.6- La sérologie

Ce sont l'immunofluorescence directe et l'ELISA. La sérologie n'a pas sa place pour le diagnostic des accès palustres ; elle ne permet pas de différencier une infection palustre en cours d'un paludisme antérieur. Elle a trois indications : l'étude d'une fièvre prolongée inexplicée hors zone d'endémie, le dépistage chez les donneurs de sang, et les études épidémiologiques [32].

## 2.9- Le traitement du paludisme

### 2.9.1- les médicaments

Les antipaludiques peuvent être classés en fonction de leurs propriétés pharmacologiques, leurs propriétés chimiques et leurs origines [17].

#### Classification selon les propriétés pharmacologiques [17]

- **Les schizonticides**, actifs sur les schizontes et inactifs sur les gamètes, ils sont curatifs des accès palustres, mais n'empêchent pas la transmission de la maladie. Ils comprennent : la quinine et ses sels, les amino-4 quinoléines, les biguanides et dérivés, les diaminopyrimidines et les sulfamides.
- **Les gamétocytes**, qui n'ont d'action que sur les gamètes. Ils n'ont pas d'intérêt immédiat sur les malades ; néanmoins ils sont intéressants au niveau collectif car ils peuvent empêcher la transmission de la maladie. Ce sont : les amino-8-quinoléines.

#### Classification selon la famille chimique [17]

- Les méthanol quinoléines : la quinine et la méfloquine.
- Les amino-4-quinoléines : la chloroquine et l'amodiaquine.
- Les amino-8-quinoléines : la primaquine.
- Les antifoliques : les biguanides et les diaminopyrimidines (pyriméthamines et triméthoprime).
- Les antifoliques : la sulfadoxine, sulfalène, dapsons.



- Les phénanthrènes méthanol : halofantrine.
- Les aryl-amino-alcools : artémisinine et dérivés.

Il faut noter que certains antibiotiques appartenant à la famille des tétracyclines sont utilisés en association avec les schizonticides dans les cas de résistance partielle pour renforcer l'activité de l'antipaludique.

### Classification selon l'origine [17]

- Origine naturelle : quinine, artémisinine, sesquiterpènes lactones.
- Origine synthétique : quinolyl-méthanol, amino-4-quinoléines, antifoliques, antifoliniques.

Le problème majeur qui se pose avec ces produits, est la pharmaco-résistance du *Plasmodium* rendant les traitements inefficaces. Le choix de l'antipaludique est très important si l'on veut réussir une bonne thérapie. Il faut tenir compte non seulement de la chimiorésistance, mais également de la spécificité de chaque individu.

## **2.9.2- Le traitement curatif**

Il y a plus de 350 ans que les Indiens d'Amérique du sud ont découvert les vertus de l'écorce du quinquina. En 1820, Pelletier et Caventou ont isolé le principe actif : la quinine. Depuis, de nombreuses molécules ont été synthétisées [17].

### **2.9.2.1- Le traitement du paludisme simple**

La combinaison Artésunate + Amodiaquine (Arsucam®) et la combinaison Artéméther + Luméfantrine (Coartem®) ont été retenues pour le traitement du paludisme simple au Mali [5 ; 38].

Schéma thérapeutique [5 ; 38] :

- **Combinaison Artésunate + Amodiaquine**

Enfant < 10 kg :  $\frac{1}{2}$  Cp Artésunate +  $\frac{1}{2}$  Cp Amodiaquine

Enfant : 10 – 20 kg : 1 Cp Artésunate + 1 Cp Amodiaquine

Adolescent : 20 – 40 kg : 2 Cp Artésunate + 2 Cp Amodiaquine

Adulte > 40 kg : 4 Cp Artésunate + 4 Cp Amodiaquine

Durée du traitement : 3jours

- **Combinaison Artéméther + Luméfantrine**

Enfant : 5 – 15 kg : 1 Cp x 2 Jour 1 puis 1 Cp/ J

Enfant : 16 – 25 kg : 2 Cp x 2 Jour 1 puis 2 Cp/ J

Adulte et Enfant > 35 kg : 4 Cp x 2 Jour 1 puis 4 Cp/ J

Durée du traitement : 3 Jours

Il existe d'autres associations médicamenteuses utilisées dans le traitement du paludisme. On peut citer : l'association proguanil-chloroquine, méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine [17].

### **2.9.2.2- Le traitement du paludisme grave et compliqué**

La quinine est l'antipaludique le plus ancien et il demeure de nos jours, le médicament par excellence contre le paludisme grave et compliqué [5 ; 37].

Schéma thérapeutique [5 ; 38]:

- **Sels de quinine :**

J1 : dose de charge : 20 mg/ kg/ 4 heures

J2 : dose d'entretien : 10 mg

- **Quinine base :**

J1 : dose de charge : 16,6 mg/ kg/ 4heures

J2 : dose d'entretien : 8,3 mg/ kg

On fait le relais avec la voie orale si cette voie est utilisable, dans le cas contraire on poursuit la voie intraveineuse.

Durée du traitement : 5 à 6 jours

### **2.9.3- Autre antipaludique**

Le malarial est un produit du Département de la Médecine Traditionnelle du Mali (DMT). C'est une poudre constituée d'un mélange de trois plantes [19 ; 34] :

- *Cassia occidentalis*, les feuilles de cette plante ont une activité antipyrétique.
- *Lippia chevelieria*, les feuilles sont des aromatisants.
- *Spilanthus oleraceae*, cette plante a une activité antiparasitaire et une action antiplasmodiale.

### **2.9.4- Le traitement préventif**

Les recherches sur le vaccin antipaludique n'ayant pas encore abouti, la protection contre le moustique et la chimioprophylaxie restent les principaux moyens de prévention contre le paludisme [17 ; 19].

- Pour éviter les piqûres de moustiques, il faut d'abord assainir le cadre de vie :
  - Eviter l'accumulation des ordures, des eaux ménagères à proximité des habitations.
  - Pulvériser des insecticides dans les chambres.
  - Dormir de préférence sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides.
  - Utiliser des répulsifs sous formes de fumigènes ou pommades.
  - Le port de vêtements longs et assez épais pour sortir le soir est conseillé.
- La chimioprophylaxie concerne surtout les sujets non immuns : les voyageurs séjournant dans les zones endémiques et les enfants.

L'antipaludique utilisé en général est la chloroquine, mais du fait de la chimiorésistance. Elle est de plus en plus remplacée par d'autres molécules.

- Il y a également le traitement préventif intermittent par la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) chez les femmes enceintes [5].

Le tableau II donne leur mode d'utilisation et les posologies usuelles.

**Tableau II : Chimio prophylaxie du paludisme chez l'adulte [15]**

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie	A savoir
Chloroquine	Nivaquine	Cp séc. 100 mg et 300 mg	100mg/jour ou 300mg deux fois par semaine	Pour les pays du groupe 1
Proguanil	Paludrine	Cp séc. 100mg	200mg/ jour	Pour les pays du groupe 2
Proguanil-chloroquine	Savarine	Cp à 200 mg/100mg	1Cp par jour	Pour les pays du groupe 2
Proguanil-atovaquone	Malarone	Cp à 100mg/250mg	1Cp par jour à heure fixe	Pour les pays du groupe 2 et 3
Méfloquine	Lariam	Cp quadriséc à 250 mg	250mg/ semaine	Pour les pays du groupe 3
Doxycilline	Doxypalu	Cp à 50 et 100mg	100mg/ jour	En cas de résistance ou de contre-indication à la méfloquine

### 3- INTERACTION HEPATITE B ET PALUDISME

Le profil épidémiologique de chacune des infections (le paludisme et l'hépatite B) en Afrique subsaharienne, fait admettre que leur morbidité et mortalité constituent un véritable problème de santé publique. Des études menées au USA par Valerie Pasquetto et collaborateurs sur un modèle de souris transgénique pour l'VHB, ont démontrées que l'infection par une souche de *Plasmodium* (*Plasmodium yoelii*) est responsable d'une diminution de la réplication de l'VHB par le biais d'une augmentation de la synthèse d'interférons alpha et gamma/ $\beta$  dans le foie des animaux transgéniques. Cet article souligne les interactions entre virus et autres micro-organismes et démontre que le paludisme peut influencer l'évolution naturelle de l'hépatite B [28]. Une autre étude réalisée au Brésil démontre qu'il n'existe pas de différences cliniques chez les sujets porteurs de l'Ag HBs et du *Plasmodium*) [39].

