

LISTE DES ABREVIATIONS

%	: pourcent
°C	: degré Celsius
µg	: microgramme
A	: activité
Ac anti HBc	: anticorps anti-HBc
Ac anti HBe	: anticorps anti-HBe
Ac anti HBs	: anticorps anti-HBs
Ac	: anticorps
ADN	: acide désoxyribonucléase
AFP	: alpha-foetoprotéine
Ag	: antigène
AgHBc	: antigène HBc
AgHBe	: antigène HBe
AgHBs	: antigène de surface de l'hépatite B
AgHD	: antigène de l'hépatite delta
ALAT	: alanine aminotransférase
ANRS	: agence nationale de recherche sur le SIDA
APRI	: aspartate aminotransferase-to platelet ratio index
ARFI	: acoustic radiation force impulse imaging

ARN	: acide riboxynucléase
ARNm	: acide riboxynucléase messager
ASAT	: aspartate aminotransférase
ATP	: adénosine triphosphate
ccc DNA	: Covalently Closed Circular DNA
CHAN	: centre hospitalier Abass Ndao
CHC	: carcinome hépatocellulaire
Cm	: centimètre
CNTS	: centre national de transfusion sanguine
CV	: charge virale
ELISA	: enzyme-linked immuno-sorbent assay
F	: fibrose
FDA	: food and drug administration
FIB-4	: fibrosis-4-score
GGT	: gamma glutamyl transférase
HE	: hépato-gastroentérologie
IFNα	: interféron alpha
Ig	: immunoglobuline
IgG	: immunoglobuline G
IgM	: immunoglobuline M
IMC	: indice de masse corporel
INR	: international normalized ratio
Kb	: kilobase

kg	: kilogramme
kPa	: kilopascal
L	: litre
Log	: logarithme
mg	: milligramme
mL	: millilitre
mUI	: milli unité internationale
N	: normale
NFS	: numération formule sanguine
nm	: nanomètre
OMS	: organisation mondiale de la santé
ORF	: open reading frame
PAL	: phosphatases alcalines
PBH	: ponction biopsie hépatique
PCR	: polymerase chain reaction
PegIFN	: interféron pégylée
PEV	: programme élargi de vaccination
PNLH	: programme national de lutte contre l'hépatite
Région pré-C	: région pré-Core
TCA	: temps de céphaline activée
TP	: taux de prothrombine
TSH	: thyroostimuline
UI	: unité internationale

ULN	: upper limit of normal
UV	: ultraviolet
VHB	: virus de l'hépatite B
VHC	: virus de l'hépatite C
VHD	: virus de l'hépatite delta
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Structure du VHB	6
Figure 2	: Particules du VHB.....	7
Figure 3	: Organisation du génome et cadres de lecture du VHB.....	9
Figure 4	: Répartition géographique des génotypes et sous génotypes du VHB	11
Figure 5	: Cycle viral du VHB.....	16
Figure 6	: Prévalence de l'AgHBs dans le monde.....	18
Figure 7	: Particules du VHB au microscope électronique	31
Figure 8	: Cinétique des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite B chronique.....	35
Figure 9	: Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au sang chez le personnel soignant.....	52
Figure 10	: Répartition des patients selon le lieu de naissance et de résidence jusqu'à l'âge de 12 ans.....	66
Figure 11	: Délai entre la première et la dernière consultation	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Interprétation des marqueurs sérologiques du VHB.....	33
Tableau II	: Répartition des patients selon l'âge au moment de la découverte de l'AgHBs.....	64
Tableau III	: Répartition des patients selon l'âge au moment de la prise en charge	65
Tableau IV	: Répartition des patients selon leur profession	67
Tableau V	: Répartition des patients selon les circonstances de découverte de l'AgHBs.....	69
Tableau VI	: Délai entre la découverte de l'AgHBs et la première consultation	69
Tableau VII	: Répartition des patients selon leur IMC	70
Tableau VIII	: Répartition des patients selon le niveau de la charge virale	71
Tableau IX	: Répartition des patients selon leur profession lors de la dernière consultation.....	77
Tableau X	: Répartition des patients selon leur IMC lors de la dernière consultation.....	78
Tableau XI	: Répartition des patients selon l'évolution de leur IMC	78
Tableau XII	: Taux de réalisation des paramètres lors de la dernière consultation	79
Tableau XIII	: Sex-ratio selon différentes études menées dans différents pays	84

Tableau XIV :	Répartition des patients selon l'AgHBe sans préjuger de	
	la CV	90

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR L'HEPATITE CHRONIQUE B	4
I. Historique.....	5
II. Le virus de l'hépatite B	5
II.1. Taxonomie	5
II.2. Particules du VHB	5
II.3. Propriétés physico-chimiques	7
II.4. Le génome du VHB	7
II.4.1. L'organisation du génome.....	8
II.4.1.1. Les cadres de lecture.....	8
II.4.1.2. La variabilité du génome	9
II.4.1.3. Les sous types du VHB	10
II.4.1.4. Les génotypes et sous génotypes du VHB.....	10
II.5. Les protéines virales	12
II.5.1. Les protéines d'enveloppe.....	12
II.5.2. Les protéines de capsid.....	12
II.5.3. La polymérase virale	13
II.5.4. La protéine X.....	13
II.6. La multiplication virale.....	14
III. Epidémiologie	17
III.1. Situation épidémiologique	17
III.1.1. Zones de forte endémie	17
III.1.2. Zones de moyenne endémie.....	18
III.1.3. Zones de faible endémie	18
III.2. Mode de transmission du VHB	19
III.2.1. La transmission sexuelle	19
III.2.2. La transmission parentérale/percutanée	19
III.2.3. La transmission verticale	20
III.2.4. La transmission horizontale	21
IV. Pouvoir pathogène du VHB	21
IV.1. Histoire naturelle de l'hépatite chronique	21
IV.2. Les co-infections	25
IV.2.1. La co-infection VHB/VHD.....	25

IV.2.2. La co-infection VHB/VHC	26
IV.2.3. La co-infection VHB/VIH	27
IV.3. Evolution	27
IV.3.1. Complications	27
IV.3.1.1. La cirrhose.....	27
IV.3.1.2. Le carcinome hépatocellulaire	28
IV.3.2. Surveillance	29
V. Diagnostic paraclinique de l'hépatite B	30
V.1. Diagnostic au laboratoire	30
V.1.1. Diagnostic direct	30
V.1.1.1. Culture du virus	30
V.1.1.2. Microscopie électronique	30
V.1.1.3. Recherche des antigènes viraux	31
V.1.1.4. Détection du génome et de l'ADN polymérase.....	31
V.1.2. Diagnostic indirect	32
V.1.3. Interprétation des marqueurs sérologiques	32
V.1.4. Cinétique des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite B chronique	34
V.2. La ponction biopsie hépatique	35
V.3. Les marqueurs non invasifs de la fibrose	37
V.3.1. Les scores biologiques	37
V.3.2. Les méthodes physiques.....	38
V.4. L'échographie	39
V.5. Les autres examens biologiques	39
VI. Le traitement de l'hépatite chronique B.....	40
VI.1. Traitement curatif.....	40
VI.1.1. Buts	40
VI.1.2. Moyens	41
VI.1.2.1. Les immunomodulateurs.....	41
VI.1.2.2. Les antiviraux.....	42
VI.1.2.3. La transplantation hépatique	46
VI.1.3. Indications.....	46
VI.1.4. Surveillance du traitement	49
VI.2. Traitement préventif.....	51
VI.2.1. Mesures générales.....	51

VI.2.2. Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti HBs.....	52
VI.2.3. Vaccination contre l'hépatite B	53
VI.2.4. Prévention de la transmission mère-enfant.....	54
DEUXIEME PARTIE	56
I. Objectifs	57
I.1. Objectif général	57
I.2. Objectifs spécifiques	57
II. Cadre d'étude.....	57
III. Patients et méthodes	58
III.1. Type d'étude	58
III.2. Méthodes d'échantillonnage.....	58
III.2.1. Population d'étude	58
III.2.2. Critères d'inclusion.....	58
III.2.3. Critères de non inclusion	60
III.3. Définition des paramètres étudiés.....	60
III.4. Mode d'analyse des données	63
III.5. Contraintes.....	63
IV. Résultats.....	64
IV.1. Données sociodémographiques	64
IV.1.1. Age.....	64
IV.1.2. Sexe.....	65
IV.1.3. Situation matrimoniale.....	65
IV.1.4. Lieu de naissance et de résidence jusqu'à l'âge de 12 ans	65
IV.1.5. Profession	67
IV.1.6. Antécédents.....	68
IV.1.6.1. Personnels	68
IV.1.6.2. Familiaux	68
IV.1.6.3. Mode de vie.....	68
IV.2. Données cliniques.....	68
IV.2.1. Circonstances de découverte.....	68
IV.2.2. Délai de prise en charge.....	69
IV.2.3. Signes cliniques	70
IV.3. Données paracliniques.....	70
IV.3.1. Marqueurs virologiques	70

IV.3.1.1. Charge virale	70
IV.3.1.2. Sérologie virale	71
IV.3.2. Co-infections.....	71
IV.3.3. ALAT.....	72
IV.3.4. Plaquettes	73
IV.3.5. FibroScan.....	73
IV.3.6. Ponction biopsie hépatique (PBH).....	73
IV.4. Traitement	74
IV.5. Profil évolutif	74
IV.5.1. Les données du suivi.....	74
IV.5.2. Evolution sociodémographique	76
IV.5.3. Evolution clinique.....	77
IV.5.4. Evolution paraclinique.....	79
IV.5.4.1. Taux de réalisation des paramètres	79
IV.5.4.2. Evolution des données paracliniques	80
V. DISCUSSION	83
V.1. Données sociodémographiques	83
V.1.1. Age.....	83
V.1.2. Sexe.....	84
V.1.3. Situation matrimoniale.....	85
V.1.4. Lieu de naissance et de résidence jusqu'à l'âge de 12ans.....	85
V.1.5. Profession.....	85
V.1.6. Antécédents	86
V.1.6.1. Personnels.....	86
V.1.6.2. Familiaux.....	86
V.1.6.3. Mode de vie	86
V.2. Aspects cliniques	87
V.2.1. Circonstances de découverte	87
V.2.2. Délai de prise en charge	88
V.2.3. Signes cliniques.....	88
V.3. Données paracliniques	89
V.3.1. Marqueurs virologiques	89
V.3.1.1. Charge virale	89
V.3.1.2. Sérologie virale.....	89

V.3.2. Taux d'ALAT	91
V.3.3. Co-infections	91
V.3.4. Taux de Plaquettes	93
V.3.5. FibroScan	93
V.3.6. PBH	93
V.4. Traitement.....	94
V.5. Profil évolutif.....	95
V.5.1. Les données du suivi	95
V.5.2. Evolution sociodémographique.....	96
V.5.3. Evolution clinique	96
V.5.4. Evolution paraclinique	96
CONCLUSION	97
REFERENCES	97
ANNEXES	

INTRODUCTION

L'hépatite B est une atteinte inflammatoire du foie due au virus de l'hépatite B (VHB). Le portage chronique du VHB est défini comme la positivité de l'AgHBs (antigène de surface de l'hépatite B) depuis au moins 6 mois [51, 100].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que plus de 2 milliards de personnes ont été infectées par le virus de l'hépatite B au cours de leur vie ce qui représente environ 30 % de la population mondiale.

Parmi ces 2 milliards de sujets infectés, 360 millions sont des porteurs chroniques et sont essentiellement retrouvés sur les continents asiatiques et africains. Plus de 600 000 d'entre eux décèdent chaque année des complications liées à l'infection par le VHB, notamment la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) [2, 56].

Le CHC est le 6^{ème} cancer le plus fréquemment retrouvé chez l'homme et le 3^{ème} en termes de mortalité.

Le VHB est un agent oncogène reconnu. Il serait responsable de 50 % des cas de CHC dans le monde et même de plus de 80 % des CHC dans les zones où la prévalence de l'AgHBs est élevée [50].

Au Sénégal, zone de forte endémie, près de 60 % des enfants âgés de moins de 5 ans ont déjà été en contact avec le VHB [85]. Or plus le sujet est jeune lors du contact avec le virus plus il a de risque de devenir porteur chronique du VHB.

On estime entre 11 et 17 % le taux de porteurs chroniques du VHB au Sénégal selon des études nationales [83] et internationales [90].

La vaccination contre l'hépatite B est un moyen sûr et efficace de prévenir l'infection par le VHB. Elle a été recommandée depuis 1991 par l'OMS mais ce n'est qu'à partir de 2001 que le Sénégal l'a introduit dans le Programme Elargi de Vaccination (PEV). Trois injections sont ainsi administrées à 6, 10 et 14 semaines [85]. Malgré l'existence de ce vaccin, le nombre de porteurs chroniques reste élevé dans le monde et particulièrement au Sénégal.

Les nouvelles recommandations de l’OMS préconisent d’administrer la première dose de vaccin dans les 24 premières heures de vie afin de réduire l’exposition au VHB pendant la période périnatale [100]. Cette recommandation est appliquée depuis 2016 au Sénégal.

Nous avons réalisé cette étude rétrospective longitudinale au niveau des services de médecine interne et d’hépto-gastroentérologie du Centre Hospitalier Abass Ndao (CHAN) de Dakar.

Les objectifs étaient de:

- décrire les aspects sociodémographiques et cliniques des patients porteurs chroniques du VHB ;
- décrire le profil évolutif de ces patients.

**PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA
LITTERATURE SUR L'HEPATITE CHRONIQUE B**

I. Historique

Le virus de l'hépatite B a été découvert en 1963 lorsque Blumberg, généticien travaillant au National Institute of Health aux Etats-Unis, met en évidence une réaction entre le sang d'un patient polytransfusé et celui d'un aborigène australien [44]. Travaillant alors sur le polymorphisme des lipoprotéines, il pense avoir découvert une nouvelle variété qu'il dénomme « Antigène Australia ».

Ce n'est qu'après plusieurs études, en 1967, que cet antigène a été rattaché à une hépatite virale. En 1970, David Dane identifia dans le sérum des porteurs de l'antigène Australia une particule de 42 nm en cocarde et l'appelle « particule de Dane » [13]. En 1976, Blumberg reçut le prix Nobel de médecine pour la découverte de cet antigène plus tard appelé Antigène HBs [58].

II. Le virus de l'hépatite B

II.1. Taxonomie

Le virus de l'hépatite B appartient à la famille des hepadnaviridae, au genre des orthohepadnavirus et au groupe des hepadnavirus [33, 46]. Il s'agit d'un virus de petite taille, enveloppé, à tropisme hépatique, partiellement bi caténaire et dont la capside est icosaédrique [89].

II.2. Particules du VHB

Il existe trois types de structures virales :

- **les sphères et les bâtonnets [58, 99]** qui sont des particules subviraux non infectieuses mesurant respectivement 22 nm et 100 nm. Ces particules vides ne contiennent que les protéines de surface M et S du VHB et peuvent atteindre une concentration de 10^{12} particules par mL.
- **les particules de Dane [26, 99]** qui correspondent aux virions complets infectieux sont des structures sphériques d'environ 42 nm de diamètre qui

circulent dans le sang et peuvent atteindre une concentration de 10^{10} particules/mL chez certains patients. Elles se composent:

- d'une enveloppe lipoprotéique d'origine cellulaire dont la surface présente trois protéines virales : la protéine S (protéine de surface), la protéine M (protéine moyenne) et la protéine « L » de grande taille ;
- d'une nucléocapside centrale qui est formée de protéines antigéniques portant l'Ag de capside (AgHBc) et l'AgHBe ;
- du génome viral du VHB qui se trouve à l'intérieur de la nucléocapside et qui est associé de façon covalente à la polymérase virale responsable de la transcription inverse et de l'activité ADN polymérase.

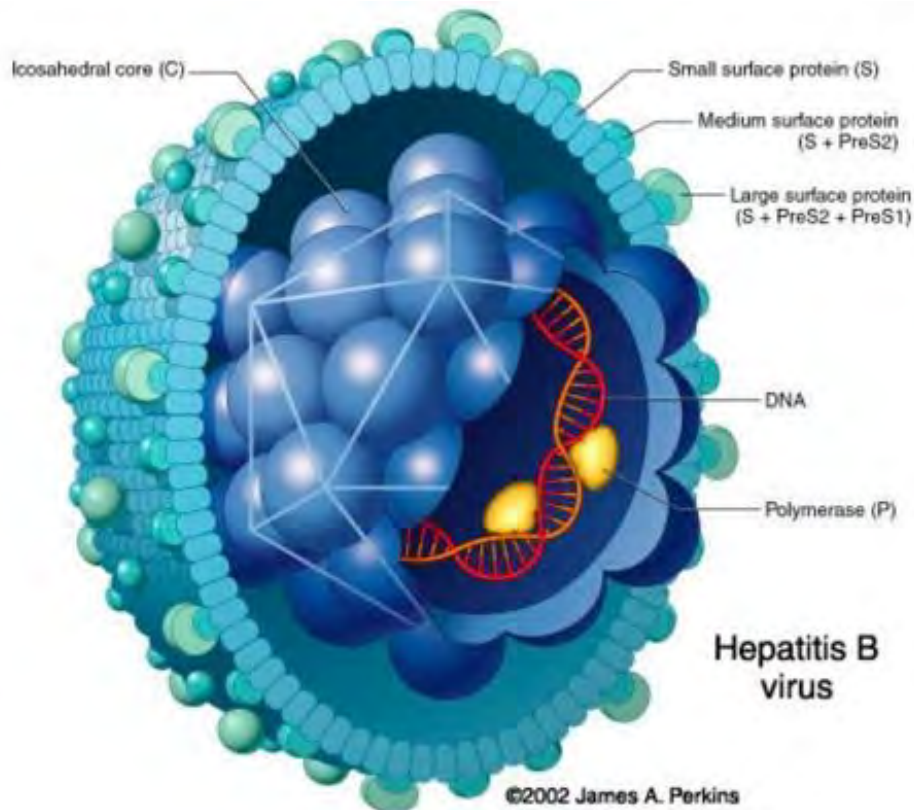


Figure 1 : Structure du VHB [79]

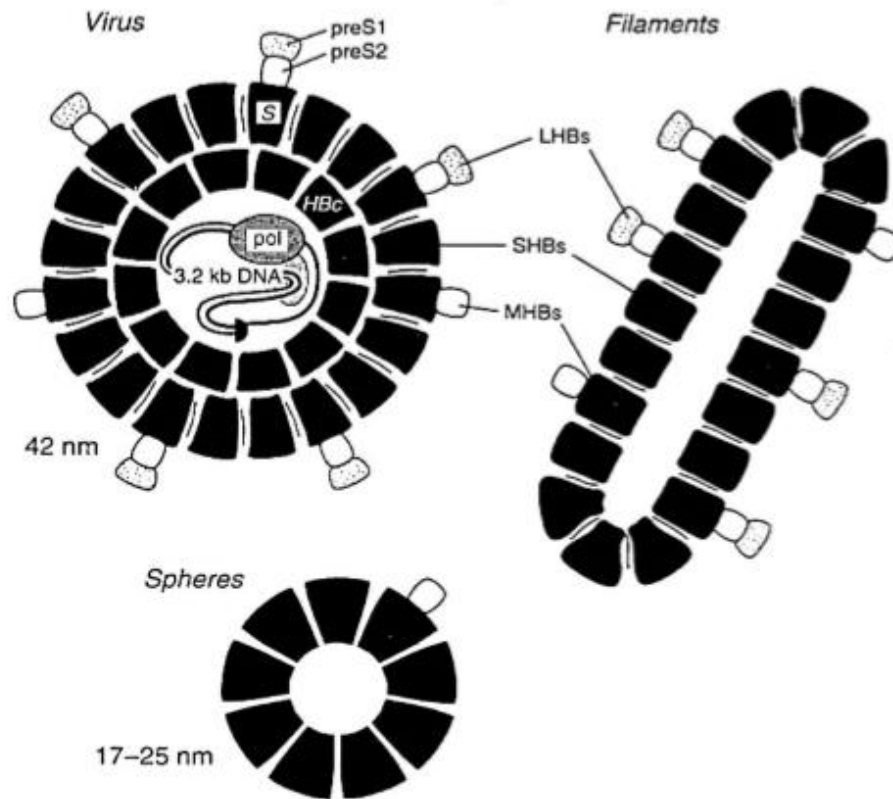


Figure 2 : Particules du VHB [99]

II.3. Propriétés physico-chimiques

Le VHB est un virus résistant. A l'extérieur de l'hôte, il survit dans le sang plusieurs semaines. Il s'agit du seul virus capable de résister pendant 7 jours à 25°C dans l'environnement. L'infectiosité d'un sérum contaminé est stable à 37°C pendant 60 minutes et à 56°C pendant 30 minutes et persiste pendant des années à -70°C. Le VHB est sensible à l'hypochlorite de sodium à 5 %, à l'éthanol à 70 %, au glutaraldéhyde à 2 % et au formaldéhyde. L'infectiosité est cependant détruite après quelques minutes à 100°C. L'AgHBs n'est pas détruit par l'exposition des produits sanguins aux UV [27, 29].

II.4. Le génome du VHB

Le génome viral, contenu dans les particules de Dane, est un ADN circulaire de 3200 paires de base partiellement double brin appelé ADN-RC [46, 58].

Le brin négatif de l'ADN-RC long et complet qui contient tout le patrimoine génétique du virus est le brin transcrit.

Le brin positif est incomplet. Il s'étend sur deux tiers du génome et n'est pas transcrit [99]. La circularité du génome est assurée par la cohésion au niveau de l'extrémité 5' de chacun des deux brins.

Dans le noyau de l'hépatocyte, l'ADN viral se présente sous forme d'une molécule circulaire, super enroulée et fermée de façon covalente (cccDNA : Covalently Closed Circular DNA ou ADNccc). Cet ADNccc sert de matrice pour la synthèse des ARN messagers viraux. Il est extrêmement stable et persiste sous forme épisomique à l'intérieur des hépatocytes et d'autres cellules permissives. L'ADNccc est à l'origine du portage chronique ainsi que des phénomènes de réactivation [43, 80, 104].

