

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE DU MALI**

ANNEE 1983

N° 4

**Contribution à l'Etude Séro-Epidemiolo-
gique de l'Hépatite B dans le Cercle
de Nara**

THESE

Presentée et Soutenue publiquement le

devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali par Aoua SIDIBE

pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLOME D'ETAT)

EXAMINATEURS

Président : Professeur Aliou BA

MEMBRES : | **Professeur Bréhima KOUMARE**
| **professeur Sidi Yaya SIMAGA**
| **Docteur E. PICHARD**

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACADEMIQUE : 1983 - 1984

Directeur Général : Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint : " Bocar SALL
Secrétaire Général : M Monsieur Demba DOUCOURE
Econome : Monsieur Philippe
Conseiller Technique : Professeur Philippe RANQUE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Sadio SYLLA : Anatomie
" François MIRANDA : Biochimie
" Michel QUILICI : Immunologie
" Humbert GIONO-BARBER : Pharmacodynamie
" Jacques JOSSELIN : Biochimie
" J.P. MARTINEAU : Physiologie
" Alain GERAULT : Biochimie
Docteurs Bernard LANDRIEU : Biochimie
" Gérard TOURAME : Psychiatrie
" Jean-Pierre BISSET : Biophysique
Mesdames Paula GIONO-BARBER : Anatomie-Physiologie Humaines
" Thérèse FARE S : Anatomie-Physiologie Humaines
Monsieur Mackthar WADE : Bibliographie
Docteur Emile LOREAL : O.R.L.

PROFESSEURS RESIDANT A BAMAKO

Professeur Aïlou BA	: Ophthalmologie
Bocar SALL	: Orthopédie-Anatomologie-Secours
Mamadou DEMBELE	: Chirurgie générale
Mohamed TOURE	: Pédiatrie
Souleymane SANHANE	: Pneumo-Phthisiologie
Mamadou KOUHARE	: Pharmacologie-Matière Médicale
Mamadou Lamine TRAORE	: Obstétrique-Médecine-Légale-Chirurgie
ALY GUINDO	: Gastro-Entérologie
Abdoulaye Ag RIMLY	: Médecine Interne
Sidi Yaya SIMAGA	: Santé Publique
Sine BAYO	: Histo-Embryo-Anatomie Pathologie
Abdel Karim KOUHARE	: Anatomie-Chirurgie générale
Brekhima KOUHARE	: Bactériologie
Mamadou Koréissi TOURE	: Cardiologie
Yaya FOFANA	: Hématologie
Philippe RANQUE	: Parasitologie
Bernard DUFLO	: Patho-Med, Thérapeut, Physio-Hématoc
Robert COLOMAR	: Gynécologie-Obstétrique
Bouba DIARRA	: Microbiologie
Sallikou SANOGO	: Physique
Mtiamato DIARRA	: Mathématiques
Oumar COULIBALY	: Chimie Organique

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abderhamane Sidèye MAÏGA	: Parasitologie
" Sory Ibrahima KABA	: Santé Publique
" Moctar DIOP	: Sémiologie chirurgicale
" Balla COULIBALY	: Pédiatrie-Médecine du Travail
" Bénétiéni FOFANA	: Obstétrique
" Boubacar CISSE	: Dermatologie
" Boubacar CISSE	: Toxicologie-Hydrologie
" Souleymane DIA	: Pharmacie Chimique
" Yacouba COULIBALY	: Stomatologie
" Sanoussi KONATE	: Santé Publique
" Issa TRAORE	: Radiologie
" FERRACI	: Dermatologie-Vénérologie-Léprologie
" Mme SY Aïssata SOW	: Gynécologie
" Jean Pierre COUDRAY	: Psychiatrie
" Mahamane MAÏGA	: Néphrologie
" Abdoul Alassane TOURE	: Chirurgie Orthopédique-Traumatologie

CHARGES DE COURS

Docteur Gérard GAUCHOT	: Microbiologie
" Gérard TRUSCHEL	: Anatomie-Sémiologie Chirurgicale
" Boulkassoum HAÏDARA	: Galénique-Diététique
" Philippe JONCHERES	: Urologie
" Saïbou MAÏGA	: Galénique
" Abdoulaye DIALLO	: Gestion-Législation
Professeur N'Golo DIARRA	: Botanique-Cryptogamie-Bio-Végétale
" Souleymane TRAORE	: Physiologie Générale
Monsieur Cheick Tidiani TANDIA	: Hygiène du Milieu

JR DEDIE GETTS THE SE

A mon père DRAMANE SIDIBE

A ma mère Fatou MARICO

A mon grand frère Moussa SIDIBE

A mon beau-frère Soli KONE

Pour tous les sacrifices consentis à moi . Vous qui avez bien voulu me tracer cette voie et qui avez tout mis en oeuvre pour ma réussite.

Cette thèse est le fruit de vos bonnes initiatives.

A tous mes frères et soeurs

A tous mes cousins et cousines

Ce travail est le votre. Il servira d'exemple aux uns et aux autres.

Sachez que le courage et la persévérance sont les paramètres certains de la réussite, que notre but doit être la recherche d'une voie meilleure qui ferait la satisfaction légitime de nos parents.

Trouvez-là l'expression vivante de l'amour que j'éprouve pour vous.

A mon fiancé

Ainsi ton rêve s'achève. Ton vœux ardent de devenir pharmacien est à mon avis bien exhaussé.

Toute ma reconnaissance pour l'aide morale et matérielle durant mon cycle à l'E.N.M.P.

Profond amour.

A mon amie Kadiatou COULIBALY

A son fiancé le Lieutenant Souleymane DIALLO
sans oublier le petit Jéo

Trouvez ici l'expression de mon amitié et de ma profonde
gratitude.

Jéo ce travail servira d'exemple pour toi.

Tout notre espoir.

A la famille Youssouf SANGARE

Toute ma reconnaissance et ma profonde amitié

A tous mes camarades et amis

A tous ceux qui, de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail à quelque niveau que ce soit.

Recevez-là mes sincères remerciements.

A notre vieux que nous appelons Boua (Boi COULIBALY)

Vous avez été pour moi un vrai père.

Vous vous êtes toujours intéressé à mes études durant mon cycle à l'E.N.M.P.

Pendant l'élaboration de cette thèse votre soutien moral et votre aide matérielle ne m'ont jamais fait défaut.

Toute ma reconnaissance et profond respect.

Aux Docteurs Flabou et Mohamed Ag

Votre franche collaboration ne sera jamais oubliée.
Toute ma reconnaissance pour tout ce que j'ai pu profiter auprès de chacun de vous durant la réalisation de ce travail.

Au Docteur Kalifa SANOGO

Pour tout ce qu'il a fait pour moi durant la réalisation de cette thèse.

Au Professeur Aliou BA Directeur de l'E.N.M.P.

A tout le corps professoral de l'E.N.M.P.

A Mme BAGAYOKO Ramata

A tout le personnel de la Direction, du secretariat et de la bibliothèque.

A tous les étudiants de l'E.N.M.P.

Courage.

Singulièrement à la promotion 1978-83 pour les cinq ans de durs labeurs passés.

A Monsieur Souleymane TRAORE (Banque de sang)

A tout le personnel du Centre de transfusion sanguine

Au Medecin chef du centre de santé de Nara

A tout les travailleurs de l'I.N.R.S.P. (Labo-hippodrome)
particulièrement au personnel de Service de la virologie

- Monsieur Dramane DIALLO

Toute mon admiration pour le calme et le serieux qui vous animent durant le travail.

Ma profonde gratitude.

Mme TOURE : Poupée

Pour sa gentillesse, sa rapidité et son courage dans le travail.

AUX MEMBRES DE JURY

A notre Président de jury : Professeur Aliou BA
Directeur Général de l'E.N.M.P.

Nous sommes très sensible en l'honneur que vous nous faites ici en acceptant de présider ce jury.

Nos sincères remerciements pour la bonne formation reçue.

Veillez agréer Mr le Doyen l'expression de notre profonde gratitude.

Au Professeur Sidi Yaya SIMAGA

Plus que membre de ce jury, vous avez été un collaborateur dans l'élaboration de cette thèse. Le grand rôle que vous avez joué à Nara ne sera jamais oublié.

De plus vous vous êtes toujours intéressé à ce travail.

Toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

Au Docteur E. Pichard

C'est un grand plaisir pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.

Votre gentillesse et votre amour pour les malades font de vous un medecin de choix.

Tous nos remerciements.

Au Professeur Bréhima KOUHARE

Votre encadrement sérieux, votre rigueur dans le raisonnement scientifique et votre amour pour le travail font de vous un maitre exemplaire.

Nous esperons suivre la voie dans laquelle vous êtes engagé.

Toute mon admiration et ma profonde reconnaissance.

S O M M A I R E

	<u>PAGES</u>
LEXIQUE	
INTRODUCTION.....	1
I - <u>RAPPEL SUR LES CONNAISSANCES ACTUELLES DE L'HEPATITE VIRALE B</u>	
1.1 - Historique.....	5
1.2 - Caractéristiques du virus B (H _e B _e V _e).....	6
1.3 - Propriétés physico chimiques de l'H _e B _e V _e	7
1.4 - Etude des marqueurs immunologiques.....	9
1.5 - L'épidémiologie de l'H _e B _e V _e	13
1.6 - Le cycle du virus dans le foie.....	15
1.7 - Chronologie d'apparition des marqueurs sérologiques de l'H _e B _e V _e	16
1.8 - Immunologie de l'hépatite B.....	17
II - <u>SUJETS ETUDIES ET METHODE</u>	
2.1 - Etude de la zone concernée.....	20
2.2 - Méthode utilisée : ELISA (Enzyme Linked Immuno- Sorbent Assay).....	28
III - <u>RESULTATS</u>	
3.1 - La recherche d'HBsAg.....	34
3.2 - La recherche des marqueurs sérologiques chez les femmes enceintes.....	43
3.3 - La recherche des facteurs épidémiologiques favorisant le portage chronique de l'HBsAg.....	44
3.4 - La recherche de l'HBeAg.....	45
3.5 - La recherche de l'anticorps anti-HBe.....	47
3.6 - La recherche de l'anticorps anti-HBs.....	49
3.7 - Variation de la prévalence des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B en fonction du sexe.....	51
3.8 - Variation de la prévalence des marqueurs sérologiques de l'H _e B _e V _e en fonction de l'âge.....	52
3.9 - Variation de la prévalence des marqueurs sérologiques de l'H _e B _e V _e en fonction de l'ethnie.....	53

Par sa grande fréquence et ses conséquences pathologiques graves : décès ; cirrhose et cancer primitif du foie (C.P.F) l'hépatite B représente aujourd'hui un sérieux problème de santé publique dans les pays d'Afrique et d'Asie.

Au Mali, d'après des études faites par des méthodes classiques peu sensibles : la contre électrophorèse (C.E.P.) et l'immuno-diffusion (I.D.) la prévalence de portage d'antigène HBs est de 10 % (27). Mais en réalité ce taux est de 15 - 16 % (27,84) par les techniques très sensibles (E L I S A et R I A), et est variable suivant les régions. Un tel taux de 16 % place notre pays parmi les plus touchés du monde.

En 1980 Siaka SIDIBE (87) et Adama TANGARA (96) dans des études similaires faites par l'immuno-diffusion chez les sujets apparemment sains au Mali ont révélé un taux de portage d'HBs Ag respectivement de 9,45 % et de 9,7 %.

Toujours par la même technique Diébolt (21) a effectué des travaux semblables dans les différents pays d'Afrique de l'Ouest. Il a trouvé les taux suivants : Mali 9,6 %, Haute-Volta 13,7 % Sénégal 12,2 %, Mauritanie 11 %, Guinée 11 % et Côte d'Ivoire 5,6 %.

Selon Sinhard (21) 15 % de la population Nigérienne sont porteurs d'antigène HBs.

Sous les tropiques, l'infection à virus B est une endémie frappant l'ensemble de la population : à l'âge adulte environ 97 % des sujets maliens hébergent au moins un des marqueurs du virus de l'hépatite B. (27,98)

Dans la population jeune Sénégalaise 16 % d'hommes et 14 % de femmes sont porteurs d'HBs Ag. Cet antigène est trouvé chez 17 % des enfants Sénégalais âgés de 2 ans (105).

Au Mali, une thèse de pharmacie en cours sur des couples mères-enfant par Mlle Kadiatou COULIBALY (17) révèle que 42 % des enfants de 0 à 5 ans sont porteurs d'antigène HBs.

Contrairement aux pays développés où l'infection survient entre 20 et 40 ans (par la voie parentérale lors de transfusion de sang ou dérivés infectés ; accidentellement par piqûre d'aiguille contaminée ; ou généralement par la voie vénérienne impliquant sperme et salive) sous les tropiques la petite enfance est la période de contamination massive par le virus B. Si le virus de l'hépatite B est capable d'infecter le fœtus in utero, cette éventualité semble rare 1 % (105). La contamination a lieu surtout dans les premiers mois de la période post-partum si la mère est à la fois HBs Ag et HBe Ag positive (46).

L'association d'une activité polymérasique liée à celle de l'antigène HBe aggrave encore le risque d'infection (84).

L'infection du bébé consécutive à celle de sa mère est le plus souvent anicterique (91) et évolue fréquemment vers la chronicité (39,92) il existe un temps de latence de 15 à 30 ans avant l'émergence possible d'une néoplasie primitive du foie (105). Pendant ce temps le sujet deviendra un porteur chronique, puis s'effectuera l'évolution cirrhogène or, la cirrhose hépatique constitue généralement le lieu du C.P.F.

En 1982, par la technique ELISA Sanogo Kalifa (84) a mis en évidence l'HBs Ag chez 15,79 % de jeunes femmes enceintes. Celles-ci sont capables de contaminer leur bébé à la naissance.

Ce chapitre de la transmission verticale sera largement discuté dans la thèse des couples mère-enfant (17).

Les insectes hématophages joueraient un rôle important dans la transmission du virus de l'hépatite B et cela spécialement en Afrique. Les moustiques et punaises (leptocimex) capturés au Sénégal ont été trouvés porteurs d'antigène HBs (108).

Selon Mme DUDON (27) il existe une bonne corrélation entre les gouttes épaisses positives à plasmodium falciparum et la présence d'antigène HBs. Ceci confirme les travaux de Siaka SIDIBE (87) qui, en 1980 a trouvé que 44 % des porteurs chroniques d'HBs Ag ont un paludisme à plasmodium falciparum contre 34 % de la population à Selingué.

Les moustiques pourraient ainsi être le vecteur commun de l'hépatite B et du paludisme.

Le rôle des punaises paraît plus important que celui des moustiques. Chez elles il a été mis en évidence une longue persistance de l'HBs Ag (23,27). A ce titre elles pourraient jouer un rôle actif dans la transmission de la maladie et en même temps servir de réservoir de virus B.

L'O.M.S. a récemment reconnu le rôle du virus de l'hépatite B dans la genèse du cancer primitif du foie en Afrique. Cette filiation Hépatite B - C.P.F. est actuellement devenue une triste réalité (105).

Au Sénégal sur 100 cas de C.P.F. HBs Ag est retrouvé dans 71 % (74).

Selon Prince de même que HBs Ag est 50 fois plus fréquent au Sénégal qu'aux Etats-Unis, le C.P.F. est 50 fois plus fréquent au Sénégal qu'aux Etats-Unis.

Au Mali, le rôle du virus de l'hépatite B dans l'étiologie des C.P.F. a été bien démontré dans des travaux de thèse (27,54 87,98) effectués dans les services de médecine interne de l'hôpital du Point-G. De ces thèses il ressort des arguments solides en faveur du rôle oncogène du virus de l'hépatite B :

- une forte prévalence d'HBs Ag (56,9 %) chez les cancéreux hépatiques.
- Ce portage d'antigène HBs est 3,9 fois plus fréquent chez les C.P.F. que chez les sujets témoins de même âge et de même sexe (R.I.A.).
- La présence du D.N.A. viral dans le sérum des cancéreux montre la persistance d'une répllication virale active.

Chaque année plus de 20 % de jeunes patients hospitalisés meurent par C.P.F. dans les services de médecine interne du Point-G.

Les consultations cliniques effectuées au centre de santé de Nara ont révélé un nombre important de cancers primitifs du foie, ce qui nous a poussé à faire une étude sérologique de l'hépatite B au cours d'une enquête épidémiologique menée par l'I.N.R.S.P. (Institut National de Recherche en Santé Publique) du 9 - 29 Mai 1983 dans ce Cercle.

Notre travail comporte :

- 1°/- La détermination de la prévalence d'HBs Ag chez tous les sujets étudiés.
- 2°/- La recherche de l'anticorps anti-HBs chez les sujets HBs Ag négatifs. (Ceci permettra d'une part d'évaluer le taux de sujets exposés au virus de l'hépatite B et d'autre part d'estimer la portion protégée de la population).
- 3°/- La recherche de porteurs d'HBe Ag chez des sujets HBs Ag positifs afin d'identifier les porteurs graves (sujets à la fois HBs Ag et HBe Ag positifs).
- 4°/- la détermination du taux de portage d'anticorps anti-HBe chez les sujets HBe Ag négatifs pour une estimation de la population atteinte mais porteurs asymptomatiques.
- 5°/- Pour comparer la prévalence trouvée dans le Cercle de Nara à celles obtenues dans le reste du Mali, nous avons fait usage des résultats trouvés par Kalifa SANOGO (84) d'autre part nous avons étudiés 85 serums provenant de Sikasso.