## **IV. METHODOLOGIE**

### **1- LIEU D'ETUDE**

Cette étude a été effectuée au CNTS (Centre National de Transfusion Sanguine) de Bamako. Le CNTS est situé dans le quartier de Quinzambougou en commune II du district de Bamako sur la rue Achkhabad.

#### **1.1- Création et mission du CNTS**

Le CNTS a été créé par l'ordonnance N° 90-38/ P-RM du 5 juin 1990. L'ordonnance 041/P-RM du 20 septembre 2000 lui confère le statut d'Etablissement Public à Caractère Scientifique, Technologique et Culturel (EPSTC) avec une autonomie de gestion.

Le centre national de transfusion sanguine a pour mission :

- de collecter le sang soit en équipe mobile, soit en cabine fixe,
- de conditionner le sang dans des poches étanches de 250 et 500 ml,
- de conserver le sang humain et ses dérivés : sang total, concentré de globules rouges (CGR), concentré de globules blancs (CGB), le concentré de plaquettes 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 ;
- effectuer des analyses biomédicales et des expertises médico-légales ;
- 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 cadres.

#### **1.2- Organisation et Fonctionnement du CNTS**

L'organisation et les modalités de fonctionnement du CNTS sont fixées par le décret N 00587/P-RM du 23 septembre 2000. Le local du CNTS est un bâtiment comportant un bloc administratif, un bloc pour le laboratoire (groupage, sérologie, hématologie et biochimie) et un bloc pour les prélèvements. Le centre dispose aussi d'une chambre froide, d'un magasin de stockages de matériels et consommables, d'une salle de garde et d'une salle de restauration pour les donneurs bénévoles. Le CNTS possède un incinérateur de déchets biomédicaux et un groupe électrogène.

Les activités menées lors du fonctionnement du CNTS sont :

- la collecte de sang en équipe mobile et en cabine fixe ;
- la sélection des donneurs ;
- la validation biologique des produits sanguins ;

- le fractionnement, la conservation et la distribution de ces produits sanguins ;
- l'encadrement des stagiaires de la FMPOS (Faculté de Médecin, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie) et des écoles de formation en santé.

Le CNTS est ouvert 24 heures sur 24. Le centre est animé par un personnel constitué essentiellement de :

- Quatre médecins ;
- Quatre pharmaciens ;
- Cinq assistants médicaux ;
- Six techniciens supérieurs de laboratoire ;
- Cinq contrôleurs de finances ;
- Un secrétaire ;
- Deux adjoints administratifs ;
- Un manœuvre ;
- Quatre chauffeurs ;
- Un standardiste ;
- Une cuisinière.

Le CNTS est dirigé par un Directeur Général chargé de coordonner toutes les activités. Il est secondé par un Directeur Adjoint.

## **2- TYPE ET PERIODE D'ETUDE**

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée du 1<sup>er</sup> février au 31 décembre 2006.

## **3- POPULATION D'ETUDE**

La population d'étude est constituée de donneurs de sang volontaires réguliers et de donneurs familiaux occasionnels. La population d'étude a été répartie en quatre groupes différents :

- Les donneurs présentant une sérologie HBs positive et une goutte épaisse négative (groupe 1) nombre = 14,
- Les donneurs présentant une sérologie HBs positive et la présence de *Plasmodium* à la goutte épaisse (groupe 2) nombre = 31,
- Les donneurs présentant une sérologie HBs négative et une goutte épaisse négative (groupe 3) nombre = 37,
- Les donneurs présentant une sérologie HBs négative et la présence de *Plasmodium* à la goutte épaisse (groupe 4) nombre = 36.

Nous avons obtenu au total 118 donneurs.

### **3.1- CRITERES D'INCLUSION**

- Avoir effectué un don de sang au CNTS
- Avoir donné son consentement éclairé
- Age compris entre 18 et 60 ans.

### **3.2- CRITERES DE NON-INCLUSION**

- Avoir refusé de participer à l'étude
- Avoir répondu à un des critères de contre-indication du don de sang :
  - . Poids inférieur à 55 kg ;
  - . Femme enceinte et allaitante ou en menstruation ;
  - . Appartenir à un groupe à risque transfusionnel de VIH, BW, HBs, HCV, connu avant le don de sang ;
- Avoir un état clinique qui contre indique le don de sang.

## **4- ECHANTILLONNAGE**

L'échantillonnage était de type aléatoire. Le donneur était sélectionné après les résultats sérologiques. Ceux qui acceptaient de signer le consentement éclairé étaient ensuite reprélevés.

## **5- PARAMETRES MESURES**

- Paramètres socio-démographiques : âge, sexe, statut matrimoniale, profession.
- Paramètres biologiques : Goutte épaisse, TP, transaminases, bilirubine, dépistage sérologique de l'antigène HBs.

## **6- METHODES D'ETUDE**

### **6.1- Technique de prélèvement du donneur de sang**

Lorsque nous recevions un donneur de sang dans la salle de prélèvement, après son entretien avec le médecin de collecte, nous commençons par l'installer, puis nous posons un garrot sur son bras.

Après avoir désinfecté le pli du coude, nous piquions une grosse veine à ce niveau. Ensuite, nous surveillions l'écoulement du sang dans la poche et l'état du donneur jusqu'au remplissage de la poche. Une fois que la quantité de sang à prélever était obtenue, l'aiguille était retirée et un tampon d'alcool était appliqué au point d'introduction afin d'arrêter l'écoulement de sang. Enfin nous transvasions environ 5 ml de sang dans les tubes à hémolyse.



## **6.2- Matériel et réactifs pour le prélèvement du donneur de sang**

Nous disposons pour cela de :

- un local bien aéré, ventilé et climatisé,
- fauteuils dépliant,
- un garrot
- poches en plastique simple ou double voire triple contenant un anticoagulant reliées à une tubulure se terminant par une aiguille protégée par une capsule,
- tubes à hémolyse secs et tubes contenant un anticoagulant comme le citrate ou l'EDTA,
- portoirs,
- ciseaux, pinces de Péan sans griffe,
- coton,
- alcool,
- eau de javel,
- sparadrap,
- compresses.

## **7- TECHNIQUES D'ANALYSES**

### **7.1- Préparation des échantillons à analyser**

Le sang prélevé sur dans les tubes avec ou sans anticoagulants était centrifugé et le sérum ou le plasma était recueilli dans des tubes propres pour les analyses.

Nous commençons par l'analyse sérologique (recherche de l'Ag HBs). Puis nous procédions aux analyses hématologiques et biochimiques.

### **7.2- Dépistage de l'Ag HBs**

Pour le dépistage de l'Ag HBs dans nos échantillons, nous avons utilisé le test ELISA MUREX HBs Ag Version 3 du laboratoire ABBOTT. Tous les échantillons positifs au MUREX HBs Ag Version 3 ont été confirmés à nouveau par le même test. Le test MUREX HBs Ag Version 3 est un test immunoenzymatique et sensible pour la détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B dans le sérum ou le plasma humain.

### 7.2.1- Principe de la méthode

Dans le test Murex HBs Ag Version 3, l'échantillon est préincubé dans des cupules recouvertes d'un mélange d'anticorps monoclonaux de souris spécifiques de différents épitopes du déterminant « a » de l'Ag HBs. Des anticorps de chèvre purifiés par chromatographie d'affinité dirigés contre l'Ag HBs conjugués à la peroxydase de Raifort sont alors ajoutés à l'échantillon contenu dans la cupule. Lors des deux étapes d'incubation, tout Ag HBs présent dans l'échantillon forme un complexe anticorps-antigène-anticorps-enzyme dans la cupule. S'il n'y a pas d'Ag HBs, le conjugué ne sera pas lié. Après le lavage destiné à éliminer l'échantillon et le conjugué non lié, une solution contenant la 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) et de l'eau oxygénée est ajoutée dans les cupules. Les cupules qui contiennent de l'Ag HBs, et donc du conjugué lié développent une couleur violette qui vire à l'orange lorsque la réaction enzymatique est arrêtée par l'ajout d'acide sulfurique.