II.4.1. L'organisation du génome

II.4.1.1. Les cadres de lecture

Le génome du VHB contient quatre cadres de lecture ouverts (ORF : Open Reading Frame) [58, 70] chevauchants répartis sur le brin négatif :

- l'ORF P couvre près de 80 % du génome et chevauche au moins partiellement tous les autres ORF. Il contient le gène de la polymérase virale ;
- l'ORF préS1/préS2/S contient les gènes des 3 protéines de surface et 3 codons d'initiation (AUG) permettant ainsi la traduction de chacune de ces protéines ;
- l'ORF préC/C : contient les gènes de la protéine core (protéine de capside ou AgHBc) et de la protéine précore (AgHBe) ainsi que 2 codons d'initiation permettant la traduction de chacune des protéines ;
- l'ORF X est le plus petit et contient le gène de la protéine X [99].

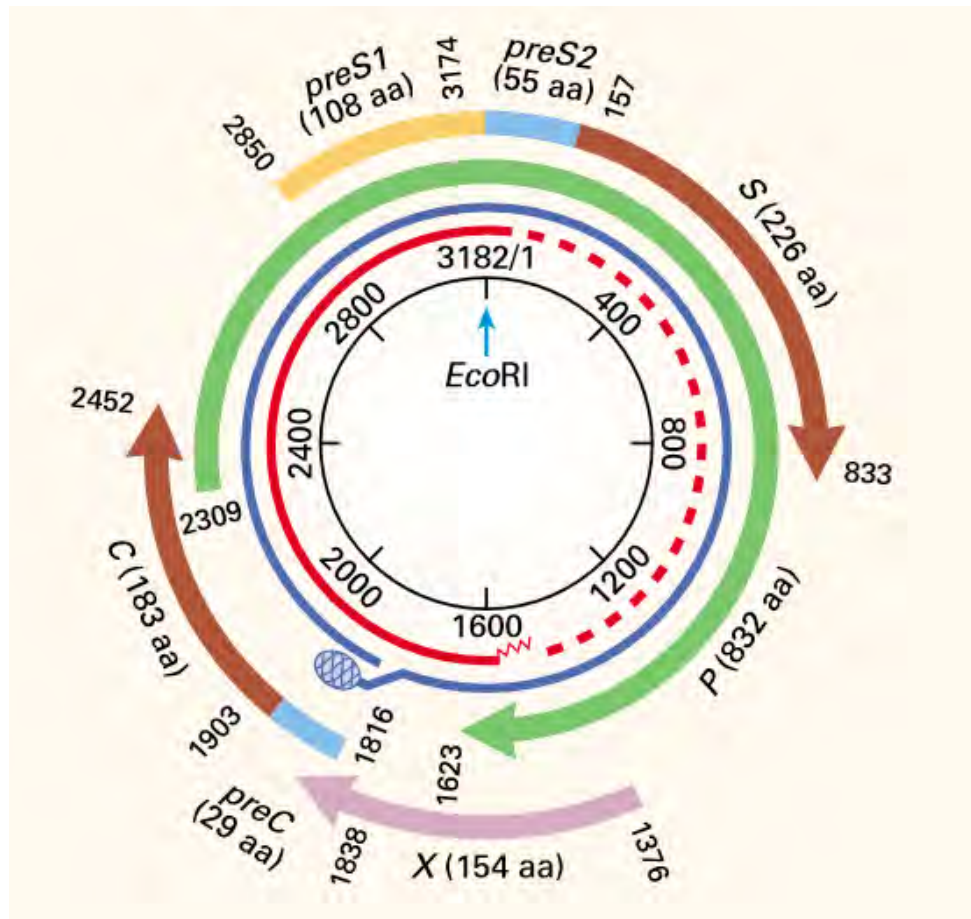


Figure 3 : Organisation du génome et cadres de lecture du VHB [58]

II.4.1.2. La variabilité du génome

La réplication du VHB fait intervenir une transcriptase inverse, qui ne possède pas d'activité 3' 5' exonucléasique et ne corrige donc pas les erreurs de transcription. Le taux d'erreur de cette enzyme, favorisé par l'important niveau de production du VHB (environ 10^{11} virions par jour), est estimé à 10^{10} paires de bases par jour.

Il en résulte deux types de variants. Les premiers sont défectifs et ne peuvent se multiplier tandis que les autres possèdent une séquence proche de celle de la souche sauvage avec laquelle ils coexistent dans un état d'équilibre.

Généralement moins viables que le virus sauvage, les variants ne peuvent évoluer en population majoritaire que lorsqu'une pression sélective défavorise la souche sauvage.

L'accumulation des mutations, la sélection des souches les mieux adaptées à l'environnement et leur transmission au sein d'aires géographiques ou de groupes épidémiologiques délimités ont conduit à la divergence au cours du temps des différents types de VHB. Ainsi, on peut distinguer deux grandes classes de variants: les variants génotypiques qui représentent différents types de souches sauvages, et les variants phénotypiques qui ont des propriétés différentes de la souche sauvage d'origine et qui résultent d'une pression sélective [99].

II.4.1.3. Les sous types du VHB

La variabilité du VHB fut d'abord évaluée par sérotypage et les souches du VHB étaient classées en « sérotypes » ou « sous type ». Trois déterminants antigéniques majeurs ont été établis. Le déterminant « *a* » qui est commun à presque toutes les souches du VHB puis deux autres paires de déterminants « *d/y* » et « *r/w* ». Ces déterminants étant mutuellement exclusifs, un AgHBs de sous type « *d* » ne peut pas être aussi de sous type « *y* » de même qu'un AgHBs de sous type « *r* » ne peut pas être de sous type « *w* ». Ainsi, quatre molécules ont été obtenues : adw, adr, ayw, ayr.

D'autres déterminants mineurs ont, par la suite, été identifiés et au total, 9 sous types ont pu être définis : ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adr_q- et adr_q+ [99].

II.4.1.4. Les géotypes et sous géotypes du VHB

Les géotypes du VHB sont définis par une divergence d'au moins 8 % de la séquence nucléotidique dans tout le génome, ou d'au moins 4,1 % dans le gène de surface (préS1, préS2, S) [99]. En 1988, Okamoto et al. ont suggéré l'existence de 4 géotypes : A, B, C et D. Plus tard, 6 autres géotypes ont été découverts : E, F, G, H, I et J. Le géotype I découvert au Vietnam ne remplit pas les critères pour être considéré comme étant un géotype à part entière étant

donné qu'il ne diffère du génotype C que de 7 %. Le génotype J a récemment été décrit chez un patient japonais atteint de CHC [23, 95].

Le génotype A est principalement retrouvé en Afrique subsaharienne, en Afrique de l'ouest et dans le nord de l'Europe. Les génotypes B et C sont principalement retrouvés en Asie. Le génotype D est retrouvé en Afrique, en Europe, dans la région méditerranéenne et en Inde. Le génotype E n'est retrouvé qu'en Afrique de l'Ouest tandis que le génotype F est présent en Amérique du sud et en Amérique centrale. Le génotype G a été retrouvé en France, en Allemagne et aux Etats-Unis. Le génotype H a été décrit en Amérique Centrale. Le génotype I a été découvert au Vietnam et au Laos tandis que le dernier génotype, le J, a été décrit chez un seul patient vivant au Japon [59].

Les différents génotypes ont été séparés en plusieurs sous génotypes. Ainsi, on parle de sous génotypes lorsque la différence au niveau de la séquence nucléotidique du génome est supérieure à 4 % mais inférieure à 7,5 %. Plus de 40 sous génotypes parmi les génotypes A à D et F ont été décrits [23].



Figure 4 : Répartition géographique des génotypes et sous génotypes du VHB [44]

II.5. Les protéines virales

II.5.1. Les protéines d'enveloppe

Un seul cadre de lecture code pour les 3 protéines de surface qui ont toutes en commun la séquence d'acides aminés de la petite protéine S. Les 3 protéines synthétisées sont :

- la protéine S ou protéine majeure: elle porte l'Ag HBs. Composée de 226 acides aminés, c'est la plus petite protéine. Sa traduction débute à partir du troisième codon d'initiation. Elle est le composant majeur de l'enveloppe virale et des vaccins anti VHB. La plupart des anticorps neutralisants ont pour cible une partie de l'AgHBs qui est exposée à la surface des particules virales ;
- la protéine moyenne M préS2/S: sa traduction débute à partir du second codon d'initiation. Elle comporte 55 acides aminés de plus que la protéine S au niveau de la région NH2 terminale. Les anticorps anti préS2 étant protecteurs, cette région est incluse dans les vaccins recombinants ;
- la grande protéine L préS1/préS2/S: lors de la synthèse protéique, elle se trouverait sur le versant interne de la membrane du réticulum endoplasmique puis acquiert secondairement sa localisation extra-virionique [26, 27, 29].

II.5.2. Les protéines de capsid [37]

- La protéine C : elle est constituée de 183 à 185 acides aminés. Elle est insoluble et porte l'Ag HBc qui n'est pas directement détectable dans le sang. Cette protéine se situe à l'intérieur de la particule virale. Associée à l'ARN pré-génomique, sous forme de dimère, elle permet la formation de la nucléocapside.

- La protéine p15-18 : constituée de 148 à 149 acides aminés, elle porte l'AgHBe et est excrétée sous forme soluble dans le sang. L'ARNm recouvrant la région pré-C ayant subi une maturation particulière avec clivage du signal peptide et élimination de l'extrémité carboxy-terminale est à l'origine de la formation de cette protéine.
- Lorsque par mutation, des codons d'arrêt modifient la région pré-C, il n'y a pas d'excrétion de l'AgHBe dans le sérum.

II.5.3. La polymérase virale

Elle comporte 4 régions :

- une région dite de protéine terminale qui se fixe de façon covalente sur l'extrémité 5' du brin long d'ADN ;
- une région d'espaceur qui confère sa flexibilité à la polymérase virale pendant la réplication virale ;
- une région ayant pour rôle une activité ADN polymérase ADN/ARN dépendante possédant des homologues avec la transcriptase inverse ;
- une activité ARNase H dégradant les ARN des hybrides ADN/ARN [64].

II.5.4. La protéine X

Elle est constituée de 146 à 154 acides aminés. La région X recouvre une partie du gène de la polymérase virale ainsi que la région pré-C. Elle est exprimée chez le sujet infecté et serait probablement à l'origine du rôle oncogène du VHB par une activité de transactivation et des interactions possibles avec la p53 et avec le système de réparation-excision des nucléotides [64].

II.6. La multiplication virale [34, 42]

Le VHB a un tropisme essentiellement hépatocytaire, mais son ADN peut être retrouvé dans d'autres types cellulaires tels que les cellules de la moelle osseuse, les cellules mononuclées du sang périphérique (monocytes, lymphocytes B et T), mais aussi dans le pancréas, les reins, la peau. Cependant, les formes répliquatives se trouvent rarement en dehors des hépatocytes.

Il n'existe pas de système cellulaire permettant la culture du virus, ce qui complique la compréhension du cycle viral.

Pour infecter l'hépatocyte, le VHB utilise un récepteur cellulaire, non encore identifié, auquel il se fixe et qui se situe au niveau des protéines d'enveloppe (HBs, préS2 et/ou préS1). Il se produit alors une fusion entre l'enveloppe virale et la paroi cellulaire permettant l'entrée du virus dans le cytoplasme par endocytose.

Après décapsidation, le génome pénètre dans le noyau de la cellule. Le brin court (+) est alors complété, grâce à une ADN polymérase cellulaire, donnant naissance à un ADN bi caténaire circulaire, refermé sous forme super enroulée : l'ADNccc. Cet ADN super enroulé sert de matrice pour la transcription :

- d'un ARN pré génomique de 3,5 kb qui sert également d'ARNm à la synthèse de la protéine de capsid, de l'AgHBe et de l'ADN polymérase ;
- de 3 ARN messagers subgénomiques de 2,4 – 2,1 et 0,5 kb qui servent respectivement à la synthèse des protéines d'enveloppe L, M, et de la protéine X ;
- de l'ARN polymérase cellulaire.

Une structure secondaire (appelée e) située à l'extrémité 5' de l'ARN pré génomique va permettre, par interaction avec la polymérase virale, son encapsidation spécifique en excluant les ARNm viraux et cellulaires.

Une fois les nucléocapsides formées, l'ARN pré génomique va permettre la formation d'un brin long (-) d'ADN par un processus de transcription inverse. Parallèlement à ce processus d'élongation, l'activité RNase H de la polymérase virale va dégrader l'ARN pré génomique.

Le brin long (-) d'ADN va servir de matrice à la formation du brin court (+) complémentaire. La formation du brin court est déclenchée par un oligoribonucléotide de l'extrémité 5' de l'ARN pré génomique. L'ADN se circularise et devient bi caténaire avec l'élongation du brin (+). Dans le même temps, les capsides contenant l'ADN viral en cours de réplication poursuivent leur maturation. Le virion se forme par bourgeonnement de la nucléocapside pour ensuite être sécrété. Le bourgeonnement entraîne l'arrêt de l'élongation du brin court (+) qui explique le caractère partiellement bi caténaire de l'ADN viral avec un brin (+) de longueur variable [34].

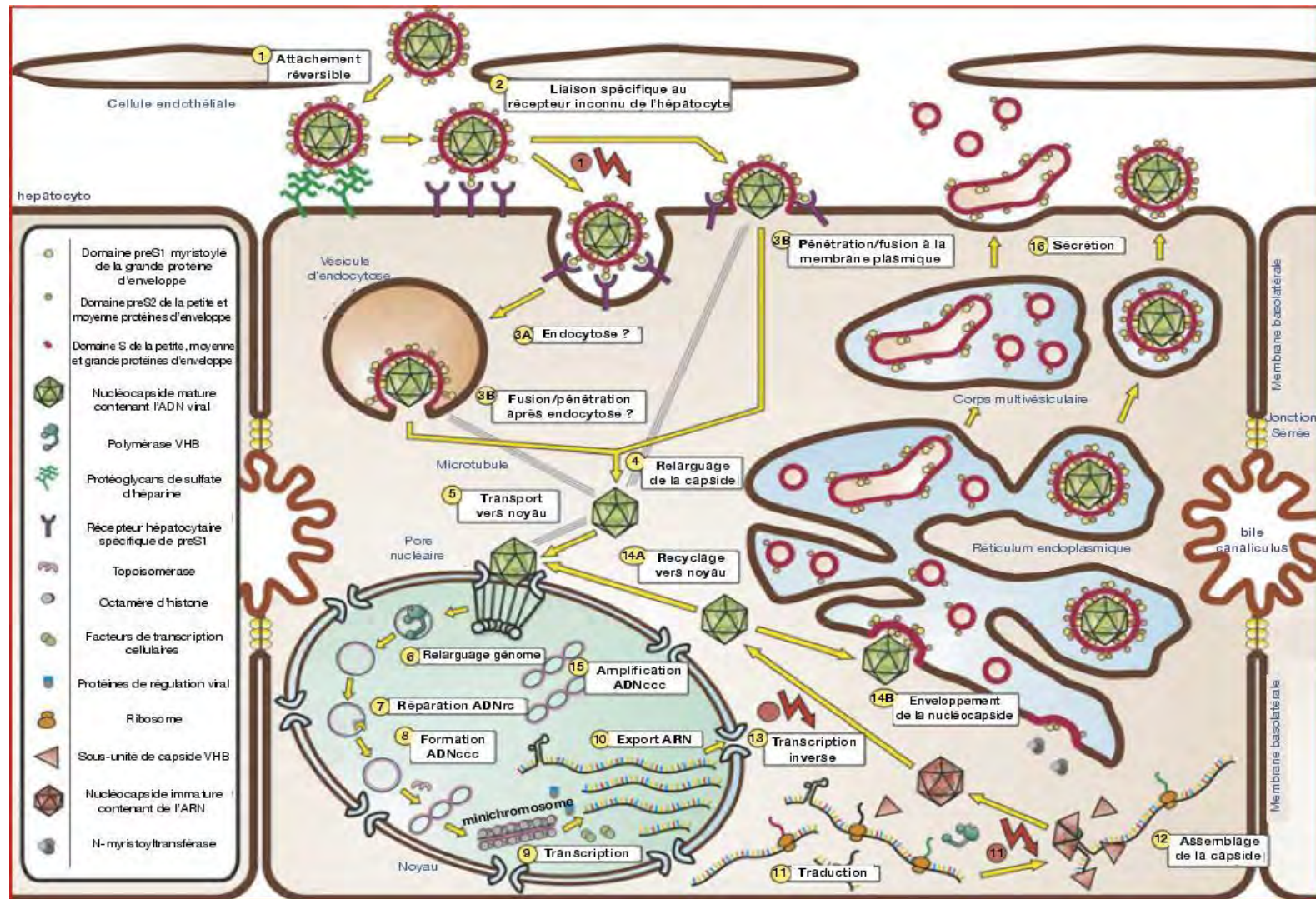


Figure 5 : Cycle viral du VHB [12]

III. Epidémiologie

III.1. Situation épidémiologique

L'hépatite B représente une des pathologies infectieuses les plus répandues à l'échelle mondiale [49]. Environ un tiers de la population aurait été infecté par le virus de l'hépatite B soit deux milliards de personnes parmi lesquels on estime que 360 millions sont des porteurs chroniques du VHB [1, 50]. Chaque année, plus d'un million de personnes meurt d'une hépatopathie chronique liée au VHB notamment la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. Ce dernier est l'un des cancers les plus répandus et, dans au moins 75 % des cas, serait dû au VHB [1].

La prévalence de l'infection chronique au VHB est très variable selon les zones géographiques. Elle varie de 0.1 % aux Etats-Unis à 20-30 % dans certaines îles du Pacifique. L'OMS distingue trois zones d'endémicité selon la prévalence de l'AgHBs [50].

III.1.1. Zones de forte endémie

Les zones de forte endémie sont caractérisées par un taux supérieur ou égal à 8 % de sujets porteurs de l'AgHBs. Les individus vivant dans ces zones présentent un risque d'infection au cours de leur vie supérieur à 60 %.

Ces zones sont constituées de l'Afrique sub-saharienne, de la Chine, de l'Asie du sud-est et du bassin amazonien.

En Afrique, à l'exception du Maroc, de la Tunisie et de la Zambie, la prévalence des porteurs chroniques du VHB est comprise entre 8 et 26 %.

Le Sénégal fait partie de ces zones de forte endémie avec une prévalence de 85% dans la population générale parmi lesquels on compte 17 % de porteurs chroniques [4, 83]. Selon certaines études, ce nombre serait légèrement surestimé et seuls 11 % des adultes seraient des porteurs chroniques du VHB [90].

III.1.2. Zones de moyenne endémie

Les zones de moyenne endémie sont définies par une prévalence de porteurs chroniques du VHB comprise entre 2 -7 % et où le risque d'infection au VHB se situe entre 20 et 60 %.

Elles comprennent le Proche-Orient, certains pays de l'Europe de l'Est et du Sud, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud et le sous-continent indien [4, 50].

III.1.3. Zones de faible endémie

Les zones de faible endémie sont caractérisées par une prévalence de l'hépatite B chronique inférieure à 2 % et où le risque d'infection au VHB est inférieur à 20 %.

Elles sont constituées de l'Amérique du Nord, l'Europe de l'Ouest et du Nord et de l'Australie [4, 50].



Figure 6 : Prévalence de l'AgHBs dans le monde [50]

III.2. Mode de transmission du VHB

L'infection au VHB résulte d'une exposition muqueuse ou percutanée à du sang ou tout autre fluide corporel provenant d'un sujet infecté. La concentration virale la plus élevée est retrouvée dans le sang des patients infectés [82, 91]. Cependant, le virus est aussi retrouvé dans les fluides tels que la salive et le sperme. Les sujets présentant une hépatite B chronique représentent le plus grand réservoir du VHB.

Il existe 4 principaux modes de transmission du VHB : la transmission sexuelle, la transmission parentérale/percutanée, la transmission verticale et la transmission horizontale [100].

III.2.1. La transmission sexuelle

La transmission sexuelle est une source majeure d'infection au VHB à travers le monde particulièrement dans les zones de faible endémie tel que l'Amérique du Nord. L'hépatite B est considérée comme une infection sexuellement transmissible. Ce mode de transmission est particulièrement fréquent chez les homosexuels mais se retrouve aussi chez les hétérosexuels avec un risque plus élevé chez les sujets ayant de multiples partenaires sexuels et les travailleurs du sexe.

Le risque de passage à la chronicité, lors d'une transmission sexuelle, est faible [49, 100].

III.2.2. La transmission parentérale/percutanée

Ce mode de transmission inclut l'utilisation de drogues injectables, la transfusion, la dialyse, l'acupuncture, le personnel de santé, les tatouages et les contacts familiaux.

Aux Etats Unis et dans l'Europe de l'Ouest la contamination via l'injection intra-veineuse de drogue est fréquente.

La contamination par transfusion sanguine a été fortement réduite du fait de la recherche systématique, avant toute transfusion, des marqueurs du VHB et l'exclusion des donneurs ayant des facteurs de risques importants. Cela dit, le risque de contamination par cette voie reste possible lorsque les donneurs sont des porteurs asymptomatiques sans AgHBs détectable.

Le risque de contamination au VHB peut aussi survenir lors d'une intervention chirurgicale, après une piqûre d'aiguille, mais aussi lors des séances de piercing, tatouage, acupuncture, circoncision, scarification.

La contamination nosocomiale est également décrite notamment dans les unités de dialyse et lors des soins dentaires.

Tout comme pour les autres modes de transmission du VHB, une forte réplication virale est associée à un risque plus élevé de contamination.

Le risque de passage à la chronicité, dans ces modes de transmission, est faible (inférieur à 5 %) [49, 100].

III.2.3. La transmission verticale

Il s'agit de la transmission par une mère porteuse du VHB à son enfant. Il existe trois voies possibles de transmission :

- la transmission in-utéro c'est-à-dire transplacentaire qui est rare ;
- la transmission natale lors de l'accouchement ;
- la transmission post natale c'est-à-dire pendant les soins ou l'allaitement.

La transmission verticale est conditionnée par la réplication virale dont le témoin sérologique est l'AgHBe.

Le risque de passage à la chronicité est très important jusqu'à l'âge de 6 mois (90 %) mais diminue de 20 à 60 % entre l'âge de 6 mois et 5 ans. Ce taux élevé d'infection chronique est probablement lié à l'immaturité du système

immunitaire des nouveaux nés et au passage transplacentaire d'AgHBe qui induirait une immunotolérance au VHB chez le fœtus [36, 49].