I - PREMIERE PARTIE

RAPPEL SUR LES CONNAISSANCES ACTUELLES
DE L'HEPATITE VIRALE B

1.1 - HISTORIQUE :

En 1960 le généticien américain Blumberg et Alison en travaillant sur les groupes sériques des lipoprotéines découvrent par hasard dans le serum d'un polytransfusé la présence d'une précipitine de signification inconnue.

En 1964 de nouveau décelée dans le serum d'un hémophile, cette précipitine réagit avec le serum d'un arborigène australien. En conclusion ce serum contenait donc un nouvel antigène. Cet antigène recevait le nom d'antigène "australia".

Aux U.S.A., l'antigène australia a d'abord été lié à l'hépatite et à la trisomie du fait qu'il était fréquemment retrouvé chez les leucémiques, les polytransfusés et les mongoliens.

La liaison de l'antigène "Australia" à l'hépatite virale fut établie en 1965 lorsque Blumberg (11) le détecta une nouvelle fois chez un jeune mongolien. Lors des tests antérieurs il constata que la seroconversion de cet antigène est concomitante à l'apparition d'une hépatite.

Parallèlement au même moment Prince de son côté découvrit l'antigène S_H (serum hépatitis) dans le serum de sujets atteints d'hépatite. Cet antigène sera plus tard identifié à l'antigène australia de Blumberg.

En 1967 des chercheurs japonais Okochi et Murakami établissent la relation antigène "australia" et hépatite post-transfusionnelle. Cette observation sera confirmée par Krugman qui établit l'étiologie virale de ces infections hépatiques et leur différenciation en hépatite A et hépatite B.

En 1971 Dane (19) mit en évidence le virion complet dans le serum des sujets atteints d'hépatite B.

Almeida à son tour découvrit un antigène constitutif du virus HBe Ag, ce qui ouvre la voie à Hoofnagle dans la recherche des anticorps correspondants (40, 42).

En 1972 un troisième système HBe Ag / anti HBe fut décrit par Magnuis et Espamark au cours d'hépatites chroniques actives (55).

1.2 - CARACTERISTIQUES DU H.B.V.

Le virus de l'hépatite B est l'agent le mieux connu des hépatites virales. Il est immunologiquement distinct du H.A.V. virus de l'hépatite A, qui est un petit virus à A.R.N., appartenant au groupe des entéropicorne - virus.

Morphologie du virus de l'hépatite B :

De structure complexe et inhabituelle de H.B.V., est une particule différente de tous les virus connus. La microscopie électronique d'un serum H.B.V. positif présente trois sortes de particules. Ces particules circulantes associées au virus de l'hépatite B peuvent être rangées dans trois catégories morphologiques distinctes (50, 46)

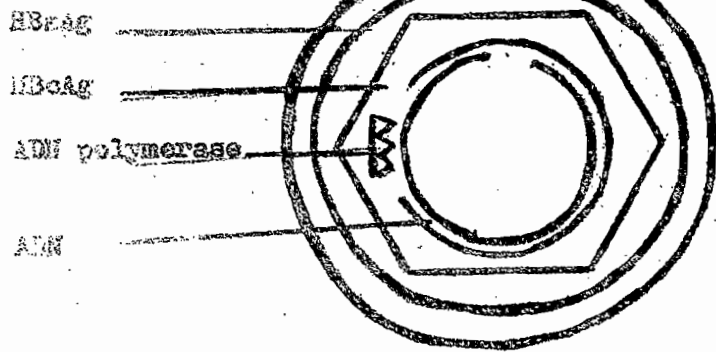
- 1°/- de petites particules sphériques très nombreuses d'un diamètre moyen de 22 nm.
- 2°/- des structures tubulaires de même diamètre que les sphères mais de forme et de longueur variables (40 - 600 nm).
- 3°/- de grosses particules sphéroïdes assez rares de 42 nm de diamètre à double contour. Elles peuvent être pleines, partiellement pleines ou vides. Ces particules en cocardé décrites par DANE présentent la forme circulante du virus.

La vision complet comprend une partie centrale appelée "core" ou nucléocapside et une enveloppe externe.

Le core est de symétrie cubique avec un diamètre moyen de 27 nm. Il est constitué de polypeptide de 19 000 daltons et compte 32 à 92 capomères.

Les petites sphères, les filaments et l'enveloppe de la particule de DANE possèdent la spécificité immunologique HBs. Toutes ces structures sont de nature lipoprotéique.

La nucléocapside possède deux spécificités antigéniques HBe Ag et HBc Ag.



PARTICULE DE DANE : 42nm de diamètre

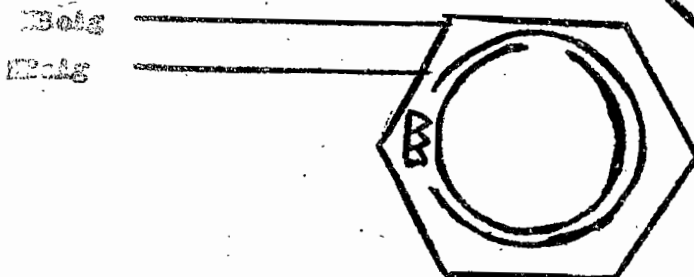
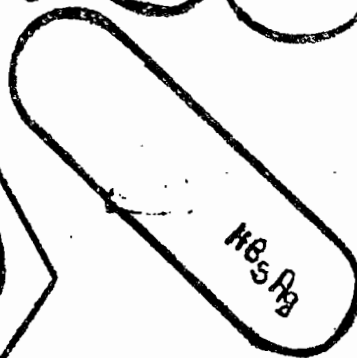
TWEEN 80
NP: 40



SPHERES : 22nm de diamètre.



FILAMENTS



NUCLEOCAPSIDE: 28nm de diamètre

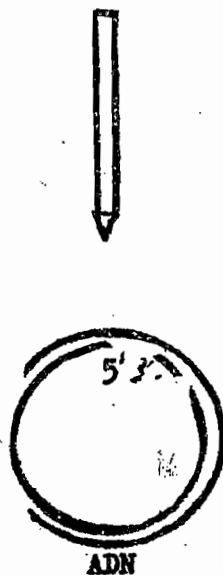


FIGURE 1: STRUCTURE DES PARTICULES VIRALES RETROUVEES DANS LES SERUMS HBsAg POSITIF

1.3 - PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DE L'H.B.V. :

Le virus de l'hépatite B est d'une grande résistance chez l'homme et dans le milieu extérieur. Il peut survivre plus d'un an à l'état desséché. Congelé à -20°C il se conserve pendant des années. Il résiste à l'action de l'alcool, des antiseptiques et de l'éther (84).

Il est seulement inactivé par la B propiolactone en solution à 2 ou 4 pour 1 000 ; le formol à 10 % (77).

Ackerman a résumé les propriétés physicochimique du virus de l'hépatite B dans le tableau ci-après (84 96).

PROPRIETES	Antigène HBs	Particule de DANE	Nucléocapside
Diamètre en nm	22	42	28
Densité en $\text{CsCl } 1 \text{ g/ml}$	1,21	1,25	1,32
Poids $\times 10^6$ daltons	3,7-4,6		4,5
Vitesse de sédimentation, S _{20,W}	30,8-54		110
Point isoelectrique, PI	3,9-4,9		4,1
Mobilité électrophoretique	globulines α_2 ou β		
Protéines	70 %	+	+
Glucides	+		
Lipide	25 %	+	-
Acides nucléiques	-		ADN bicatenaire

TABLEAU I : PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DE L'H.B.V.

1.4 - ETUDE DES MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES :

Tous ces marqueurs ont chacun une signification pathologique et pronostique exception faite de l'anticorps anti-HBc qui semble être le marqueur permanent de l'infection.

Ces éléments immunologiques indiquent par leur présence une infection ancienne ou récente. A ce titre ils jouent un grand rôle dans le diagnostic différentiel des formes d'HB et de leur stade d'évolution.

Ces marqueurs comprennent des antigènes qui sont témoins de la réplication virale et des anticorps protecteurs signalant la réaction de défense de l'organisme infecté.

1.4.1 - Les systèmes HBs Ag/anti HBs :

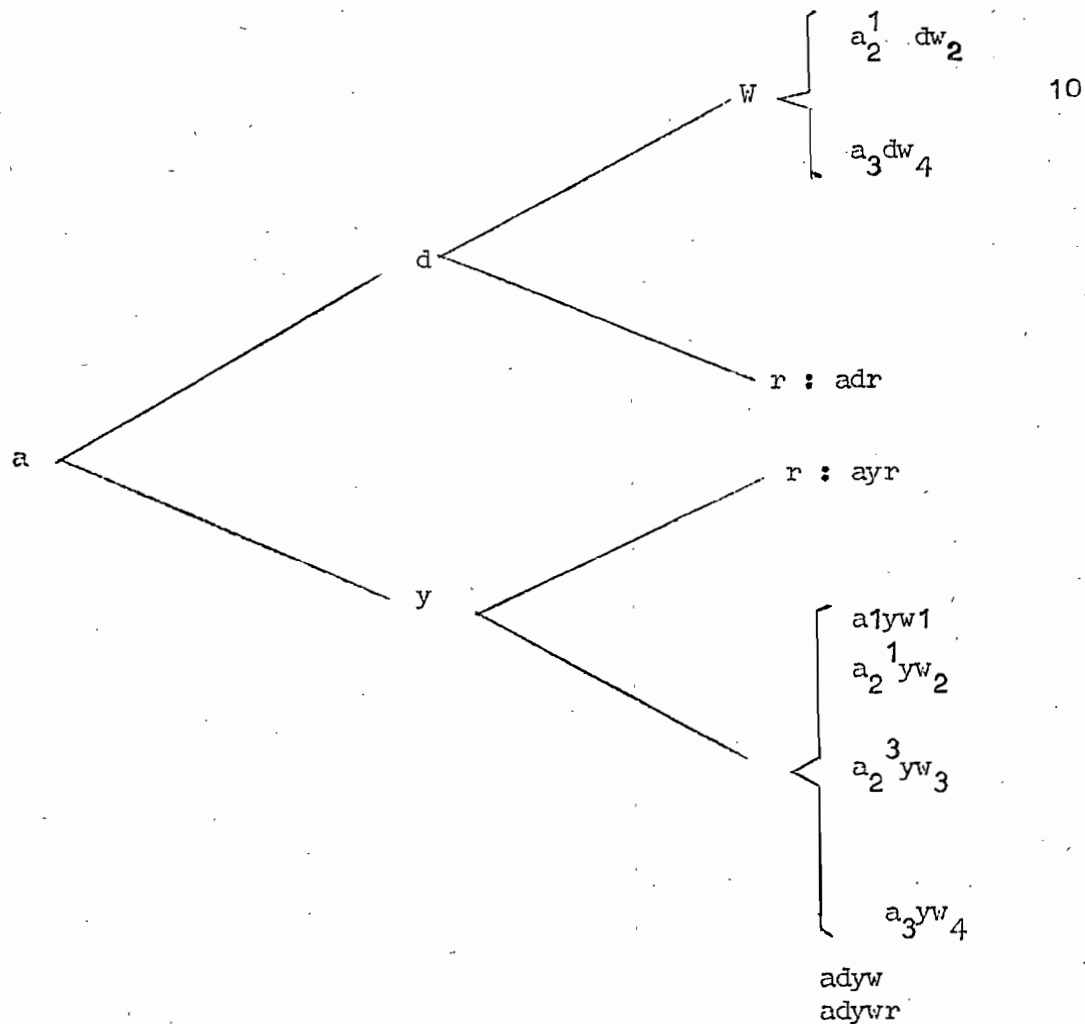
L'HBs Ag : c'est l'antigène de surface de l'enveloppe du virus de l'H₂B₂, précédemment appelé antigène "australia" à la suite de sa découverte par Blumberg dans le sang d'un arborigène australien en 1964.

Principalement de nature protéinique l'HBs Ag renferme en plus quelques fractions lipidiques et très peu de glucide. Sa constante de sédimentation est de 110 S (60 84). L'HBsAg est synthétisé dans le noyau de la cellule du foie sous forme de petites sphères et de filaments. Ces structures proviennent de l'enveloppe du virus. Elles ont une 1/2 vie de 33 jours.

L'enveloppe virale dépourvue d'A.D.N. viral n'est pas infectante (48,99). Ainsi la présence d'AgHBs ne signifie pas obligatoirement une viremie. HBsAg est le 1er marqueur à apparaître lors d'une infection à virus B. Il est présent dans le serum surtout à la phase d'incubation et les premiers jours de l'ictère.

Lors d'une évolution favorable il disparaît du sang en 3 à 6 semaines. Sa persistance au delà de 5 mois indique un passage à la chronicité. HBsAg est un heteroantigène qui comporte plusieurs autres spécificités antigeniques distinctes. En plus d'un groupe spécifique "a" commun (a₁, a₂, a₃) au moins deux séries de déterminants mutuellement exclusifs d/y de Le Bouvier et W/r de Bancroft et al ont été identifiés. Ainsi quatre sous types principaux ont été reconnus adw, adr, ayw et ayr.

Récemment des réactivités antigeniques nouvelles ont été décrites à la surface de l'antigène d'enveloppe (88).



Bien qu'il ne soit pas évident que la sévérité ou la chronicité de la maladie soit en rapport avec les sous-types d'HBs Ag, ils se présentent comme des indicateurs épidémiologiques utiles d'infections. Des études effectuées dans beaucoup de laboratoires ont montré que ces sous-types sont inégalement repartis à la surface du globe (88)

- ayw : prédomine en Europe de l'Est et du Sud, en Afrique du Nord et de l'Ouest, à l'Est de la Méditerranée, au Moyen Orient, au Pakistan, en Iran et en Inde.
- adw : prédomine en Europe du Nord, en Afrique de l'Est, au Nord et centre de l'Amérique.
- adw et adr : ont été retrouvés à la fois en Nouvelle Guinée, en Indonésie, en Malaisie, en Thaïlande et au Japon.
- adr : survient dans d'autres parties du Sud-Est asiatique et en Extrême Orient.
- ayr : est très rare, ayant été identifié seulement en Nouvelle Guinée et au Japon.

Dans quelques pays le sous-type détecté chez les patients en phase aiguë diffère de celui retrouvé chez les porteurs chroniques.

Ces sous-types sont aussi des indicateurs démographiques puisqu'ils reflètent même la population émigrante : par exemple : il est prouvé que les immigrants en Israël tendent à maintenir les sous-types d'HBsAg de leur pays d'origine même parmi la progéniture née dans le nouveau pays de résidence (88).

L'anticorps anti-HBs : C'est l'anticorps dirigé contre l'antigène d'enveloppe (HBsAg). Il est de nature IgG.

Il apparaît dans le serum des sujets convalescents quelques semaines après la disparition de l'HBsAg (30).

C'est le marqueur de la guérison. Il semble jouer un rôle protecteur contre l'hépatite virale B.

1.4.2 - Le système HBcAg/anti HBc :

- L'Antigène HBc : c'est l'antigène de la nucléocapside ou "core". Il est seulement détecté dans le foie. Dans le serum il est masqué par l'enveloppe lipoprotéique de la particule de Dane. Il se localise au niveau de l'hépatocyte. Sa signification est un mauvais pronostic.

- L'anticorps anti HBc : Contrairement à l'anti HBs, l'anti HBc n'est pas protecteur. Il signe la replication du virus.

Il apparaît de façon très précoce dans le serum et y est facilement décelable. Il est présent chez les malades atteints d'hépatite aiguë et aussi chez les porteurs chroniques. Il peut être le seul marqueur d'une infection à virus B entre la disparition de l'HBsAg et l'apparition de l'anti-HBs.

1.4.3 - Le système HBeAg/anti HBe :

- L'antigène HBe : c'est une protéine soluble, thermolabile située à l'interface entre l'enveloppe et le core du virus (30). Il a une densité de 1,29 et une constante de sédimentation de 12 S (60,84). Il se retrouve uniquement chez les sujets HBsAg positifs.

L'HBeAg est très souvent lié à l'activité polymerasique. C'est un antigène spécifique du HBV.

Il est témoin de la replication virale et d'une infectiosité élevée du serum. Sa présence a une signification péjorative.

La disparition indiquerait une évolution vers la guérison. L'action du sulfate d'ammonium permet de fractionner l'HBeAg en Ag HBe 1, Ag HBe 2 et Ag HBe 3. La présence du sous type HBe 3 semble être un mauvais pronostic. Il prédispose le passage à l'hépatite chronique active.

- L'anticorps anti-HBe : L'anti-HBe apparaît dans le serum des sujets atteints d'hépatite B dès que son antigène HBe Ag n'est plus décelable. Sa présence indique la décroissance de la maladie.

La détermination du système HBe Ag/anti HBe aide au diagnostic différentiel de l'hépatite B. Il fournit des indications sur l'infectiosité d'un porteur chronique (84). D'après Krugman les porteurs qui sont seulement HBs Ag positifs peuvent être infectieux mais à un très bas degré ; tandis que les individus qui sont à la fois HBs Ag et HBe Ag peuvent être considérés comme étant à haute infectiosité.