### 7.2.2- Matériels et réactifs

Les réactifs et matériels utilisés étaient :

- des micropipettes de 50 µl et 100 µl,
- une multi pipette de 300 µl,
- des éprouvettes graduées de 25, 100 et 1000 ml,
- des conteneurs de déchets contaminés,
- du papier buvard,
- des bacs de distribution de réactifs,
- des embouts jaunes et bleus,
- un incubateur de microplaques à 37°C (Biorad®),
- un feutre et une fiche de pailleasse,
- un chronomètre,
- un spectrophotomètre,
- un appareil de lavage automatique des microplaques (Biorad®),
- une imprimante,
- de l'eau de javel,
- de l'eau distillée,
- une centrifugeuse,
- coffret de réactif de Murex.

### 7.2.3- Mode Opérateur

Lire attentivement les « Précautions d'analyse » avant d'effectuer le test.

**Etape 1** Préparer la solution substrat et le liquide de lavage. Le liquide de lavage est dilué au 1/20<sup>ème</sup> avec de l'eau distillée ou de l'eau désionisée.

**Etape 2** Utiliser uniquement le nombre de cupules requis pour le test.

**Etape 3** Ajouter 25 µl de diluant échantillons dans chaque cupule.

**Etape 4** Ajouter 75 µl de chaque échantillon ou contrôle dans les cupules respectives. Dans chaque plaque, ajouter 75 µl de contrôle négatif aux cupules A1 et B1 et 75 µl de contrôle positif à la cupule C1.

Ajouter les contrôles dans les cupules appropriées après avoir distribué les échantillons.

**Etape 5** Recouvrir la plaque d'un couvercle et incuber pendant 60 minutes à  $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .

**Etape 6** Ajouter 50 µl de conjugué dans chaque cupule.

**Etape 7** Agiter la plaque à l'aide d'un agitateur de plaque pendant 10 secondes ou manuellement en tapotant doucement les bords pendant 10 secondes.

**Etape 8** Recouvrir la plaque du couvercle et incuber pendant 30 minutes à  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .

**Etape 9** A la fin de la période d'incubation, laver la plaque 5 fois, comme décrit dans les procédures de lavage. Une fois le lavage terminé, retourner la plaque et éliminer tout résidu de liquide de lavage en tapotant sur un papier absorbant.

**Etape 10** Immédiatement après le lavage de la plaque, ajouter 100 µl de solution substrat dans chaque cupule.

**Etape 11** Recouvrir la plaque du couvercle et incuber pendant 30 minutes à  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , temps pendant lequel la coloration se développe. Une couleur violette devrait apparaître dans les cupules contenant des échantillons réactifs.

**Etape 12** Ajouter 50 µl de solution d'arrêt dans chaque cupule.

**Etape 13** Dans les 15 minutes qui suivent, lire la densité optique de chaque cupule à 450 nm, en utilisant une longueur d'onde de référence de 620 à 690 nm, si disponible. Faire le blanc de l'appareil sur l'air (sans plaque).

## **7.2.4- Calcul et interprétation des résultats**

### **7.2.4.1- Calcul des résultats**

Chaque plaque doit être considérée séparément pour le calcul et l'interprétation des résultats du test.

#### **- Contrôle négatif**

Calculer la densité optique moyenne des répliques du contrôle négatif. Si l'une des cupules contenant le contrôle négatif présente une densité optique supérieure de 0,03 à celle des autres, éliminer la valeur supérieure.

#### **- Valeur seuil**

Calculer la valeur seuil en ajoutant 0,05 à la moyenne des répliques du contrôle négatif.

#### **- Exemple**

Densité optique du contrôle négatif :

$$\text{Cupule 1} = 0,071 ; \text{Cupule 2} = 0,075$$

$$\text{Moyenne contrôle négatif} = (0,071 + 0,075)/2 = 0,073$$

$$\text{Valeur seuil} = 0,073 + 0,05 = 0,123$$

#### **- Contrôle de qualité**

Les résultats d'une série de tests sont valables si les critères suivants sont remplis pour les contrôles :

#### **Contrôle négatif**

La D.O.450/ref moyenne du contrôle négatif est inférieure à 0,15 ou la D.O.450 moyenne du contrôle négatif est inférieure à 0,2.

## **Contrôle positif**

La D.O.450/ref ou la D.O.450 du contrôle positif est supérieure de plus de 0,8 à la D.O.450/ref ou D.O.450 moyenne du contrôle négatif.

Les tests qui ne remplissent pas ces critères doivent être repris.

### **7.2.4.2- Interprétation des résultats**

#### **- Résultats non réactifs**

Les échantillons fournissant une densité optique inférieure à la valeur seuil sont considérés comme négatifs pour l'Ag HBs dans le test Murex HBs Ag Version 3.

#### **- Résultats réactifs**

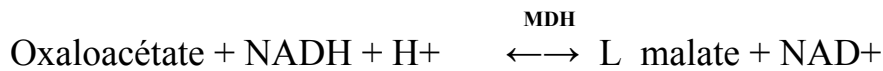
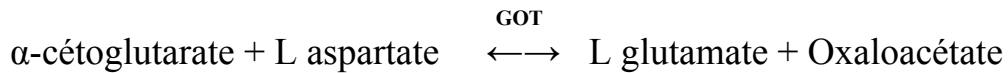
Les échantillons fournissant une densité optique supérieure ou égale à la valeur seuil sont considérés comme initialement réactifs dans le test. De tels échantillons doivent être réanalysés en double en utilisant le prélèvement d'origine. Les échantillons réactifs pour au moins une des réanalyses sont présumés contenir l'Ag HBs et doivent être confirmés par le test Murex HBs Ag Confirmatory Version 3 (2G27-01) et par des tests de détection d'autres marqueurs du VHB. Les échantillons non réactifs dans les deux cupules lors de la réanalyse doivent être considérés comme non réactifs.

### **7.3- Dosage des transaminases sériques**

Le dosage consiste à déterminer dans le sérum les taux de Glutamate Oxaloacétate Transaminase (GOT) et Glutamate Pyruvate Transaminase (GPT). Nous avons utilisé les Kits de dosage de CYPRESS DIAGNOSTICS.

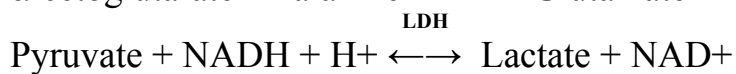
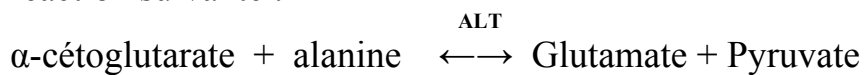
### 7.3.1- Principe

Le principe du dosage des GOT est basé sur la détermination cinétique de l'activité du Glutamate Oxaloacétate Transaminase ou Aspartate Aminotransférase avec couplage à une réaction indicatrice à NAD réduit, en tampon Tris-HCL 80 mM pH = 7.8 sans phosphate de pyridoxal, dans le sérum humain selon la réaction suivante :



La vitesse de disparition du NADH est mesurée à 340nm et elle est proportionnelle à l'activité catalytique de la GOT.

Le principe du dosage de GPT est basé sur la détermination cinétique de l'activité du Glutamate Pyruvate Transaminase ou de l'alanine aminotransférase avec couplage à une réaction indicatrice à NAD réduit, en tampon Tris-HCL 100mM pH = 7.5 sans phosphate de pyridoxal, dans le sérum humain, selon la réaction suivante :



La vitesse de disparition du NADH est mesurée à 340nm et elle est proportionnelle à l'activité catalytique de la GPT.

### 7.3.2- Matériel et réactifs

Ce sont :

- les tubes à hémolyse,
- les micropipettes de 50  $\mu$ l, 100  $\mu$ l, et 1000  $\mu$ l,
- les embouts jaunes et bleus,
- une centrifugeuse,
- un spectrophotomètre (Hospitex®),
- des portoirs de tubes,
- Un kit de dosage GOT et GPT.

### 7.3.3- Mode opératoire

Préparer d'abord les réactifs R2 de GOT ou GPT en reprenant le contenu de chaque flacon de R2 par la quantité de R1 indiquée :

- introduire dans le tube à hémolyse, 1 ml de réactif R2 reconstitué et ajouter 100 µl de sérum à tester.
- mélanger et incuber 1 minute à 37°C au bain marie.
- Mesurer la diminution moyenne de DO par minute pendant 3 minutes.

### 7.3.4- Résultats et interprétation

La moyenne de diminution de DO par minute (n) est obtenue après lecture au spectrophotomètre. Les résultats sont exprimés en UI/ ml en multipliant (n) par 1746.