III.2.4. La transmission horizontale

Dans les pays de forte endémie, la transmission horizontale lors de contacts proches, autres que sexuels, avec un porteur chronique de l'AgHBs a été décrite, en particulier chez les enfants. Comme facteurs favorisant ce mode de transmission, ont été évoqués : la fréquence des plaies, les excoriations cutanées avec exsudats au niveau des membres inférieurs, les ulcérations ou abrasions buccales ainsi que les expositions répétées directes ou par l'intermédiaire d'effets personnels (brosse à dents, rasoir etc.).

L'infection, dans la petite enfance, passe le plus souvent inaperçue. Cependant, le risque de passage à la chronicité, comme pour la transmission verticale, est majeur [4].

IV. Pouvoir pathogène du VHB

IV.1. Histoire naturelle de l'hépatite chronique [33, 70, 103]

L'hépatite chronique virale B est définie par la positivité de l'AgHBs sur deux prélèvements effectués à six mois d'intervalle. Elle est fréquente chez les sujets infectés durant l'enfance (20-30 %) et chez ceux infectés durant la période périnatale (90 %) du fait de l'immaturité du système immunitaire. Chez les sujets ayant été infectés à l'âge adulte, rares sont ceux qui développeront une hépatite chronique (< 1 %) [39].

Le virus de l'hépatite B n'étant pas cytopathogène, les lésions hépatocytaires sont principalement dues à l'attaque des cellules infectées par le système immunitaire.

L'histoire naturelle de l'hépatite B chronique passe classiquement par quatre phases: la phase d'immunotolérance, la phase de clearance immune, la phase de rémission et la phase d'élimination de l'AgHBs.

- **La phase d'immunotolérance** est la première phase. Elle est caractérisée par un état de tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules infectées qui pourrait être favorisé par l'antigène HBe. Cette hypothèse est notamment évoquée dans le cadre de la transmission mère/enfant où le passage transplacentaire de l'antigène HBe rend le nouveau-né tolérant au virus de l'hépatite B lors de son exposition au moment de l'accouchement.

Cette phase se caractérise typiquement par la présence de marqueurs de réplication virale avec un antigène HBe positif, un ADN viral sérique extrêmement élevé. Du fait de la tolérance immunitaire, les transaminases sériques ont un taux normal. La biopsie hépatique qui n'est pas recommandée dans cette situation, montrerait l'absence de lésion ou des lésions hépatiques minimales et la présence de très nombreuses cellules exprimant les antigènes viraux. À cette phase, l'individu est extrêmement contagieux et un dépistage systématique de l'entourage est nécessaire avant de débiter une vaccination. Aucun traitement antiviral n'a fait la preuve de son efficacité durant cette phase de l'infection. Compte-tenu de l'absence de lésion hépatique il n'y a pas d'indication thérapeutique.

- **La phase de clearance immune** : c'est pendant cette phase que le système immunitaire entre en action. Le conflit entre la réplication virale et la réponse immune de l'organisme aboutit à la constitution de lésions chroniques nécrotico-inflammatoires du foie.

Cette phase est caractérisée par un antigène HBe positif et un ADN viral plus faible compte tenu de la destruction de cellules infectées. On note également une élévation des transaminases sériques et la présence de lésions d'hépatite chronique active à la biopsie hépatique avec un nombre plus faible de cellules exprimant les antigènes viraux.

Dans cette situation, si la réponse immunitaire n'est pas assez vigoureuse pour éliminer tous les hépatocytes répliquant le VHB, un équilibre

s'installe entre la réplication virale et la réponse immunitaire qui conduit à l'installation de lésions d'hépatite chronique de façon durable.

C'est à cette phase qu'il est nécessaire de débiter un traitement antiviral pour bloquer la réplication du virus et induire un contrôle de l'infection par le système immunitaire afin d'induire une rémission histologique.

- **La phase de rémission :** elle correspond au portage inactif du virus de l'hépatite B et survient lorsque le système immunitaire contrôle l'infection virale, que ce soit spontanément ou sous l'effet de traitements antiviraux.

Durant cette phase, les hépatocytes infectés répliquent le génome viral à minima. La faible expression des antigènes viraux et notamment de capsidite réduit donc l'attaque des cellules infectées par la réponse immunitaire cellulaire. Le contrôle immunitaire de l'infection virale se caractérise par la séroconversion HBe. Cette séroconversion est définie par la négativation de l'antigène HBe avec apparition d'anticorps anti-HBe, la diminution de l'ADN viral sérique en dessous de 2 000 UI/mL et la normalisation complète des transaminases. La PBH, à cette phase, montre l'absence de signe d'inflammation hépatique.

Il persiste toutefois, dans le tissu infecté, des cellules comportant l'ADN super enroulé pouvant être à l'origine de réactivation virale sous la forme d'un virus sauvage ou d'un mutant pré-core.

Il peut aussi persister des cellules comportant le génome viral déjà intégré dans le génome de l'hôte pouvant être à l'origine de l'oncogenèse viro-induite.

De plus, des lésions de fibrose séquellaires peuvent être présentes à ce stade. On n'emploie donc plus le terme trompeur de « portage sain » du virus de l'hépatite B du fait de risque de réactivation virale et d'oncogenèse hépatique.

La réactivation virale peut se faire, soit sous la forme d'un virus sauvage avec réversion en AgHBe, soit sous la forme d'un mutant pré-C qui va continuer à se répliquer malgré la présence d'anti-HBe [9].

- **La phase d'élimination de l'AgHBs :** cette phase peut survenir après la phase de rémission. Elle se caractérise par la négativation de l'AgHBs, et éventuellement l'apparition d'anticorps anti-HBs qui pourront parfois diminuer et disparaître au fil du temps. Très souvent, seuls les anticorps anti-HBc restent positifs, témoignant d'un contact ancien avec le virus de l'hépatite B. Parfois, ce marqueur peut être absent. Il persiste alors des traces d'ADN viral circulant détectables seulement par des techniques de PCR ultrasensible. Comme pour la phase précédente, il persiste, dans le tissu infecté, des cellules comportant l'ADN viral super enroulé pouvant être à l'origine d'une réplication virale à minima et d'infection virale B occulte, et des cellules comportant le génome viral intégré dans le génome de l'hôte pouvant être à l'origine d'une oncogenèse viro-induite, notamment lorsque cette phase survient à un stade de cirrhose hépatique.

- **Cas particulier des mutants pré-C :** en début d'infection, la protéine pré-core ou AgHBe semble jouer un rôle protecteur pour le virus, probablement en modulant la réponse immunitaire de l'hôte. En revanche, pendant la phase immunoactive de la clairance virale, l'AgHBe devient une cible majeure pour le système immunitaire, permettant l'élimination des hépatocytes infectés qui expriment l'AgHBe à leur surface. Pendant longtemps, on a cru que la séroconversion anti-HBe marquait la fin de la réplication virale active et le début de la résolution de la maladie. Cependant, cette séroconversion peut correspondre à l'apparition de mutants pré-C [99].

Les mutants pré-C sont les variants du VHB les plus souvent rencontrés. Ils résultent de diverses mutations survenues dans la région pré-core. Les plus importantes sont représentées, d'une part, par l'apparition d'un codon stop en position 1896 (G → A) au niveau du codon 28 et, d'autre part, par une double mutation au niveau du gène X au niveau du promoteur des gènes core et pré-core sur les nucléotides 1762 et 1764. Cette double mutation aboutit à une diminution de sécrétion de l'AgHBe d'environ 70 % mais n'affecte pas la transcription de l'ARN génomique.

L'apparition de ces mutants semble être due à la pression immunitaire lors de la séroconversion anti-HBe qui favoriserait la survenue d'une forme émergente du VHB au cours de l'infection à VHB sauvage avec sélection de variants pré-C au cours de l'élimination du virus sauvage. L'absence d'élimination de ces mutants pourrait être expliquée par le fait qu'ils expriment moins d'épitopes viraux tels que l'AgHBe et seraient donc plus résistants à la réponse immunitaire que le virus sauvage [46].

IV.2. Les co-infections

IV.2.1. La co-infection VHB/VHD

Le virus de l'hépatite Delta est le plus petit virus humain à ARN. La particule infectieuse est constituée d'une enveloppe portant l'AgHBs et d'un noyau qui contient l'ARN génomique et l'AgHD [28]. Il s'agit d'un virus défectif qui ne peut infecter les hépatocytes qu'en présence du VHB [73]. En effet, la réplication du VHD se fait indépendamment du VHB mais nécessite toutefois la protéine d'enveloppe du VHB, l'AgHBs, pour permettre l'assemblage de ses particules virales.

Le VHD peut être acquis en même temps (co-infection) ou survenir sur une hépatite B chronique (surinfection) [28].

Il est essentiel de différencier ces deux situations car leur prise en charge et leur pronostic sont différents.

En cas de co-infection, les anticorps anti HBc sont de type IgM tandis que dans les cas de surinfection, ce sont les anticorps anti HBc de type IgG qui sont présents.

L'hépatite Delta peut être grave car même si le VHD inhibe la réplication du VHB il peut entraîner des hépatites fulminantes et favoriser la survenue de complications telles que la cirrhose et le CHC [73].

IV.2.2. La co-infection VHB/VHC

Le VHB et le VHC, bien que très différents, sont des virus qui partagent plusieurs similitudes telles que le mode de transmission, la forte prévalence mondiale, l'hépatotropisme mais aussi la capacité à induire une hépatite chronique. La co-infection VHB/VHC est donc très fréquente notamment dans les zones de forte endémie et en particulier chez les sujets présentant un risque d'infection par voie parentérale [16]. Il existe différents tableaux cliniques [20, 54]:

- l'infection simultanée par les deux virus : ce cas, rarement observé et d'évolution le plus souvent bénigne, peut survenir lors d'une transfusion ou en cas d'accident d'exposition au sang ;
- la surinfection aigue par le VHC: c'est le cas le plus fréquemment retrouvé dans les zones où la prévalence du VHB est élevée. Le VHC inhibe la réplication du VHB et entraîne donc une diminution de son ADN viral. Après une phase de forte virosuppression, la réplication du VHB reprend et l'hépatite chronique redevient active. Le risque de cirrhose et de CHC est plus élevé chez ces patients. Les séroconversions HBe et HBs restent possibles ;

- la surinfection aigue par le VHB : ce cas est rarement observé. Elle est associée à une détérioration rapide de la fonction hépatique et peut entraîner une disparition des anticorps anti VHC et des hépatites fulminantes.

IV.2.3. La co-infection VHB/VIH

Environ 10 % des personnes infectées par le VIH sont également infectées par le VHB. Dans les zones où la prévalence de ces deux virus est élevée, le taux de co-infection VHB/VIH peut atteindre les 25 %.

La co-infection VHB/VIH augmente la morbidité et la mortalité dues à ces deux virus pris séparément.

Chez ces patients, la charge virale du VHB est plus élevée et le risque de progression vers la cirrhose et le CHC est augmenté. De plus, l'immunosuppression induite par le VIH peut entraîner la perte des anticorps anti HBs ainsi que des réactivations de l'hépatite B [55].

IV.3. Evolution

IV.3.1. Complications

Les deux principales complications observées au cours d'une hépatite chronique B sont la cirrhose et le CHC [48, 53].

IV.3.1.1. La cirrhose

La cirrhose est un évènement crucial dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B car ses complications sont en grande partie responsables de la morbidité et de la mortalité liées à cette infection. Habituellement elle se constitue après 20 à 30 ans d'évolution. Ce délai peut être raccourci lorsque l'infection est due au virus pré-C mais aussi par plusieurs facteurs tels que la co-infection par le VHD, le VHC et le VIH. Le rôle de l'alcool dans la constitution de la cirrhose a aussi été démontré. L'âge avancé des patients

semble être un facteur favorisant la survenue de cette complication [81]. L'incidence annuelle de survenue de la cirrhose varie de 2 à 10 % avec une incidence cumulée à cinq ans d'environ 20 %. Chez ces patients cirrhotiques, l'incidence annuelle du CHC est de 2 à 8% [48]. L'incidence de décompensation chez les patients ayant une cirrhose compensée non traitée est de 20 % à 3 ans [84].

IV.3.1.2. Le carcinome hépatocellulaire

Selon l'International Agency for Research on Cancer, le cancer du foie est le 5ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 7ème chez la femme.

Le CHC est le type le plus souvent retrouvé et serait, dans environ 80 % des cas, dû à une hépatite chronique B ou C [37]. C'est le 7^{ème} cancer le plus fréquemment retrouvé à l'échelle mondiale et représente la 3^{ème} cause de décès lié au cancer. Il représente un réel problème de santé publique en particulier dans les zones de forte endémie du VHB [101].

Le rôle oncogène du VHB a depuis longtemps été démontré. En effet, le risque de développer un CHC est 100 fois plus élevé chez les personnes ayant une hépatite chronique B. Le facteur de risque le plus important pour la survenue d'un CHC est la cirrhose [42, 45, 84].

Le mécanisme de l'hépatocarcinogénèse liée au VHB implique plusieurs facteurs notamment l'intégration de séquence d'ADN viral dans le génome de l'hôte. Cet ADN viral entraînerait une diminution de l'expression des gènes suppresseurs des tumeurs. Des études récentes ont montré que les sites d'intégration de l'ADN viral étaient localisés au niveau des gènes liés au cancer tels que le gène de la transcriptase reverse et qu'il existait des points de rupture viraux près du gène HBx. La protéine virale HBx modulerait l'activité de plusieurs facteurs cellulaires eux-mêmes responsables de la régulation de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de la réponse aux dommages de l'ADN.

D'autre part, l'inflammation prolongée due à l'hépatite chronique est responsable de lésions de fibrose et de la constitution d'une cirrhose.

Des études épidémiologiques ont aussi montré le rôle d'une réplication virale prolongée et d'une charge virale élevée dans la constitution d'un CHC.

A côté de ces facteurs virologiques, d'autres facteurs de risques ont été mis en évidence. Il s'agit du sexe masculin, de l'âge avancé, de la consommation excessive d'alcool, de l'exposition à des carcinogènes tels que l'aflatoxine et les antécédents familiaux de CHC. Plus récemment, un taux élevé d'AgHBs a été relié à un risque plus élevé de CHC. Enfin, la présence d'un syndrome métabolique associant obésité et diabète est considérée comme un facteur de risque de CHC [32, 100].

IV.3.2. Surveillance

Selon l'OMS, il est recommandé de surveiller tout patient ayant une hépatite chronique B. Selon le cas de figure, les modalités de surveillance seront différentes.

Une surveillance au moins une fois par an est recommandée pour tous les porteurs chroniques du VHB, y compris les porteurs inactifs, avec :

- un dosage des transaminases, de l'AgHBs, de l'AgHBe, et de la charge virale ;
- la recherche de marqueurs non invasifs de fibrose (score APRI ou FibroScan) chez les patients qui n'avaient pas de cirrhose au départ.

Une surveillance plus rapprochée sera nécessaire chez les patients n'ayant pas encore les critères pour recevoir un traitement anti viral. Il s'agit des patients qui ont un taux élevé d'ALAT de façon intermittente ou une charge virale qui fluctue entre 2 000 UI/mL et 20 000 UI/mL et chez les patients co-infectés par le VIH. Le but, chez ces patients, étant de déceler l'apparition de signes en faveur d'une cirrhose (signes cliniques et élévation du score APRI > 2), le

développement d'un CHC et l'élévation des transaminases et de la charge virale pouvant être le signe d'une reprise active de l'hépatite nécessitant alors la mise sous traitement.

La recherche d'un CHC se fera tous les 6 mois par une échographie abdominale et un dosage de l'alpha foetoprotéine chez les patients ayant une cirrhose, chez ceux ayant des antécédents familiaux de CHC et chez les patients de plus de 40 ans sans signes cliniques de cirrhose (ou un score APRI ≤ 2) avec une charge virale supérieure à 2 000 UI/mL [77].

V. Diagnostic paraclinique de l'hépatite B

V.1. Diagnostic au laboratoire

V.1.1. Diagnostic direct

Il comporte la recherche du VHB et de ses constituants.

V.1.1.1. Culture du virus

La multiplication *in vitro* du VHB est possible en cultures primaires d'hépatocytes ou dans certaines lignées continues de cellules conservant les propriétés des cellules hépatiques, mais la réplication est très limitée par rapport à celle observée *in vivo* chez les hommes. Ces travaux sont donc réservés aux laboratoires spécialisés [57].

V.1.1.2. Microscopie électronique

Les particules de Dane, les sphères et les bâtonnets peuvent être mis en évidence en microscopie électronique. Cependant, cette technique qui manque de sensibilité (lorsque les charges virales sont faibles) n'est pas utilisée en routine [57].

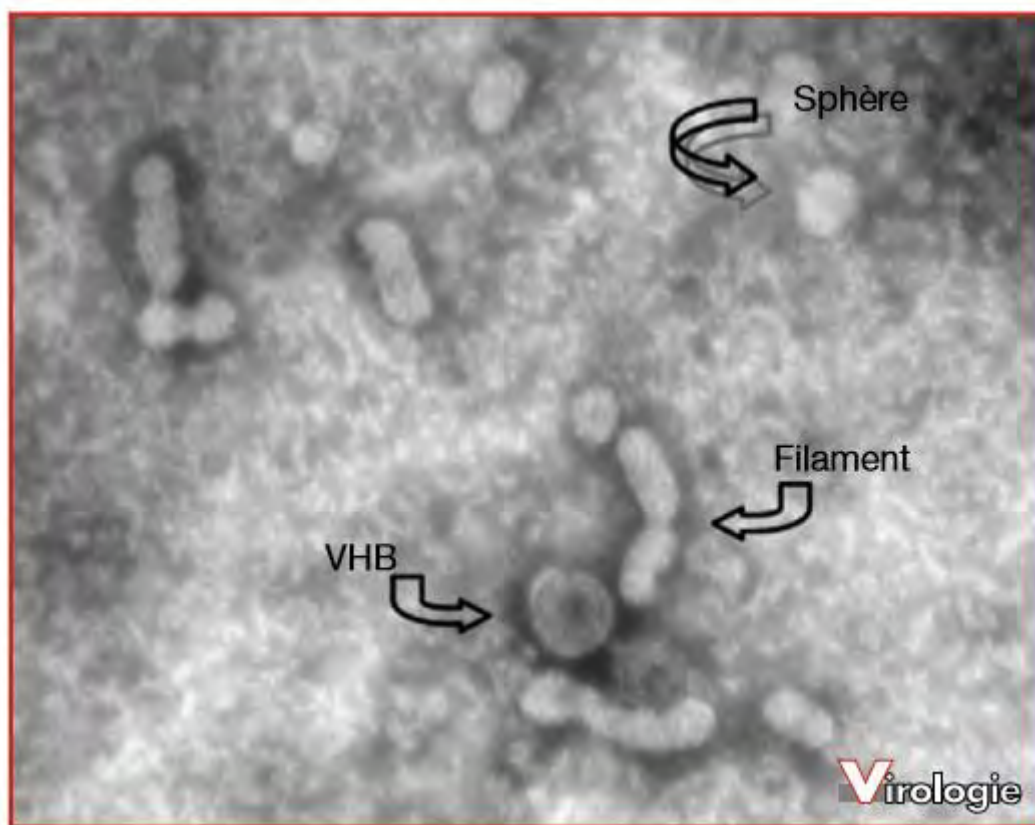


Figure 7 : Particules du VHB au microscope électronique [12]

V.1.1.3. Recherche des antigènes viraux

L'AgHBs et l'AgHBe sont mis en évidence par les techniques usuelles. L'élément essentiel du diagnostic d'une infection au VHB repose sur la mise en évidence de l'AgHBs par les techniques immuno-enzymatiques (ELISA) dans le sérum des sujets porteurs du virus [57].

L'AgHBc et l'AgHBs peuvent être mis en évidence par immunofluorescence ou immuno-peroxydase sur les coupes de biopsie hépatique [29].

V.1.1.4. Détection du génome et de l'ADN polymérase

➤ L'ADN du VHB

Il peut être détecté et quantifié dans le sérum, sur les biopsies hépatiques ainsi que dans les cellules mononuclées périphériques par hybridation ou par amplification génique. La présence d'ADN dans le sérum est le meilleur témoin

de la réplication virale et donc de l'infectiosité du patient [27]. Les techniques d'amplification du génome viral par PCR (Polymerase Chain Reaction) sont les plus sensibles et permettent également, après séquençage, de révéler des variants ou mutants [29].

➤ **L'ADN polymérase**

C'est un marqueur direct de réplication. On mesure l'activité enzymatique en étudiant la synthèse *in vitro* d'ADN radioactif à partir de précurseurs marqués. Cette technique est très sensible mais sa réalisation est délicate et demeure donc l'apanage des laboratoires spécialisés [27].

V.1.2. Diagnostic indirect

C'est la mise en évidence et la quantification des anticorps dirigés contre les différents antigènes viraux. Le diagnostic indirect permet donc de détecter les anticorps anti-HBs, les anticorps anti-HBc et les anticorps anti-HBe [27].

V.1.3. Interprétation des marqueurs sérologiques

Les significations cliniques des différents marqueurs sérologiques sont résumées dans le **tableau I** :

Tableau I : Interprétation des marqueurs sérologiques du VHB [100]

Marqueurs sérologiques	Signification clinique
AgHBs	-Infection aiguë -Infection chronique
AgHBc	-Indélectable dans le sérum
AgHBe	-Réplication virale chez le virus sauvage
Ac anti-HBs	-Immunité naturelle -Immunité post vaccination
Ac anti-HBe	-Séroconversion chez les patients atteints du virus sauvage avec diminution de la réplication virale -Mutants pré-C sans diminution de la réplication virale
Ac anti-HBc fraction IgM	-Infection aiguë -Infection chronique active, détectés par méthode sensibles
Ac anti HBc fraction IgG	-Infection ancienne -Infection récente
Ac anti HBc totaux	-Contact avec le VHB

V.1.4. Cinétique des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite B chronique

L'hépatite chronique est définie par la persistance de l'AgHBs dans le sérum au-delà de 6 mois sur deux prélèvements différents [30]. Lors des infections chroniques au VHB tous les marqueurs sont utiles et doivent être recherchés en particulier l'AgHBe et les anticorps anti-HBe qui permettent de différencier les hépatites liées à un virus sauvage (AgHBe positif, Ac anti-HBe négatif) des hépatites liées à un virus mutant de la région pré-C (AgHbe négatif, Ac anti-Hbe positif).