1.4.4 - Le virus delta : Ce virus a été étudié par Rizzetto et al (90) en 1977. Il porte à sa surface l'HBs Ag, contient un antigène propre appelé antigène delta (Ag δ) et un genome constitué par de l'A.R.N.

Ce virus ne peut se multiplier que sur un foie porteur de virus B. Il aggrave considérablement la maladie HB.

L'épidémiologie de ce virus démontre qu'il se retrouve à une haute fréquence dans les hépatites aiguës fulminantes et dans les hépatites chroniques actives. Il est très peu fréquent dans les hépatites asymptomatiques.

1.4.5 - L'A.D.N. et l'A.D.N. polymerase :

La molécule d'A.D.N. est circulaire et partiellement bicaténaire(1). Les extrémités 3' 5' du brin complet ne sont pas jointes (41). La molécule d'A.D.N. est petite, elle compte 3 600 nucléotides et comporte un polypeptide de 1,6 à 2,10⁶ daltons.

La partie monocatenaire semble être le site d'initiation de la réplication virale qui s'effectue grâce à une enzyme : l'A.D.N. polymérase.

Cette polymérase est spécifique du HBV et sert à compléter la région monocatenaire de l'A.D.N. viral. La signification biologique de cette structure unique du virus est inconnue.

1.5 - ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'H.B.V.

Le virus B provoque chez l'homme une infection contagieuse avec une très longue période d'incubation pouvant atteindre 50 - 100 jours (45, 84).

Chez la plupart des sujets atteints d'H.B., le virus est éliminé en quelques semaines ou quelques mois, cependant le portage chronique est le plus souvent observé (27).

L'infection H.B. confère au sujet guéri une immunité acquise qui ne semble pas être croisée avec celle de l'hépatite A.

Essentiellement humain, le réservoir de virus B est constitué par l'homme et accessoirement certains primates (50). A ces deux pourrait s'ajouter la punaise (leptocimex) chez laquelle on a récemment mis en évidence la persistance de l'HBs Ag témoin de la réplication virale (27).

L'importance du réservoir de virus, les diverses sources de contamination, la multiplicité des circonstances de transmission expliquent la fréquence élevée de l'hépatite B.

A) - Les sources de contamination :

1 - La 1ère source de contamination est constituée par les sujets atteints d'H.B. dans ses formes typiques aiguës, surtout frustes ou inapparentes.

2 - Les porteurs chroniques : On y distingue 2 groupes :

a) - Les sujets atteints d'hépatite chronique, de C.P.F., ou de cirrhose.

Ils sont moins dangereux car généralement connus du public .

b)- Des sujets présentant un déficit immunitaire qui tolèrent le virus. Ils ne sont pas connus parce qu'ils ne font pas d'affection hépatique. Ce sont les leucémiques, des lépreux lepromateux, des mongoliens...

3 - La 3ème source de contamination est représentée par les porteurs asymptomatiques. Ils sont les plus dangereux.

B)- Les modes de transmission :

- Le sang et ses dérivés contaminés.
- La salive et le sperme.

Le cycle du virus dans le foie :

au cours d'une infection à virus B, au niveau du foie l'A.D.N viral s'insère au sein d'une cellule hépatique. Dans le noyau de l'hépatocyte il se multiplie et détermine la synthèse de la nucléocapside virale. Celle-ci passe dans le cytoplasme et elle s'enveloppe à double contour.

Enfin elle gagne le sang sous la forme de virion complet.

Dans ce cycle on distingue deux modes de réplication ()

- la réplication complète
- la réplication déficiente.

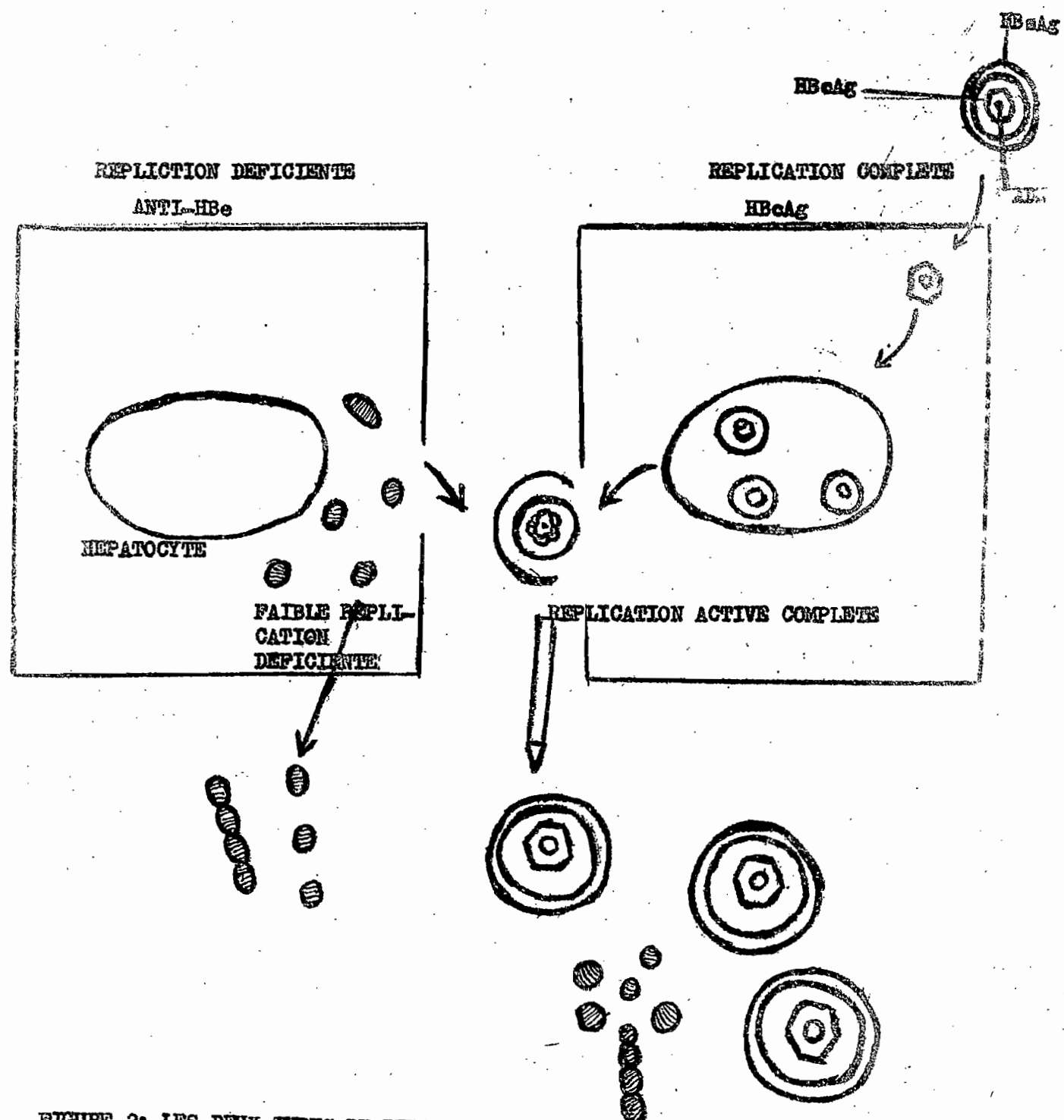


FIGURE 2: LES DEUX TYPES DE REPLICATION DU VIRUS DE L'HEPATITE B ()

1-7 CHRONOLOGIE D'APPARITION DES MARQUEURS SEROLOGIQUES DE L'HBV

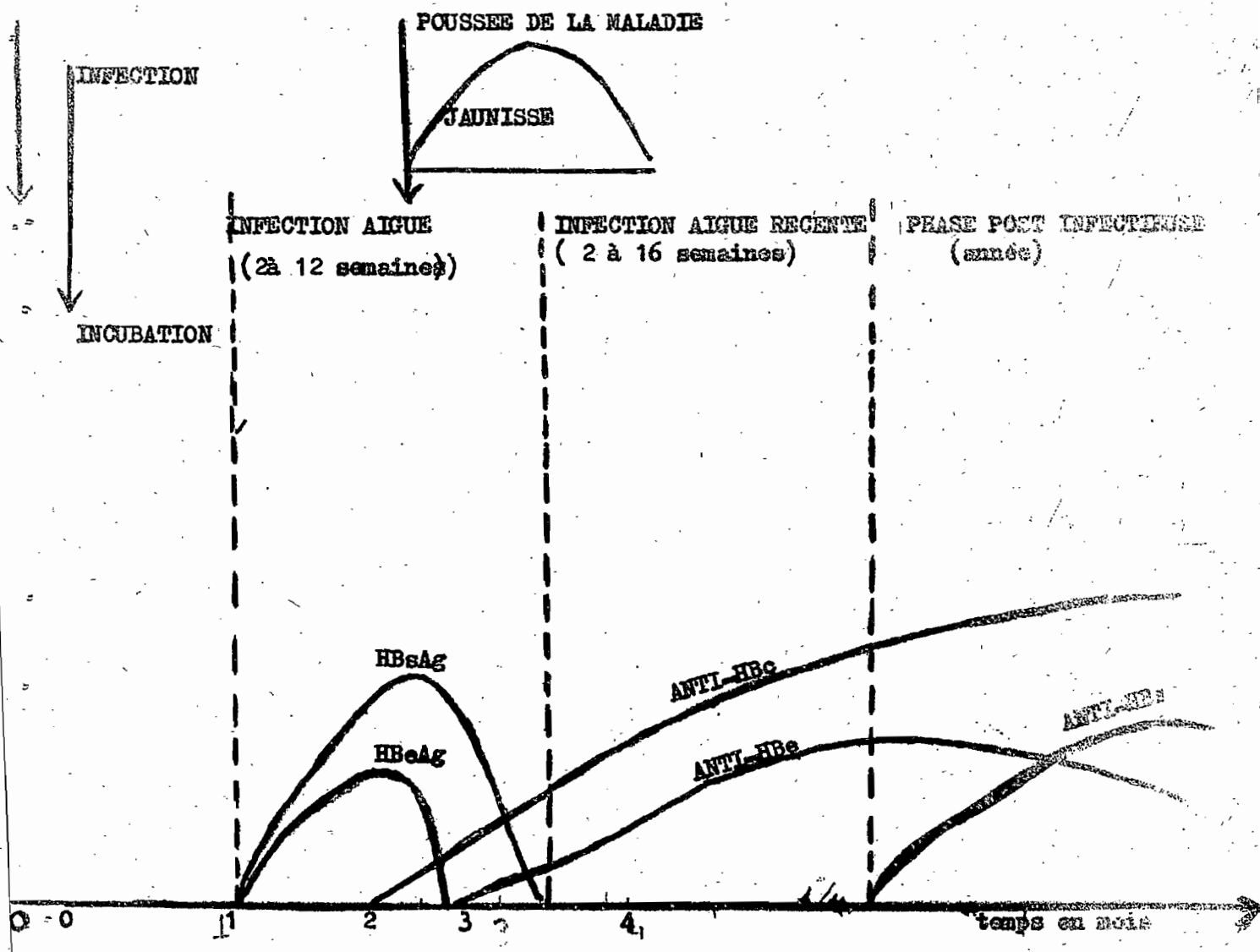


FIGURE 3: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU TEMPS D'APPARITION DES DIFFERENTS MARQUEURS SEROLOGIQUES DE HBV PENDANT L'HEPATITE B ()

1.8 - L'IMMUNOLOGIE DE L'HEPATITE B

Le virus de l'hépatite B n'est pas cytopathogène pour la cellule hépatique. Sa replication très abortive est bien supportée par le foie. Et même si la replication complète a lieu, elle n'altère pas les hépatocytes (27).

Les lésions hépatiques sont surtout dues au rejet des hépatocytes infectés mettant en jeu les mécanismes de défense cellulaire de l'organisme atteint (27).

L'infection H.B. déclenche simultanément des réponses immunitaires de type humoral et de type cellulaire. Ces réponses peuvent différer d'un individu à l'autre en fonction des défenses immunitaires.

1.8.1 - Réponse humorale : celle-ci est provoquée par les systèmes antigéniques : HBs Ag/anti-HBs ; HBe Ag/anti HBe ; HBe Ag/anti HBe résultant tous de la replication virale dans le foie.

Un type primaire de réponse en anti-HBs s'observe chez les sujets atteints d'hépatite B après la disparition de l'HBs Ag du serum.

Les immun complexes présents dans le sang circulant de façon éphémère induisent une immunité physiologique : élimination d'un antigène par un anticorps spécifique (71).

Ces complexes immuns en excès d'antigène sont responsable de prodromes et des manifestations extra - hépatiques (30,46).

1.8.2 - Réponse à médiation cellulaire : Les manifestations cliniques sont en grande partie déterminées par les réponses immunitaires cellulaires (45).

Il existe une immunité cellulaire spécifique à l'HBs Ag chez tous les sujets guéris d'hépatite B (30,46). L'existence d'une telle immunité cellulaire a été démontrée in vitro par :

- la transformation des lymphocytes ;
- l'inhibition de la migration des macrophages ;
- particulièrement par l'inhibition de la migration des leucocytes ;
- des tests de cytotoxicité.

Ces épreuves de mise en évidence de l'immunité cellulaire ont toujours été négatives chez les porteurs asymptomatiques et dans la cirrhose post-hépatique (30,84).

Les antigènes viraux ne sont pas seuls à déclencher les réponses immunitaires lors d'une infection à virus B. L'école de Meyer Zum Buschevifelde a démontré le rôle des antigènes membranaires qui constituent d'autres cibles d'agression immunitaire (46). Ces antigènes sont :

- Le L₁M₁Ag (Liver cell membrane antigen) pour l'immunopathogénèse des hépatites "auto-immunes" et

- Le L₁S₁P₁ (Liver specific protein) pour l'immunopathogénèse des hépatites aiguës et chroniques, qu'elles soient HBsAg positives ou négatives.

DEUXIEME PARTIE

SUJETS ETUDIES ET METHODE

Le travail de cette thèse s'intègre dans la vaste enquête épidémiologique du Cercle de Nara.

Nos études ont porté sur 1 093 sujets ressortissants de 16 villages tirés au sort dans ce Cercle.

Au niveau des villages les familles ont été tirées au sort et au sein des familles les sujets étudiés ont été également l'objet d'un tirage au sort. Ainsi notre échantillonnage comporte des individus des deux sexes, des sujets de tout âge : des bébés jusqu'aux vieillards.

Tous les prélèvements ont été effectués en saison sèche, du 9 au 28 Mai 1983. Le sang prélevé a été centrifugé sur place et les sérums ont été congelés dans de bonnes conditions jusqu'à la date des tests sérologiques.

Ces analyses ont consisté en :

- 1 - la détermination de la prévalence du portage d'HBsAg chez tous les sujets étudiés ;
- 2 - la recherche de l'anticorps anti HBs chez les sujets HBsAg négatifs
- 3 - la recherche de l'HBeAg chez les sujets HBsAg positifs ;
- 4 - la recherche de l'anticorps anti HBe chez les sujets HBeAg négatifs ;
- 5 - La recherche de l'HBsAg chez 85 malades du centre de santé de Sikasso.

Toutes ces épreuves sérologiques ont été effectuées par nous mêmes au service de virologie de l'I.N.R.S.P. (Institut National de Recherche en Santé Publique) : Labo-hippodrome. Comme méthode, seule l'ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) a été utilisée. C'est une technique de troisième génération qui présente l'avantage d'être aussi sensible que la R.I.A. (Radio Immuno Assay).

2.1 - ETUDE DE LA ZONE CONCERNEE

2.1.1 - Etude physique :

- Situation géographique : Le Cercle de Nara est une vaste zone de 32 000 km² avec peu de routes praticables.

Situé à 377 km de la capitale Bamako, il touche dans ses limites au Nord la République Islamique de Mauritanie, au Sud les Cercles de Kolokani et de Banamba, à l'Est le Cercle de Niono (Région de Ségou) et à l'Ouest celui de Nioro (Region de Kayes).

- Le relief : Le terrain est plat dans l'ensemble. Le sol sablonneux est essentiellement occupé par des plaines. On y rencontre quelques dunes de sable et des plateaux.

- La Végétation : C'est la steppe arbustive. Elle est clairsemée et composée d'arbustes rabougris et épineux. On y rencontre quelques grands arbres baobabs, kapokiers, acacias, jugubiers et dattiers sauvages.

- La faune : est principalement constituée d'écureils, de rats et de lièvres.

- Le climat : est du type sahélien. Il est chaud et sec. L'année se répartit entre deux saisons : une saison pluvieuse de très courte durée (3 à 4 mois) et une saison sèche qui dure tout le reste du temps. Pendant cette saison sèche l'harmattan souffle violemment. La pluviométrie est très médiocre et varie suivant les années.

- L'hydrographie : Il n'existe pas de cours d'eau, seulement quelques points d'eau pendant l'hivernage. L'approvisionnement de la population en eau se fait par des puits peu profonds qui pour la plupart tarissent en saison sèche. Dans certains villages on trouve un ou deux forages.

L'aridité est très accrue en saison sèche. L'eau est le problème permanent.