#### Valeurs normales utilisées au CNTS

TGO (ASAT) : < 40 unités/ ml

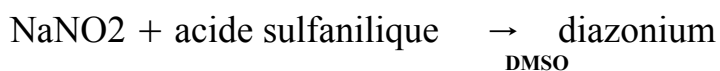
TGP (ALAT) : < 45 unités/ ml

## 7.4- Dosage de la bilirubine totale

### 7.4.1- Principe

Le réactif Bili-T permet le dosage colorimétrique de la bilirubine totale dans le plasma et le sérum humains (méthode de Winsten et Cehelyk / DMSO).

Le dosage de la bilirubine totale (BT) est effectué en présence de diméthylsulfoxyde (DMSO), selon une réaction de diazotation avec l'acide sulfanilique diazoté.



L'intensité de la coloration du composé diazoïque formé est proportionnelle à la quantité de bilirubine présente dans l'échantillon.

### 7.4.2- Matériel et réactifs

Ce sont :

- les tubes à hémolyse,
- les micropipettes de 50 µl, 100 µl, et 1000 µl,
- les embouts jaunes et bleus,
- une centrifugeuse,
- un spectrophotomètre (Hospitex®),
- des portoirs de tubes,
- le réactif (Bilitrol).

### 7.4.3- Mode opératoire

Longueur d'onde : 550 nm (Hg 546 nm)

	macrométhode		microméthode	
	témoin	dosage	témoin	Dosage
Bilitrol ou Echantillon	100 µl	100 µl	40 µl	40 µl
Réactif 1	1ml	-	1ml	-
Solution de travail	-	1 ml	-	1ml
Mélanger. Lire l'absorbance après incubation à :				
20 – 25°C	5 minutes		10 minutes	
37° C	3 minutes		5 minutes	

### 7.4.4- Résultats et interprétation

L'interprétation des résultats du test doit être faite en tenant compte du contexte clinique et éventuellement des résultats d'autres tests.

#### Calcul

$$\text{Conc. Echantillon} = \frac{(\text{DO dosage} - \text{DO témoin}) \text{ échantillon}}{(\text{DO dosage} - \text{DO témoin}) \text{ bilitrol}} \times n$$

n = titre du Bilitrol



## Valeurs attendues

	$\mu\text{lmol/l}$	$\text{mg/l}$	$\text{mg/dl}$
De 0 à 1 jour . prématuré . à terme	< 137 24 - 149	<80.1 14.0 – 87.2	<8.01 1.40 – 8.72
De 1 à 2 jours . prématuré . à terme	< 205 58 - 197	< 119.9 33.9 – 115.2	<11.9 3.39 – 11.52
De 3 à 5 jours . prématuré . à terme	<274 26 - 205	<160.3 15.2 – 119.9	<16.03 1.52 – 11.9
Enfants Adultes	3 - 21	1.76 – 12.29	0.18 – 1.23

### 7.5- Dosage du Taux de Prothrombine (TP)

Ce dosage se fait avec un coagulomètre appelé CD2.Diamed®

#### 7.5.1- Principe

Le TP ou le temps de Quick est une mesure de la vitesse de coagulation du sang. Il permet indirectement d'évaluer l'état du foie.

#### 7.5.2- Matériel et réactifs

- un coagulomètre CD2.Diamed,
- le réactif de TP DIAPLASTIN,
- une pipette automatique,
- des cuvettes,
- les embouts,
- un bac à déchets.

#### 7.5.3- Mode opératoire

- le réactif de TP (DIAPLASTIN) est incubé à la température ambiante,
- le coagulomètre CD2.Diamed est mis en marche par la touche ON,
- l'appareil affiche :
  - 1- analyse
  - 2- calibration

3- configuration – système

4- service

- attendre que le voyant vert reste allumé,
- appuyer sur la touche 1 pour avoir accès à la gamme d'analyse,
- rechercher à l'aide des flèches le numéro du test TP,
- appuyer sur ENTRER pour valider,
- enlever les cuvettes et appuyer encore sur ENTRER,
- l'appareil affiche :  
Exemple : TP : 00.00  
          TP : 00.00

#### **7.5.4- Mode opératoire du coagulomètre**

- prélever 25 µl du plasma à tester et mettre dans la double cuvette,
- déclencher le chronomètre en appuyant sur TIMER 1 et 2,
- incuber pendant 2 minutes, pendant ce temps l'échantillon est identifié en appuyant sur OPTIC 1 et en introduisant son numéro puis OPTIC 2 et donner le même numéro pour le même échantillon,
- régler la pipette automatique à la quantité suivante à pipeter (50 µl),
- activer les cuvettes de lecture en appuyant sur OPTIC 1 et 2,
- après incubation ajouter 50 µl de réactif TP : DIAPLASTIN,
- les résultats sont affichés et imprimés.

#### **7.6- La goutte épaisse**

##### **7.6.1- Le principe**

La goutte épaisse est une technique de concentration permettant d'examiner une grande quantité de sang dans une petite surface, ce qui permet le dépistage d'une parasitémie faible.

##### **7.6.2- Matériel et réactifs**

- les lames porte-objet en verre bien nettoyées,
- une micropipette,
- les embouts jaunes,
- un feutre,
- un microscope (Olympus®),
- des compresses de gaze,
- le Giemsa dilué (1/20),
- des cuves de coloration,

- un portoir de lame,
- l'huile d'immersion,

### 7.6.3- Mode opératoire

- Préparer tout le matériel en prenant soin d'essuyer les lames avec les compresses de gaze afin de les dégraisser.
- Déposer une goutte de sang au milieu d'une lame et l'aide du coin d'une autre lame étaler la goutte de sang par un mouvement en spirale, jusqu'à obtenir un diamètre de 10 à 15 mm. L'étalement doit être d'une épaisseur à travers laquelle il soit possible de voir les caractères d'un journal.
- Laisser sécher l'étalement à l'ombre et à l'abri des mouches et de la poussière.
- Lorsque les étalements sont secs, colorer avec le Giemsa dilué au 1/20ème, utiliser une cuve de coloration et faire en sorte que les lames soient en position verticale.
- Colorer pendant environ 30 minutes, laver doucement et laisser sécher.
- Si les étalements sont vieux ou trop épais, les hématies risquent de ne pas rompre complètement dans le court laps de temps dévoué à la coloration. Tremper l'étalement dans l'eau propre pendant quelques secondes (jusqu'à ce que l'hémoglobine soit dispersée) avant de les colorer.
- Au microscope à l'objectif 100 qui donne un grossissement 1000, examiner premièrement la goutte épaisse en utilisant de l'huile d'immersion pour déterminer la présence ou non de parasites.

### 7.6.4- Détermination de la parasitémie

- Commencer en haut à gauche de la goutte épaisse, et choisir une partie propre et bien colorée.
- Compter tous les leucocytes dans le champ de vue, puis tous les parasites.
- Continuer la lecture dans le champ suivant. S'il y a beaucoup de saletés dans un champ de vue, continuer au prochain sans rien compter.
- En général, compter le nombre de parasites pour 300 leucocytes.
- Avant de déclarer une goutte épaisse négative, examiner au moins 100 champs.
- Calcul de la parasitémie :  
(Nombre de parasites x 7500)/300
- Accord entre les résultats A et B :  
 $\frac{1}{2} A < B < 2A$
- Calcul de la moyenne géométrique des résultats A et B :  
 $(A^2 + B^2)^{1/2}/2$

- S'il y a désaccord entre A et B, demander à une troisième personne de vérifier la parasitémie. Prendre alors la moyenne géométrique des deux résultats les plus proches.

## **8- ANALYSE DES DONNEES**

Nos données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS version 12.0 et EPI INFO version 6.0. Les tests de  $X^2$  ont été utilisés pour comparer les proportions et le test de F a été utilisé pour comparer les moyennes. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

## **9- CONSIDERATIONS ETHIQUES**

Le consentement individuel de chaque donneur de sang a été obtenu sur place avant les inclusions. La participation à l'étude était totalement volontaire et aucun donneur de sang n'a été inclus contre son gré (voir annexe). L'assurance a été faite à tous ceux qui avaient participé à cette étude de la confidentialité des informations recueillies et de la discrétion garantie à cet effet. Tous les donneurs de sang inclus dans l'étude ont reçu une explication détaillée relative au déroulement de l'étude.