La quantification de l'ADN du VHB permet d'évaluer le niveau de la réplication virale. Le niveau de la charge virale et l'activité sérique des aminotransférases sont des critères importants d'évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique [78]. Chez les patients ayant un profil AgHBe positif, la séroconversion peut survenir et marquer l'évolution vers la phase de portage inactif. Dans de très rares cas, on peut observer une disparition tardive de l'AgHBs. La séroconversion n'apparaît pas toujours et le sujet peut ne garder que les Ac anti-HBc détectables. Il s'agit alors de la phase de guérison de l'hépatite B chronique. Toutefois, le VHB n'est pas forcément éradiqué puisque l'ADN du virus peut rester détectable dans le foie voire le sérum par des méthodes sensibles [5].

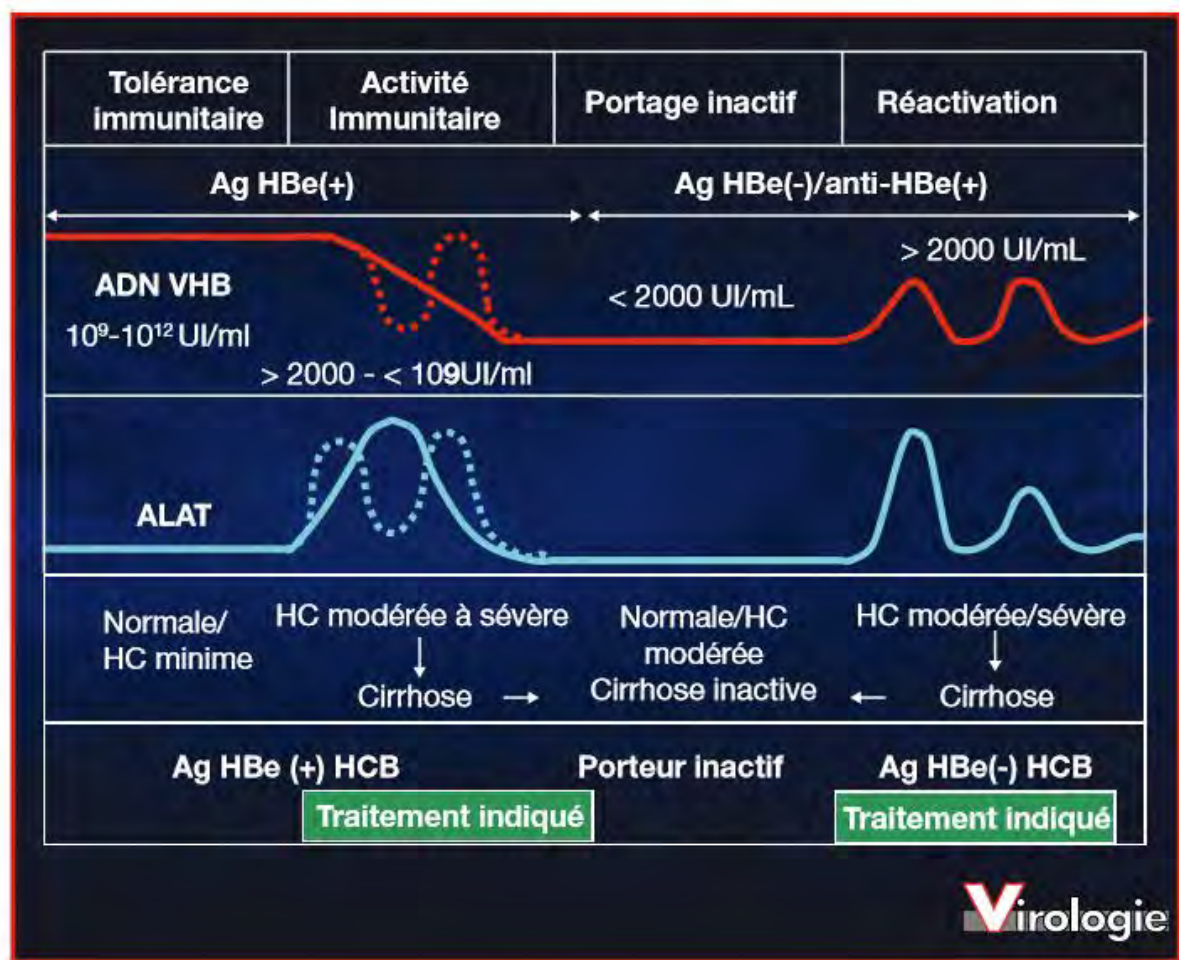


Figure 8 : Cinétique des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite B chronique [48]

V.2. La ponction biopsie hépatique

La ponction biopsie hépatique est la méthode par excellence pour évaluer l'atteinte hépatique, notamment le degré de fibrose. Cependant, dans les pays aux ressources limitées, cet examen ne peut être réalisé en pratique courante du fait de son prix élevé. De plus, il s'agit d'un examen invasif qui expose à des complications et des erreurs d'échantillonnage.

Plusieurs scores ont été développés parmi lesquels le score METAVIR, les scores de Knodell et Ishak qui sont les plus utilisés [100].

Le score de Knodell publié en 1981 a été le premier système de ce type permettant l'étude semi-quantitative des lésions morphologiques de l'hépatite

chronique. Un des inconvénients majeurs est qu'il ne permet pas la distinction entre des lésions d'hépatite chronique active et des lésions de remodelage du parenchyme hépatique [65].

Il prend en compte la nécrose péri portale, la dégénérescence intra lobulaire et la nécrose focale, l'inflammation portale et enfin la fibrose [31].

Le score d'Ishak décrit en 1994 promeut l'utilisation d'une terminologie descriptive de l'activité et de la fibrose. Ainsi les différents items sont notés comme étant présents ou absents et s'ils sont présents un degré de sévérité leur est attribué [65]. Ce score permet une meilleure appréciation des changements même minimes des lésions de fibrose permettant ainsi une meilleure évaluation de la progression de la maladie et des effets d'un éventuel traitement [62].

Le score METAVIR, initialement proposé pour l'hépatite C en 1996, synthétise les résultats de la biopsie suivant deux paramètres : l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose. L'activité nécrotico-inflammatoire est symbolisée par la lettre A et se divise en quatre grades qui vont de 0 à 3. La fibrose est symbolisée par la lettre F et comprend cinq stades qui vont de 0 à 4. On considère habituellement que les scores METAVIR A0-1 F0-1 correspondent à des lésions hépatiques minimales dont le risque évolutif à moyen terme est faible. À partir de A2 et/ou de F2, c'est-à-dire en présence d'une nécrose péri-portale et/ou de septa fibreux, les lésions hépatiques sont suffisamment marquées pour justifier la mise en route d'un traitement antiviral.

Les grades d'activité sont notés de la manière suivante :

- A0 : activité absente
- A1 : activité minime
- A2 : activité modérée
- A3 : activité marquée

Les stades de fibrose sont notés de la manière suivante :

- F0 : pas de fibrose portale
- F1 : élargissement des espaces porte sans septa
- F2 : élargissement des espaces porte avec septa peu nombreux
- F3 : élargissement des espaces porte avec de nombreux septa
- F4 : cirrhose

La présence d'une nécrose péri-portale est le principal critère qui définit le grade d'activité : absente dans les grades A0 et A1, elle est modérée au grade A2 et sévère au grade A3 [96].

V.3. Les marqueurs non invasifs de la fibrose [97, 100]

Plusieurs tests non invasifs visant à évaluer la fibrose hépatique sont maintenant disponibles. Ils sont particulièrement utiles dans les pays en voie de développement pour décider de la mise ou non sous traitement antiviral des patients sans avoir recours à la PBH. Ils sont basés sur des indices biologiques et d'autres méthodes utilisant des ultrasons.

V.3.1. Les scores biologiques [14, 100]

- Le FibroTest: il doit être réalisé dans des laboratoires spécifiques. Assez coûteux et donc moins accessible, il est calculé à partir de cinq paramètres sanguins (GGT, haptoglobine, bilirubine, Apo lipoprotéine A1, α 2-macroglobuline).
- Le fibromètre : il s'agit d'un score calculé à partir de sept paramètres biologiques (âge, sexe, plaquettes, INR, ASAT, acide hyaluronique, α 2-macroglobuline) dont la performance diagnostique est voisine de celle du FibroTest. Même si ces deux tests sanguins sont les plus performants, la limite à leur utilisation en pratique clinique à grande échelle, est leur coût.

- L'hépascore : il est calculé à partir de six paramètres (âge, sexe, bilirubine, GGT, acide hyaluronique, alpha2-macroglobuline).
- L'APRI (Aspartate Amin transférase-to-Platelet Ratio Index) et le FIB-4 (Fibrosis-4 score) sont calculés à partir d'une formule. Ils ont l'avantage d'être moins coûteux et sont donc particulièrement utiles dans les pays à ressources limitées.

Ces scores se calculent de la manière suivante :

$$\text{APRI} = ((\text{ASAT}/\text{ULN}) / \text{plaquettes}) \times 100$$

Les plaquettes sont exprimées en $10^9/\text{L}$.

ULN= limite supérieure du taux normal d'ASAT en fonction du laboratoire.

$$\text{FIB-4} = (\text{âge} \times \text{ASAT}) / (\text{plaquettes} \times \sqrt{\text{ALAT}})$$

L'âge est exprimé en années. Les taux d'ALAT et ASAT sont exprimés en UI/L et le taux de plaquettes en $10^9/\text{L}$.

V.3.2. Les méthodes physiques

- Le FibroScan ou élastométrie impulsionnelle : à l'aide de vibrations il engendre des ondes élastiques dans le foie et suit la vitesse de propagation grâce à des ultrasons. Il donne ensuite une estimation de l'élasticité du foie à partir de la vitesse de l'onde. Durant l'examen, dix mesures d'élasticité sont prises et le résultat final est la médiane des dix mesures. Le résultat est exprimé en kilo Pascal (kPa) et peut être compris entre 2 et 75 kPa avec une valeur normale d'environ 5,5 kPa +/- 1,6 kPa.
- Les facteurs limitants son utilisation sont d'une part, le prix de l'équipement et la nécessité d'un personnel qualifié pour sa maintenance et d'autre part, la nécessité d'opérateurs entraînés [14, 36, 41].

- L'élastographie ARFI (acoustic radiation force impulse imaging) et l'élastographie Shear Wave, peuvent aussi être utilisées mais nécessitent une formation plus poussée des opérateurs [14, 100].

V.4. L'échographie

Au stade d'hépatite chronique, l'échographie abdominale est normale. Elle est utile dans la recherche de complications. Son principal but est de détecter des signes de CHC et de mettre en évidence des signes d'hypertension portale tels qu'une splénomégalie, une augmentation du diamètre de la veine porte et parfois des nodules hépatiques [15].

V.5. Les autres examens biologiques

En plus des signes attestant de l'hépatite chronique, d'autres éléments sont à rechercher à la paraclinique notamment ceux en faveur d'une complication.

Le dosage des transaminases est indispensable pour évaluer l'inflammation hépatique. Elle permet également le calcul du score APRI qui est un marqueur non invasif de fibrose.

La recherche d'une cirrhose ou d'une décompensation passe par la mesure de la bilirubine sérique, de l'albumine, des PAL et du TP. Il est nécessaire également de réaliser un hémogramme et un dosage des plaquettes [100].

L'alpha-foetoprotéine est aussi à doser en cas de suspicion de CHC. Cependant, cette protéine n'est pas spécifique du CHC. Le taux d'AFP peut être élevé dans les hépatites virales chroniques et d'autres cancers non hépatiques (gastrique, pancréatique etc...) [60].

La quantification de l'AgHBs représente un nouvel outil de suivi virologique des hépatites B chroniques. La cinétique de décroissance de l'AgHBs semble apporter de nouvelles informations, avec notamment un rôle prédictif dans la réponse aux traitements et la possibilité de négativation de l'AgHBs. Ces

résultats pourraient avoir des implications majeures dans l'adaptation de la prise en charge thérapeutique [11].

VI. Le traitement de l'hépatite chronique B

VI.1. Traitement curatif

VI.1.1. Buts [38]

Le but du traitement est d'améliorer la qualité de vie ainsi que la survie des patients en évitant l'évolution vers la cirrhose et le CHC. Ce but peut être atteint si la réplication virale arrive à être réprimée de manière soutenue.

Cependant, l'infection chronique ne peut être complètement éradiquée. Ceci est dû à la persistance d'ADN super enroulé dans le noyau des hépatocytes infectés ce qui explique les potentielles réactivations virales.

Le traitement doit ainsi assurer une suppression virologique suffisante pour conduire à la rémission biochimique, une amélioration histologique et la prévention des complications. L'issue idéale du traitement serait la perte de l'AgHBs qui est un objectif rarement atteint avec les traitements actuellement disponibles. Un objectif plus réalisable serait une rémission virologique durable. En fonction des profils sérologiques, les objectifs du traitement seront les suivants :

- chez tous les sujets, peu importe le statut de l'AgHBe, l'idéal serait d'obtenir la perte de l'AgHBs à l'arrêt du traitement avec ou sans apparition d'Ac anti-HBs ;
- chez les sujets AgHBe positif, la séroconversion durable est un objectif correct ;
- chez les sujets AgHBe positif chez qui la séroconversion n'est pas obtenue ainsi que chez les patients AgHBe négatif, une rémission virologique durable (ADN viral indétectable par PCR) sous traitement antiviral est un objectif satisfaisant.

VI.1.2. Moyens

VI.1.2.1. Les immunomodulateurs

➤ Interféron-alpha

L'interféron-alpha (IFN α) est une cytokine qui possède, en plus des propriétés antivirales, des propriétés immunostimulantes.

Son effet anti viral passe par l'inhibition des ARN viraux et l'activation des enzymes ayant une activité anti virale. Son activité immunostimulante améliore l'efficacité de la réponse immunitaire cellulaire vis-à-vis des hépatocytes infectés en augmentant l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et en stimulant l'activité des lymphocytes T auxiliaires et des cellules Natural Killer. Enfin, il réduit précocement la réponse virale [5].

L'IFN standard a été conjugué à un résidu de polyéthylène glycol afin d'obtenir la forme pégylée dont le résultat est la formation des deux molécules suivantes : le PegIFN α -2a (PEGASYS®) et le PegIFN α -2b (ViraferonPeg®). Grâce à la pégylation, la clearance systémique a été diminuée et la demi-vie prolongée ce qui permet une utilisation simplifiée en une seule injection sous cutanée par semaine.

La dose recommandée est de 180 μ g par semaine pour le PegIFN- α 2a et de 1,5 μ g/kg par semaine pour le PegIFN- α 2b [98]. La durée du traitement pour l'IFN pégylé est de 48 semaines [47].

Les principaux avantages de l'IFN- α (forme classique ou pégylée) par rapport aux autres antiviraux sont l'absence de résistance à ces molécules et ses propriétés immunomodulatrices [25].

Il est contre-indiqué d'utiliser l'IFN- α chez les sujets ayant une cirrhose décompensée, une dépression sévère, une maladie auto-immune [30] et en cas de grossesse [5].

L'IFN- α et le PegIFN ont des profils d'effets indésirables similaires. L'effet indésirable le plus fréquent est le syndrome pseudo grippal. D'autres effets secondaires, moins fréquents, ont été décrits : fatigue, anorexie, perte de poids et chute de cheveux. Enfin, des effets secondaires potentiellement graves sont possibles tels que l'anxiété, l'irritabilité, la dépression et même les tendances suicidaires [5].

VI.1.2.2. Les antiviraux

➤ Analogues nucléotidiques

• Ténofovir

Il s'agit d'un analogue de la didéoxi-adénosine ayant des structures comparables et une activité à la fois anti-VHB et anti-VIH [6].

La néphrotoxicité liée à cette molécule est moins importante que celle due à l'utilisation de l'adéfovir.

La dose recommandée est de 300 mg par jour [61].

Cette molécule est généralement bien tolérée. Des cas d'insuffisance rénale ont toutefois été rapportés avec notamment un syndrome de Fanconi.

Comparé à l'adéfovir, le ténofovir entraîne un taux de séroconversion AgHBe, une diminution de l'ADN du VHB sérique, une amélioration histologique chez les patients AgHBe positif plus importants. Chez les patients AgHBe négatif la normalisation des ALAT est plus fréquente.

La perte d'AgHBs est rare sous ténofovir, mais la normalisation des ALAT est plus fréquente qu'avec l'adéfovir.

Le ténofovir, initialement utilisé dans le traitement du VIH, a été autorisé en 2008 par la FDA aux États-Unis pour le traitement de l'hépatite B.

Même après un traitement prolongé (trois ans), cette molécule n'entraîne pas de résistance [12].

- **Adéfovir dipivoxil**

L'adefovir et sa pro drogue l'adéfovir dipivoxil sont des analogues de type phosphonate de nucléosides acycliques. En plus de son activité sur les virus à ADN comme le VHB, il possède une activité antirétrovirale à posologie élevée.

La dose recommandée est de 10mg par jour par voie orale chez l'adulte avec un intervalle d'administration augmenté chez les patients ayant une insuffisance rénale. Cette molécule agit comme inhibiteur compétitif de l'incorporation des molécules de dATP (Adénosine Tri Phosphate). Après incorporation dans l'ADN du VHB elle empêche l'élongation de la synthèse de l'ADN viral en provoquant la terminaison de la chaîne d'ADN [6].

Après 48 semaines de traitement, on observe une réduction de 3,5 log de l'ADN viral, une normalisation des ALAT chez 48 % des malades et une séroconversion HBe chez 12 % des patients AgHBe positif. Son efficacité a été montrée tant dans les hépatites B à virus sauvage que dans les hépatites à virus mutants. Elle est également utile dans les cas de résistance à la lamivudine.

La résistance virale à l'adéfovir est faible [10].

Le principal effet secondaire lié à l'utilisation de l'adéfovir est sa néphrotoxicité [61].

➤ **Analogues nucléosidiques**

- **Lamivudine**

La lamivudine (Zeffix®) est un analogue nucléosidique de type cytidine qui appartient à la famille des L-nucléosides. Elle agit en inhibant l'activité transcriptase inverse du VHB et l'activité ADN-polymérase. L'inconvénient de cette molécule réside dans le fait qu'elle n'empêche pas la formation initiale d'ADN super enroulé et qu'elle ne permet pas l'élimination de cet ADN super enroulé déjà présent dans les hépatocytes infectés. De plus, un traitement

prolongé, de plusieurs années, est souvent nécessaire à l'obtention d'une éradication virale [9].

La posologie recommandée est de 100 mg par jour chez les patients ne souffrant pas d'insuffisance rénale auquel cas la posologie devra être adaptée à la fonction rénale. Elle est administrée par voie orale.

La lamivudine est généralement bien tolérée. L'un des problèmes majeurs lié à l'utilisation prolongée de cette molécule est la sélection de virus mutants résistants. La prévalence moyenne de la résistance est d'environ 20 % après un an de traitement et peut aller jusqu'à 60-70 % au bout de 5 ans. L'échappement au traitement peut entraîner une exacerbation aigue de l'hépatite parfois associée à une décompensation hépatique pouvant être fatale. Ces potentielles complications font de la Lamivudine une molécule [6].

- **Entecavir**

L'entécavir est un L-analogue de cyclopentylguanosine qui inhibe de manière spécifique la polymérase du VHB.

L'utilisation de cette molécule entraîne une réponse virologique, histologique, biochimique et un taux de séroconversion HBe supérieurs à ceux induits par la lamivudine.

Le taux de résistance à l'entécavir est faible.

La dose recommandée chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement par analogues nucléosidiques est de 0,5 mg par jour.

Compte tenu d'une résistance croisée partielle entre lamivudine et entécavir, la dose recommandée d'entécavir chez les patients ayant initialement reçu de la lamivudine est de 1 mg par jour. Cependant, du fait de ces résistances croisées partielles, l'entécavir n'est pas recommandée chez les patients résistants à la lamivudine [6].

L'entécavir possède un profil de sécurité similaire à celui de la lamivudine [61].

- **Telbivudine**

La telbivudine est un L-nucléoside analogue de la thymidine qui possède une activité inhibitrice spécifique de la polymérase du VHB. Elle n'est pas active sur le VIH. Son efficacité antivirale serait supérieure à celle de la lamivudine aussi bien chez les patients AgHBe positif que chez les patients AgHBe négatif. Cependant, cette molécule est associée à une résistance plus élevée chez les patients AgHBe positif et a un profil de résistance croisée avec la lamivudine. Son utilisation serait donc limitée à la monothérapie. La telbivudine est administrée par voie orale et la dose recommandée est de 600 mg par jour [6].

La telbivudine est bien tolérée et son profil de sécurité est similaire à celui de la lamivudine [61].

- **Emtricitabine**

L'emtricitabine possède une efficacité anti virale comparable à celle de la lamivudine. Cependant, elle présente un taux de résistance élevée de 13 et 17 % après respectivement un et deux ans de traitement mais aussi un profil de résistance croisée avec la lamivudine. Son utilisation combinée au ténofovir semble intéressante en particulier dans le cadre de la prévention des résistances du VHB aux antiviraux [5].

- **Clévudine**

La clévudine est un antiviral puissant mais son efficacité clinique et l'incidence de la résistance à long terme ne sont pas encore connues. Une étude a montré que la tolérance de cette molécule était bonne. Aucun effet secondaire important n'a été noté et la dose de 30 mg par jour semble être la dose optimale [5].

VI.1.2.3. La transplantation hépatique

Il s'agit du seul traitement efficace dans le cas d'une hépatite fulminante. Sa place dans les cirrhoses et les CHC reste difficile à préciser. A court terme, les résultats après une transplantation sont bons avec un taux de survie à un an de 80 %. Cependant, il existe un risque de persistance virale ou de récurrence sur le greffon. Ce risque est corrélé à la multiplication virale précédant la transplantation d'où la nécessité d'instaurer un traitement antiviral avant la transplantation. En l'absence de prophylaxie, la réinfection par le VHB survient chez 75 à 90 % des patients [27].

VI.1.3. Indications [38, 100]

Les indications thérapeutiques sont généralement les mêmes que le patient soit AgHBe positif ou AgHBe négatif.

Elles prennent en compte trois critères que sont le taux d'ADN viral, le taux de transaminases et la sévérité de l'atteinte hépatique.