- Démographie : D'après le recensement de 1976 la population du Cercle de Nara comptait au total 119 427 habitants. Avec un taux d'accroissement annuel de 2,54 % ce nombre s'élève à 142 350 habitants en 1983.

Cette population se répartit entre quatre principales ethnies :
Sarakolés, maure, bambara et peulhs.

Essentiellement paysanne cette population s'adonne pratiquement à l'agriculture et à l'élevage.

Les principales cultures sont : le "sounah" qui est une variété très rapide de mil, le dah, le petit mil et le pois de terre.

Le milieu pastoral est composé de bovidés, de caprins et d'ovins. Les peulhs éleveurs et les maures constituent la population nomade.

L'une des principales caractéristiques de cette population est l'exode rural de la population masculine vers les grandes villes.

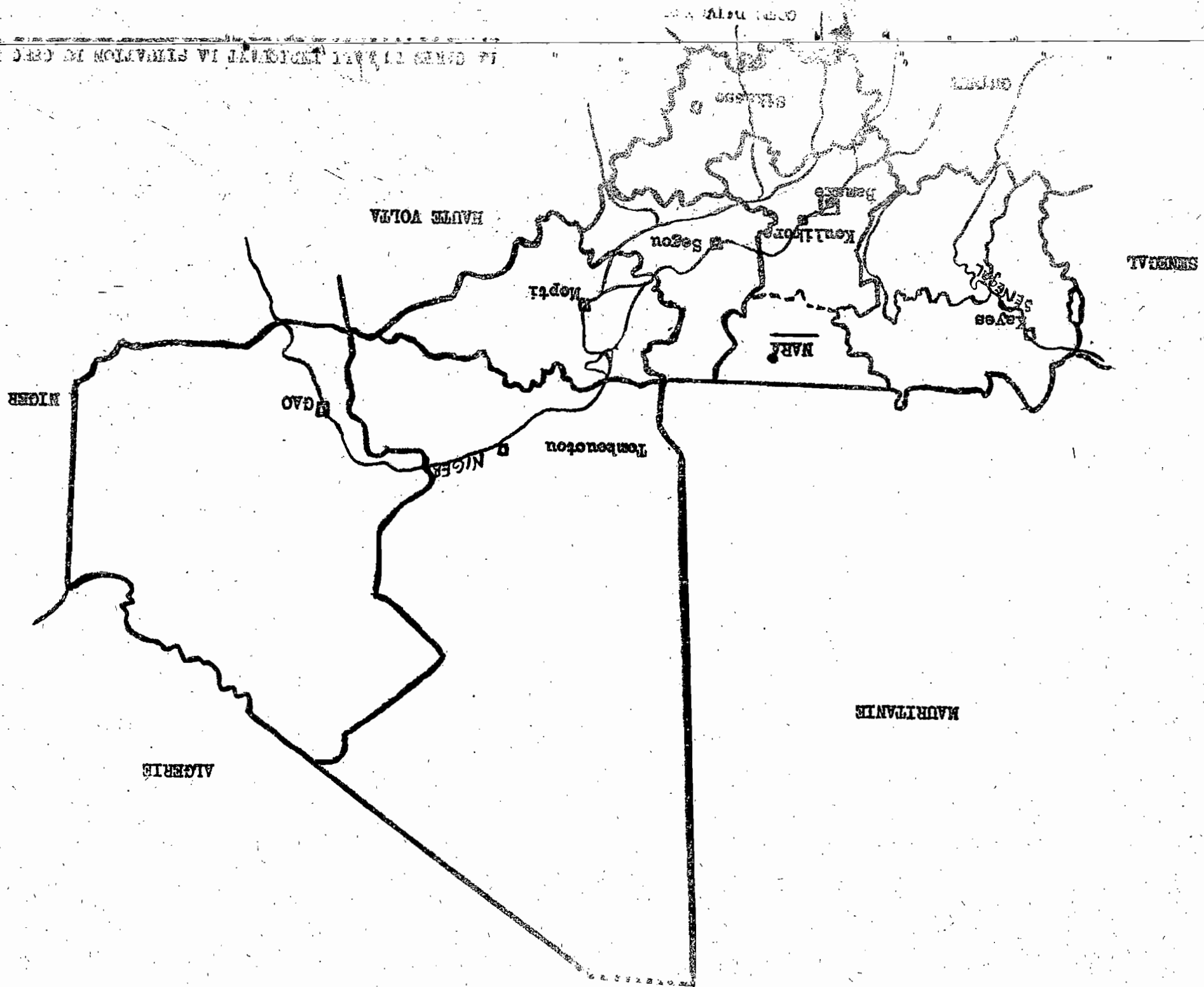
2.1.2 - Etude sanitaire :

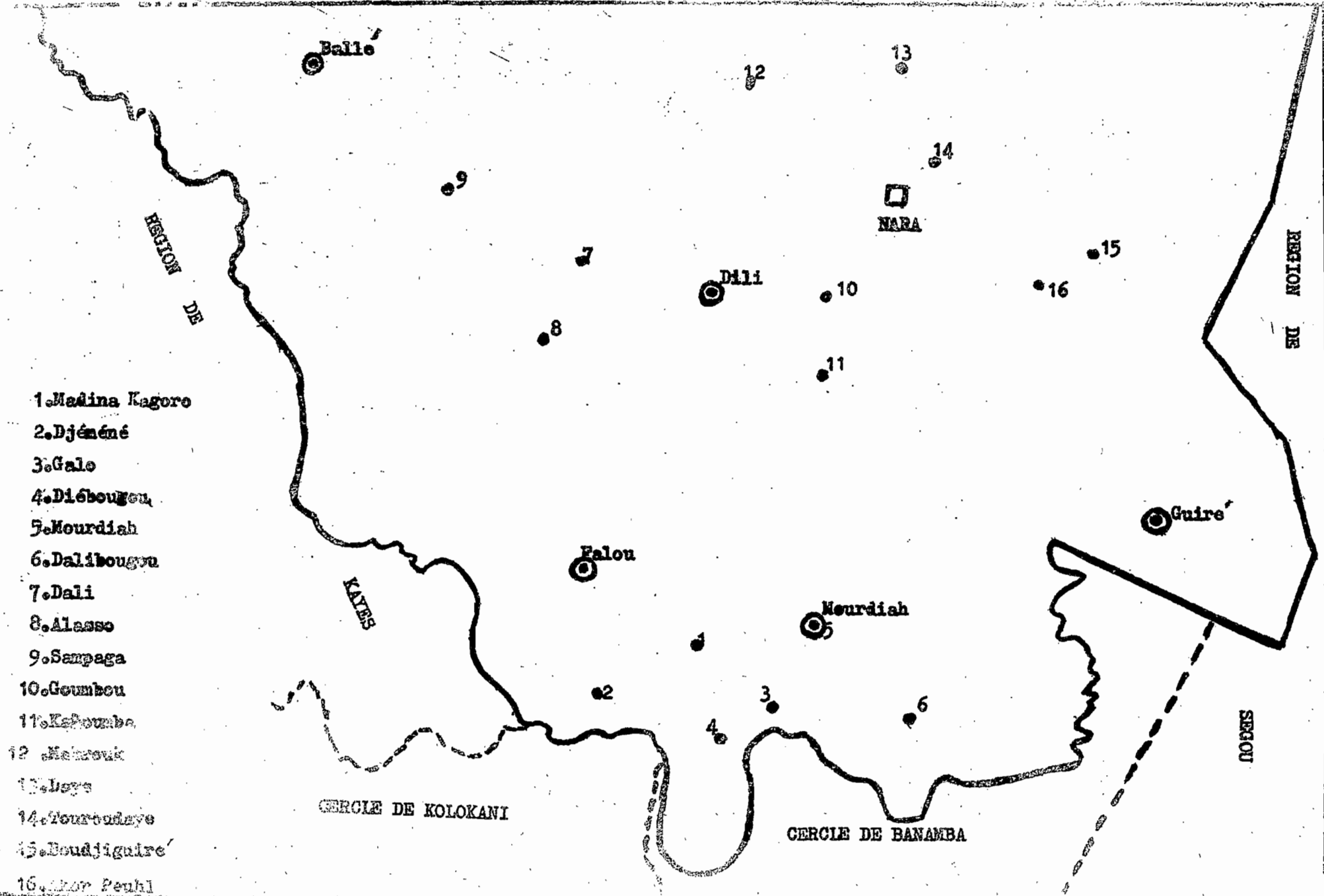
Pathologie infectieuse - parasitaire et nutritionnelle. Généralement connue mais pas assez précisée dans son expression épidémiologique (incidence, prévalence, létalité ou invalidité). Il s'agit de : paludisme, affections broncho-pulmonaires, rougeole, diarrhée, tuberculose, lèpre, malnutrition, treponematoze, trachome.

D'autre part le caractère sahélien du Cercle de Nara amène à tenir compte par exemple :

- du caractère saisonnier de la transmission du paludisme
- de l'importance en toute période des affections entérales liées à l'eau.
- de l'endémicité de la syphilis
- des affections broncho pulmonaires (notamment la tuberculose) et oculaires.

A Nara les moyens de santé restent faibles et mêmes limités pour offrir une médecine de soins curatifs et préventifs.





- 1. Medina Kagoro
- 2. Djénéné
- 3. Gale
- 4. Diébouyou
- 5. Mourdiah
- 6. Dalibouyou
- 7. Dali
- 8. Alasso
- 9. Sampaga
- 10. Goumbeu
- 11. Kafoumba
- 12. Mchrouk
- 13. Ioya
- 14. Tourtoutaye
- 15. Boudjignire
- 16. Akor Peuhl

LA CARTE DE NARA INDICANT LA SITUATION DES 16 VILLAGES ETUDIES.

2.1.3 - La répartition de la population étudiée suivant le sexe et l'âge

Age Sexe	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60 et plus	Total
M	211	107	55	38	45	25	25	506
F	147	104	118	86	58	37	37	587
TOTAL	358	211	173	124	103	62	62	1 093
POURCENTAGE	32,75	19,30	15,83	11,34	9,42	5,67	5,67	100 %

TABLEAU 3 : Repartition de la population suivant le sexe et l'âge (Nara)

De ce tableau on constate que :

- La population étudiée est surtout composée de sujets jeunes de 0 - 10 ans (32,75 % de l'échantillonnage).
- Les femmes sont plus nombreuses que les hommes avec un sexe ratio de $M/F = 0,86$.

Cependant dans la tranche d'âge de 0 à 10 ans les jeunes garçons sont plus nombreux que les filles. C'est la tendance inverse dans les autres classes d'âge où les femmes deviennent majoritaires. Ce phénomène s'explique par l'exode rural de la population active masculine vers les grandes villes.

2.1.4 - Repartition de la population Sikassoise étudiée selon le sexe et l'âge :

Age	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60 ans et plus	Total
Sexe							
M	2	14	5	8	3	1	33
F	15	25	10	2	-	-	52
TOTAL	17	39	15	10	3	1	85
%	(20	(45,88)	(17,65)	(11,76)	(3,53)	(1,17)	100 %

Tableau 4 : Répartition de la population étudiée en fonction du sexe et de l'âge (Sikasso)

Les hommes sont en minorité par rapport aux femmes : le sexe ratio est de M/F : 0,63.

La population étudiée est surtout composée des sujets de la classe d'âge de 20 - 30 ans (45,88 %).

2.1.5 - La répartition de la population en fonction du sexe et de l'ethnie (Nara)

Ethnie \ Sexe	Ethnie					Total
	Sarakolé	Bambara	Peulh	Maure	Divers	
M	236	145	72	31	22	506
F	245	182	101	31	28	587
TOTAL	481	327	173	62	50	1 093
POURCENTAGE	44	29,91	15,83	5,67	4,57	100 %

TABLEAU 5 : Repartition de la population en fonction du sexe et de l'ethnie (Nara)

Comme le montre le tableau les sarakolés sont majoritaires dans la population avec 44 %. Ils sont suivis des Bambara 29,91 % puis des peulhs 15,83 %. Les maures ne représentent que 5,67 % de l'échantillonnage testé.

Dans toutes les ethnies les femmes sont plus nombreuses que les hommes.

Les divers sont à 98 % constitués de guerika (localisés autour de Alasso).

2.1.6 - La repartition de la population en fonction du sexe et de l'ethnie (Sikasso) :

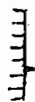
ethnie	Sexe		Total	%
	Masculin	Féminin		
SENOUFO	5	20	25	(29,41)
BAMBARA	11	14	25	(29,41)
MALINKE	6	4	10	(11,76)
PEULH	4	4	8	(9,41)
SARAKOLE	4	3	7	(8,24)
SONRHAI	1	5	6	(7,06)
DOGON	2	1	3	(3,53)
OUOLOF	0	1	1	(1,17)
TOTAL	33	52	85	(100 %)

TABEAU 6 : Répartition de la population en fonction de l'ethnie et du sexe

2.2 - Methode utilisée : E.L.I.S.A. : (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
Test immuno enzymatique)

2.2.1 - Recherche de l'HBs Ag :

2.2.1.1 - Principe :

	anti-HBs - - - - -	HBsAg - - - - -	-(anti-HBs)-HRP + Substrat
	anticorps en	échantillon	anticorps marqué
	phase solide	positif	par une enzyme

L'hepanostika HBsAg est un immunodosage enzymatique basé sur un principe de "sandwich".

Les puits de la plaque enduits d'anti-HBs de mouton constituent la phase solide.

Le serum à tester est incubé dans 1 des puits et s'il contient de l'HBsAg celui-ci se liera à l'anti HBs en phase solide. Le matériel non lié est éliminé par lavage.

On ajoute au complexe anti-HBs - HBsAg précédemment formé 1 second anti-HBs de mouton soluble marqué par l'enzyme de peroxydase de raifort (HRP). Ce nouveau anticorps est lié par tout complexe anti-HBs - HBsAg. L'excès d'anticorps est éliminé par lavage. L'addition ultérieure du substrat et du chromogène appropriés conduit à l'apparition d'une coloration jaune orangée dans le puits.

Si l'échantillon testé ne contient pas d'HBsAg, seule apparaîtra une faible coloration de fond.

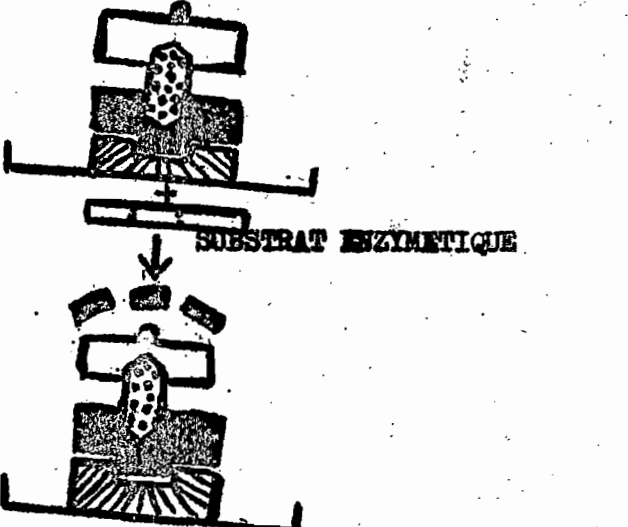
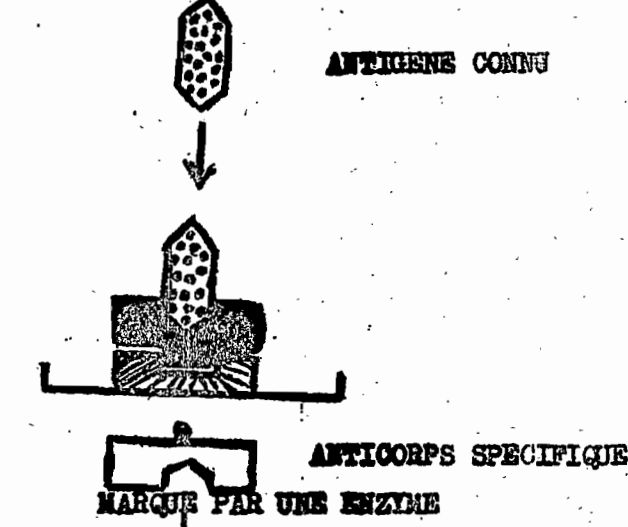
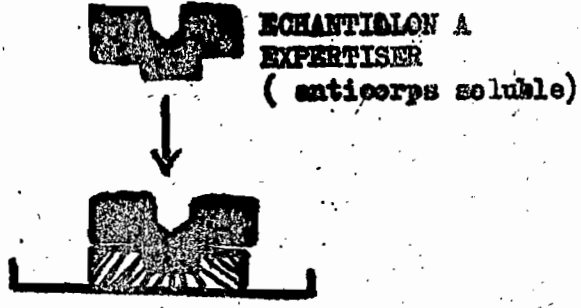
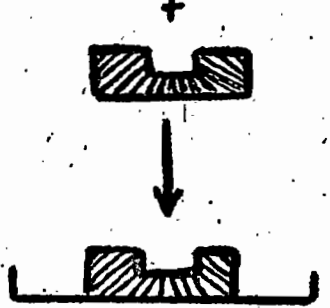
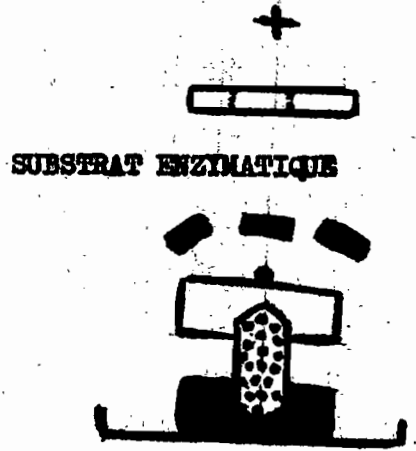
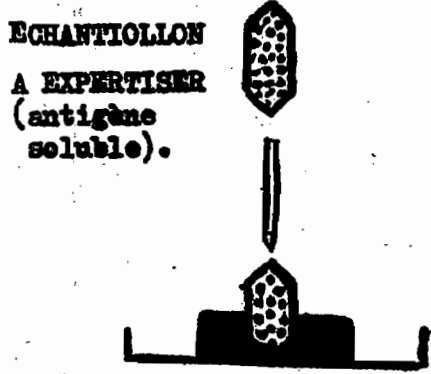
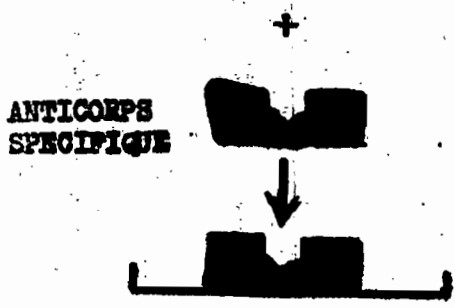
La lecture des résultats peut être faite à l'oeil nu ou à l'aide d'un photomètre