Les prélèvements ont été effectués dans les conditions stériles, avec des seringues et des tubes stériles. Les analyses biologiques ont été faites dans des conditions stériles.

## V. RESULTATS

**Tableau I : Répartition des groupes selon le sexe**

	HBs- GE-		HBs+ GE-		HBs- GE+		HBs+ GE+		Total	
	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)
<b>Masculin</b>	30	25,4	14	11,9	34	28,8	26	22,0	104	<b>88,1</b>
<b>Féminin</b>	7	5,9	0	0	2	1,7	5	4,2	14	<b>11,9</b>
Total	37	31,4	14	11,9	36	30,5	31	26,3	<b>118</b>	100

Le sexe masculin était prédominant dans tous les groupes de donneurs avec 88,1%. Le sexe ratio était de 7,40 en faveur des hommes.

**Tableau II : Répartition des groupes selon les tranches d'âges**

Classe d'âge en année	HBs- GE-		HBs+ GE-		HBs- GE+		HBs+ GE+		Total	
	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)
<b>18 – 35</b>	26	22,0	14	11,9	28	23,7	26	22,0	94	<b>79,7</b>
<b>36 – 50</b>	11	9,3	0	0	8	6,8	5	4,2	24	<b>20,3</b>
Total	37	31,4	14	11,9	36	30,6	31	26,3	<b>118</b>	100

La tranche d'âge de 18 à 35 ans prédominait dans tous les groupes de donneurs avec 79,7%.

**Tableau III : Répartition des groupes selon la situation matrimoniale**

Statut Matrimonial	HBs- GE-		HBs+ GE-		HBs- GE+		HBs+ GE+		Total	
	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)
<b>Célibataires</b>	19	16,1	11	9,3	18	15,3	24	20,3	72	<b>61,0</b>
<b>Mariés</b>	18	15,3	3	2,5	18	15,3	7	5,9	46	<b>39,0</b>
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>31,4</b>	<b>14</b>	<b>11,9</b>	<b>36</b>	<b>30,5</b>	<b>31</b>	<b>26,3</b>	<b>118</b>	<b>100</b>

Les célibataires étaient majoritaires dans tous les groupes de donneurs avec 61,0%.

**Tableau IV : Répartition des groupes selon la profession**

Profession	HBs- GE-		HBs+ GE-		HBs- GE+		HBs+ GE+		Total	
	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)
<b>Commerçants</b>	5	4,2	1	0,8	9	7,6	2	1,7	17	14,4
<b>Elèves/ Etudiants</b>	7	5,9	4	3,4	4	3,4	14	11,9	29	<b>24,6</b>
<b>Militaires</b>	2	1,7	1	0,8	0	0	2	1,7	5	4,2
<b>Ménagères</b>	1	0,8	0	0	1	0,8	1	0,8	3	2,5
<b>Cultivateurs</b>	2	1,7	0	0	4	3,4	1	0,8	7	5,9
<b>Fonctionnaires</b>	6	5,1	5	4,2	5	4,2	4	3,4	20	16,9
<b>Chauffeurs</b>	4	3,4	1	0,8	3	2,5	1	0,8	9	7,6
<b>Autres</b>	10	8,5	2	1,7	10	8,5	6	5,1	28	23,7
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>31,4</b>	<b>14</b>	<b>11,9</b>	<b>36</b>	<b>30,5</b>	<b>31</b>	<b>26,3</b>	<b>118</b>	<b>100</b>

La profession élèves/étudiants était la plus représentée avec 24,6%.

**Tableau V : Répartition des patients selon la sérologie HBs et les résultats de la goutte épaisse**

	GE-		GE+		Total	
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)
<b>Ag HBs+</b>	14	<b>11,9</b>	31	<b>26,3</b>	45	38,1
<b>Ag HBs-</b>	37	<b>31,4</b>	36	<b>30,5</b>	73	61,9
<b>Total</b>	51	43,2	67	56,8	<b>118</b>	100

Parmi les donneurs étudiés 26,3 % portaient l'Ag HBs et le *Plasmodium*, 30,5 % portaient uniquement l'infection par *Plasmodium* et 11,9 % étaient positifs seulement à l'Ag HBs.

p = 0,06

**Tableau VI : Moyenne de la densité parasitaire en fonction des groupes**

Groupes d'individus	Parasitémie (nb de pl/ul)	
	Moyenne	Ecart-type
<b>HBs- GE+ (N = 36)</b>	1677,78	1914,501
<b>HBs+ GE+ (N = 31)</b>	1618,55	2055,784

Nb : nombre

Pl : *Plasmodium*

p = 0,90

Les moyennes de la densité parasitaire dans les deux groupes étaient comparables.

**Tableau VII** : Répartition des groupes en fonction de la parasitémie

Parasitémie (nb de pl/ul)	HBs- GE-		HBs+ GE-		HBs- GE+		HBs+ GE+		Total	
	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)	Eff	(%)
< 400	37	31,4	14	11,9	7	5,9	8	6,8	66	55,9
401 – 2000	0	0	0	0	21	17,8	17	14,4	38	32,2
2001 – 3000	0	0	0	0	2	1,7	3	2,5	5	4,2
> 3000	0	0	0	0	6	5,1	3	2,5	9	7,6
Total	37	31,4	14	11,9	36	30,5	31	26,3	118	100

Nb : nombre

Pl : *Plasmodium*

La tranche de parasitémie (< 400 µl) prédominait avec 55,9%.

**Tableau VIII** : Moyenne des TP (en %) en fonction des groupes

Groupes d'individus	TP (%)	
	Moyenne	Ecart-type
HBs- GE- (N = 37)	86,41	18,543
HBs+ GE- (N = 14)	75,64	19,278
HBs- GE+ (N = 36)	88,19	21,457
HBs+ GE+ (N = 31)	70,81	20,729

p= 0,80

Les moyennes les plus basses de taux de prothrombine ont été observées dans le groupe (HBs+ GE+), et ces valeurs étaient comprises dans les normes physiologiques. Les moyennes étaient comparables entre elles deux à deux :

- (HBs- GE-) et (HBs- GE+) p = 0,7
- (HBs+ GE-) et (HBs+ GE+) p = 0,4



**Tableau IX : Moyenne des transaminases GOT (en UI/L) en fonction des groupes**

Groupes d'individus	GOT (en UI/L)	
	Moyenne	Ecart-type
HBs- GE- (N = 37)	43,73	15,269
HBs+ GE- (N = 14)	<b>65,43</b>	26,783
HBs- GE+ (N = 36)	41,11	15,050
HBs+ GE+ (N = 31)	<b>52,32</b>	24,295

p= 0,002

Les taux de GOT étaient plus élevés dans les groupes (HBs+ GE-) et (HBs+ GE+) comparés à ceux des groupes (HBs- GE-) et (HBs- GE+). Les taux de GOT étaient comparables deux à deux entre eux :

- (HBs- GE-) et (HBs- GE+) p = 0,46
- (HBs+ GE-) et (HBs+ GE+) p = 0,1

**Tableau X : Moyenne des transaminases GPT (en UI/L) en fonction des groupes**

Groupes d'individus	GPT (en UI/L)	
	Moyenne	Ecart-type
HBs- GE- (N = 37)	32,35	21,073
HBs+ GE- (N = 14)	<b>58,57</b>	33,184
HBs- GE+ (N = 36)	33,75	19,780
HBs+ GE+ (N = 31)	<b>60,29</b>	47,322

p= 0,0001

Les taux de GPT étaient plus élevés dans les groupes (HBs+ GE+) et (HBs+ GE-) comparés à ceux des groupes (HBs- GE-) et (HBs- GE+). Les taux de GPT étaient comparables entre eux deux à deux :

- (HBs- GE-) et (HBs- GE+) p = 0,7
- (HBs+ GE-) et (HBs+ GE+) p = 0,9

**Tableau XI : Moyenne de la bilirubine totale (en Umol/l) en fonction des groupes**

Groupes d'individus	Bilirubine total en Umol/L	
	Moyenne	Ecart-type
HBs- GE- (N = 37)	<b>10,62</b>	5,828
HBs+ GE- (N = 14)	7,71	4,953
HBs- GE+ (N = 36)	10,06	6,108
HBs+ GE+ (N = 31)	9,26	6,083

p= 0,583

Les moyennes de la bilirubine totale étaient comparables dans tous les groupes.