➤ Patients ayant une hépatite chronique active

Les patients ayant les critères suivants devront être traités :

- une élévation des transaminases au-dessus de la limite supérieure, une charge virale supérieure à 2 000 UI/mL ainsi que des lésions nécrotico- inflammatoires modérées à sévères et/ou au moins des lésions modérées de fibrose sur une biopsie évaluées par le score METAVIR (ou à défaut, des marqueurs non invasifs de fibrose) ;
- un taux d'ALAT supérieur à deux fois la normale et une charge virale supérieure à 20 000 UI/ mL quel que soit le statut HBe. Chez ces patients, la biopsie hépatique peut apporter des informations supplémentaires concernant l'état du foie mais n'est en aucun cas indispensable à la mise en route d'un traitement. Dans ce cas-là, les

marqueurs non invasifs de fibrose peuvent s'avérer utiles pour déterminer l'existence ou non de cirrhose.

➤ **Patients ayant une cirrhose hépatique**

Les patients ayant les critères suivants devront être traités :

- cirrhose compensée et taux d'ADN détectable quel que soit le taux de transaminases ;
- cirrhose décompensée et taux d'ADN détectable. Chez ces patients, la mise en route d'un traitement antiviral est une urgence. Le contrôle de la réplication virale est associé à une amélioration clinique significative. Cependant, le traitement antiviral peut ne pas être suffisant lorsque l'atteinte hépatique est très sévère. Dans ces cas-là, la transplantation peut être nécessaire.

➤ **Patients co-infectés par le VHD**

L'interféron pégylé est la seule molécule efficace contre le VHD. L'efficacité du traitement peut être évaluée après trois à six mois par la mesure de l'ARN du VHD. Plus de douze mois de traitement peuvent être nécessaires. Chez 25 à 40 % des patients, le traitement entraînera une réponse virologique avec une charge virale du VHD indétectable et une amélioration histologique avec même, pour certains, une disparition de l'AgHBs.

Les analogues nucléosi(ti)diques n'agissent pas sur la réplication du VHD ni sur la maladie hépatique. Cependant, ils peuvent être utilisés chez les patients ayant une hépatite B chronique active avec une charge virale fluctuante ou supérieure à 2 000 UI/mL.

➤ **Patients co-infectés par le VHC**

Chez les patients co-infectés par le VHC, la charge virale du VHB est le plus souvent basse voire indétectable et l'activité de l'hépatite chronique est le plus souvent due au VHC. L'association interféron pégylé-ribavirine peut être

efficace. La réponse au traitement est comparable à celle des patients mono-infectés par le VHC.

En cas de réactivation de l'hépatite B pendant le traitement voire après élimination du VHC, les analogues nucléosi(ti)diques pourront être utilisés.

➤ **Patients co-infectés par le VIH**

Du fait de la restauration immunitaire, le traitement du VIH peut entraîner des réactivations du VHB. Il est donc recommandé chez ces patients de traiter simultanément le VHB et le VIH par une association tenofovir + emtricitabine ou lamivudine et une troisième molécule active sur le VIH.

➤ **Femmes en âge de procréer, femmes enceintes et femmes allaitantes**

L'interféron pégylé est contre-indiqué durant la grossesse. Selon la FDA, la lamivudine, l'adefovir et l'entécavir ont été classés comme étant des molécules de catégorie C tandis que la telbivudine et le tenofovir sont considérés comme des molécules de catégorie B. L'utilisation du tenofovir est préférée car il présente moins de risque de résistance et apparaît comme étant plus sûr chez les femmes enceintes.

Chez les femmes qui planifient une grossesse dans un futur proche, et qui ne présentent pas de lésions de fibrose avancée, il est préférable de retarder la mise sous traitement jusqu'à ce que l'enfant soit né. Les femmes en âge de procréer ayant une cirrhose seront traitées par interféron pégylé. Ce traitement devra être de durée limitée et la mise sous contraception est obligatoire. Les éventuelles grossesses devront être planifiées. En cas d'échec thérapeutique, un traitement à base de ténofovir sera initié et maintenu même en cas de future grossesse.

En cas de grossesse indésirable survenant en cours de traitement, il est recommandé de réévaluer l'indication thérapeutique. Chez les femmes ayant une

cirrhose ou des lésions avancées de fibrose, le traitement antiviral devra être maintenu. L'interféron pégylé devra être remplacé par le ténofovir.

Il existe peu d'informations concernant les risques de toxicité des analogues nucléosi(t)i(d)iques chez les enfants exposés durant l'allaitement.

VI.1.4. Surveillance du traitement [38]

➤ Traitement à durée limitée par Interferon pegylé

Chez les patients traités par interféron pégylé, une numération formule sanguine et le dosage des ALAT doivent être réalisés tous les mois. Le dosage de la TSH devra se faire tous les trois mois. La surveillance doit durer un an.

- **Chez les patients AgHBe positif**

L'AgHBe, les anticorps anti-HBe et la charge virale doivent être dosés à six et douze mois de traitement et à six et douze mois après l'arrêt du traitement. Les patients pour qui la séroconversion HBe a été obtenue devront être surveillés du fait de la possible séroconversion AgHBe et du risque de progression vers une hépatite chronique B à AgHBe négatif. En cas de charge virale indétectable l'AgHBs devra être recherché douze mois après la séroconversion. En cas de séroconversion HBs, il faudra rechercher les anticorps anti-HBs.

- **Chez les patients AgHBe négatif**

La charge virale devra être mesurée à six et douze mois de traitement et à six et douze mois après l'arrêt du traitement. Si la charge virale reste indétectable, l'AgHBs devra être recherché à douze mois de traitement et en cas de séroconversion HBs on recherchera les anticorps anti-HBs.

Même en cas de réponse après douze mois de traitement, la surveillance devra être prolongée car le risque de réactivation virale est toujours présent.

➤ **Traitement à durée limitée par analogues nucléosi(ti)diques chez les patients AgHBe positif**

L'AgHBe et les anticorps anti-HBe devront être recherchés tous les six mois. La charge virale devra être mesurée par PCR tous les trois à six mois pendant le traitement. En cas de séroconversion HBe, l'AgHBs devra être recherché douze mois après.

Chez ces patients il est rare d'observer une séroconversion HBs.

➤ **Traitement de longue durée par analogues nucléosi(ti)diques**

La charge virale devra être mesurée au troisième mois de traitement pour évaluer la réponse virologique puis tous les trois à six mois. Après s'être assuré de la bonne observance et de l'efficacité du traitement, les patients traités par entécavir ou ténofovir, deux molécules dont les taux de résistance sont faibles, les mesures de la charge virale pourront être espacées.

Ces molécules sont éliminées par le rein. Il est donc recommandé d'ajuster les posologies en fonction de la clearance à la créatinine. Il est également important, chez tous patients, d'évaluer le risque de défaillance rénale. Les patients étant considérés comme à haut risque sont ceux présentant un ou plusieurs des critères suivants : une cirrhose décompensée, une clearance à la créatinine < 60mL/min, une hypertension artérielle mal contrôlée, une protéinurie, un diabète mal équilibré, une glomérulonéphrite, une transplantation d'organe et enfin l'utilisation concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques.

La fonction rénale devra être surveillée (créatinine et phosphate) tous les trois mois durant la première année puis tous les six mois chez les patients traités par adéfovir ou ténofovir et ayant un risque de défaillance rénale faible. Pour ceux dont le risque est élevé cette surveillance devra se faire tous les mois pendant les trois premiers mois puis tous les trois mois jusqu'à la fin de la première année de traitement et enfin tous les six mois.

➤ **Cas des patients ayant une cirrhose**

Une surveillance rapprochée est nécessaire chez ces patients avec une mesure de la charge virale au moins tous les trois mois pendant la première année de traitement. Il est important que cette surveillance soit prolongée jusqu'à ce que la charge virale devienne indétectable car le risque d'exacerbation existe et nécessite une prise en charge rapide.

La recherche d'une résistance au traitement ou d'une réactivation de l'hépatite B est importante d'où la nécessité d'une surveillance prolongée.

➤ **Patients co-infectés par le VHC**

Chez les patients co-infectés par le VHC, la charge virale doit être mesurée afin de détecter une éventuelle réactivation du VHB pendant la mise sous traitement voire après l'élimination du VHC.

VI.2. Traitement préventif

VI.2.1. Mesures générales

Ces mesures visent à prévenir la transmission par voie sexuelle ainsi que par exposition au sang et autres produits biologiques. Ces mesures sont, cependant, plus utiles dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. En effet dans les zones de forte endémie, ce sont les nouveaux nés et les enfants en bas âge qui ont le plus de risque d'être infectés par le VHB. Chez cette population à risque, le traitement préventif le plus approprié repose sur l'immunoprophylaxie passive et active [49].

Les mesures préventives générales incluent donc [27, 100] :

- le non partage des objets personnels pouvant entrer en contact avec le sang (brosse à dent, seringues, aiguilles etc...) ;
- l'utilisation de préservatifs lors des rapports sexuels ;

- l'exclusion des patients positifs pour l'antigène HBs du don de sang, de sperme et d'organes ;
- la décontamination du matériel médical réutilisable avec de l'eau de Javel, du formol à 10 %, glutaraldéhyde ;
- l'utilisation de containers appropriés pour le dépôt des gants et autre matériel jetable ;
- le respect de la procédure en cas d'accident d'exposition au sang.

- Nettoyage et désinfection par l'alcool à 70 °C ou l'eau de Javel à 0,1 %.
- Prélèvement sanguin après accord du patient source (pour la recherche des marqueurs du VHB, mais aussi du VIH et du VHC).
- Déclaration de l'accident.
- Prélèvement sanguin du personnel exposé.
- Vérification du statut vaccinal du personnel exposé : document ou recherche et quantification des anticorps anti-HBs et sérologie complète après accord de l'intéressé.

Figure 9 : Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au sang chez le personnel soignant [27]

VI.2.2. Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti HBs

Elle est nécessaire en cas de risque de contamination chez les sujets non immunisés notamment chez les nouveaux nés de mère porteuse de l'AgHBs ou en cas d'exposition au sang d'un patient infecté par le VHB. Elle confère une immunité temporaire et doit donc être administrée en même temps que le vaccin contre l'hépatite B. Elle a un effet considérable dans la réduction du risque de transmission verticale chez les nouveaux nés d'une mère chez qui l'AgHBs et l'AgHBe sont positifs [100].

En plus d'une première dose de vaccin (suivi du programme classique de vaccination), une dose d'Ig anti HBs est administrée simultanément en deux sites différents et sans dépasser 5 mL chez l'adulte et 0,3 mL/kg chez le nouveau-né.

Cette immunisation passive doit se faire le plus tôt possible après l'exposition au VHB idéalement dans les 24 heures après la naissance pour une exposition périnatale, dans les 7 jours suivant une piqûre d'aiguille et dans les 14 jours suivant une exposition sexuelle.

L'efficacité de cette immunisation passive est évaluée à 85-95 % dans les cas d'exposition périnatale et à environ 75 % dans les cas d'exposition au VHB par piqûre d'aiguille ou voie sexuelle [82].

Chez les patients pour lesquels l'indication d'une transplantation hépatique a été posée, l'injection d'Ig anti HBs est nécessaire en pré et post opératoire afin de protéger le greffon d'une éventuelle reprise de l'hépatite [87].

VI.2.3. Vaccination contre l'hépatite B

La vaccination est un moyen efficace et sûr de lutter contre l'infection par le VHB et, indirectement, de protéger du virus de l'hépatite delta.

Le premier vaccin autorisé contre l'hépatite B était réalisé à partir d'AgHBs purifié issu du plasma des porteurs sains du VHB. Actuellement, les vaccins utilisés sont produits par génie génétique. Il s'agit des vaccins recombinants obtenus, pour la plupart, à partir de levure ou de cellules de mammifère.

En 1992, l'OMS avait recommandé que le vaccin contre l'hépatite B soit intégré dans le programme national de vaccination des pays considérés comme des zones de forte endémie dans les 3ans (soit en 1995) et de tous les autres pays dans les 5 ans (soit en 1997) [26, 91].

Au Sénégal, ce n'est qu'en 2005 que la vaccination contre le VHB a été intégrée au Programme Elargi de Vaccination (PEV). Le vaccin utilisé est le pentavalent

Quinvaxem® qui est administré à 6, 10 puis 14 semaines [85]. Il est administré par injection intramusculaire dans la cuisse chez les nouveaux nés et les nourrissons et dans le deltoïde chez les enfants, les adolescents et les adultes [82].

L'efficacité de la vaccination est de l'ordre de 90 à 100 % et peut être jugée par l'apparition d'Ac anti HBs à un taux supérieur ou égal à 10 mUI/mL. Elle doit être contrôlée chez tous les enfants par un contrôle sérologique (AgHBs et Ac anti HBs) effectué à distance de la première injection vaccinale [36].

La réponse est, cependant, moins bonne chez les patients âgés de plus de 40 ans ainsi que chez les immunodéprimés [91].

Etant donné son efficacité et sa bonne tolérance, les femmes enceintes ayant des facteurs de risque peuvent bénéficier du vaccin contre l'hépatite B à n'importe quel stade de leur grossesse [82].

VI.2.4. Prévention de la transmission mère-enfant

Dans les zones de forte endémie, la transmission mère-enfant du VHB est la principale cause de portage chronique de l'AgHBs. Ainsi, le dépistage sérique de l'AgHBs est obligatoire chez toute femme enceinte qu'elle ait été vaccinée ou pas. En effet, la vaccination a pu se faire alors que la femme était déjà porteuse du VHB. En cas de positivité de l'AgHBs, il est nécessaire d'effectuer un deuxième prélèvement pour confirmation.

La prévention de la transmission verticale passe par une immunisation à la fois active et passive du nouveau-né. Un traitement antiviral peut également être nécessaire en fin de grossesse chez les femmes ayant une virémie très élevée pour réduire le risque de transmission.

Il est recommandé d'injecter 30 UI/kg d'Ig anti HBs dès la naissance en salle d'accouchement ou au plus tard avant la 12^{ème} heure de vie en intramusculaire au niveau de la face antérolatérale de la cuisse.

L'injection de la première dose de vaccin se fera au même moment dans un site différent. La deuxième injection se fera à 1 mois et la troisième à 6 mois.

Les rares cas d'échecs de la sérovaccination ont été associés à la présence d'une charge virale très élevée chez la mère ce qui a suggéré qu'un traitement antiviral en fin de grossesse était utile chez les femmes ayant une forte virémie [8].

DEUXIEME PARTIE

I. Objectifs

I.1. Objectif général

Définir le profil clinique et évolutif des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) au Centre Hospitalier Abass Ndao (CHAN) de Dakar.

I.2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Etablir le profil sociodémographique
- Préciser le tableau clinique des patients à leur consultation initiale
- Etudier les modalités de suivi et les aspects évolutifs

II. Cadre d'étude

L'étude a été réalisée au CHAN de Dakar à partir des dossiers de patients suivis en consultation externe d'hépto-gastro-entérologie (HGE). Cette consultation est assurée par les deux investigatrices du protocole Hépadak du CHAN. L'une est hépto-gastroentérologue et chef du service de gastro-entérologie et l'autre est interniste et hépto-gastroentérologue chef du service de médecine interne. Le service de médecine interne comprend une unité de consultation externe et une unité d'hospitalisation de 36 lits répartis en 19 salles.

Le service d'hépto-gastroentérologie comprend une unité d'endoscopie digestive et une unité de consultation.

Le CHAN dispose également de services d'aide au diagnostic avec notamment :

- le laboratoire d'analyses médicales où il est possible d'effectuer la recherche de l'AgHBs, l'AgHBe et leurs anticorps mais aussi de doser les transaminases et l'AFP. Cependant, la mesure de la CV n'y est pas disponible ;
- l'unité d'imagerie médicale où il est possible de réaliser l'échographie abdominale.

III. Patients et méthodes

III.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective longitudinale descriptive et analytique menée à partir des dossiers médicaux des patients suivis depuis le 01 Janvier 2006 au 31 Mai 2016.

III.2. Méthodes d'échantillonnage

III.2.1. Population d'étude

La population d'étude est constituée de patients porteurs chroniques du VHB avec deux sous-groupes :

- le premier sous-groupe est constitué des patients issus du protocole Hépadak qui a eu lieu de 2006 à 2008 ;
- le deuxième sous-groupe est constitué des patients référés à la consultation d'HGE du CHAN pour la prise en charge d'un portage chronique de l'AgHBs après la fin du protocole Hépadak.

Le recueil des données s'est fait à partir des dossiers de suivi des patients ainsi que sur les résultats de l'examen clinique et du bilan paraclinique réalisés en 2016 chez les patients revenus pour un contrôle.

III.2.2. Critères d'inclusion

Les patients inclus sont ceux qui répondent aux critères suivants :

- Porteurs chroniques de l'AgHBs (deux prélèvements positifs à intervalle de 6 mois) recrutés dans le cadre du protocole Hépadak.
- Porteurs chroniques de l'AgHBs (deux prélèvements positifs à intervalle de 6 mois) envoyés à la consultation d'HGE du CHAN après la fin du protocole Hépadak.

Le protocole d'étude nommé Hépadak a été promu par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) et avait pour but d'étudier l'intérêt d'une

stratégie thérapeutique associant Lamivudine et vaccinothérapie chez les Sénégalais porteurs chroniques du virus de l'hépatite B.

Pour cela, un bilan était réalisé afin de déterminer si le patient était éligible au traitement et pouvait être inclus dans le protocole.

La visite de « pré-inclusion » permettait d'obtenir les informations en rapport avec l'état civil du patient, ses antécédents et comprenait également un bilan minimal qui comportait trois dosages des transaminases, trois dosages des plaquettes, la recherche de l'AgHBe et l'ADN du VHB (si indétectable la charge virale).

Les critères d'inclusion au protocole étaient les suivants :

- ADN VHB ≥ 5 log (sans connaître le statut AgHBe) ou ADN VHB ≥ 4 log (si AgHBe négatif)

ET

- ALAT ≥ 72 UI/L chez l'homme, ALAT ≥ 52 UI/L chez la femme

Si le patient était éligible à un traitement, un bilan était effectué comprenant:

- un bilan hématologique (NFS, plaquettes, TP, TCA) ;
- un bilan biochimique (transaminases, GGT, PAL, bilirubine totale/conjuguée/libre, créatinémie, glycémie, cholestérol, triglycérides) ;
- un bilan immuno-virologique (AgHBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBe, Ac anti-HBc totaux).

Le dépistage du VIH/VHC/VHD était systématique. Après vérification des critères biologiques, une échographie et une PBH étaient réalisées.

Les patients exclus du protocole étaient ceux jugés comme étant porteurs inactifs sur la base des transaminases normales, sur l'absence de répllication virale (AgHBe négatif et son anticorps positif), et dont la charge virale était inférieure à 2 000 UI/mL.

Ils ont cependant bénéficié d'une proposition de surveillance gratuite au moins une fois par an avec un bilan comprenant le dosage des transaminases, la charge virale du VHB, les AgHBe, AgHBs et leurs anticorps respectifs. L'alpha foeto-protéine et l'échographie hépatique étaient également demandées pour la détection du CHC. Le protocole ayant pris fin en 2009, au-delà de cette date ce bilan était à leur charge.

III.2.3. Critères de non inclusion

Les patients qui n'ont pas été inclus dans notre étude sont ceux dont les dossiers étaient incomplets.

III.3. Définition des paramètres étudiés

Les paramètres étudiés sont les suivants :

- Données sociodémographiques : âge, sexe, lieu de naissance, lieu de résidence jusqu'à l'âge de 12ans, profession, statut matrimonial.

L'âge des patients est celui présent sur la fiche de consultation lors du premier rendez-vous. Nous avons également étudié l'âge des patients lors de la découverte de l'AgHBs.

Le lieu de naissance et celui de résidence jusqu'à l'âge de 12 ans seront étudiés et séparés selon les quatorze régions du Sénégal. Les patients qui ne sont pas nés et/ou qui n'ont pas résidé au Sénégal seront classés dans une catégorie séparée.

La profession des patients a été répartie en 5 groupes :

- groupe 1 : patients en formation (étudiants, élèves...) ;
- groupe 2 : patients sans revenus ;
- groupe 3 : patients ayant des revenus réguliers et/ou jugés plutôt moyens ;
- groupe 4 : patients ayant des revenus irréguliers et/ou jugés plutôt

faibles ;

- groupe 5 : patients travaillant dans l'administration (policiers, enseignants, agents administratifs...).
- Antécédents personnels : ictère, hépatite, transfusion, chirurgie.
- Intoxication tabagique et alcoolique.
- Antécédents familiaux, chez les parents de 1^{er} degré, d'ictère, d'hépatopathie chronique, de cirrhose, de CHC, de portage chronique de l'AgHBs ou de décès lié à une hépatopathie.
- Données cliniques: poids, taille, IMC ($\text{Poids (kg) / Taille (cm)}^2$), résultats de l'examen digestif et hépatique. Le statut pondéral du patient sera classé en :
 - maigreur : IMC inférieur à 18,5 kg/m² ;
 - poids normal : IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m² ;
 - surpoids : IMC compris entre 25 et 30 kg/m² ;
 - obésité : IMC supérieur à 30 kg/m².
- Données paracliniques : AgHBs, AgHBe, Ac anti HBc, Ac anti-HBs, Ac anti-HBe, Ac anti-VHC, Ac anti-delta, HIV, plaquettes, transaminases, charge virale, alpha foeto-protéine et données de l'échographie abdominale (taille du foie, écho structure, régularité des contours, existence de lésions focales).

Le niveau de la charge virale (CV) a permis de classer les patients en:

- porteurs supposés inactifs lorsque la CV est inférieure à 2 000 UI/mL ;
- patients à surveiller de façon rapprochée au moins tous les trois mois lorsque la CV est comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL ;
- patients ayant une hépatite chronique active lorsque la CV est supérieure à 20 000 UI/mL.

Lorsque l'AgHBe et son Ac avaient été recherchés, nous avons séparé les patients en deux groupes :

- ceux qui ne présentaient pas de réplication virale (AgHBe-/Ac anti-HBe+) sous réserve d'avoir la CV ;
- ceux qui présentaient une réplication virale (AgHBe+/Ac anti HBe -).

La valeur normale (N) des ALAT a été considérée comme N=72 UI/L et pour les ASAT, N= 52 UI/L.

Le taux de plaquettes a été considéré normal lorsqu'il est compris entre 150 000 et 450 000. Nous avons parlé de thrombopénie pour des valeurs inférieures à 150 000.

Les résultats de la PBH ont été interprétés selon le score METAVIR en :

- absence de fibrose : F0 ;
- fibrose minime : F1 ;
- fibrose modérée : F2 ;
- fibrose sévère : F3 ;
- cirrhose : F4.