**LES DIFFERENTES ETAPES DE LA DETECTION DE L'ANTIGENE ET DE L'ANTICORPS
PAR LA TECHNIQUE E.L.I.S.A.**

DETECTION DE L'ANTIGENE

DETECTION DE L'ANTICORPS

SUPPORT EN PLASTIQUE



Composition :

Chaque boîte de réactifs contient :

- 6 supports contenant chacun 8 barquettes microcélisa de 12 cupules enduites d'anti-HBs de mouton.
- 6 ampoules contenant le conjugué lyophilisé anti-HBs de mouton marqué par H R P.
- 6 flacons contenant chacun 11,5 ml de solvant du conjugué.
- 3 bouteilles contenant chacune 100 ml de tampon très concentrés.
- 1 flacon contenant 8 pastilles de peroxyde d'urée (et une capsule de sélicagel, servant d'agent dessiccateur).
- 2 flacons contenant chacun 20 pastilles d'hydrochlorure d'ophénylène-diamine.
- 2 supports biologiquement inertes garnis de coton hydrophile avec :
 - 1 flacon contenant 1,8 ml de contrôle négatif
 - 1 flacon contenant 1,8 ml de contrôle positif
- du ruban adhésif.

Matériel nécessaire :

- eau distillée
- acide sulfurique de 2 moles/l
- pipettes automatiques pouvant délivrer 100 ul et cones jetables
- chronomètre
- bain marie à 50°C
- pipette pasteur
- trompe à eau
- pipette epipendorf à embout.

2.2.1.3 - Préparation des réactifs : Ramener les réactifs à la température 20-25°C.

- Diluer le tampon très concentré au 1/10 avec de l'eau distillée. Il faut au moins 60 ml de tampon dilué pour le lavage de chaque barquette.
- Dissoudre le conjugué contenu d'une ampoule de conjugué dans un flacon de solvant.
- Dissoudre une pastille de peroxyde d'urée dans 10 ml d'eau distillée.

2.2.1.4 - Mode opératoire :

- 1 - Déposer dans la 1ère cupule 100 ul de contrôle positif, dans le second puits 100 ul de contrôle négatif. Ces 2 cupules constituent les témoins.
- 2 - Mettre 100 ul de chaque échantillon à tester (serums) dans les autres cupules de la plaque.
- 3 - Recouvrir la plaque avec du ruban adhésif et incuber 60 minutes à 50°C ou 16 à 24 h à la température ambiante.
- 4 - Enlever le papier adhésif et laver chaque cupule quatre fois avec 0,3 ml de tampon dilué.
- 5 - Ajouter 100 ul de solution de conjugué à chaque cupule.
- 6 - Recouvrir la plaque avec du ruban adhésif et incuber pendant 60 minutes à 50°C. Pendant ce temps démarrer l'étape 8.
- 7 - Laver chaque cupule quatre fois avec 0,3 ml de tampon dilué.
- 8 - a)- Ouvrir le flacon contenant les pastilles d'O.P.D, prélever le nombre de pastilles nécessaires à l'aide des brucelles en plastique (une pastille suffit pour une barquette, ajouter une pastille pour 2 barquettes supplémentaires) et placer les pastilles dans un flacon propre, préalablement lavé à l'eau distillée.
Ajouter 2,5 ml d'eau distillée par pastille et laisser les pastilles se dissoudre complètement à l'obscurité, ce qui prend environ 15 minutes.
b)- Préparer la solution de substrat en ajoutant 100 ul de la solution de peroxyde d'urée par 2,5 ml de solution d'O.P.D.
- 9 - Ajouter 100 ul de la solution de substrat à chaque cupule.
- 10 - Incuber à l'obscurité pendant 30 minutes entre 20 - 25°C.
- 11 - Stopper la réaction en ajoutant 100 ul d'acide sulfurique à 2 moles/l dans le même ordre et avec les mêmes intervalles de temps que pour la solution du substrat.
Lecture visuelle : Les colorations sont comparées à l'intérieur du même support de la plaque. L'échantillon testé est :
- Positif si la coloration est la même ou plus forte que celle du contrôle positif.
- Négatif si la coloration est plus faible que celle du contrôle négatif.

2.2.3 - Recherche de l'anti-HBs par la technique E.L.I.S.A.

Principe du test :

On fait une préincubation de l'anticorps anti-HBs d'un serum à tester. Il sera complexé par une solution d'HBsAg de l'hepanostika HBsAg.

La présence d'anticorps dans l'échantillon à tester est mise en évidence par un affaiblissement de la coloration jaune orangée.

Si l'échantillon testé ne contient pas d'anti-HBs, la solution d'HBsAg de l'hepanostika HBsAg restera libre et il se développera une coloration jaune orangée à la fin du test.

2.2.3 - Lecture visuelle des résultats :

Les colorations devront être comparées à l'intérieur du même support de la plaque. Un échantillon est :

- positif : si sa coloration est la même que celle du témoin positif pour l'anti-HBs ;
- négatif : si sa coloration est (presque) la même que celle du témoin négatif pour l'anti-HBs ;
- douteux : si sa coloration se situe à mi-chemin entre celles des contrôles anti-HBs positif et négatif.

2.2.4 - Recherche du système HBeAg / anti HBe :

Pour la recherche de l'HBeAg le principe est le même que celui de la recherche de l'HBsAg, basé sur la technique de "sandwich".

-anti-HBe	-----	HBeAg	---	---	---	---	(anti HBe)-HRP	+	substrat
anticorps en		échantillon					anticorps marqué		
phase solide		positif					par une enzyme		

Quant à l'anticorps anti HBe c'est le principe de l'inhibition du "sandwich".

2.2.5 - Avantages et inconvénients de la technique E.L.I.S.A.

2.2.5.1 - Les avantages techniques :

- 1 - L'E.L.I.S.A. est un test sensible doué d'une haute spécificité test de troisième génération sa sensibilité est comparable à celle de la R.I.A. (radio Immuno Assay) et est de l'ordre du nanogramme.

- 2 - Les réactifs sont relativement stables.
- 3 - La coloration produite par la réaction se lit facilement à l'oeil nu si l'on ne dispose pas d'un matériel perfectionné.
- 4 - On peut examiner simultanément de grands nombres d'échantillons d'où l'intérêt de l'E.L.I.S.A. dans les grandes enquêtes épidémiologiques.
- 5 - L'existence d'un test de confirmation permet l'éviction de fausses réactions.

2.2.5.2 - Inconvénients techniques :

- 1 - L'E.L.I.S.A. est un test très onéreux.
- 2 - La technique est compliquée et longue ; demande une très grande habileté dans les manipulations.
- 3 - Les plaques de supports en plastique peuvent ne pas convenir en raison d'effets statiques.
- 4 - Les substrats chromogènes peuvent être cancérigènes ou mutagènes.

TROISIEME PARTIE

R E S U L T A T S

3.1 - LA RECHERCHE D'HBsAg :

Nous avons recherché l'HBsAg chez tous les sujets étudiés. Sur les 1 093 serums testés 528 sont HBsAg positifs soit une prévalence globale de 48,30 % (E.L.I.S.A.)

3.1.1 - Variation de la prévalence du portage chronique de l'HBsAg en fonction du sexe :

Comme le montre le tableau ci-dessous les hommes sont beaucoup plus porteurs chroniques d'HBsAg (51,98 %) que les femmes (45,14 %).

Un tel résultat bien que assez élevé en pourcentage, rejoint celui de la littérature où l'on note partout une prédominance masculine dans le portage chronique d'HBsAg.

	HOMMES	FEMMES	TOTAL
HBsAg (+)	263	265	528
Nombre total testé	506	587	1 093
Prévalence	51,98 %	45,14 %	48,30 %

TABLEAU 7 : Variation de la prévalence de l'HBsAg en fonction du sexe (Nara)

3.1.2 - Variation de la prévalence du portage chronique de l'HBsAg
en fonction de l'âge (Nara)

Age	0-10 ans	10-20 ans	20-30 ans	30-40 ans	40-50 ans	50-60 ans	60 et plus	Total
HBsAg (+)	168	106	97	67	49	20	20	528
Nbre total testé	358	211	173	124	103	62	62	1 093
Pourcentage	46,92 %	50,23 %	56,06 %	54 %	47,57 %	32,25 %	32,25 %	48,30 %

TABLEAU 8 : Variations de la prévalence de l'HBsAg en fonction de l'âge

Le portage chronique de l'antigène HBs croit avec l'âge atteint son maximum entre 20 - 30 ans puis baisse progressivement comme le montre le tableau 8.

3.1.3 - Variation de la prévalence de l'HBsAg en fonction de l'âge et du sexe :

Sexe \ âge	âge						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Plus de 60 ans
M	114/211	56/107	37/55	21/38	19/45	9/25	7/25
%	54,02	52,33	67,27	55,26	42,22	36	28
F	54/147	50/104	60/118	46/86	30/50	11/37	13/37
%	37,41	48,07	50,84	53,48	60	29,72	35,13
TOTAL	168/358	106/211	97/173	67/124	49/103	20/62	20/62
%	46,92	50,23	56,06	54	47,57	32,25	32,25

TABLEAU 9 : Variations de la prévalence de portage chronique l'HBsAg en fonction du sexe et de l'âge (Nara)

Les différentes variations dans le portage de l'antigène HBs en fonction de l'âge et du sexe figurent dans le tableau 9.

La fréquence la plus élevée s'observe dans la classe d'âge de 20 - 30 ans (56,06 %).

Déjà à 20 ans la moitié de la population est infectée par le virus de l'hépatite B (50,23 %).

3.1.4 - Variations de la prévalence de l'HBsAg en fonction de l'âge et du sexe (Sikasso)

Sexe	Age						Total
	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Plus de 60 ans	
M	1/2	4/14	1/5	2/8	0/3	0/1	8/33
%	50	28,57	20	25	-	-	24,24
F	3/15	5/25	0/10	0/2	-	-	8/52
%	20	20	-	-	-	-	15,38
TOTAL	4/17	9/39	1/15	2/10	0/3	0/1	16/85
%	23,53	23,07	6,66	20	-	-	18,22

TABLEAU 10 : Variation de la prévalence d'HBsAg en fonction du sexe et de l'âge (Sikasso)

Comme à Nara, à Sikasso le portage chronique d'HBsAg affecte beaucoup plus les hommes (24,24 %) que les femmes (15,38 %).

La fréquence la plus élevée s'observe dans la classe d'âge de 10 à 20 ans (23,53 %).

3.1.5 - Prévalence du portage chronique de l'HBsAg en fonction de l'ethnie (Nara)

Ethnie	SARAKOLE	BAMBARA	PEULH	MAURE	DIVERS	TOTAL
Nombre total testé	481	327	173	62	50	1 093
HBsAg (+)	251	144	62	45	26	528
Pourcentage	52,18	44,03	35,83	72,58	52	48,30

TABLEAU 11 : Variation de la prévalence de l'HBsAg suivant les différentes ethnies (Nara)

Comme le montre le tableau 11 dans toutes les différentes ethnies on retrouve le portage chronique d'HBsAg.

Mais la différence de la prévalence de portage chronique d'HBsAg entre les différentes ethnies est assez significative : les maures sont beaucoup plus porteurs chroniques d'HBsAg (72,58 %) que les autres ethnies. Ils sont suivis des sarakolés qui ont un taux de 52,18 %.

Cette prévalence d'HBsAg est assez élevée chez toutes les ethnies avec 35,83 % les peulhs sont les moins touchés.

3.1.6 - Prévalence du portage chronique de l'HBsAg en fonction du sexe et de l'ethnie :

Comme l'indique le tableau 12 on constate que même à l'intérieur des différentes ethnies la prédominance masculine dans le portage chronique de l'HBsAg est respectée.

Ethnie \ Sexe	SARAKOLE	BAMBARA	FEULH	MAURE	DIVERS
	HOMMES	131/236	65/145	30/72	24/31
Prévalence	55,50 %	44,82 %	41,66 %	77,42 %	59,09 %
FEMMES	120/245	79/182	32/101	21/31	13/28
Prévalence	48,98 %	43,40 %	31,68 %	67,74 %	46,42 %

TABLEAU 12 : Prévalence du portage chronique de l'HBsAg en fonction du sexe et de l'ethnie.

3 3.1.7 - Variation de la prévalence du portage chronique d'HBsAg en fonction de l'ethnie et du sexe (Sikasso)

Ethnie	Sexe					
	Masculin	%	Féminin	%	Total	%
SENOUFO	2/5	(40 %)	3/20	(15 %)	5/25	(20 %)
BAMBARA	2/11	(18,18 %)	2/14	(14,28 %)	4/25	(16 %)
MALINKE	2/6	(33,33 %)	1/4	(25 %)	3/10	(30 %)
PEULH	1/4	(25 %)	0/4	-	1/8	(12,50 %)
SARAKOLE	0/4	-	1/3	(33,33%)	1/7	(14,28 %)
SONRAI	0/1	-	1/5	(20 %)	1/6	(16,66 %)
DOGON	1/2	(50 %)	0/1	-	1/3	(33,33 %)
OUOLOF	0/0	-	0/1	-	0/1	
TOTAL	8/33	(24,24 %)	8/52	(15,38 %)	16/85	(18,82 %)

TABLEAU 13 : Variation de la prévalence d'HBsAg en fonction de l'ethnie et du sexe.

Du fait de la faiblesse de notre échantillonnage nous nous abstenons de ne pas tirer de conclusion sur la variation de la fréquence d'HBsAg selon les différentes ethnies.

3.1.8 - Variation de la prévalence d'HBsAg en fonction des villages tirés :

Le tableau suivant met en évidence des variations très importantes de la prévalence de portage chronique de l'HBsAg en fonction des différents villages étudiés : (83,33 % à Kaloumba 50 % à Alasso et 17,97 % à Galo).

Cette disproportion entre les taux de portage d'HBsAg suppose l'existence au sein de certains villages de facteurs locaux qui favoriseraient la transmission du virus B.

D'autre part aucun village ne reflète à lui seul la situation de l'ensemble de la zone étudiée ; d'où l'intérêt des enquêtes épidémiologiques dans de nombreux villages à la fois.

N°	VILLAGES	HBsAg POSITIF	NOMBRE TOTAL TESTE	PREVALENCE BRUTE
1	Madina Kagoro	27	58	46,55 %
2	Djémené	23	47	48,93 %
3	Galo	16	89	17,97 %
4	Diébougou	29	71	40,84 %
5	Mourdiah	35	82	42,68 %
6	Dalibougou	27	61	44,26 %
7	Dali	46	69	66,66 %
8	Alasso	26	52	50 %
9	Sampaga	35	68	51,47 %
10	Goumbou	37	107	34,57 %
11	Kaloumba	55	66	83,33 %
12	Mabrouk	50	63	79,36 %
13	Daye	33	57	57,89 %
14	Touroudaye	30	66	45,45 %
15	Boudjiguiré	39	72	54,16 %
16	Akor Peulh	20	65	30,76 %

TABLEAU 14 : Variation de la prévalence du portage chronique de l'HBsAg en fonction des 16 villages tirés (ELISA)

3.1.9 - Recherche de l'HBsAg chez des sujets de 0 à 13 ans

En Afrique la transmission de l'HBV s'effectue essentiellement selon 2 vagues de contamination qui se succèdent avant l'âge adulte :

- la première vague se situe vers d'âge de 2 ans juste après la disparition des anticorps maternels ;
- la seconde à l'âge de la scolarisation (6 à 7 ans)

Dans notre étude nous avons recherché l'HBsAg chez tous les sujets de 0 à 13 ans. Le tableau ci-dessous laisse voir aisément les 2 vagues de contamination.