## VI. DISCUSSION

Notre étude est une **étude prospective** qui s'est déroulée du 1<sup>er</sup> février au 31 décembre 2006. Au cours de notre étude, nous avons évalué les paramètres biologiques chez les donneurs de sang du CNTS de Bamako porteurs du *plasmodium* et de l'antigène HBs.

### 1- Au plan d'échantillonnage

Cent dix huit donneurs de sang ont été recensés au cours de notre étude de façon aléatoire et ils ont été répartis en quatre groupes différents. Nous avons fait signer un formulaire de consentement à tous ceux qui ont accepté de participer à notre étude.

### 2- Au plan des techniques utilisées

Le dépistage de l'antigène HBs, a été réalisé avec le test ELISA MUREX HBs Ag Version 3 du laboratoire ABBOTT. Ces tests ont été choisis à cause de leur sensibilité et de leur spécificité qui sont supérieures à 95%. Le diagnostic biologique, de première intention (la goutte épaisse) a été réalisé pour la mise en évidence du *Plasmodium* dans le sang du donneur.

### 3- Au niveau des caractéristiques socio-démographiques

L'âge, le genre, la profession, et le statut matrimonial étaient les variables que nous avons étudiées au plan socio-démographique.

Le CNTS recrute la majorité de ces donneurs au niveau des lycées, des facultés. C'est pourquoi la majorité des donneurs de sang du CNTS ont un âge peu élevé. Nos résultats confirment cette thèse puisque la tranche d'âge 18-35 ans était la plus représentée dans notre population d'étude (79,7 %) [Tableau II]. Nos résultats sont nettement supérieurs à celui de Dembélé A. (2006), qui avait trouvé 69,5 % de donneurs de sang âgés de 18 à 35 ans [11].

Par contre Kinde-Gazard et collaborateurs, avaient trouvé un taux plus élevé que les nôtres (80% de donneurs de sang âgés de 18 à 40 ans) [23].

Il faut remarquer que Dembélé et Kinde-Gazard avaient travaillé sur une population de donneurs de sang de taille plus élevée, respectivement 387 et 355. Et la tranche d'âge de Kinde-Gazard et collaborateurs était nettement plus large que la nôtre.

Le sexe masculin était majoritaire : 88,1% de la population d'étude soit un sexe ratio de 7,40 [Tableau I].

Cela s'expliquerait par les nombreuses contre-indications au don de sang chez les femmes : allaitement, grossesse, menstruation, et une certaine réticence de celles-ci au don. Nos résultats sont comparables à ceux de Ouédraogo. H. W. (2004), chez qui le sexe masculin représentait 85,1 % de la population d'étude [27].

Les célibataires étaient majoritaires de l'effectif total avec 61,0 % [Tableau III]. Cette forte présence des célibataires était due au fait que la majorité des donneurs de sang au CNTS était des élèves et des étudiants. Guindo O. au cours de son étude (2004), avait trouvé 66,51% de célibataires [1].

La profession « élèves et étudiants » était la plus représentée, ce qui est parfaitement normale puisque la majorité des donneurs de sang du CNTS sont les élèves et les étudiants [Tableau IV].

#### **4- Au niveau des paramètres biologiques**

Au cours de notre étude la prévalence de l'infection à VHB dans la population ayant la goutte épaisse négative était de 11,9% et de 26,3% dans la population ayant une goutte épaisse positive. [Tableau V]. La différence n'était pas statistiquement significative entre les différents groupes étudiés ( $p= 0,37$ ). Ce qui nous permet d'affirmer que nous avons obtenu une assez bonne répartition des donneurs. Le taux d'association des deux marqueurs (Ag HBs et le *Plasmodium*) était assez élevé dans notre étude (26,3 %), cela peut être dû soit aux conditions d'échantillonnage, soit à la sensibilité des réactifs utilisés.

La différence entre les moyennes de la densité parasitaire n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes (HBs+ GE+ et HBs- GE+)  $p = 0,90$  [Tableau VI]. Ce qui signifierait que la sérologie HBs n'influence pas la densité parasitaire.

Tous les donneurs avaient une parasitémie ( $< 6000$  pl/ $\mu$ l) de sang. La tranche de densité parasitaire ( $< 400$  pl/ $\mu$ l) de sang était majoritaire (55,9 %) avec une moyenne de 937,08 pl/ $\mu$ l de sang [Tableau VII].

Kinde-Gazard, et collaborateurs avaient trouvé une parasitémie ( $< 1000$  p/ $\mu$ l) de sang, comme la tranche majoritaire (75,6 %) [23].

Hamadou H., au cours de l'étude, avait trouvé, comme densité parasitaire majoritaire, la tranche  $< 1000$  parasites par microlitre (80,95%) [22].

Les résultats obtenus par Hama et Kinde-Gazard sont très supérieurs au nôtre. Ceci peut s'expliquer par la tranche de densité parasitaire plus large chez ces deux auteurs d'une part, et d'autre part par la période d'étude.

En effet Kinde-Gazard et collaborateurs ont effectué leur étude entre mars et avril, et l'étude d'Hama s'est déroulée en fin de saison de pluie.

Dans un cas, nous étions en période de faible transmission du paludisme par piqûre de moustiques ; dans l'autre cas en période de haute transmission de paludisme.

La population ayant une densité parasitaire supérieure à 3000 représentait 7,6% de la population totale. Ce taux observé est considérable parce que tous les donneurs de sang jouissaient d'un bon état de santé apparent, c'est-à-dire qu'ils ne présentaient pas de signes cliniques liés au paludisme au moment du don.

Un sang contaminé par le *Plasmodium* même à une densité parasitaire inférieure à 3000 parasites par microlitres pourrait représenter un danger pour les personnes transfusées en particulier les enfants, les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés. Il serait donc intéressant de faire la recherche systématique du *Plasmodium* sur les poches transfusées au cours de la période de forte endémicité bien que cette recherche systématique du *Plasmodium* sur les poches de sang risque de compliquer le problème de disponibilité des produits sanguins [23]. Il serait aussi intéressant de faire bénéficier un traitement antipalustre présomptif aux personnes transfusées.

Le taux des transaminases GOT était plus élevé chez les individus ayant uniquement l'antigène HBs positif (65,43 UI/L) que chez les individus ayant à la fois l'antigène HBs positif et la goutte épaisse positive (52,32 UI/L). La moyenne des valeurs que nous avons obtenue était supérieure aux normes physiologiques qui sont inférieures à 40 UI/l [Tableau IX]. La différence entre les différents groupes était statistiquement significative ( $p= 0,002$ ). Au cours de l'infection par le VHB, il y a une augmentation des transaminases (plus de deux fois la limite supérieure de la normale). Cette augmentation des transaminases indiquerait la présence d'un infiltrat inflammatoire dans les hépatocytes [8]. Les résultats que nous avons obtenus sont en conformité avec ceux de la littérature. Mais lorsque nous comparons ces moyennes deux à deux, c'est-à-dire (HBs- GE-) et (HBs- GE+) d'une part et (HBs+ GE-) et (HBs+ GE+) d'autre part, nous remarquons qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes deux à deux [ $p(\text{HBs- GE-} / \text{HBs- GE+}) = 0,46$  et  $p(\text{HBs+ GE-} / \text{HBs+ GE+}) = 0,1$ ]. La présence de *Plasmodium* n'influencerait donc pas l'élévation des transaminases GOT.

Cela peut être dû, soit au fait que les donneurs de notre étude étaient en phase de début d'une hépatite avec des signes inflammatoires [21], soit à la sensibilité des réactifs utilisés au cours de notre échantillonnage.

Le taux des transaminases GPT était plus élevé dans le groupe d'individus ayant les deux marqueurs (l'Ag HBs et le *Plasmodium*) [Tableau X]. La différence entre les différents groupes était statistiquement significative  $p = 0,0001$ .

Les valeurs obtenues dans les groupes ayant d'une part l'Ag HBs positif et la goutte épaisse positive (60,29 UI/L) et d'autre part l'Ag HBs positif et la goutte épaisse négative (58,57 UI/L) étaient supérieures aux normes physiologiques qui sont inférieures à 45 UI/L.