Le bilan initial est celui réalisé durant la première année de suivi.

- Evolution du malade sur le plan sociodémographique (profession, statut matrimonial, lieu de résidence), clinique et paraclinique.

Nous avons évalué le profil évolutif des patients en comparant les données recueillies lors de la première année de suivi à celles de la dernière consultation.

- Evaluation du suivi : nombre de consultations intermédiaires (entre la première année et la dernière consultation), taux de réalisation des différents paramètres biologiques pour les patients revus après la première année de consultation. Pour les patients perdus de vue, nous avons étudié

les raisons pour lesquelles le suivi n'a pas pu se faire correctement selon les recommandations de l'OMS.

Les patients ont été rappelés par téléphone en 2016 pour une évaluation clinique et paraclinique. Le bilan minimal demandé à tous les patients ayant répondu à notre appel était composé de la recherche de l'AgHBs, de l'AgHBe, des anticorps anti-HBs et anti-HBe, mais aussi du dosage des transaminases (ALAT, ASAT), des plaquettes, de l'AFP, de la charge virale du VHB et de l'échographie abdominale. L'évolution des patients a été jugée sur les résultats de l'examen physique et du bilan paraclinique lorsque ce dernier a pu être réalisé.

III.4. Mode d'analyse des données

La saisie des données a été faite grâce au logiciel Sphinx version S.1.0.2. L'exploitation et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel SPSS 18.

III.5. Contraintes

Nous avons rencontré quelques contraintes durant notre étude :

- l'étude étant rétrospective, certaines données n'étaient pas indiquées sur les dossiers ;
- la première consultation de certains patients ayant eu lieu il y a 10 ans, les numéros présents sur les dossiers qui devaient permettre de les rappeler n'étaient plus toujours valides ;
- à l'époque du protocole Hépadak, le bilan réalisé était gratuit. Le protocole ayant pris fin depuis 2009, le bilan est aujourd'hui à la charge du patient. Le bilan étant onéreux, le taux de réalisation des paramètres est faible.

IV. Résultats

Au total, nous avons inclus 176 patients dont 166 recrutés dans le cadre du protocole Hépadak.

IV.1. Données sociodémographiques

IV.1.1. Age

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 27,07 ans avec des extrêmes de 14 et 56 ans. On notait un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge de 20-29 ans.

Tableau II : Répartition des patients selon l'âge au moment de la découverte de l'AgHBs

	Effectifs	Pourcentage (%)
< 20 ans	19	10,79
20 - 29 ans	112	63,64
30 - 39 ans	26	14,77
40 - 49 ans	17	9,66
> 50 ans	2	1,14

L'âge moyen des patients lors de la première consultation était de 28,64 ans avec des extrêmes de 16 et 57 ans. On notait un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 20 à 29 ans.

Tableau III : Répartition des patients selon l'âge au moment de la prise en charge

	Effectifs	Pourcentage (%)
< 20 ans	7	3,98
20 - 29 ans	113	64,20
30 - 39 ans	33	18,75
40 - 49 ans	21	11,93
> 50 ans	2	1,14

IV.1.2. Sexe

Les 176 patients se répartissaient en 152 patients de sexe masculin (86,36 %) et 24 patients de sexe féminin (13,64 %) soit un sex Ratio H/F de 6,33.

IV.1.3. Situation matrimoniale

Lors de la prise en charge, on comptait 29 patients mariés, 121 patients célibataires. Le statut matrimonial n'avait pas été indiqué pour 26 patients.

IV.1.4. Lieu de naissance et de résidence jusqu'à l'âge de 12 ans

Parmi les patients nés au Sénégal, nous avons 36,93 % nés dans la région de Dakar. Par ordre de fréquence, venaient ensuite les régions de Thiès (13,07 %), Ziguinchor (13,07 %), Kaolack (9,09 %), Diourbel (6,82 %), Fatick (6,25 %), Saint-Louis (4,55 %), Sédhiou (2,84 %), Kolda (2,27 %), Louga (1,70 %) et Kaffrine (0,57 %). Les patients nés en zone rurale représentaient ainsi 60,23 % de notre population d'étude.

Nous comptons 2,84 % des patients nés à l'étranger.

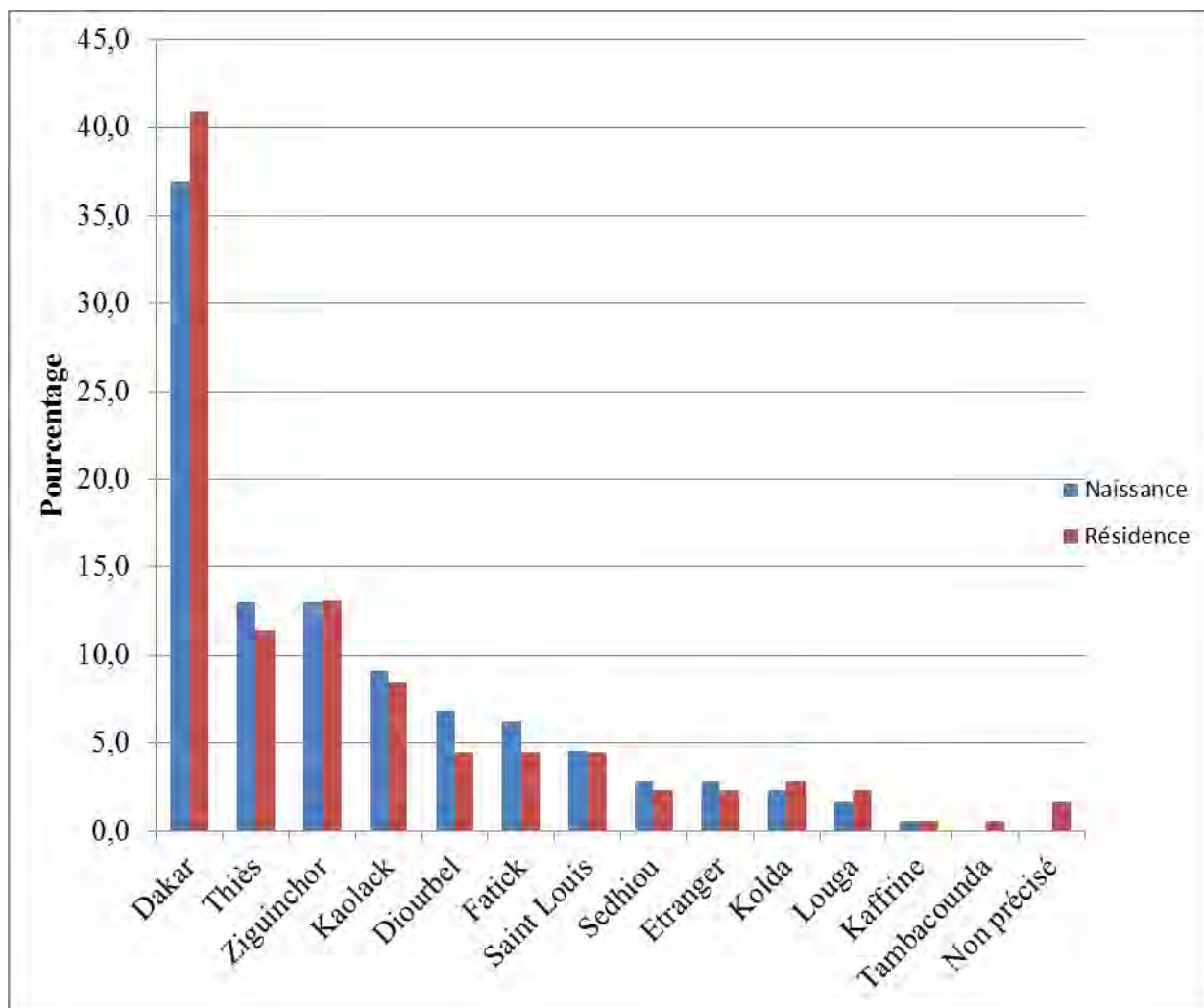


Figure 10 : Répartition des patients selon le lieu de naissance et de résidence jusqu'à l'âge de 12 ans

Le lieu de résidence le plus fréquemment retrouvé était Dakar avec 40,91 % de patients y ayant résidé jusqu'à l'âge de 12 ans. Venaient ensuite, par ordre de fréquence, Ziguinchor (13,07 %), Thiès (11,36 %), Kaolack (8,52 %), Diourbel (4,55 %), Fatick (4,55 %), Saint-Louis (4,55 %), Kolda (2,84 %), Louga (2,27 %), Sédhiou (2,27 %), Kaffrine (0,57 %) et Tambacounda (0,57 %). Les patients ayant résidé jusqu'à l'âge de 12 ans en zone rurale représentaient donc 55,12 % de notre population d'étude.

Parmi nos patients, 2,27 % avaient résidé à l'étranger. Le lieu de résidence n'avait pas été précisé pour 1,70 % d'entre eux.

IV.1.5. Profession

Parmi les 176 patients, 3 patients (1,75 %) étaient sans revenus.

Les patients en formation (étudiants, élèves...) étaient au nombre de 98 (57,31%). Les patients travaillant dans le secteur de l'administration étaient au nombre de 7 (4,09 %). Il y avait 33 patients (19,30 %) considérés comme ayant des revenus réguliers et/ou plutôt moyens et 30 patients (17,54 %) considérés comme ayant des revenus irréguliers et/ou plutôt faibles.

Tableau IV : Répartition des patients selon leur profession

	Effectifs n=171	Pourcentage (%)
Groupe 1: en formation	98	57,31
Groupe 2: sans revenus	3	1,75
Groupe 3: revenus réguliers et/ou jugés plutôt moyens	33	19,30
Groupe 4: revenus irréguliers et/ou jugés plutôt faibles	30	17,54
Groupe 5: agents de l'administration	7	4,09

IV.1.6. Antécédents

IV.1.6.1. Personnels

Des antécédents d'ictère avaient été retrouvés chez 22 patients (12,50 %), une transfusion sanguine chez 2 patients (1,14 %) et 9 patients (5,11 %) avaient eu une intervention chirurgicale. Chez 144 patients aucun antécédent personnel n'avait été retrouvé.

IV.1.6.2. Familiaux

Nous avons retrouvé des antécédents familiaux chez 21 patients. Il s'agissait d'un portage chronique de l'Ag HBs chez 16 patients (9,09 %), d'un CHC chez 1 patient (0,57 %) et d'un décès lié à une maladie hépatique chez 4 patients (2,27 %).

IV.1.6.3. Mode de vie

Intoxication alcool-tabagique

Un tabagisme actif avait été noté chez 11 patients (6,25 %) et une consommation d'alcool chez 16 patients (9,09 %). Cependant la quantification des intoxications n'avait été précisée pour aucun des patients.

IV.2. Données cliniques

IV.2.1. Circonstances de découverte

L'AgHBs avait été découvert chez 170 patients au décours d'un don de sang et lors d'un dépistage ciblé pour 2 patients. Pour 1 patient, l'AgHBs avait été recherché en raison de la présence d'une douleur siégeant à l'hypochondre droit. Pour 3 patients, les circonstances de découverte n'avaient pas été indiquées.

Tableau V : Répartition des patients selon les circonstances de découverte de l'AgHBs

	Effectifs n=176	Pourcentage (%)
Don de sang	170	96,59
Dépistage ciblé	2	1,14
Douleur hypochondre droit	1	0,57
Non indiqué	3	1,70

IV.2.2. Délai de prise en charge

Après la découverte de l'AgHBs, la prise en charge de 35 patients s'était faite au cours de la même année.

Le délai de consultation était d'un an pour 59,66 % des patients. Il était compris entre 2 et 5 ans pour 17,05 % des patients et était supérieur à 5 ans pour 3,41 % des patients.

Tableau VI : Délai entre la découverte de l'AgHBs et la première consultation

	Effectifs n=176	Pourcentage (%)
< 1 an	35	19,89
1 an	105	59,66
2 à 5 ans	30	17,04
> 5 ans	6	3,41

IV.2.3. Signes cliniques

L'examen physique était normal chez tous les patients.

L'IMC a pu être calculé chez 164 patients. Il était normal chez 115 patients. Une maigreur était retrouvée chez 32 patients, un surpoids chez 13 patients et 4 patients étaient obèses.

Tableau VII : Répartition des patients selon leur IMC

	Effectifs n=164	Pourcentage (%)
Maigreur	32	19,51
Normal	115	70,12
Surpoids	13	7,93
Obésité	4	2,44

IV.3. Données paracliniques

IV.3.1. Marqueurs virologiques

IV.3.1.1. Charge virale

Elle a été mesurée chez les 176 patients parmi lesquels 101 patients (57,39 %) avaient une CV inférieure à 2 000 UI/mL.

Elle était comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL chez 49 patients (27,84 %) et était supérieure à 20 000 UI/ mL chez 26 patients (14,77 %).

Tableau VIII : Répartition des patients selon le niveau de la charge virale

	Effectifs	Pourcentage (%)
< 2 000 UI/ml	101	57,39
2 000-20 000 UI/ml	49	27,84
> 20 000 UI/ml	26	14,77

IV.3.1.2. Sérologie virale

La recherche de l'AgHBe et de son anticorps avait été faite chez 60 patients parmi lesquels 53 patients (88,33 %) avaient l'AgHBe négatif et son anticorps positif.

Chez 7 patients (11,67 %), l'AgHBe était positif et son anticorps négatif.

IV.3.2. Co-infections

- **VIH/VHB**

La sérologie VIH a été réalisée chez 56 patients. Elle était négative dans tous les cas.

- **VHC/ VHB**

La recherche des Ac anti VHC a été réalisée chez 55 patients. Un seul patient était co-infecté par le VHC. Il avait une charge virale supérieure à 20 000 UI/mL avec l'AgHBe- et l'Ac anti HBe+ ainsi que des ALAT normales.

- **VHD/ VHB**

Les Ac anti VHD ont été recherchés chez 54 patients. Un seul patient était co-infecté par le VHD. Il avait une charge virale comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL avec l'AgHBe – et l'Ac anti HBe + ainsi que des ALAT normales.

IV.3.3. ALAT

Les ALAT ont été dosées au moins une fois chez les 176 patients. Elles étaient strictement normales chez 164 patients. Elles étaient comprises entre N et 2N chez 7 patients et supérieures à 2N chez 2 patients.

Nous avons noté une fluctuation des ALAT chez 3 patients avec pour l'un d'entre eux des valeurs supérieures à 2N.

- En résumé, en considérant uniquement la charge virale, nous avons compté 101 patients supposés être des porteurs inactifs du VHB (CV < 2 000 UI/mL).

Chez 49 patients la CV était comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL. Ces derniers devaient bénéficier d'une surveillance rapprochée et d'examens complémentaires afin de décider de leur prise en charge.

Chez 26 patients, la CV était supérieure à 20 000 UI/mL et justifiait leur mise sous traitement.

- En considérant la recherche de l'AgHBe et de son Ac :
 - parmi les 101 patients supposés être porteurs inactifs, seuls 6 patients ont bénéficié de ce dosage. Ils avaient tous un AgHBe négatif et son Ac positif ;
 - parmi les 49 patients dont la CV était comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL, la recherche de l'AgHBe et de son Ac avait été faite chez 36 d'entre eux. Ils étaient 35 à avoir un AgHBe négatif et son Ac positif. Un seul patient avait une répllication virale avec un AgHBe positif et son Ac négatif ;
 - parmi les 26 patients dont la CV était supérieure à 20 000 UI/mL, la recherche de l'AgHBe et de son Ac avait été faite chez 18 patients parmi lesquels 12 avaient un AgHBe négatif et son Ac positif et 6 avaient un AgHBe positif et l'Ac négatif.

IV.3.4. Plaquettes

Un dosage des plaquettes avait été effectué chez 144 patients. Nous avons un taux normal chez 119 patients et une thrombopénie sur au moins un prélèvement chez 25 patients. Les plaquettes n'avaient pas été dosées chez 32 patients.

IV.3.5. FibroScan

Le FibroScan avait été réalisé chez 10 patients (5,68 %). Ces 10 patients avaient tous une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/ml et des ALAT normales. Pour l'un des patients, l'AgHBe et son Ac n'avaient pas été recherchés. Les 9 autres patients avaient un AgHBe négatif et son Ac positif.

La valeur moyenne retrouvée était de 6,77 kPa avec des extrêmes de 5,30 kPa et 9,30 kPa.

IV.3.6. Ponction biopsie hépatique (PBH)

La PBH avait été réalisée chez 20 patients (11,36 %) parmi lesquels un seul patient avait une CV inférieure à 2 000 UI/mL. Chez ce patient, le taux d'ALAT était normal, l'AgHBe et son Ac n'avaient pas été indiqués et le score METAVIR était en faveur d'une fibrose modérée.

Les 19 autres patients avaient tous une $CV \geq 2\,000$ UI/mL. Le profil AgHBe/Ac anti HBe n'avait pas été déterminé chez 2 d'entre eux. L'un n'avait pas de lésions hépatiques et le second avait une fibrose minime.

Nous avons 3 patients infectés par un virus sauvage et 14 par un virus mutant.

Parmi les patients infectés par un virus sauvage, 2 d'entre eux avaient une CV supérieure à 20 000 UI/mL avec pour l'un une fibrose minime et pour l'autre une absence de lésions hépatiques. Le troisième patient avait une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL et une fibrose sévère.

Parmi les 14 patients infectés par un virus mutant, 9 avaient une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL. La PBH avait montré une absence de lésions

hépatiques chez 3 patients, une fibrose minime chez 4 patients, et une fibrose modérée chez 2 patients.

Les 5 autres patients infectés par un virus mutant avaient une CV supérieure à 20 000 UI/mL. Trois d'entre eux avait une fibrose minime, l'un une fibrose modérée et le dernier une fibrose sévère.

IV.4. Traitement

Après la première consultation, 12 patients (6,82 %) avaient été mis sous traitement tandis que 111 patients (63,07 %) n'avaient pas nécessité de traitement.

Nous avons 53 patients (30,11 %) pour qui nous n'avons aucune information concernant la mise ou non sous traitement.

IV.5. Profil évolutif

IV.5.1. Les données du suivi

- **Perdus de vue**

Parmi les 176 patients, nous avons compté 106 perdus de vue après la première consultation dont 81 qui n'ont pas pu être joints par téléphone.

Les raisons pour lesquelles nous n'avons pas pu les joindre sont les suivantes :

- numéro de téléphone non indiqué sur le dossier : 8 patients ;
- numéro non valide : 31 patients ;
- pas de réponse/ injoignable : 42 patients.

Concernant les patients que nous avons pu joindre, les raisons pour lesquelles le suivi n'avait pas pu être réalisé sont les suivantes :

- suivi dans une autre structure de santé : 3 patients ;
- éloignement (ne vivant plus à Dakar) : 9 patients ;
- aucun motif : 13 patients.

- **Patients revenus en contrôle**

Les patients revenus en consultation après leur première année de suivi sont au nombre de 70. La dernière consultation de 43 des patients (61,43 %) s'est déroulée en 2016.

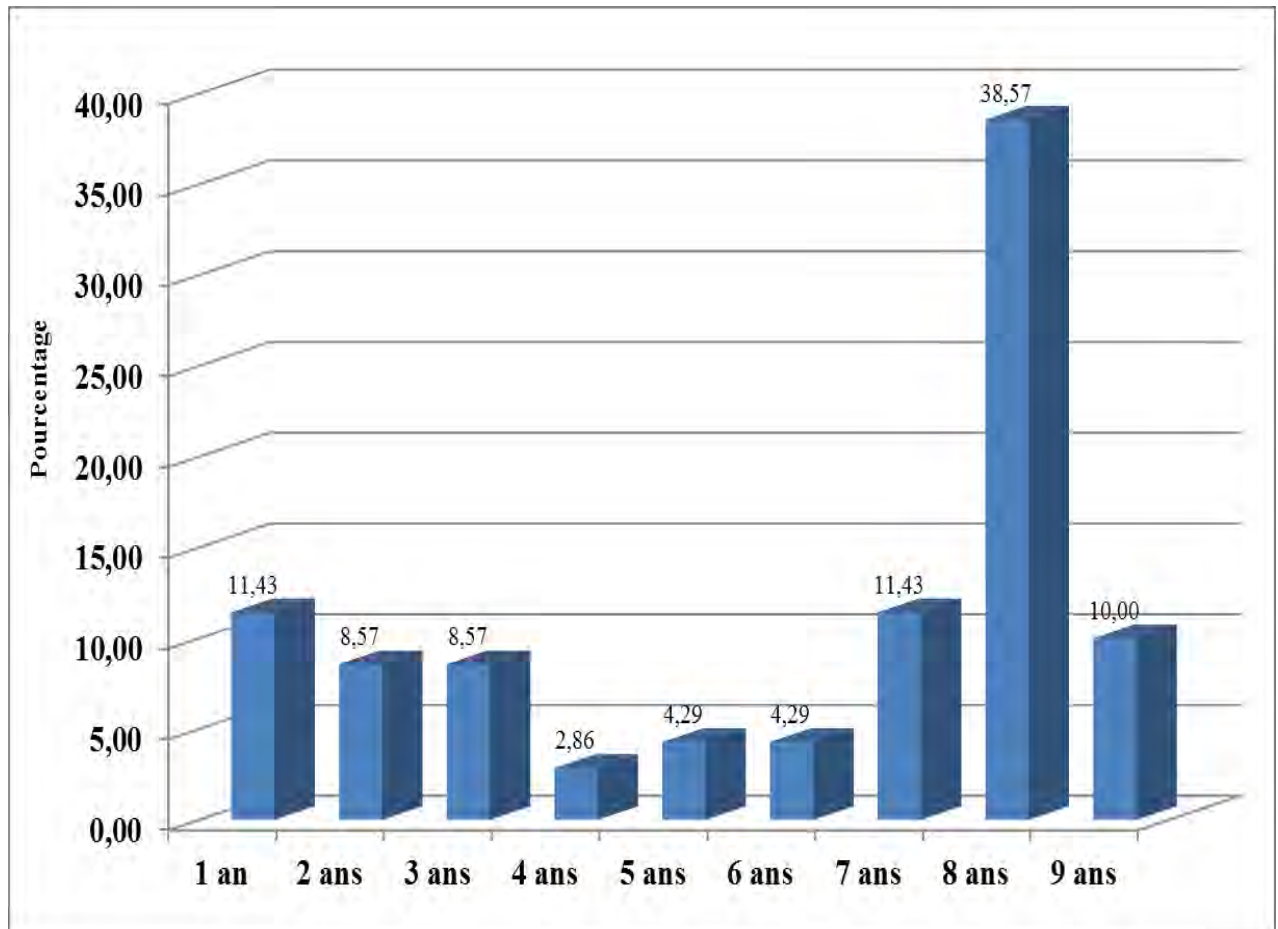


Figure 11 : Délai entre la première et la dernière consultation

Entre la première année de suivi et la dernière consultation, seuls 11 patients ont été revus au moins une fois par an pour un contrôle clinique et, pour certains, paraclinique.