	HBsAg (+)	Nombre total testé	Prévalence
0 à 1 an	10	22	45,45 %
2 ans	18	35	51,42 %
3 ans	19	43	44,18 %
4 ans	21	47	44,68 %
5 ans	23	47	48,93 %
6 ans	26	48	54,16 %
7 ans	25	45	55,55 %
8 ans	16	38	44,44 %
9 ans	11	26	42,30 %
10 ans	15	37	40,54 %
11 ans	8	19	42,10 %
12 ans	13	28	46,42 %
13	12	22	54,54 %

TABLEAU 15 : Variation de la prévalence suivant l'âge chez des sujets de 0 à 13 ans.

3.2 - RECHERCHE DES MARQUEURS SEROLOGIQUES CHEZ DES FEMMES EN GROSSESSE

Le risque de portage d'HBsAg pendant la grossesse est un facteur de contamination pour le bébé.

La gravité de ce portage reside dans le fait que les enfants contaminés très tôt sont exposés à faire une cirrhose ou un cancer primitif du foie (105).

Notre échantillonnage comporte 18 femmes enceintes dont 12 sont HBsAg positives. Parmi ces 12, 4 femmes hébergent en plus l'antigène HBe qui est le marqueur le plus incriminé dans la transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant.

	HBsAg (+)	HBsAg (-)
Femmes enceintes	12/18	6/18
Pourcentage	66,66 %	33,33 %

TABLEAU 16 : Prévalence de portage de l'HBsAg chez des femmes enceintes

	HBeAg (+)	HBeAg (-)
Femmes enceintes	4/12	7/12
Pourcentage	33,33 %	58,33 %

Tableau : prévalence de portage de l'HBeAg chez des femmes enceintes.

Au total 4 femmes sur les 18 testées sont HBsAg positives et HBeAg positives soit une prévalence de 22,22 %. Celles-ci sont l'objet d'une multiplication active du virus de l'hépatite B et sont donc des porteuses dangereuses pour leurs enfants.

3.3 - RECHERCHE DE FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES FAVORISANT LE PORTAGE
CHRONIQUE DE L'ANTIGENE H_eB_eS_e

3.3.1 - Correlation entre le portage chronique de l'HBsAg et la présence de différents plasmodium du paludisme :

Devant le taux de portage chronique d'HBsAg, très surprenant de notre échantillonnage, nous avons jugé nécessaire de faire une corrélation entre la présence d'HBsAg et les résultats de la goutte épaisse pour voir l'éventualité d'un rôle joué par des insectes vecteurs (moustiques).

A ce propos, parmi les résultats obtenus, nous avons trouvé que 56,81 % des paludéens à plasmodium falciparum sont porteurs chroniques d'HBsAg.

Ceci suggère l'intervention des anophèles dans la transmission du virus de l'hépatite B.

Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre l'hépatite B et les autres plasmodium (malariae, vivax, ovalae)

Plasmodium Marqueur	Falciparum	Malariae	Vivax	Serologie palustre positive
HBsAg (+)	121/213	3/17	1/3	14/37
Pourcentage	56,81 %	17,65 %	33,33 %	37,84 %
HBsAg (-)	92/213	14/17	2/3	23/37
Pourcentage	43,19 %	82,35 %	66,67 %	62,16 %

TABLEAU 17 : Correlation entre le portage chronique de l'HBsAg et le paludisme.

3.4 - LA RECHERCHE D'HBsAg :

Cette recherche a porté sur 505 serums HBsAg positifs. Nous avons trouvé que 190 sont HBeAg positifs soit une prévalence de 37,62 %.

3.4.1 - Variation de la prévalence d'HBeAg en fonction du sexe et de l'âge :

Age Sexe	0-10 ans	10-20 ans	20-30 ans	30-40 ans	40-50 ans	50-60 ans	Plus de 60 ans	Total
M	41/110	25/55	18/34	8/19	3/16	3/8	2/8	100/250
%	37,27	45,45	52,94	42,10	18,75	37,5	25	40
F	21/53	20/48	18/57	14/44	11/30	2/10	3/13	90/255
%	39,52	41,66	31,57	31,81	36,66	20	23,07	35,29
TOTAL	62/163	45/103	36/91	22/63	14/46	5/18	5/21	190/505
%	38,03	43,68	39,56	34,92	31,81	27,77	23,80	37,62

TABLEAU 18 : Prévalence d'HBeAg en fonction du sexe et de l'âge.

Comme le portage HBsAg, celui HBeAg affecte beaucoup plus les hommes (40 %) que les femmes (35,29 %).

La prévalence la plus élevée s'observe dans la classe d'âge de 10 - 20 ans. Au delà de 20 ans elle diminue progressivement comme le montre le tableau ci-dessus.

3.4.2 - Variation de la prévalence d'HBsAg en fonction du sexe
et de l'ethnie :

Ethnie Sexe	SARAKOLE	BAMBARA	PEULH	MAURE	DIVERS	TOTAL
M	46/133	27/61	12/23	11/22	4/11	100/250
%	34,58 %	44,26 %	52,17 %	50 %	36,36 %	40 %
F	33/123	25/67	18/30	10/22	4/12	90/255
%	26,82 %	37,31 %	60 %	45,45 %	33,33 %	35,29 %
TOTAL	79/256	52/128	30/53	21/44	8/23	190/505
%	30,85 %	40,62 %	56,60 %	47,72 %	34,78 %	37,62 %

TABEAU 19 : Prévalence de portage d'HBsAg en fonction du sexe et de l'ethnie

3.5 - LA RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-HBe :

Ce marqueur a été recherché chez 277 sujets dont 127 hommes et 150 femmes. Tous ces sujets sont HBeAg négatifs mais ce sont des porteurs d'HBSAg.

Sur les 277 sujets, 141 sont anti-HBe positifs soit une prévalence de 50,90 %. Chez eux la maladie évolue favorablement. Ce sont des porteurs asymptomatiques qui n'auront plus de conséquences graves.

3.5.1 - Variation de la fréquence de l'anticorps anti-HBe en fonction de l'âge et du sexe :

Age Sexe	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Plus de 60 ans	Total
M	22/57	16/27	9/14	7/11	6/11	3/5	1/2	64/127
%	38,59	59,26	64,28	63,63	54,54	60 %	50	50,39
F	13/23	15/28	12/34	15/25	11/18	5/8	6/9	77/150
%	64,42	53,57	35,30	60	61,11	62,5	66,66	51,33
TOTAL	35/85	31/55	21/48	22/36	17/29	8/13	7/11	141/277
%	41,17	56,36	43,75	61,11	58,62	61,53	63,63	50,90

TABLEAU 20 : Prévalence de portage d'anti-HBe en fonction du sexe et de l'âge :

Contrairement à la variation de l'HBeAg, celle de son anticorps anti-HBe augmente avec l'âge comme l'indique le tableau ci-dessus. Cette remarque a été faite ailleurs (46).

3.5.2 - Variation de la prévalence de l'anticorps anti HBe en fonction du sexe et de l'ethnie :

Ethnie Sexe	SARAKOLE	BAMBARA	PEULH	MAURE	DIVERS	TOTAL
	M	33/65	16/33	7/10	6/11	2/8
%	50,77	48,48	70	54,54	25	50,39
F	39/76	22/45	8/11	6/10	2/8	77/150
%	51,13	48,88	72,72	60	25	51,33
TOTAL	72/141	38/78	15/21	12/21	4/16	141/277
%	51,06	48,71	71,42	57,14	25	50,90

TABLEAU 21 : Variation de la prévalence de l'anti-HBe en fonction du sexe et de l'ethnie

La prévalence la plus élevée d'anticorps anti-HBe s'observe chez les peulhs (71,42 %), ensuite les maures (57,14 %) puis les sarakolés (51,06 %).

3.6 - RECHERCHE DE L'ANTICORPS ANTI-HBs

L'anticorps anti-HBs est le marqueur fidèle de la guérison et de la protection du sujet contre l'hépatite B.

Notre recherche dans ce domaine a porté sur 497 sérums de sujets HBsAg négatifs dont 208 hommes et 289 femmes.

La prévalence globale brute de l'anti-HBs de l'échantillonnage testé est de 7,64 %, taux très faible par rapport à ceux trouvés ailleurs.

3.6.1 - Variations de la prévalence de l'anti-HBs en fonction du sexe et de l'âge :

Sa fréquence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Les différentes variations de la fréquence de l'anti HBs suivant le sexe et l'âge figurent dans le tableau 22.

Age \ Sexe	Age							
	0-10 ans	10-20 ans	20-30 ans	30-40 ans	40-50 ans	50-60 ans	Plus de 60 ans	Total
M	4/85	5/42	1/15	1/14	1/25	0/13	1/14	13/208
%	(4,70)	(11,90)	(6,67)	(7,14)	(4)	-	(7,14)	(6,25)
F	7/75	4/53	6/55	3/38	1/23	5/25	1/20	25/289
%	(6,67)	(7,54)	(10,91)	(7,89)	(4,34)	(20)	(5)	(8,65)
TOTAL	9/160	9/95	7/70	4/52	2/48	5/38	2/34	38/497
%	(5,62)	(9,47)	(10)	(7,69)	(4,17)	(14,70)	(5,88)	(7,64)

TABIEAU 22 : Variation de la prévalence de l'anticorps anti-HBs en fonction du sexe et de l'âge.

3.6.2 - Variation de la prévalence de l'anti-HBs en fonction de l'ethnie :

Ethnie \ Sexe	Ethnie					
	SARAKOLE	BAMBARA	FEULH	MAURE	DIVERS	TOTAL
M	5/92	5/63	1/37	1/7	1/9	13/208
%	(5,43)	(7,93)	(2,70)	(14,28)	(11,11)	(6,25)
F	15/117	5/87	3/63	1/9	1/13	25/289
%	(12,82)	(5,74)	(4,76)	(11,11)	(7,69)	(8,65)
TOTAL	20/209	10/150	4/100	2/16	2/22	38/497
%	(9,65)	(6,66)	(4)	(12,5)	(9,09)	(7,64)

TABEAU 23 : Variation de la prévalence de l'anti-HBs en fonction du sexe et de l'ethnie.

3.7 - Variation de la prévalence des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B en fonction du sexe :

Sexe	M.	F.	TOTAL
Marqueurs			
HBeAg (+)	263/506	265/587	528/1 093
%	51,98 %	45,14 %	48,30 %
HBeAg (+)	100/250	90/255	190/505
%	40 %	35,29 %	37,62 %
Anti HBe (+)	64/127	77/150	141/277
%	50,39 %	51,33 %	50,90 %
Anti-HBs (+)	13/208	25/289	38/497
%	6,25 %	8,65 %	7,64 %

TABLEAU 24 : Variations de la prévalence des marqueurs serologiques du H₂B₂V₂ en fonction du sexe

Ces résultats montrent que l'hépatite B sévit à l'état endémique dans le Cercle de Nara.

Les hommes sont plus fréquemment porteurs chroniques d'HBeAg et d'HBeAg que les femmes.

Par contre les femmes sont beaucoup plus porteuses d'anticorps anti-HBs et anti-HBe que les hommes.

D'autre part on constate une disproportion entre la fréquence du portage d'HBeAg (48,30 %) et le taux très faible de la réponse immunitaire à cet antigène. En effet le pourcentage global de porteurs d'anticorps anti-HBs est de 7,64 %.

3.9 - VARIATION DE LA PREVALENCE DES MARQUEURS SEROLOGIQUES EN FONCTION
DE L'AGE

Marqueur Age	HBSAg (+)	HBeAg (+)	Anti-HBe (+)	Anti-HBs (+)
0 - 10	168/358 46,92 %	62/163 38,03 %	35/85 41,17 %	9/160 5,62 %
10 - 20	106/211 50,23 %	45/103 43,68 %	31/55 56,36 %	9/95 9,47 %
20 - 30	97/173 56,06 %	36/91 39,56 %	21/48 43,75 %	7/70 10 %
30 - 40	67/124 54 %	22/63 34,92 %	22/36 61,11 %	4/52 7,69 %
40 - 50	49/103 47,57 %	14/46 31,81 %	17/29 58,62 %	2/48 4,17 %
50 - 60	20/62 32,25 %	5/18 27,77 %	8/13 61,53 %	5/38 14,70 %
Plus de 60 ans	20/62 32,25 %	5/21 23,80 %	7/11 63,63 %	2/34 5,88 %
TOTAL	528/1 093 48,30 %	190/505 37,62 %	141/277 50,90 %	38/497 7,64 %

TABLEAU 25 : Variation de la prévalence des marqueurs serologiques du HBV
en fonction de l'âge.

3.9 - VARIATIONS DE LA PREVALENCE DES MARQUEURS SEROLOGIQUE DU VIRUSDE L'HEPATITE B EN FONCTION DE L'ETHNIE

Marqueurs Ethnies	HBsAg (+)	HBeAg (+)	Anti HBe (+)	Anti HBc (+)
SARAKOLE	251/481 52,18 %	79/256 30,85 %	72/141 51,06 %	20/209 9,65 %
BAMBARA	144/327 44,03 %	52/128 40,62	38/78 48,71 %	10/150 6,66 %
PEULH	62/173 35,83 %	30/53 56,60 %	15/21 71,42 %	4/100 4 %
MAURE	45/62 72,58	21/44 47,72 %	12/21 57,14	2/16 12,5 %
DIVERS	26/50 52 %	8/23 34,78 %	4/16 25 %	2/22 9,09 %
TOTAL	528/1 093 48,30 %	190/505 37,62 %	141/277 50,90 %	38/497 7,64 %

TABIEAU 26 : Variation de la prévalence des marqueurs sérologiques de l'HBV en fonction de l'ethnie.

3.10 - PREVALENCE GLOBALE DES MARQUEURS DE L'HBV ET LEUR SIGNIFICATION

	NOMBRE TOTAL POSITIF	POPULATION TOTAL ETUDIEE	PREVALENCE	SIGNIFICATION
Sujets HBsAg (+)	528	1 093	48,30 %	Infectés par le virus de l'hépatite B
Sujets à la fois HBsAg(+) et HBeAg (+)	190	505	37,62 % des sujets HBsAg (+)	Mauvais pronostic porteurs dangereux replication virale active
HBsAg(+) et anti-HBe (+)	141	277	50,90 % des sujets HBsAg (+)	Bon pronostic porteurs asymptomatiques
Sujets anti-HBs (+)	38	497	7,64 % des sujets HBsAg (-) étudiés	Sujets immunisés contre l'hépatite B

TABLEAU 27 : Prévalence des différents marqueurs sérologiques de H.B.V. et leur signification (Nara)*

3.11 - ETUDE COMPARATIVE DE LA PREVALENCE DE L'HBsAg DANS DIFFERENTES

ZONES DU MALI

Pour comparer la prévalence d'HBsAg obtenue à Nara à celle d'autres régions nous avons fait usage des résultats trouvés à Bamako par Kalifa SANOGO (84) d'une part et d'autre part nos résultats obtenus sur les 85 sérums provenant de Sikasso.

Il ressort de cette étude que parmi ces 3 zones étudiées, le Cercle de Nara est de loin la plus touchée par l'infection HB_e. Ceci souligne bien l'affinité du virus de l'hépatite B_e pour les zones sahéliennes par rapport aux régions de savane.

	BAMAKO	SIKASSO	NARA
HBsAg (+)	198	16	528
Nbre total testé	1 253	85	1 093
Prévalence	15,79 %	18,82 %	48,30 %

TABLEAU 28 : Comparaison de la prévalence d'HBsAg dans des zones Bamako, Sikasso et Nara (ELISA)

QUATRIEME PARTIE

DISCUSSION

Dans les pays développés : Europe de l'Ouest, Etats-Unis d'Amérique et Canada l'hépatite B est avant tout une maladie professionnelle qui figure au premier rang des maladies rencontrées en milieu hospitalier (6).

Les infirmières et les techniciens de laboratoires semblent constitués le personnel le plus exposé, ce qui illustre bien les risques liés au contact quotidien avec le sang d'origine inconnue.

Dans une étude récente à Rennes Lotzetal (52) décéla 27 cas d'hépatite B chez les infirmières et 8 chez les laboratins.

Bien qu'elle soit une maladie à déclaration obligatoire en France, il est difficile de savoir exactement le nombre de cas d'H₂B.

Selon certains auteurs (6) on peut définir une fourchette de 10 000 à 50 000 cas d'hépatite B par an avec 500 décès.

Ces chiffres paraissent probables si on les rapproche de ceux cités aux U.S.A. (31) : 200 000 cas par an dont :

- 10 000 requièrent une hospitalisation
- 1 à 2 % des sujets meurent durant la phase aiguë de la maladie.
- 5 à 10 % deviennent porteurs chroniques et ainsi s'ajoutent au 800 000 porteurs chroniques déjà recensés.

L'hépatite B coûterait chaque année à l'économie américaine 750 millions de dollars en frais d'hospitalisation, frais médicaux et d'heures perdues.

En Afrique et en Asie le problème revet un caractère encore plus alarmant par la survenue des cirrhoses et cancer primitif du foie.

Dans les pays Ouest africains où l'on observe les fréquences élevées d'HBsAg les zones sahéliennes semblent être les plus touchées (Sénégal, Mali, Niger, Haute-Volta).