L'élévation modérée des taux d'ALAT chez les porteurs de VHB et de *Plasmodium* par rapport au taux d'ASAT permettrait de mettre en évidence une hépatite chronique sans cirrhose [14 ; 21]. Les résultats que nous avons obtenus nous font penser que l'association des deux marqueurs influence l'élévation des transaminases GPT. Mais nous remarquons que les moyennes des transaminases GPT sont comparables entre elles deux à deux (HBs- GE-/ HBs- GE+, p = 0,7 et HBs+ GE-/ HBs+ GE+, p = 0,9). La différence n'est donc pas significative.

Les taux de prothrombine étaient diminués chez les individus porteurs de l'Ag HBs avec une goutte épaisse positive (70,81 %) et ces valeurs étaient comprises dans les normes physiologiques (70 – 120 %) [Tableau VIII].

La différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative avec p= 0,80. Nos résultats nous amènent à dire que l'association de deux marqueurs jouerait un rôle dans la baisse du taux de prothrombine. Nous avons considéré que ce taux reflète de la qualité du fonctionnement hépatique. En effet il est connu que dans les hépatites aiguës ce taux est toujours effondré. Les hépatocytes siège des divisions cellulaires de *Plasmodium* sont parfois détruits au cours de ce processus et par conséquent leur synthèse de prothrombine baisse par conséquent. Nos résultats ont montré en effet une baisse de la synthèse de prothrombine au cours de la double infection par le *Plasmodium* et le VHB mais cette baisse est discrète. Lorsque nous comparons ces valeurs entre elles deux à deux c'est-à-dire [HBs- GE-/ HBs- GE+ p = 0,7 et HBs+ GE-/ HBs+ GE+ p = 0,4] nous remarquons que cette différence n'est pas statistiquement significative.

Les taux de bilirubine totale étaient tous compris dans les normes physiologiques, et la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative (p= 0,583) [Tableau XI].

En cas de paludisme grave il est de règle d'observer une élévation de la bilirubine totale [31]. Ici il s'agit d'une faible parasitémie cela pourrait expliquer les taux bas obtenus dans notre étude. La bilirubine totale reflète à la fois le fonctionnement hépatique et aussi l'état des vaisseaux biliaires [31]. Le niveau peu élevé du taux de bilirubine totale aussi bien chez les personnes à goutte épaisse positive que chez celles à goutte épaisse négative peut être expliqué par le fait que la bilirubine est vite dégradée dans le sang. Nous n'avons pas observé dans la littérature africaine particulièrement malienne, de résultats comparatifs au taux de bilirubine chez ces groupes de patients.

L'évaluation de certains paramètres biologiques dans l'association de l'hépatite B et du paludisme nous a permis d'observer une légère modification mais pas significative de certains paramètres biologiques comme les transaminases GPT et les TP chez les donateurs de sang du CNTS. Par contre les transaminases GOT, la bilirubine totale et la densité parasitaire n'ont pas montré de variations particulières dans l'association des deux marqueurs (l'Ag HBs et le *Plasmodium*).

## VII. CONCLUSION et RECOMMANDATIONS

### Conclusion

Nous avons réalisé une étude prospective chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako, dans le but d'évaluer les paramètres biologiques chez les sujets porteurs du *Plasmodium falciparum* et de l'antigène HBs.

Nous sommes parvenus au terme de cette étude à la conclusion suivante :

- L'infection à la fois par le *Plasmodium falciparum* et par l'hépatite B était présente chez les donneurs de sang.
- Les densités parasitaires de *Plasmodium falciparum* ne semblent pas être affectées par l'infection concomitante par le VHB.
- Cette association de l'hépatite B et du paludisme n'entraîne pas plus de modification des paramètres biologiques (Transaminases, Taux de Prothrombine et Taux de bilirubine) que dans les infections par le VHB seul.

L'association de l'hépatite B et du paludisme n'entraîne pas une modification significative des paramètres biologiques.



## **Recommandations**

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

### **Au CNTS**

- Pérenniser la recherche systématique du VHB sur les unités de sang.
- Initier la recherche du *Plasmodium* sur les unités de sang destinées aux enfants atteints d'anémie palustre

### **Aux chercheurs**

- Poursuivre cette étude chez les sujets symptomatiques afin de mieux approfondir la relation existant entre l'infection à VHB et l'infection à *Plasmodium*.

## VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### 1- Anonyme

Qu'est ce que le paludisme?

**Roll Back Malaria (RBM) (faire reculer le paludisme)**

[www.rbm.who.int](http://www.rbm.who.int)

23/04/06

### 2- Anonyme

Le paludisme en Afrique

**RBM faire reculer le paludisme**

[www.rbm.who.int](http://www.rbm.who.int)

23/04/06

### 3- Anonyme

Hépatite B

**OMS-WHO Aide mémoire n°204**

<http://www.who.int>

23/04/06

### 4- Anonyme

Le cycle de développement du parasite

[Http://www.gsk.fr/gsk/votresanté/paludisme/mci\\_cycle.html](http://www.gsk.fr/gsk/votresanté/paludisme/mci_cycle.html)

14/03/07

### 5- Anonyme

Politique Nationale de Lutte contre le Paludisme au Mali (PNLP)

28 juillet 2006

### 6- Anonyme

The use of malaria rapid diagnostic tests

WHO 2004

### 7- Anonyme

New perspectives malaria diagnosis

Report of a joint WHO/USAID informal consultation 25-27 October 1999

### 8- Buffet C.

Hépatite virale B

« Archives des maladies professionnelles et de l'environnement »

2005 volume: 66, n°03, p: 254-262

**9- Buffet C.**

Traitements actuels et futurs de l'hépatite chronique B  
« Archives des maladies professionnelles et de l'environnement »  
2003, volume 33, p : 52-60

**10- Dama S.**

Identification du meilleur antipaludique candidat pour l'association à l'artésunate en vue de la mise en œuvre de la politique des combinaisons thérapeutiques au Mali  
Thèse Pharmacie 2006 ; n ° 06P7

**11- Dembélé A. S. Y.**

Co-infection VIH et *Plasmodium falciparum* chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako  
Thèse de Pharmacie 2006 ; 06P53

**12- Deluot A. M, Levillayer H, Poirot J. L.**

Diagnostic du paludisme  
Développement et Santé ; n°138 décembre

**13- Diarrassouba F.**

Sensibilité des vecteurs du paludisme au DDT et aux pyréthrinoides préconisés pour l'imprégnation au Mali  
Thèse de Pharmacie 2003 ; n°12 ; p : 1-4

**14- Djiguiba M.**

Evaluation de trois recettes dans le traitement traditionnel de l'hépatite B au Mali  
Thèse Pharmacie 2005 ; n° 83 ; p : 4-25

**15- Dr Gaüzère B. A.**

Traitement du paludisme grave et du paludisme simple  
Medecine Tropicale  
<http://medecinetropicale.free.fr>  
23/04/06

**16- Fattorusso V. et Ritter O.**

Vademecum clinique  
17eme édition Masson 2004, p : 417-422 ; 1170-1178

**17- Foumakoye G. A.**

Etude phyto-chimique et activité antipaludique d'une recette utilisée dans le traitement traditionnel du paludisme au Niger

Thèse de Pharmacie 2004 ; n°45 ; p : 4-18

**18- Finck M, Foray V.**

Virus de l'hépatite B

<http://lyon-sud.univ-lyon1.fr>

23/04/06

**19- Garba M. N.**

Impact de la prophylaxie au triméthoprime-sulfaméthoxazole et efficacité thérapeutique de la sulfadoxine-pyriméthamine sur le paludisme à Bandiagara (Mali)

Thèse de Pharmacie 2003 ; n°61 ; p : 10-15

**20- Gaye O, Laughlin G. MC, Diouf M, Diallo S.**

Etude comparative de cinq méthodes de diagnostic biologique du paludisme: la goutte épaisse, la méthode QBC, la sonde à ADN, la PCR et le parasight F test

Médecine d'Afrique Noire : 1998, 45 (4)

**21- Guindo O.**

Infections à VIH et à VHB chez les donneurs de sang

Thèse pharmacie Bamako 2003 ; p : 4-19

**22- Hamadou H.**

Le risque de paludisme transfusionnel à Bamako

Thèse de Pharmacie 2003 ; n° 56 ; p : 10-20

**23- Kinde-Gazard, Oke J, Gnahoui I, Massougboji A.**

Le risque de paludisme transfusionnel à Cotonou, Bénin

Cahiers Santé 2000 ; n°10 p : 389-392

**24- Kone G.**

Co-infection paludisme et VIH/SIDA en milieu hospitalier bamakois, Mali

Thèse de médecine 2002 ; n° 10; p : 3-5

**25- Mc Connel B.**

Diagnostic de laboratoire

RPH Laboratory Medicine 1998 - 2002

**26- Ndayirague A, Nzeyimana H, Kamamfu, Nikoyagize E, Nzisabira I, Kadende P, Aubry P.**

Mise au point sur l'approche thérapeutique actuelle du paludisme à Plasmodium falciparum au Burundi