IV.5.2. Evolution sociodémographique

- **Statut matrimonial**

Nous avons pu évaluer l'évolution du statut matrimonial de 43 patients parmi lesquels nous avons retrouvé 13 patients initialement célibataires au moment de la prise en charge et qui se sont mariés. Les 30 autres patients n'ont pas changé de statut matrimonial.

- **Résidence**

L'adresse lors de la dernière consultation était indiquée chez 44 patients parmi lesquels 34 vivaient à Dakar, 3 à Tambacounda, 3 à Thiès, 2 à Saint Louis, 1 à Kaolack et 1 à Kédougou.

- **Profession**

Le groupe professionnel le plus représenté lors de la dernière consultation est le groupe 3 avec 22 patients ayant des revenus réguliers et/ou jugés plutôt moyens.

Le groupe professionnel le moins représenté est le groupe 2 avec 1 patient sans revenus.

Tableau IX : Répartition des patients selon leur profession lors de la dernière consultation

	Effectifs n=45	Pourcentage (%)
Groupe 1: en formation	3	6,67
Groupe 2: sans revenus	1	2,22
Groupe 3: revenus réguliers et/ou jugés plutôt moyens	22	48,89
Groupe 4: revenus irréguliers et/ou jugés plutôt faibles	10	22,22
Groupe 5: agents de l'administration	9	20,00

IV.5.3. Evolution clinique

Aucun patient n'a présenté de signes cliniques lors de la dernière consultation.

Parmi les 70 patients évalués lors du suivi, nous avons pu calculer l'IMC chez 56 patients.

Tableau X : Répartition des patients selon leur IMC lors de la dernière consultation

	Effectifs n=56	Pourcentage (%)
Maigreux	7	12,50
Normal	39	69,64
Surpoids	8	14,29
Obésité	2	3,57

Nous avons pu évaluer l'évolution de l'IMC entre la première et la dernière consultation de 56 patients.

Parmi ces 56 patients, nous en avons 42 qui n'ont pas changé de catégorie. Nous avons noté une augmentation de l'IMC chez 11 patients et une diminution de celui-ci chez 3 patients.

Tableau XI : Répartition des patients selon l'évolution de leur IMC

		Dernière consultation			
		Maigreux	Normal	Surpoids	Obésité
1ère Consultation	Maigreux	6	5	-	-
	Normal	1	32	4	-
	Surpoids	-	2	4	2
	Obésité	-	-	-	-

IV.5.4. Evolution paraclinique

IV.5.4.1. Taux de réalisation des paramètres

Le taux de réalisation des différents paramètres du bilan paraclinique est représenté dans le **tableau XII**.

Tableau XII : Taux de réalisation des paramètres lors de la dernière consultation

	Effectif n=70	Pourcentage (%)
AgHBs	29	41,43
AgHBe/AcHBe	27	38,57
Ac Anti HBs	21	30,00
ALAT, ASAT	40	57,14
Plaquettes	24	34,29
AFP	11	15,71
Charge virale	32	45,71
Echographie abdominale	28	40,00

Notons que 26 patients n'ont eu que l'évaluation clinique lors de leur dernière consultation et que parmi ceux qui ont pu avoir une évaluation paraclinique, aucun d'entre eux n'a fait l'ensemble du bilan demandé.

IV.5.4.2. Evolution des données paracliniques

➤ Evolution des marqueurs virologiques

- **AgHBs**

La négativation spontanée de l'AgHBs a été obtenue chez 4 patients qui ont tous l'AgHBe négatif et son anticorps positif. D'après les informations indiquées sur les dossiers, aucun d'entre eux n'aurait reçu de traitement antiviral.

Lors de la première consultation, l'un de ces patients avait l'AgHBe négatif et son Ac positif. Sa CV était comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL. Chez ce patient, lors de la dernière consultation, les Ac anti HBs étaient positifs mais la CV n'avait pas été mesurée.

Les 3 autres patients étaient supposés être des porteurs inactifs et la recherche de l'AgHBe n'avait été faite chez aucun d'eux. Parmi ces 3 patients, lors de la dernière consultation, 2 patients ont eu le dosage de la CV qui était inférieure à 2 000 UI/mL. La recherche des Ac anti HBs avait été faite chez l'un de ces 2 patients et était positive.

- **AgHBe/Ac anti Hbe**

L'AgHBe et son Ac ont été recherchés chez 27 patients lors de la dernière consultation.

L'AgHBe était négatif et son Ac positif chez l'ensemble de ces patients.

L'évolution du statut sérologique des patients revenus en contrôle n'a pu être évaluée que chez 11 patients. Ces 11 patients étaient tous initialement AgHBe-/Ac anti HBe+. Nous n'avons ainsi noté aucun changement de profil.

- **Charge virale**

La charge virale a pu être mesurée au cours du suivi chez 32 patients. Elle était inférieure à 2 000 UI/mL chez 21 patients, comprise entre 2 000 et 20 000

UI/mL chez 8 patients et supérieure à 20 000 UI/mL chez 3 patients.

- Parmi les 101 patients supposés être des porteurs inactifs lors de la première consultation, 18 ont pu faire le dosage de la CV. Ainsi, 14 patients sont restés porteurs inactifs, 3 ont eu une augmentation de la CV entre 2 000 et 20 000 UI/mL et 1 patient a eu une augmentation au-delà de 20 000 UI/mL.
- Parmi les 49 patients qui avaient initialement une CV entre 2 000 et 20 000 UI/mL, 9 ont pu faire le dosage de la CV. Ainsi, 4 patients ont gardé le même taux de CV, 5 ont eu une diminution de la CV en dessous de 2 000 UI/mL.
- Parmi les 26 patients qui avaient initialement une CV supérieure à 20 000 UI/mL, 5 ont pu faire le dosage de la CV. Ainsi, 2 patients ont gardé le même taux de CV, 2 patients ont eu une réduction de la CV en dessous de 2 000 UI/mL et l'un a eu une réduction entre 2 000 et 20 000 UI/mL.
- Parmi les 8 patients chez qui nous avons noté une réduction de la CV, seulement l'un d'entre eux aurait reçu un traitement. Il s'agit d'un patient probablement infecté par un virus mutant dont la CV était supérieure à 20 000 UI/mL, les ALAT entre N et 2N et chez qui le score METAVIR indiquait une fibrose minime. Lors de la dernière consultation, nous avons noté chez ce patient une CV inférieure à 2 000 UI/mL et une normalisation des ALAT.

Parmi les 7 autres patients, 4 n'auraient pas reçu de traitement et aucune information n'était indiquée pour les 3 patients restants.

➤ **Autres données biologiques**

- **ALAT**

Le taux d'ALAT a été dosé chez 40 patients. Il était normal chez 38 patients.

Nous avons un patient avec un taux supérieur à 2N mais dont la CV n'a pas été

mesurée et un patient avec un taux compris entre N et 2N pour qui la CV était inférieure à 2 000 UI/mL. Chez ces 2 patients, le statut AgHBe/Ac anti HBe n'était pas indiqué.

- **AFP**

L'AFP a été dosée chez 12 patients lors de la dernière consultation. La valeur moyenne était de 3,31 UI/mL avec des extrêmes de 0,70 et 10,22 UI/mL.

Un seul patient avait un taux d'AFP supérieur à 10 UI/mL et présentait une négativation spontanée de l'AgHBs, une échographie abdominale normale et des ALAT normales.

- **Plaquettes**

Le taux de plaquettes a été mesuré chez 24 patients lors de la dernière consultation. Un seul patient présentait une thrombopénie.

- **Echographie abdominale**

L'échographie abdominale a été réalisée au cours de la surveillance chez 28 patients. Elle ne présentait aucune anomalie chez 26 patients.

L'un des patients avait une CV supérieure à 20 000 UI/mL et une hépatomégalie hétérogène à l'échographie abdominale. L'autre avait une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL et un foie hétérogène à l'échographie. Chez ces 2 patients, les ALAT étaient normales et l'AgHBe ainsi que son Ac n'avaient pas été recherchés.

- **PBH**

Elle a été réalisée chez 2 patients lors de la dernière consultation. L'un avait une CV inférieure à 2 000 UI/mL, une échographie normale et des ALAT entre N et 2N. La PBH ne montrait aucune lésion hépatique. Le deuxième avait une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL, un foie hétérogène à l'échographie et des ALAT normale. Son score METAVIR indiquait une fibrose minime. Cet

examen avait été réalisé lors de la première consultation chez ce dernier patient et n'avait pas montré de fibrose.

V. DISCUSSION

V.1. Données sociodémographiques

V.1.1. Age

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 27,07 ans avec des extrêmes de 14 et 56 ans. Il s'agissait le plus souvent d'adultes jeunes dont l'âge était compris entre 20 et 29 ans (63,64 %). Ce jeune âge peut être lié au fait que nous sommes dans une zone de forte endémie où la majorité des infections est acquise en période intra utérine ou au cours des premières années de vie [4]. Selon une étude menée au Sénégal, 70% des porteurs chroniques du VHB ont été infectés avant l'âge de 2 ans [22]. Or la probabilité d'évoluer vers la chronicité est inversement proportionnelle à l'âge lors du premier contact avec le VHB [76].

Toutefois, selon le PNLH, seulement 17% de la population sénégalaise serait des porteurs chroniques du VHB [83].

Ce jeune âge est retrouvé dans la plupart des études menées en Afrique Noire. Des études menées au Burundi, au Burkina Faso et au Cameroun avaient retrouvé une moyenne d'âge respectivement de 31 ans, 32 ans et 35 ans [3, 75, 92]. Dans les pays développés, l'âge moyen des porteurs chroniques du VHB est plus élevé. En France, une étude portant sur 1 166 patients a montré que l'âge moyen au moment du diagnostic était de 41 ans [17]. En Allemagne, Niederau et al. ont rapporté un âge moyen de $40,5 \pm 14,6$ [72]. L'âge moyen retrouvé en Chine était sensiblement identique à celui retrouvé dans les études menées en Afrique avec une moyenne de 36 ans [18].

V.1.2. Sexe

Nous avons retrouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio H/F de 6,33 conformément à la majorité des données retrouvées dans la littérature.

Des études réalisées en France, en Allemagne, en Chine, au Burkina Faso et au Cameroun avaient également retrouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio H/F variant de 1,36 à 2,94.

Une étude menée au Burundi avait, quant à elle, trouvé une tendance inverse avec un sex-ratio H/F de 0,91.

Tableau XIII : Sex-ratio selon différentes études menées dans différents pays

	Hommes	Femmes	Sex-ratio H/F
Notre étude	152	24	6,33
NTAGIRABIRI et al. Burundi [75]	2 660	2 909	0,91
CADRANEL et al. France [17]	671	495	1,36
CHAN et al. Chine [18]	73	44	1,66
NIEDERAU et al. Allemagne [72]	158	92	1,72
SOMBIE et al. Burkina Faso [92]	290	143	2,03
ANKOUANE et al. Cameroun [3]	235	80	2,94

V.1.3. Situation matrimoniale

Lors de la prise en charge, nous avons 29 patients mariés (16,48 %) et 121 patients célibataires (68,75 %).

Cette prédominance de célibataires a été retrouvée dans une étude menée à Madagascar [68] et peut s'expliquer par le fait que la majorité des patients de notre étude était jeune avec une moyenne d'âge au moment de la prise en charge de 28,64 ans et qu'ils étaient en majorité étudiants.

V.1.4. Lieu de naissance et de résidence jusqu'à l'âge de 12ans

Parmi nos patients, 36,93 % étaient nés à Dakar et 40,91 % y avaient vécu jusqu'à l'âge de 12 ans. La proportion de patients nés et ayant vécu dans les autres régions est donc légèrement plus élevée avec respectivement 60,23 % et 55,12 %. Des études ont montré qu'il existait une différence de prévalence des porteurs chroniques du VHB entre les zones urbaines et rurales. Les zones rurales, considérées comme moins développées avec un niveau socioéconomique plus bas, seraient plus exposées à l'infection par le VHB [56, 102].

Une étude menée en Afrique du Sud chez 2 364 enfants avait montré une prévalence de l'AgHBs plus élevée en zone rurale qu'en zone urbaine. Cette différence pourrait être attribuée, selon l'auteur, à des conditions d'hygiène plus défavorables et des risques plus importants de transmission par lésions cutanées, scarifications tribales et utilisation de matériel non stérilisé [50, 52]. Ce constat a également été effectué par Migliani et al. lors d'une étude menée à Madagascar [69].

V.1.5. Profession

Nous avons compté 7 patients travaillant dans l'administration et 33 patients dont les revenus étaient réguliers et/ou jugés plutôt moyens. Ces deux groupes qui constituaient 23,39 % de nos patients sont ceux qui sont les plus susceptibles

de réaliser les bilans demandés car ayant une prise en charge pour les uns et ayant des revenus moyens (ou au moins réguliers) pour les autres.

Les 126 patients appartenant aux 3 autres groupes sont probablement moins aptes à réaliser les bilans car n'ayant pas de revenus (étudiants et sans revenus) ou ayant des revenus irréguliers et/ ou jugés plutôt faibles.

Ces données permettent de comprendre le faible taux de réalisation des examens paracliniques. L'hépatite chronique B serait ainsi plus fréquente chez les sujets de niveau socioéconomique bas [102]. Dans une étude menée à Madagascar, 69,1% des patients étaient sans profession [68].

V.1.6. Antécédents

V.1.6.1. Personnels

Les antécédents retrouvés chez nos patients étaient dominés par l'ictère (12,50%). Devant ce symptôme, les patients n'avaient pas jugé nécessaire de consulter et la recherche de l'AgHBs n'avait pas été réalisée.

Nous avons également noté un antécédent de transfusion sanguine chez 2 patients (1,14%) et une intervention chirurgicale chez 9 patients (5,11 %).

V.1.6.2. Familiaux

La présence d'antécédents familiaux a été notée chez 21 patients. Il s'agissait d'un portage chronique de l'AgHBs dans 9,09 % des cas, d'un CHC dans la fratrie dans 0,57 % et d'un décès lié à une maladie hépatique dans 2,27 % des cas. Malgré la présence de ces facteurs de risque, un dépistage ciblé n'avait été effectué que chez 2 patients. Aucun antécédent familial n'avait été retrouvé chez 155 patients (88 %).

V.1.6.3. Mode de vie

Un tabagisme actif avait été retrouvé chez 11 patients et une consommation d'alcool chez 16 patients. La quantification de ces intoxications n'avait été

précisée pour aucun des patients. Il est important de rechercher la présence de ces intoxications chez les porteurs chroniques du VHB car il est admis que le tabagisme ainsi que l'éthylisme augmentent le risque de survenue de cirrhose et de CHC [19, 66, 67]. L'association de ces facteurs est donc de mauvais pronostic.

V.2. Aspects cliniques

V.2.1. Circonstances de découverte

Dans notre étude, les circonstances de découverte de l'AgHBs étaient dominées par le dépistage systématique au décours d'un don de sang (96,59 %).

Il s'agissait d'un dépistage ciblé chez 2 patients (1,14 %). Un seul patient (0,57%) présentait des douleurs au niveau de l'hypochondre droit, ce qui avait motivé la recherche de l'AgHBs.

Ces données sont conformes à celles retrouvées dans la littérature quoique légèrement plus élevées comparées à celle de Sombie et al. Dans leur étude, la découverte de l'AgHBs était fortuite dans 90% des cas avec la découverte lors d'un don de sang chez 53,3 % des patients [55].

Dans une étude menée en France, la découverte de l'AgHBs avait été le plus souvent fortuite (83 %) cependant le don de sang ne représentait que 5 % des modes de découverte de l'AgHBs. Les circonstances de découverte étaient dominées par le dépistage ciblé dans l'entourage d'un porteur connu de l'AgHBs (16 %), d'un dépistage systématique chez des sujets ayant des facteurs de risque importants d'infection par le VHB (11 %), au cours d'une grossesse (18 %) et devant une élévation persistante des ALAT (26 %) [17].

Ce pourcentage élevé de patients dont la découverte de l'AgHBs avait été faite au décours d'un don de sang peut s'expliquer, d'une part, par le fait qu'il existe un biais de sélection dans notre étude. En effet, dans le cadre du protocole Hépadak, le CNTS (Centre National de Transfusion Sanguine) référait tous les

patients chez qui l'AgHBs était positif aux hépato-gastroentérologues investigateurs. D'autre part, l'hépatite chronique B étant le plus souvent asymptomatique, la découverte de l'AgHBs est très souvent fortuite.

V.2.2. Délai de prise en charge

Le délai de prise en charge était inférieur ou égal à 1 an pour 79,55 % des patients. Cette donnée ne reflète pas correctement l'ancienneté de l'AgHBs car il s'agit là du délai entre la découverte de l'AgHBs et le moment de la prise en charge par un spécialiste. Or on sait qu'en Afrique, la plupart des infections ont lieu en période périnatale et dans la petite enfance. Le portage du VHB est donc probablement plus ancien [92].

Toutefois 20,45 % des patients ont attendu plus d'un an avant de consulter chez un spécialiste. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les porteurs chroniques du VHB ne présentent que très rarement des signes cliniques.

V.2.3. Signes cliniques

L'hépatite chronique est une maladie silencieuse. La plupart des patients sont asymptomatiques sauf lorsqu'ils en sont au stade de complications.

Aucun de nos patients ne présentait de signes cliniques lors de la consultation initiale.

L'indice de masse corporel moyen était de 21,15 kg/m² (extrêmes 17 et 37 kg/m²). L'IMC était supérieur à la normale chez 17 patients (10,37 %) parmi lesquels 4 étaient obèses (2,44 %). Parmi ces 4 patients, un seul avait une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL alors que les 3 autres avaient une CV inférieure à 2 000 UI/mL.

L'obésité, surtout abdominale tout comme la consommation d'alcool et de tabac, sont des facteurs d'aggravation de l'hépatite chronique. Ils favorisent la survenue de la cirrhose et du CHC [66].

V.3. Données paracliniques

V.3.1. Marqueurs virologiques

V.3.1.1. Charge virale

Des taux bas d'ADN viral B avaient été retrouvés chez la majorité des patients (57,39 %). La charge virale était supérieure ou égale à 2 000 UI/mL chez 75 patients (42,61 %) parmi lesquels 14,77 % avait un taux supérieur à 20 000 UI/mL.

Les porteurs chroniques du VHB dont la CV était inférieure à 2 000 UI/mL sont donc majoritaires.

Des études menées à Abidjan et au Burundi avaient retrouvé respectivement 49,3 % [7] et 25,8 % [74] de patients ayant une CV supérieure ou égale à 2 000 UI/mL.

V.3.1.2. Sérologie virale

- **AgHBs**

Parmi les 70 patients revenus en contrôle, une négativation spontanée de l'AgHBs avait été notée chez 4 patients (5,71 %). Des études menées en Corée et en Turquie avaient retrouvé une négativation de l'AgHBs chez respectivement 1,2 % et 9,7 % des patients. Cette négativation spontanée est associée à une amélioration du pronostic [93].

- **AgHBe/Ac anti HBe**

Le profil AgHBe-/Ac anti HBe + retrouvé chez 53 patients était prédominant (88,33 %) face au profil AgHBe+/Ac anti HBe – retrouvé chez 7 patients. Ces données sont conformes à la littérature. Nous rapportons dans le **tableau XIV** le pourcentage de patients porteurs chroniques du VHB ayant un profil AgHBe-/Ac anti HBe+ selon diverses études.

Tableau XIV : Répartition des patients selon l'AgHBe sans préjuger de la CV

	AgHBe- Ac anti HBe+ (%)	AgHBe+ Ac anti HBe- (%)
Notre étude (n=60)	88,33	11,67
ATTIA et al. Abidjan [7]	90,70	9,30
NTAGIRABIRI et al. Burundi [74]	78,30	21,70
SOMBIE et al. Ouagadougou [92]	88,70	11,30

Parmi les 53 porteurs chroniques du VHB dont l'AgHBe était négatif et son Ac positif, 47 patients (88,68 %) avaient une CV $\geq 2\,000$ UI/mL alors que 6 patients (11,32 %) avaient une CV $< 2\,000$ UI/mL. Ces 47 patients sont probablement infectés par un virus mutant.

En résumé, en considérant la CV, 47 patients avaient probablement une hépatite à virus mutant et 7 une hépatite à virus sauvage.

Plusieurs études ont montré qu'en plus d'être prédominant au niveau de l'Afrique Noire, du bassin Méditerranéen et du Moyen Orient, la prévalence de l'hépatite chronique à virus mutant est en augmentation. Elle serait même la forme majoritaire dans le monde [35].

Une étude réalisée sur 315 patients à Yaoundé, au Cameroun, avait retrouvé une prédominance de patients AgHBe- (92,1 %). Ces patients avaient, en majorité, une CV inférieure à 2 000 UI/mL et étaient plus âgés que ceux infectés par un virus sauvage [3].

En France, une étude menée par Cadranel et al. avait également retrouvé une prédominance du profil AgHBe-/Ac anti HBe+ (65 %). La charge virale était, en moyenne, inférieure chez les patients ayant un virus mutant [17].

V.3.2. Taux d'ALAT

Les 176 patients avaient eu au moins un dosage des ALAT lors de la première année de suivi. Nous avons 9 patients (5,12 %) dont le taux d'ALAT était supérieur à la normale parmi lesquels 2 (1,14 %) avaient un taux supérieur à 2N. Une fluctuation avait été retrouvée chez 3 patients (1,70 %).

Nous constatons que la majorité des patients avait un taux d'ALAT normal. Ces résultats sont à prendre avec précaution lorsqu'on considère que seulement 9,66% des patients ont eu des dosages répétés comme c'est recommandé sachant que le taux est susceptible de fluctuer [38].

V.3.3. Co-infections

Le dépistage des co-infections virales chez les patients porteurs chroniques du VHB est une nécessité. La mortalité chez ces patients est plus élevée que chez les patients mono infectés par l'un de ces virus et leur prise en charge est différente [71].