Depuis 1974, en Haute Volta le suivi de 33 sujets atteints d'hépatite chronique HBsAg positive a permis à l'équipe Sherlock de voir s'installer 5 cirrhoses dont deux ont développé un cancer primitif du foie (33).

Au Sénégal, déjà à 13 ans 91 % des sujets ont été en contact avec le virus de l'hépatite (79). Ce taux est comparable à celui obtenu au Mali où plus de 90 % des enfants de moins de 13 ans hébergent au moins un marqueur de l'HBV. Cette prévalence passe à 97 % avant l'âge de 20 ans (87). Toujours au Mali, alors que HBsAg (R₁I₁A₁) est présent chez 17 % des témoins, il se trouve chez 67 % des cirrhotiques (87) et chez 56,9 % des cancéreux primitif du foie (98).

A Brazzaville (Congo) dans une étude effectuée par la technique Hémagglutination passive couplée à la radio immunologie l'auteur (43) détecta 11 cas d'HBsAg positifs chez 120 donneurs de sang soit une prévalence de 9,16 %. Dans la même étude sur 20 cancéreux primitifs du foie 18 sont porteurs d'HBsAg soit 90 %.

Au Burundi selon Kecheleff et al (75) 76 % de la population ont été en contact avec le virus de l'hépatite B et 12 % de celle-ci sont porteurs d'HBsAg.

A Yaoundé, chez les pygmés de la région du Djoum la prévalence d'HBsAg est de 7,1 % et au niveau des C.P.F. 60 % sont HBsAg positifs (85).

Z O N E S		Fréquence de l'HB (HBsAg + en %)		Fréquence des hépatomes	
		Population temoin	C.P.F.	Incidence annuelle (sur 100000 habitants)	% autopsi- que
AFRIQUE	<u>Forte incidence</u>				
	• Mozambique	15	60	150	13
	• Sénégal	10 - 12	60	75 - 100	16
	• Ghana	6 - 9	-	30	-
	<u>Faible incidence</u>				
	• Afrique du Sud (Bantous)	3	-	30	14
	• Kenya	6	26	10	-
	• Nigéria	5	40	6	-
ASIE	• Ouganda	5	50	10	-
	• Rhodésie	5	-	10	-
	<u>Forte incidence</u>				
	• Sud Vietman	6 - 10	-	-	7
	• Taïwan	14	50 - 80	20	5,5
	• Thaïlande	10	25	10 - 50	-
	• Chine	-	-	14	-
AUTRES	<u>Faible incidence</u>				
	• Hong-Kong	4	35	6	-
	• Japon	2,5	37	10	2,4
	• Singapour	4	35	6	-
	<u>Forte incidence</u>				
	• Grèce	4	31	10	2,2
	<u>Faible incidence</u>				
	• France	0,1-0,5	6 - 30	-	-
	• Amérique du Nord	0,1-1,5	-	1,3	0,2-0,3
	• Amérique du Sud	0,1-1,5	-	1,3	0,2-0,3

TABIEAU 29 : Fréquence comparée de l'hépatite B et du C.P.F. dans différentes zones du monde (Maupas et coll.), cité par Timbo (98).

Comme ailleurs dans le monde (23) des enquêtes épidémiologiques effectuées en zones rurales du Mali : Selingué, K.B.K. ont démontré que la prévalence d'HBsAg est plus élevée en milieu urbain qu'en milieu rural. Par la technique de la contre électrophorèse les prévalences globales sont 6,7 % à Selingué et 7,9 % à K.B.K. contre 11,2 % à Bamako (27). Ce fait n'est pas vérifié par notre présente enquête.

Technique à l'ordre du jour l'ELISA est une méthode de troisième génération qui présente l'avantage d'être aussi sensible que la R.I.A. Ces deux techniques sont les meilleures actuellement utilisées dans le monde.

Contrairement aux méthodes classiques peu sensibles avec lesquelles on obtenait des taux d'HBsAg de 6 à 7 % (47). Pour l'Afrique Occidentale, aujourd'hui avec les techniques de troisième génération cette fréquence atteint 20 % (49).

Au terme de notre travail consacré à l'étude sérologique de l'hépatite B dans le Cercle de Nara l'ELISA nous a montré que l'hépatite B est un gros problème au Mali ; en effet 48,20 % de la population étudiée sont porteurs chroniques de l'HBsAg. Ce taux obtenu par une technique très sensible l'ELISA est de loin supérieur à celui fixé pour l'Afrique de l'Ouest (10 à 15 %) (43). Elle va à l'encontre de la preuve que la fréquence d'HBsAg est plus élevée en zone urbaine qu'en zone rurale. En effet par la même technique nous avons trouvé 16 cas d'HBsAg positifs sur 85 serums venus de Sikasso soit une prévalence de 18,82 %.

Egalement au même moment Kadiatou COULIBALY (17) a dépisté l'HBsAg chez 37 % des femmes de Bamako, alors que l'équivalent de cette fréquence dans notre enquête est de 45 %. Alors nous attribuons l'augmentation de notre taux à l'état d'infection du Cercle de Nara, zone où l'hépatite B sévit de façon endémique.

Conformément aux résultats obtenus par de nombreux auteurs (46, 47, 50) notre étude a mis en évidence une prédominance masculine dans le portage chronique d'HBsAg. Cette relation hépatite et sexe est respectée aussi bien chez les enfants que chez les adultes.

De façon générale le portage chronique d'HBsAg suit une courbe croissante : déjà à 2 ans 51,42 % des enfants étudiés sont infectés par le virus de l'hépatite B. Cette fréquence passe à 54,83 % à la scolarisation (6 à 7 ans) atteint son maximum vers 30 ans puis diminue progressivement.

Bien qu'ils soient assez élevés en pourcentage, nos résultats ne nous empêchent pas d'établir la relation entre l'évolution de notre courbe avec celle obtenue par Siaka SIDIBE à Selingué (87) et celle établie au Sénégal (79) qui ont toutes trois la même allure.

Ceci démontre d'autre part le caractère précoce de la contamination par le virus de l'hépatite B, remarque qui a été faite ailleurs dans le monde (105).

Du point de vue ethnique le portage d'HBsAg affecte surtout les maures (72,58 %) ensuite c les sarakolés (52,13 %). La fréquence d'HBsAg est assez élevée chez toutes les ethnies. Avec 35,83 % les peulhs semblent être les moins touchés.

A Nara, certains villages sont plus touchés par le portage chronique d'HBsAg que d'autres (83,33 % à Kaloumba contre 17,97 % à Galo). Cette disproportion entre les différentes prévalences suppose l'existence au sein de certains villages de facteurs locaux qui favoriseraient la transmission du virus B et le passage à la chronicité.

D'autre part ceci montre l'intérêt des enquêtes épidémiologiques dans plusieurs villages car la fréquence obtenue dans aucun d'eux ne reflète la situation réelle de la zone.

L'existence de grappes familiales :

Comme à Selingué (27), à Nara nous avons fréquemment constaté que de façon générale les porteurs chroniques d'HBsAg semblent être regroupés par famille. Nous n'avons pas trouvé une explication claire à ce phénomène. Il serait peut-être du à un facteur génétique propre à ses sujets, ou à un facteur d'environnement favorisant la transmission inter-humaine.

Une mère porteuse de virus de façon chronique pourrait être à l'origine de la contamination de beaucoup de ses enfants.

Nous avons trouvé une corrélation hautement significative entre les gouttes épaisses positives et le portage chronique d'HBsAg. Ceci suggère l'intervention des anophèles dans la transmission de l'hépatite B. Cette remarque a été faite à Selingué (87) et à K.B.K. (27).

- La fréquence des porteurs dangereux d'HBsAg :

Ils sont appréciés par la présence d'HBeAg. Dans notre étude nous avons trouvé que 37,62 % des sujets d'HBsAg positifs sont porteurs d'HBeAg dont quatre femmes enceintes.

Portage dangereux et très grave : grave parce-que si la seroconversion d'HBeAg en anti HBe ne s'effectue pas à temps, le foie de ces sujets devient le siège d'une multiplication virale active et l'évolution se fait vers la cirrhose hépatique qui fait le plus souvent place au C.P.F. Ces porteurs d'HBeAg sont dangereux car non seulement leur serum, mais aussi leur salive et leurs sécretions génitales sont d'une grande infectiosité et d'une grande contagiosité pour leur entourage. Ces sujets sont à l'origine de la diffusion massive du virus de l'hépatite B.

Les femmes enceintes HBeAg positives donnent (presque) toujours naissance à des bébés infectés par le virus de l'hépatite B.

Les résultats obtenus à propos de la présence de l'anticorps anti-HBs montre que la fréquence de ce marqueur est très faible à Nara. Seulement 7,64 % des sujets testés sont anti-HBs(+). Cette fréquence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Ce résultat montre le risque auquel est exposée la population de Nara en matière d'hépatite B.

Tous nos résultats démontrent la gravité de l'hépatite B dans le cercle de Nara, problème auquel il faut faire face à temps.

Des études ultérieures seront nécessaires pour la recherche des facteurs favorisant la transmission du virus B. La prévention anti-hépatite B basée sur des règles d'aseptie stricte est difficile à appliquer en zone rurale.

En plus, cette prévention permet seulement de réduire, mais non de faire disparaître le risque de contamination.

L'idéal est donc le vaccin qui permet d'acquérir une immunité active durable.

Devant les graves conséquences pathologiques de l'hépatite B on a mis au point des vaccins. Il s'agit du vaccin de l'institut Pasteur (7,52) (Hevac B. Pasteur), de celui de Hilleman (38) et de celui de Purcell (84).

Tous ces vaccins sont préparés à partir d'une fraction de virus correspondant à l'enveloppe virale porteuse d'HBsAg n'ayant pas de pouvoir infectieux, mais provoquant la formation d'anticorps. Ces vaccins ont expérimentalement donné de bons résultats. On sait aujourd'hui que : (6)

- la vaccination peut-être réalisée sous-couvert de gammaglobulines spécifiques chez l'adulte comme chez l'enfant ;
- la femme enceinte peut-être vaccinée sans danger ,
- la vaccination peut s'envisager sans recherche préalable des marqueurs de l'hépatite B, ce qui permet une protection plus rapide.

On pense que le vaccin contre l'hépatite B protégera l'homme du cancer primitif du foie, mais il est encore trop tôt pour se prononcer sur l'efficacité totale de cette vaccination.

CONCLUSION

Ce travail réalisé sur 1 093 sujets dont 506 hommes et 587 femmes a permis de mettre en évidence les principales caractéristiques de l'hépatite B dans le Cercle de Nara.

- 1 - Le très grand nombre de porteurs chroniques d'HBsAg (48,3 %) taux qui révèle le caractère endémique de l'hépatite B dans le Cercle de Nara.
- 2 - La prévalence de l'HBsAg chez 85 sujets est de 18,82 % à Sikasso.
- 3 - La prédominance masculine : Dans toutes nos deux études, la fréquence d'HBsAg est plus élevée chez les sujets de sexe masculin que chez ceux du sexe féminin.
- 4 - La fréquence d'HBsAg suit une courbe croissante jusqu'à 30 ans, où elle atteint son maximum, puis diminue progressivement au fur et à mesure que l'on avance en âge.
- 5 - Cette fréquence est assez élevée dans toutes les classes d'âge.
- 6 - Sur le plan ethnique les maures semblent être les plus touchés par le portage chronique d'HBsAg. Ils sont suivis par les Sarakolés. La différence des taux de portage entre les différentes ethnies est assez significative.
- 7 - 37,62 % des porteurs d'HBsAg hébergent en plus l'HBeAg, marqueur très dangereux au point de vue contamination et conséquences pathologiques.
- 8 - De façon générale les hommes sont beaucoup plus porteurs d'antigènes (HBsAg et HBeAg) que les femmes. Par contre celles-ci sont plus porteuses d'anticorps (anti-HBs et anti HBe) que les hommes.
- 9 - La fréquence d'anticorps protecteur anti-HBs est très faible à Nara : 7,64 %. Ceci montre que la population étudiée se trouve en majorité exposée au virus de l'hépatite B d'où la nécessité d'une campagne de vaccination dans cette zone endémique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Alberti (A.), Realdi (G.), Bortolotti (F), Edollest (A., L., W., F.) and William (R)
Dane particule precipitating antibodies in hepatitis B virus infection
in
Bianchi (L) and al
Virus and the liver.
Basel : M., T., P. press limited, 1979 : 59 - 67
- 2 - Allemand (H), Tabourot (M), Miguet (J., P.)
Epidemiologie et prévention d'une affection touchant (presque) toute la
population.
Conc. Med., 22-01 1983 105 04 PP : 258 - 268.
- 3 - Almeida (J., D.), Rubenstein (D), Stott (E., J.)
Antigène-antibody system in australia antigen positive hepatitis
Lancet 1971, 1225 - 1227.
- 4 - Alter (H., J.)
The dominant role of non A - non B in pathogenesis of post transfusion
hepatitis A, clinical assement
Clinis in gastroenterology, 1980 9 (1) 155 - 169
- 5 - Audoh (J), Aholi (P), Essoh Nomel (P) et Assi Adou (J)
Hepatitis virale chez l'enfant : l'expérience d'Abidjan
Med. d'Afr. Noire Xè. journées médicales de Dakar 1983 30 (2)
- 6 - Aufrère (A)
L'hépatite B et la pratique de laboratoire
Publ. Trim. 1983 (95), 22 - 26. Assoc. anc. élèves Institut Pasteur.
- 7 - Aufrère (A)
Le vaccin français contre l'hépatite B (Institut pasteur production)
Particularités, contraintes et intérêt
Thèse Pharm., 1982 Paris.
- 8 - Beasley (R., P.) and Steven (C., E.)
Vertical transmission of HBV and interruption with globulin
in
Bianchi (L) et al
Virus and the liver
Basel : M., T., P. press limited 1979 : 333 - 345.

- 9 - Benacín (Leuka), Larouze (Bernard)
 Prophylaxie des hépatites virales
 Vie Med 16 - 17 1980 1355 - 1356.
- 10 - Bianchi (L) and Gudat (E)
 Viral antigen in liver tissue and type of inflammation in hepatitis B
 in
 Bianchi (L) and al
 virus and the liver
 Basel : M.T.P. press limited 1979 : 197 - 204.
- 11 - Blumberg (B.S.), Alter (H.J.), Visnset (J)
 A "New" antigen in leukemia sera
 jama 1965 195 P : 541.
- 12 - Brechot (G) ; Malpa (P) ; Couroucé (A.M.), Duhamel (G) ; Gallard (P)
 Carnot (F) ; Tiollais (P) and Berthelot (P)
 Evidence that hepatitis B virus has a role in liver cell carcinoma
 in alcoholic liver disease.
 The new Engl. Journ. Med. 1982 306 (23) 1384 - 1387.
- 13 - Brechot (G), Fourcel (C), Hadchouel (M), Duhamel (G), Gallard (P)
 and Tiollais (P)
 State of hepatitis B virus D_eN_eA_e in liver diseases
 Hepato 1982 2 (2) 27 S - 34 S
- 14 - Brechot (G) Scotlot (J), Charnays (P), Hadchouel (M), Degos (F),
 Trepo (C), Tiollais (P)
 Detection of hepatitis B DNA in liver serum : a direct appraisal
 of the chronic carrier state.
 Lancet 1981 766 - 767
- 15 - Brès (P) et al
 Techniques rapides de laboratoire pour le diagnostic des infections virales
 Rapport d'un groupe scientifiques Geneve 1981, OMS. Serie de rapport
 techniques 661.
- 16 - Buffet (Catherine)
 Hepatite chronique et cirrhose post-nécrotique d'origine virale
 Vie Med 16 - 17 1980 1349 - 1352.