Médecine d'Afrique Noire : 1990, 37 (12)

**27- Ouedraogo H. W.**

Evaluation des performances de sept tests de dépistage du VIH utilisés au CNTS de Bamako

Thèse de Pharmacie 2005 ; n°18 ; p : 70-74

**28- Paschetto V, Guidotti L. G, Kakimi K, Tsuji M, Chisari F. V.**

Host-virus Interactions during Malaria infection in Hepatitis B Virus Transgenic Mice

The Journal of Experimental Medicine, Vol 192, n°4, August 21, 2000, p: 529-536

**29- Perlemuter L, Perlemuter G.**

Guide de Thérapeutique

3<sup>ème</sup> édition Masson 2003 ; p : 546-547 ; 942-953

**30- Pr. Colimon R.**

Le virus de l'hépatite B

Département de virologie

CHU de Rennes, 2 rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes Cedex

**31- Pr. Nousbaum J. B.**

Hépatite B

<http://www.hepatiteweb.com>

17/02/06

**32- Pr. Aubry P.**

Paludisme Actualités 2004

Médecine Tropicale

<http://medecinetropicale.free.fr>

23/04/06

**33- Quanranta J.F, Reboulot B. et Cassuto J.P.**

Abrégés d'hépatites virales

**34- Sidibé O.**

Etude de *Aremone mexicana* Linn dans le traitement du paludisme non compliqué dans le village de Missidoukou Région de Sikasso – Mali

Thèse Pharmacie : 2006 ; 06P13

**35- Tangara O.**

Co-infection hépatite B hépatite C chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako

Thèse pharmacie: 2004 ; n°61 ; p 1-3

**36- Tembely K.**

Les transaminases chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako

Thèse de Pharmacie Bamako 2002 ; n°56

**37- Villeneuve JP. M. D.**

Les hépatites virales

<http://www.hepnet.com>

10/10/06

**38- 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

**39- Wornei S. M. B, Botelho de Souza R. A, Batista da Silva E, Ferraz da Fonseca J. C, Tosta C. E.**

Coinfection between hepatitis B virus and malaria: clinical, serologic and immunologic aspects.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, volume: 39; n° 1 Uberaba  
Jan/Feb. 2006

**40- Xavier F .Y.**

L'antigénémie HBs et les paramètres hématologiques chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako

Thèse de Pharmacie Bamako 1998 n°98 ; p : 34

## IX. ANNEXES

### FICHE SIGNALITIQUE

**Nom** : AKATOR

**Prénoms** : Adjo Enyonam

**Titre** : L'antigène de surface de l'hépatite B et Paludisme chez les donneurs de sang à Bamako : Evaluation de certains marqueurs biologiques.

**Ville de soutenance** : Bamako

**Année** : 2006 – 2007

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie

**Secteur d'intérêt** : la biologie, la transfusion sanguine.

### RESUME

L'hépatite B et paludisme sont des infections qui sévissent en Afrique Subsaharienne. Il s'agit d'une étude transversale dont l'objectif était l'évaluation des paramètres biologiques chez les donneurs de sang, au CNTS de Bamako, porteurs *Plasmodium* et de l'antigène HBs.

Pour atteindre nos objectifs, nous avons étudié l'évolution des taux de prothrombine, de transaminases et de bilirubine, chez 118 donneurs de sang, du 1<sup>er</sup> février au 31 décembre 2006.

La prévalence de l'infection par le *Plasmodium* n'était pas statistiquement différente chez les sujets porteurs de l'Ag HBs et les non porteurs.

Les taux de transaminases (GOT/ASAT) étaient plus élevés dans les groupes d'individus porteurs de l'Ag HBs uniquement. Les taux de transaminases (GPT/ALAT) étaient élevés chez les individus porteurs des 2 marqueurs (l'Ag HBs et le *Plasmodium*). Mais lorsque nous comparons ce résultat à celui obtenu chez les sujets porteurs uniquement du *Plasmodium*, nous remarquons qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Les taux de prothrombine étaient diminués dans le groupe d'individus infectés par les deux marqueurs (l'Ag HBs et le *Plasmodium*). Les taux de bilirubine totale étaient normaux dans les différents groupes.

Au vu des résultats obtenus au cours de notre étude, il ressort que le paludisme n'est pas un facteur aggravant de l'hépatite B d'où l'intérêt d'initier des études futures pour mieux appréhender d'autres facettes de cette coinfection.

**Mots clés** : AgHBs, *Plasmodium*, Donneurs de sang, Bamako.

## CARD-INDEX SIGNALITIC

First name : Adjo Enyonam

Name: AKATOR

Title : Antigen of surface of hepatitis B and Malaria in the blood donors in Bamako : Evaluation of certain biological markers.

Town : Bamako

Academic year : 2006 - 2007

Deposit place : Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology

Interests sector : biology, the blood transfusion.

## SUMMARY

Hepatitis B and malaria are infections which prevail in Sub-saharian Africa. It is about a cross-sectional study whose objective was the evaluation of the parameters biological in the blood donors, to the CNTS of Bamako, carrying *Plasmodium* and the HBs antigen.

To achieve our goals, we studied the evolution of the rates of prothrombin, transaminases and bilirubin, in 118 blood donors, 1<sup>st</sup> February to 31<sup>st</sup> December 2006.

The prevalence of the infection by *Plasmodium* was not statistically different at the subjects carrying HBs Ag and the non carriers. The rates of transaminases (GOT/ASAT) were higher in the groups of individuals carrying Ag HBs only. The rates of transaminases (GPT/ALAT) were high at the individuals carrying the 2 markers ( HBs Ag and *Plasmodium*). But when we compare this result with that obtained at the subjects carrying only *Plasmodium*, we notice that there is no significant difference between the two groups. The rates of prothrombin were decreased in the group of individuals infected by the two markers (Ag HBs and *Plasmodium*). The rates of bilirubin total were normal in the various groups. Within sight of the results obtained during our study, it arises that malaria is not a worsening factor of hepatitis B from where interest to initiate future studies for better apprehending other facets of this co-infection.

Key words : **HBs Ag, *Plasmodium*, Donors blood, Bamako.**



Date :

## FICHE D'ENQUETE

*Numéro du donneur :*

*Fiche numéro :*

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : F  M

Profession :

Situation matrimoniale :

Mariée  (2) Célibataire  (1)

Statut : DV  (2) DO  (1)

Etat Sérologique : HBs Ag  P (2)  N

(1)

HCV Ac  P (2)  N

(1)

HIV P  (2) N  (1)

Bilan Hématologique:

GE : N  (1)

P  (2)

TP :

Temps	
INR	
Taux	

Bilan Biochimique

Transaminases : ALAT :

ASAT :

Bilirubine :

## **FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**

Je soussigné(e) \_\_\_\_\_  
certifie avoir compris toutes les informations générales qui m'ont été données.  
J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais à l'interne  
AKATOR ADJO.

Je comprends l'objectif de l'étude, les contraintes et l'importance de ma  
participation à cette étude.

Je connais la possibilité qui m'est réservée de refuser de participer à l'étude  
sans avoir à justifier ma décision.

J'accepte librement de participer à l'étude intitulée : **ANTIGENEMIE HBs  
ET PALUDISME CHEZ LES DONNEURS DE SANG A BAMAKO.**

J'accepte que l'on me fasse un prélèvement sanguin dans le cadre de cette  
étude.

J'accepte que tout médecin ou scientifique impliqué dans cette étude aient  
accès aux données qui me concernent dans le respect de la plus stricte  
confidentialité.

Fait à Bamako le \_\_\_\_\_

Signature :

Je soussignée AKATOR ADJO certifie avoir communiqué toute information  
utile concernant cette étude. Je m'engage à faire respecter les termes de ce  
consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les  
exigences du travail scientifique.

Signature :

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
- en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

**Je le jure**