- 17 -- COULIBALY (Kadiatou)
Contribution à l'étude de la transmission verticale de l'hépatite B :
Prévalence chez 206 couples mère - enfant ;
Thèse de pharm., Bamako 1983
- 18 -- Grosnier (Jean), Jungers (P), Courourcé (A.M.), Laplanche (A)
Benhamou (E), Dégos (F), Lacour (B), Prunet (P), Gerisier (Y) Guessy (P)
Randomised placebo controlled trial of the hepatitis B surface
antigen vaccine in French Haemodialysis units, I med. staff
Lancet, 1981 82 17 455 - 459.
- 19 -- DANE (D.S.), CAMERON (C.H.) Briggo (M)
Virus like particles in serum of patients with australia - antigen
associated hepatitis.
Lancet, 1970, 695 - 698.
- 20 -- DEMBELE (Edmond)
Nouvelle contribution à l'étude de l'hépatite virale B en République
du Mali,
Thèse Med., Bamako 1982 (23)
- 21 -- DIEBDLT (G) Linhard (J)
Niveau de la prévalence de l'antigène HBs en Afrique francophone,
Med. d'Afr. Noire 1981, 28 (4)
- 22 -- Dienstag (J.L.) and Isselbacher (K.J.)
Summary to part 5 - Therapy
in
Bianchi (L) and al
virus and the liver,
Basel : MTP press limited, 1979 : 371 - 385
- 23 -- Diop Mar (I)
L'hépatite B en Afrique
Med Digest 8 (4) 1982 Xè. journées médicales de Dakar
- 24 -- Diop (B), Denis (F.A.) et Maupas (Ph)
Epidemiologie du cancer primitif du foie au Sénégal
Med d'Afr. Noire 1981 28 (4)

- 25 - Diop Mar (I), Yavonnet (B), Denis (F), Perrin (J), Ndoye (R)
Chiron (J.P.), Barin (F), Goudeau (A), Coursaget (P)
Prévention par la vaccination du portage chronique de l'antigène
HBs en zone endémique : l'exemple du Nialkhar (Sénégal)
Xè. journées médicales de Dakar. 1982.
- 26 - Donsimoni (A)
Le système immunologique des hépatites virales
Nouv. Presse Med. 1979 8 (13) P : 3533 - point de repère.
- 27 - Dudon (Coussirat)
L'hépatite virale B. épidémiologie et conséquences pathologiques au Mali,
Thèse Med. Paris 1982 (228)
- 28 - Eddleston (A.L.W.F). Signification of the HLA system in hepatitis
in
Bianche (L) and al
virus and the liver.
Basel : M.T.P. press limited 1979 : 111 - 117
- 29 - Fall (M) Martin (S.L), Ba (M) Kuakuvi (N.K) Sarr (M), Sow (I.D) et
Senghord (G).
Expressions cliniques et complications des hépatites virales chez l'en-
fant à propos de 28 observations recueillies dans le service de Pédiatrie
du C.H.U de Dakar.
Med. Afr. Noire 1982 28 (10) : 675 - 684
- 30 - Felly (J) Frei (Ph.C)
L'immunologie de l'hépatite virale
Med.hyg. Genève 1980 (1391) : 2997 - 3001
- 31 - Franck (L) et Iber (M.D)
The evolution implication and application of hepatitis B vaccine
JAMA (April 23/30 1982 247 (16) 2272 - 2276
- 32 - Frosner (G.G), Deinhardt (F) Roggendorf (M), Scherd (R) and Zachoval (R)
Laboratory diagnosis of hepatitis A infection
in
Bianchi (L) and al
Virus and the liver
Basel : M.T.P. press limited 1979 17 - 25.

- 33 - Gendron (Y), Josserand (C), Condat (M), Laroche (R) et Sirol (J)
Le cancer primitif du foie dans un hopital rural en Haute-Volta
Med Trop. 34 (1) 1974
- 34 - Gerbet (M.A.), Trung (S.N.) and Popper (H)
Localization of fetal antigens in relation to HBsAg in hepatocytis
in
Bianchi (L) and al
Virus and the liver
Basel : M.T.P. press limited 1979 205 - 208
- 35 - Gitnick (G)
Perspectives on viral hepatitis Non A, Non B hepatitis
U.S.A. : Abbot diagnostics division 1981
- 36 - Goudeau (A), Dubois (F), Barin (F) et Coursaget (P)
Le vaccin contre l'hépatite virale (1ère partie)
Rev. Med. therap. 1982 16
- 37 - Groete (J)
Taxonomy of hepatitis
in
Bianchi (L) and al
virus and the liver
Basel : M.T.P. press limited, 1979 151 - 159.
- 38 - Hilleman (M.R), Buynah (E.B), Roelm (A.R), Tytell (A.A) Bertland (A.W),
Lampoon (G.P)
Purified and inactivated human hepatitis B vaccine : progress report
Amer. journ. Med. Sci. 1975 270 (2) 401 - 404
- 39 - Hombert (J.C) et Julieni (A.M) Abuaf (N)
Apport de l'immologie à la classification étiologique des hépatites
chroniques
Med. Int. 15 (1 - 2) 1980 29 - 35

- 40 - Hoofnagle (J.H)
Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody (anti-HBs)
in
Bianchi (L) and al
virus and the liver
Basel : M.T.P. press limited 1979 : 27 - 37
- 41 - Hoofnagle (J.H)
Perspectives on viral hepatitis : type A and B viral hepatitis
U.S.A. Abbot diagnostics division 1981
- 42 - Hoofnagle (J.H), Gerety (R.J) and Barker (L.F)
Antibody to hepatitis B virus core in man
Lancet 1973 869 - 873 (20)
- 43 - Itoua - Engaporo et Gombe - MBalawa (On)
Le portage de l'antigène HBs à Brazzaville
Med. Afr. Noire 1981 28 (2)
- 44 - Kofman (S)
Hepatite virale : un guide clinique pour la prévention et le diagnostic
Chicago Abbott, 1978.
- 45 - Krugman (S)
The different agents of viral hepatitis
in
Bianchi (L) and al
Virus and the liver
Basel ; M T P press limited 1979 : 3 - 7.
- 46 - Ladnyi (J.D)
Progrès en matière d'hépatite virale
Genève 1977 O.M.S. Serie de rapport technique (602)
- 47 - Languillon (J), Linhard (J), Diebolt (G).
Antigène australia et lèpre.
Bull. Soc. Med Afr. Noire Lang. Franc. 1971 16 (4) 581 - 585

- 48 -- Larouzé (Bernard), Fechner (Jerome), Coulibaly (Felix)
Les virus des hépatites et leur épidémiologie
Vie Med 16 -- 17 1980 1315 - 1321
- 49 -- Laverdant (Ch)
Hépatite virale
Tempo. Med. Afr. (5) 1980
- 50 -- Laverdant (C), Baudon (D)
Les hépatites virales
Conc. Med. 13-12 1980 102 - 45 7013 -- 7023
- 51 -- Losowsky (M.S)
The clinical course of hepatitis : clinics in gastro enterology
1980 2 3 - 21
- 52 -- Lotz (E) Laguitton (Cl), Beaumanoir (Ch), Fauchet (R), Philippe (P),
Zourbas (J), Brissot (P) et Bourel (M)
Prévention de l'hépatite B au C.H.R. de Rennes
Bilan d'un an de vaccination par Hevac B. 1983
- 53 -- Mackay (I.R.)
Immunological interaction in involving virus and liver : as synthesis
in
Bianchi (L) and al
Virus and the liver
Basel M.T.P. press limited, 1979 131 -- 135
- 54 -- Nagassa (N)
Le cancer primitif du foie à Bamako
Thèse Med. Bamako 1982.
- 55 -- Magnuis (L.O) et al
A New antigen -- antibody system
Clinical significance in long term carriers of hepatitis B surface antigen.
J.A.M.A. 1975 231 (4)
- 56 -- Mahler (H) et al
Prévention du cancer du foie
Rapport d'une réunion de l'O.M.S., Genève 1983

- 57 - Mathiensen (L.R.)
The hepatitis A virus infection
Liver, 1981 (1) 81 - 109
- 58 - Maupas (P), Barin (F), Chiron (J.P.), Coursaget (P) Goudeau (A), Perrin (J)
Denis (F), Diop Mar (I)
Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier
stat in children controlled trial in a endemic area (Sénégal)
Lancet 1981 215 290 - 292
- 59 - Maupas (P), Coursaget (P), Goudeau (A), Druker (J) Bagros (P)
Immunisation against hepatitis B in Man
Lancet 1976 ; 1367 - 1370
- 60 - Maupas (P), Coursaget (P), Goudeau (A), Druker (J), Grenier (B)
Nouveaux marqueurs du virus de l'hépatite B. Intérêt diagnostique et
pronostique.
Nouv. Presse. Med. 1977 ; 6 ; (1), 32 - 40.
- 61 - Maupas (ch), Chiron (J.P.), Duflo (B), Magassa (N), Yvonnet (B),
Sidibé (S), Duflo-Moreau (B), Coursaget (P) et Barin (A.N)
Hépatome et virus de l'hépatite B au Mali.
Med. Afr. Noire 1982 29 (11)
- 62 - Maupas (P), Goudeau (A), Coursaget (P), Druker (J), Bagros (P)
Hepatitis B - Vaccine efficacy in high risk setting a two year study
Inter viro, 1978 10 196 - 208
- 63 - Maupas (P), Goudeau (A), Coursaget (P), Druker (J), Bagros (P), Baudin (S)
La vaccination contre l'hépatite B chez l'homme
Nouv. Presse Med. 1977, 6 27 - 31
- 64 - Maupas (P), Goudeau (A), Coursaget (P)
L'hépatite B : un vaccin
Conc. Med. 116 6 1977 Editorial

- 65 - Maynard (J.,E)
 Viral hépatitis as an occupational hazard in the health care profession
 in
 Bianchi (L) and al
 virus and the liver
 Basel : M.T.P. press limited, 1979 : 321 - 331
- 66 - Mesnier (F) et Moulinier (J)
 Enquête épidémiologique sur l'hépatite virale B en milieu hospitalier -
 Bordeaux.
 Rapport à la direction Régionale de l'action sanitaire et sociale
 d'Aquitaine - Bordeaux - 1976 -
- 67 - Moreau (J.,L), Dupio (M) et Rénée N°DIAYE
 L'odontologie et hépatite virale
 Med. Afr. Noire 1982 29 (11)
- 68 - Mosley (J.,W.), Galambos (J.,T.)
 Viral hepatitis in diseases of the liver
 Philadelphie 1975 500 - 593
- 69 - Moulaye (Abel Mounine)
 Etude de l'antigène Australia au cours des affections hépatites à Dakar
 Thèse Med. Dakar 1972 - (8)
- 70 - Norkrans (G), Magnius (L), Iwarson (S)
 e antigen in acute hepatitis B
 British Med Journ 1976 1 740 - 742
- 71 - Nydegger (U.,E.) and Miescher (P.,A.)
 Detection and clinical implication of circulating immune
 complexe in hépatitis B virus infection
 in
 Bianchi (L) and al
 Virus and the liver
 Basel : M.T.P. press limited, 1979 183 - 195

- 72 - Okuda (K), Nakashima (T) and Obata (H)
Hepatitis B virus and primary liver
carcinoma,
in
Bianchi (L) and al
Virus and the liver
Basel : M.,T.,P. : press limited 1979 209 - 215
- 73 - OPOLON (Pierre)
Les hépatites virales fulminantes.
Vie Med 16 - 17 1980 1337 - 1340
- 74 - Paulin (P), Piquet (J), Daouda (S), Gassama (S) et N'Doye (R)
Profil immunologique de 3 marqueurs tumoraux et des marqueurs
viraux des hépatites A et B en milieu hospitalier dakarais,
Med. Afr. Noire 1981 28 (4)
- 75 - Perin (F) Ntareme et Chiron (J.P)
Vaccination du nouveau né contre l'hépatite B au Burundi
Résultats préliminaires
Med d'Afr. Noire 1982 29 (11)
- 76 - Ferrillo (Rogert P.M.B)
Perspectives on viral hepatitis : the hepatitis viruses : Differential
diagnostics
U.S.A. : Abbot diagnostic division 1981
- 77 - Pillot (J)
La prévention des hépatites virales : la vaccination contre le virus de
l'hépatite B.
Rev. Prat 1981, 31 (59) : 4259 -4266
- 78 - Prince (A.M)
Prévalence of serum hepatitis related antigen (S.H), in different
géographic regions
Am. Journ. Trop. Med. Hyg. 1970 19 872 - 879

- 79 - Prunet (P)
A propos d'une production de vaccin hépatite B au Sénégal
Med Afr. Noire 1981 29 (4)
- 80 - Purcell (R.H)
Round table discussion : Non A, Non B hepatitis
in
Bianchi (L) and al
Virus and the liver
Basel : M.T.P. press limited, 1979 119 - 127
- 81 - Purcell (R.H) et Gerin (J.L)
Hepatitis B subunit vaccine : a preliminary report of safety efficacy
tests in chimpanzées
Amer. Journ. Med. Sci 1975 270 : 395 - 399
- 82 - Robinson (W.S) and Albin (C)
The structure of hepatitis B virus
in
Bianchi (L) and al
Virus and the liver
Basel : M.T.P) press limited 1979 39 - 47
- 83 - Sankalé et Sow (A.M)
Le cancer primitif du foie et le virus de l'hépatite B en Afrique Noire
Med. Afr. Noire 1977 24 (12)
- 84 - Sanogo (Kalifa)
Contribution à l'étude de la transmission verticale de l'hépatite B
chez 1 253 jeunes femmes âgées de 14 - 30 ans.
Thèse pharm, 1982 (2) Bamako
- 85 - Savina (J.F) NGuematcha (R), Jan (O) et Ravine (P)
Depistage de l'antigène australien et de l'alpha-fœto-
proteine dans la région de Yaoundé et sur une population
"pygmée" de la région de Djoum
Med. Afr. Noire 1975 22 (5)

- 86 - Sherlock (S)
 Round table discussion : prophylaxis/vaccination
 in
 Bianchi (L) and al.
 Virus and the liver
 Basel : M.T.P. press limited 1979 387 - 409
- 87 - Sidibé (Siaka)
 Les marqueurs sérologiques de l'hépatites B au Mali.
 Thèse Med Bamako 1981
- 88 - Sobeslavsky (O.)
 H.B.V as a global problem
 in
 Bianchi (L.) and al
 Virus and the liver
 Basel : M.T.P. press 1979 347 - 356
- 89 - Soulier (J.P) and Couroucé Pauty (A.M)
 New determinants of hepatitis B antigens (Au or HB antigen
 vox sang Paris 1973 25 212 - 235
- 90 - Soulier (J.P) and Couroucé (A.M)
 Progrès concernant les hépatites
 Rev. Franç. 1981 24 (5) 501 - 517
- 91 - Stevens (Cladd E)
 Hepatitis B vaccine : immuno responses in haemodialysis
 Patients
 Lancet 6 1980 1211 - 1213
- 92 - Stevens (C.E) and szmuness
 Vertical transmission of hepatitis B and néomatal hepatitis B
 in
 Bianchi (L) and al
 Virus and the liver
 Basel : M.T.P. press limited 1979 285 - 291

- 93 - Szmuness (W), Harley (E.J), Ikram (H) and Stevens (C.E)
Sociodemographic aspect of the epidemiology of hepatitis B
in
Bianchi (L) and al
Virus and the liver
Basel : M.T.P press limited, 1979, 297 - 320
- 94 - Szmuness (W), Oleszko (W.R), Steven (C.E), Goodman (A)
Passive active immunisation against hepatitis B : immunogenicity
studies in adulte americans
Lancet 1981 575 - 577
- 95 - Szmuness (W), Steven (C.E), Harley (E.J), Zang (E.A), Oleszko (W.R),
William (D.C), Sodovsky (R), Morrison (J.M) and Kedener (A)
Hepatitis B vaccine : Demonstration of efficacy in controlled clinical
trial in a high risk population in the United States
New Engl. Journ. Med. 1980 833 - 841.
- 96 - Tangara (Adam)
Contribution à l'étude du portage de l'antigène HBs chez des sujets
apparemment sains au Mali
Memoire : pharm. Bamako 1981
- 97 - Thomas (H.C)
Cellular immunity to the hepatitis B virus
in
Bianchi (L) and al
virus and the liver
Basel : M.T.P. press limited 1979 161 - 167
- 98 - Timbo (S.K)
Nouvelle contribution à l'étude du cancer primitif du foie au Mali
Thèse Med Bamako 1982 (9)
- 99 - Tiollais (P), Charnay (P) and Vyas (G.N)
Biology of hepatitis B virus
U.S.A. Sci. 1981 213 406 - 411

- 100 - Traore (M.T)
 Comparaison de 5 méthodes de dépistages de l'HBsAg
 Thèse Med., Bamako 1982, (11)
- 101 - Trépo (C)
 Hépatites à virus : la sérologie se précise
 Med. Digest, 1982 8 (3) 4 - 8.
- 102 - Trépo (C) et Couroucé (A.M)
 Immunologie et immunoprophylaxie des hépatites virales
 Rev. prat. Paris 30 (13), 1980, 845 - 858
- 103 - Trepo (C) et al
 Mise en évidence d'un antigène sérique tissulaire au cours des
 hépatites virales non A - non B aiguës ou chroniques
 Nouv. presse méd. 1979 43 3539 - 3542
- 104 - Trepo (C), Vitvitski (L) Hantz (O), Blanchy (B), Pichaud (C),
 Chevallier (Ph) and Sepetjan (M)
 Nature and significance of HBeAg specificities
 in
 Bianchi (L) and al
 Virus and the liver
 Basel : M.T.P press. limited, 1979 49 - 59.
- 105 - Villaret (Laurence)
 Prévention de l'hépatome par la vaccination anti-hepatite B
 Les résultats initiaux ont convaincu l'O.M.S.
 Med. Digest 1983 2 (5)
- 106 - Vitaux (J)
 L'hépatite virale aiguë benigne habituelle
 Vie Med. 16 - 17 1980 1327 - 1332.
- 107 - Veller (A), Bidwell (D) and Bartlett
 Microplate enzyme immuno-assays for the immunodiagnosis
 of virus infections
 Manual of clinic immun 1976 506 - 512.

- 108 - Yvonnet (B), Digoutte (Ph), Denis (F) et Correa (P)
Prévention de la transmission mère - enfant du virus de l'hépatite B
(H.B.V) par la vaccination du nouveau-né.
Med.Afr.Noire Xè. journées médicales de Dakar 1982 29 (11)
- 109 - Zuckerman (A.J.)
Virus et antigène de l'hépatite
Conc. Med. 11 - 6 1977
- 110 - Zuckerman (A.J.)
Priorities for immunisation against hepatitis B
British med journ. 1982, 284, 686 - 688.

S E R M E N T

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 leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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