- **VIH/VHB**

Ces deux virus ayant des modes de transmission similaires, la prévalence de la co-infection VIH/VHB est élevée. Une étude Sud-Africaine montrait qu'environ 50% des patients atteints du VIH avait été exposé au VHB [40].

La sérologie VIH avait été recherchée chez 56 de nos patients mais était négative pour tous.

Une co-infection VIH/VHB avait été retrouvée chez 4 % des patients dans une étude Française [17] et chez 2 % des patients dans une étude Italienne menée par

Stroffolini et al [94]. Au Congo, Makuwa et al. avaient retrouvé 8,6% de sujets co-infectés par le VIH et le VHB [63].

- **VHC/VHB**

Parmi les porteurs chroniques du VHB, on estime qu'entre 9 et 30 % seraient co-infectés par le VHC selon la zone géographique dans laquelle ils se trouvent [24]. Au Sénégal, la séroprévalence du VHC serait de 2 % selon des études nationales [83]. Ce chiffre serait en réalité inférieur à 1 % si l'on se réfère aux études internationales [86]. La recherche de cette co-infection reste toutefois importante du fait, d'une part, du risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le CHC, et d'autre part, de la nécessité d'un traitement adapté [71].

La recherche d'Ac anti VHC avait été réalisée chez 55 de nos patients. Un seul patient était co-infecté par le VHC. Il s'agissait d'un virus mutant et la charge virale était supérieure à 20 000 UI/mL.

Une co-infection VHB/VHC avait été retrouvée chez 4 % des patients en France [17] et chez 6,5 % des patients dans une étude Italienne [94].

- **VHD/VHB**

Le VHD joue un rôle aggravant en cas de coinfection d'où la nécessité de son dépistage pour une prise en charge optimale.

La recherche d'Ac anti VHD avait été réalisée chez 54 de nos patients. Un seul patient était co-infecté. Il s'agissait d'un virus mutant et la charge virale était comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL.

L'ARN et les IgM du VHD n'ont pas été recherchées du fait de leur coût élevé.

En France, une étude avait retrouvé 3 % de patients co-infectés par le VHB et le VHD [17]. Stroffolini et al. avaient retrouvé cette co-infection chez 8,1 % des patients [94]. Une étude menée au Burkina Faso, dans une population de donneurs de sang, avait retrouvé 3,38 % de patients co-infectés par le VHB et le VHD [88].

V.3.4. Taux de Plaquettes

Une thrombopénie avait été retrouvée chez 25 patients.

Le dosage de ce paramètre, seul ou associé au taux d'ASAT, comme indicateur de fibrose chez les patients atteints d'hépatite C, est plutôt précis. Cependant, son utilité chez les porteurs chroniques du VHB est discutée [17]. Dans une étude réalisée à Abidjan, 37,3 % des porteurs chroniques avaient une thrombopénie [7].

V.3.5. FibroScan

Le FibroScan est très utile pour l'évaluation de la fibrose hépatique. Il présente l'avantage d'être non invasif et d'avoir une excellente reproductibilité. L'interprétation des valeurs doit prendre en compte l'étiologie de la maladie et ne doit pas être faite en fonction d'une valeur seuil mais en fonction d'une « zone » probable de corrélation entre la fibrose hépatique et la valeur du FibroScan [97].

Cet examen avait été réalisé chez 10 de nos patients qui avaient tous une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL. Il s'agissait d'un virus probablement mutant chez 9 patients. Le profil n'était pas indiqué pour le dernier patient. La valeur moyenne de l'élasticité hépatique était de 6,77 kPa. Ce faible taux de réalisation, dans notre contexte, peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'un examen difficilement accessible disponible uniquement à l'Hôpital Principal de Dakar.

V.3.6. PBH

La PBH reste la méthode par excellence pour évaluer l'atteinte hépatique. Cependant, du fait de son coût mais aussi de son caractère invasif, elle ne peut être réalisée en pratique courante chez tous les porteurs chroniques du VHB [100].

Elle n'avait été réalisée que chez 20 de nos patients parmi lesquels l'un avait une CV inférieure à 2 000 UI/mL, un taux d'ALAT normal et dont le profil AgHBe/Ac anti HBe n'avait pas été déterminé. Le score METAVIR indiquait une fibrose modérée.

Les 19 autres patients avaient une $CV \geq 2\,000$ UI/mL parmi lesquels le profil de la réplication virale (AgHBe/Ac anti HBe) n'avait pas été déterminé chez deux d'entre eux. L'un avait une fibrose minime et l'autre n'avait pas de lésions hépatiques.

Nous avons 3 patients infectés par un virus sauvage et 14 par un virus probablement mutant.

Parmi les patients infectés par un virus sauvage, l'un avait une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL et une fibrose sévère. Les 2 autres avaient une CV supérieure à 20 000 UI/mL sans lésions hépatiques pour l'un et avec une fibrose minime pour l'autre selon le score METAVIR.

Parmi les 14 patients infectés par un virus probablement mutant, 9 avaient une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL. Le score METAVIR indiquait une absence de lésions hépatiques chez 3 patients, une fibrose minime chez 4 patients et une fibrose modérée chez 2 patients. Les 5 autres patients infectés par un virus mutant avaient une CV supérieure à 20 000 UI/mL. Trois d'entre eux avaient une fibrose minime, l'un avait une fibrose modérée et le dernier une fibrose sévère.

En résumé, les scores METAVIR les plus élevés ont été retrouvés chez les patients infectés par un virus mutant et dont la CV était supérieure à 20 000 UI/mL.

V.4. Traitement

Un traitement antiviral avait été instauré chez 12 patients seulement. Pourtant, ce nombre aurait dû être beaucoup plus élevé car la CV était supérieure à 20 000

UI/mL chez 26 patients et comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL chez 49 patients. Rien qu'en se basant sur ces données, les 26 patients dont la CV était supérieure à 20 000 UI/mL aurait dû bénéficier d'un traitement tandis que les 49 autres auraient dû avoir une surveillance rapprochée et d'autres examens complémentaires afin de décider de la prise en charge adéquate [100]. Ce nombre est toutefois probablement sous-estimé étant donné que nous n'avons pas pu obtenir d'informations concernant 53 patients.

V.5. Profil évolutif

V.5.1. Les données du suivi

Nous avons noté 106 perdus de vue après la première année de suivi ce qui correspond à 60,23 % de notre population d'étude. Ce nombre très important peut s'expliquer par le caractère asymptomatique de l'hépatite chronique B. De plus, le protocole Hépadak ayant pris fin en 2009, les examens demandés lors de la surveillance étaient alors à la charge des patients. Une autre raison pouvant expliquer un tel taux de perdus de vue est l'éloignement géographique. Les patients vivant en zone rurale avaient plus de difficulté à se déplacer jusqu'au CHAN pour leur suivi.

Le nombre de consultations intermédiaires entre la première et la dernière consultation a été étudié et a montré que les recommandations n'étaient absolument pas respectées. En effet, il est recommandé de surveiller, sur le plan clinique et paraclinique, les porteurs inactifs au moins une fois par an [100]. Cependant, seulement 7 patients parmi les 70 ont eu un nombre de consultation intermédiaires correspondant aux recommandations de l'OMS ce qui constitue seulement 10 % des patients revus.

Il est important de noter que parmi les 70 patients revenus pour un contrôle, 26 patients n'ont fait aucun examen complémentaire et aucun patient n'a fait la totalité des examens demandés.

V.5.2. Evolution sociodémographique

Parmi les 43 patients pour qui l'évolution du statut matrimonial a pu être évaluée, 13 patients initialement célibataires se sont mariés. Chez ces patients, il est important d'informer et de réaliser un dépistage chez le conjoint, les enfants et l'entourage proche. S'ils n'ont pas déjà été infectés, la vaccination leur sera proposée [82].

Parmi les patients revenus en contrôle 10 vivaient en région et 34 vivaient à Dakar. Pour les 26 autres l'adresse n'était pas mentionnée.

Le groupe professionnel le plus représenté (48,89 %) lors de la dernière consultation est celui des patients ayant des revenus réguliers et/ou jugés moyens.

V.5.3. Evolution clinique

Aucun des patients ne présentaient de signes cliniques lors de la dernière consultation.

L'évolution au niveau de l'IMC a pu être évaluée chez 56 patients parmi lesquels on note 10 patients dont le poids est supérieur à la normal avec 2 obèses. Nous avons noté une augmentation de l'IMC chez 9 patients.

L'un des patients obèses avait une CV supérieure à 20 000 UI/mL et une hépatomégalie hétérogène à l'échographie. Le deuxième patient avait une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL et une échographie normale.

V.5.4. Evolution paraclinique

- **AgHBs**

Sur les 70 patients revenus en contrôle, une négativation spontanée de l'AgHBs a été constatée chez 4 patients (5,72 %). L'un était initialement infecté par un virus probablement mutant et avait une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL. Sa CV n'a pas été mesurée lors de la dernière consultation. Les 3 autres

étaient supposés être initialement des porteurs inactifs du VHB. Parmi eux, 2 ont eu une CV inférieure à 2 000 UI/mL lors de la dernière consultation. Dans une étude menée au Cameroun par Sombie et al. la négativation spontanée de l'AgHBs avait été notée chez 6 (1,6 %) des patients non traités. Parmi eux, 4 avaient développé des Ac anti HBs [92].

- **AgHBe/Ac anti HBe**

Nous n'avons noté aucune séroconversion AgHBe mais ce résultat doit être pris avec précaution étant donné que l'évolution du profil AgHBe/Ac anti HBe n'a pu être évaluée que chez 11 patients qui étaient tous initialement AgHBe-/Ac anti HBe+.

Dans l'étude menée par Sombie et al. une séroconversion de l'AgHBe chez 15,4% des patients traités et chez 11,6 % des patients n'ayant pas eu de traitement a été notée [92].

- **Charge virale**

Parmi les 32 patients chez qui l'évolution de la CV a pu être évaluée, 4 patients (12,50 %) initialement supposés être inactifs ont eu une augmentation de leur CV tandis que 7 patients (21,88 %) dont la CV était supérieure ou égale à 2 000 UI/mL sont supposés être, lors de la dernière consultation, des porteurs inactifs.

Chez 1 patient on a noté une réduction de la CV qui était initialement supérieure à 20 000 UI/mL et qui est, lors de la dernière consultation, comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL.

Parmi les 8 patients chez qui nous avons noté une réduction de la CV, un seul aurait reçu un traitement. Il avait initialement une CV supérieure à 20 000 UI/L, des ALAT supérieures à 2N et une fibrose sévère à la PBH.

- **ALAT**

Parmi les 40 patients ayant eu un dosage des ALAT, un patient avait une valeur comprise entre N et 2N sachant que sa CV était inférieure à 2 000 UI/mL et un patient avait des ALAT > 2N mais chez qui la CV n'avait pas été mesurée.

- **Plaquettes**

Un seul patient présentait une thrombopénie lors de la dernière consultation. Le taux de plaquettes lors de la première consultation n'avait pas été dosé.

- **AFP**

Le dosage de l'AFP, tout comme l'échographie abdominale, est utilisé dans la surveillance des patients à risque de développer un CHC. Son principal inconvénient est sa non spécificité [60].

L'AFP a été dosée chez 12 patients lors de la dernière consultation. La valeur moyenne était de 3,31 UI/mL avec des extrêmes de 0,70 et 10,22 UI/mL. Un seul patient avait un taux d'AFP supérieur à 10 UI/mL et présentait une négativation spontanée de l'AgHBs, une échographie abdominale et des ALAT normales.

- **Echographie abdominale**

L'échographie abdominale est un examen accessible et reproductible et son utilisation pour le dépistage d'une cirrhose et d'un CHC est importante. L'un de ses principaux inconvénients est son caractère « manipulateur-dépendant » qui en fait un examen subjectif [21]. Parmi les 28 patients ayant bénéficié d'une échographie abdominale, un patient, dont l'IMC indiquait une obésité, présentait une hépatomégalie hétérogène. Sa CV était supérieure à 20 000 UI/mL. Le deuxième patient avait une structure hépatique hétérogène sans hépatomégalie et était lui aussi obèse. Sa CV était comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL. Pour ces deux patients, le profil AgHBe/Ac anti HBe n'était pas mentionné et leur taux d'ALAT était normal.

- **PBH**

La PBH n'a été réalisée que chez 2 patients. Aucun de ces deux patients ne présentait de lésions de fibrose avancée. L'un avait une CV inférieure à 2 000 UI/ml avec des ALAT entre N et 2N. Selon le score METAVIR, il ne présentait pas de lésion hépatique. L'autre avait une CV comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL, un foie hétérogène et un taux d'ALAT normal. Le score METAVIR indiquait une fibrose minime.

CONCLUSION

L'hépatite chronique B est une inflammation du foie due au virus de l'hépatite B et caractérisée par une positivité de l'AgHBs sur une durée d'au moins 6 mois.

Selon l'OMS, 2 milliards de personnes ont été infectées par le VHB au cours de leur vie soit près d'un tiers de la population mondiale parmi lesquels 360 millions sont des porteurs chroniques du VHB.

On compte plus de 600 000 décès par an liés à l'hépatite B dont 94 % seraient dus aux complications du portage chronique telles que la cirrhose et le CHC. Seuls 6 % des décès seraient directement liés à une hépatite aiguë.

Au Sénégal, 60 % des enfants auraient été infectés par le VHB avant l'âge de 5 ans et on estime à 17 % le taux de porteurs chroniques du VHB au sein de la population adulte.

Nous avons mené une étude rétrospective longitudinale de 125 mois (10 ans et 5 mois) de Janvier 2006 à Mai 2016 dans le service de médecine interne du CHAN de Dakar.

Les objectifs de ce travail étaient de déterminer les aspects sociodémographiques ainsi que le profil clinique et évolutif des porteurs chroniques du VHB suivis à la consultation d'hépto-gastroentérologie du CHAN de Dakar.

Nous avons inclus tous les patients porteurs chroniques du VHB dont le diagnostic était confirmé par une positivité de l'AgHBs sur au moins deux prélèvements à 6 mois d'intervalle.

Cette population d'étude était constituée de 176 patients.

L'analyse des résultats obtenus a permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

- Sur le plan sociodémographique :

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 27,07 ans.

L'âge moyen au moment de la prise en charge était de 28,64 ans.

On notait un pic de fréquence parmi les patients âgés de 20 à 29 ans.

Nous avons 152 patients de sexe masculin et 24 de sexe féminin. Ce qui constitue un sex-ratio H/F de 6,33.

Les patients nés en zone rurale représentaient 60,23 % de notre population d'étude alors que 36,93 % des patients étaient nés en zone urbaine (Dakar).

Les patients ayant résidé en zone rurale jusqu'à l'âge de 12 ans étaient légèrement majoritaires (55,12 %) face aux patients ayant grandi en zone urbaine (40,91 %).

Nous avons 98 patients en formation, 3 patients sans revenus et 30 patients dont les revenus étaient irréguliers et/ou jugés faibles. Ces 3 groupes de patients représentaient 76,60 % de notre population d'étude et étaient considérés comme ayant un niveau socioéconomique bas.

Un antécédent d'ictère a été retrouvé chez 21 patients, une transfusion sanguine a été retrouvée chez 1 patient et une intervention chirurgicale chez 9 autres patients.

Nous n'avons retrouvé aucun antécédent personnel chez 144 patients.

Les antécédents familiaux retrouvés étaient le portage chronique du VHB chez 16 patients, un décès lié à une hépatopathie chez 4 patients et un CHC chez un patient.

Un tabagisme actif a été noté chez 16 patients et un éthylisme chez 11 patients. Cependant la quantification de ces intoxications n'avait pas été déterminée.

- Sur le plan clinique :

La découverte du portage chronique du VHB avait été faite lors d'un dépistage systématique au décours d'un don de sang chez 170 patients (96,59 %), lors d'un dépistage ciblé chez 2 patients (1,14 %) et devant des signes cliniques chez 1 patient (0,57 %).

La prise en charge de 79,55 % des patients avait eu lieu dans l'année ayant suivi la découverte du portage chronique tandis que pour les autres elle avait eu lieu au moins deux ans après le diagnostic.

Aucun de nos patients ne présentait de signes cliniques au moment de la prise en charge.

Le calcul de l'IMC avait permis d'objectiver une surcharge pondérale chez 13 patients et une obésité chez 4 patients.

- Sur le plan paraclinique :

La charge virale était inférieure à 2 000 UI/mL chez 101 patients. Elle était comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL chez 49 patients et était supérieure à 20 000 UI/mL chez 26 patients.

En ne considérant que la CV, 101 patients étaient supposés être des porteurs inactifs, 49 devaient faire l'objet d'une surveillance rapprochée et 26 nécessitaient une mise sous traitement.

Parmi les 60 patients chez qui la recherche de l'AgHBe et de son Ac avait été faite, 53 avaient un profil de séroconversion (AgHBe-/Ac anti HBe+) et 7 patients un profil de réplication virale (AgHBe+/Ac anti HBe-).

Les 60 patients chez qui la CV a été mesurée et l'AgHBe recherché ont pu être classés en 3 groupes : les porteurs inactifs, les patients probablement infectés par un virus mutant et ceux infectés par un virus sauvage.

Nous avons donc 6 porteurs supposés inactifs, 7 patients infectés par un virus sauvage et 47 patients probablement infectés par un virus mutant.

Le taux d'ALAT était normal chez 98,18 % de nos patients. Ce résultat est à interpréter avec précaution car les dosages n'avaient été répétés que chez 9,66 % des patients. Il était supérieur à la normale chez 5,12 % des patients parmi lesquels 1,14 % avaient un taux supérieur à 2N.

Parmi les patients ayant une CV supérieure ou égale à 2 000 UI/mL, le taux d'ALAT était plus souvent normal chez ceux infectés par un virus mutant (85,11 %) comparé à ceux infectés par un virus sauvage (71,43 %). Des taux supérieurs à 2N ont été plus fréquemment rencontrés chez les patients infectés par un virus sauvage (14,28 %) comparé à ceux infectés par un virus mutant (2,13 %).

Un seul cas de co-infection par le VHC avait été retrouvé chez un patient ayant une hépatite chronique active à virus mutant avec une CV supérieure à 20 000 UI/mL.

Un seul cas de co-infection par le VHD avait été retrouvé chez un patient dont la CV était comprise entre 2 000 et 20 000 UI /mL et qui était infecté par un virus probablement mutant.

Aucun cas de co-infection par le VIH n'a été noté.

Une thrombopénie avait été notée chez 25 patients.

Le FibroScan réalisé chez 10 patients dont la CV était comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL avait montré une élasticité hépatique moyenne de 6,77 kPa.

La PBH réalisée chez 20 patients avait montré un score METAVIR plus élevé chez les patients infectés par un virus mutant et dont la CV était supérieure à 20 000 UI/mL.

- Sur le plan thérapeutique :

Un traitement antiviral avait été instauré chez 12 patients seulement.

- Sur le plan évolutif :

Nous avons noté 60,23 % de perdus de vue.

Parmi les patients revenus en contrôle, seuls 10 % avaient eu un nombre de consultations intermédiaires correspondant aux recommandations.

Parmi les 70 patients revus, 26 n'ont fait aucun bilan paraclinique et aucun n'a eu l'ensemble du bilan demandé.

Parmi les 43 patients pour qui le statut matrimonial a pu être évalué, nous avons noté 13 patients initialement célibataires et qui se sont mariés.

La majorité des patients revenus en contrôle habitaient à Dakar.

Les patients revenus pour un contrôle appartenaient en majorité au groupe de patients ayant des revenus réguliers et/ou jugés moyens.

Tous les patients étaient asymptomatiques lors de la dernière consultation.

Nous avons compté 10 patients dont l'IMC était élevé parmi lesquels 2 étaient obèses. L'un de ces 2 patients avait une CV supérieure à 20 000 UI/mL et une hépatomégalie hétérogène et l'autre une CV entre 2 000 et 20 000 UI/mL et une échographie normale.

Une négativation spontanée de l'AgHBs a été notée chez 4 patients parmi lesquels 3 étaient supposés être initialement des porteurs inactifs. Le dernier était initialement infecté par un virus probablement mutant et avait une CV entre 2 000 et 20 000 UI/mL. Lors de la dernière consultation, les Ac anti HBs étaient positifs chez les 2 patients pour qui ce paramètre a été recherché.

L'évolution de la CV est marquée par une augmentation de celle-ci chez 4 patients (12,50 %) et une réduction du taux chez 8 patients (25 %) parmi lesquels un seul aurait reçu un traitement.

Parmi les 40 patients ayant eu un dosage des ALAT, 38 avaient un taux normal, l'un avait un taux compris entre N et 2N et l'autre un taux supérieur à 2N.

Un seul patient présentait une thrombopénie à la dernière consultation.

L'AFP a été dosée chez 12 patients. La valeur moyenne était de 3,31 UI/mL avec des extrêmes de 0,70 et 10,22 UI/mL.

L'échographie abdominale, réalisée chez 28 patients, avait décelé une hépatomégalie hétérogène chez un patient dont la CV était supérieure à 20 000 UI/L. Un autre patient avait une structure hépatique hétérogène sans

hépatomégalie et une CV entre 2 000 et 20 000 UI/mL. Tous deux étaient obèses avec un taux d'ALAT normal et aucun n'avait eu la recherche de l'AghBe et de son Ac.

La PBH n'a été réalisée que chez 2 patients. Aucun de ces deux patients ne présentait de lésions de fibrose avancée.

Au terme de notre étude, nous voudrions formuler les recommandations suivantes :

- Informer les populations sur l'hépatite virale B en particulier sur les formes chroniques qui sont le plus souvent silencieuses et qui exposent pourtant à des complications graves.
- Subventionner le prix du bilan paraclinique nécessaire au diagnostic et au suivi des porteurs chroniques du VHB, et, au mieux, rendre ce bilan gratuit.
- Mettre à disposition des patients une assistante sociale.
- Lutter contre les ruptures de stock des molécules telles que le Tenofovir.
- Insister sur la bonne tenue des dossiers médicaux au sein de nos structures hospitalières pour qu'ils soient le plus complets possibles.

REFERENCES

- 1. ALTER M J.**
Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide.
J Hepatol. 2003 ; 3 : S64-S69.
- 2. ANDRE F.**
Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa.
Vaccine. 2000 ; 18 : S20-S22.
- 3. ANKOUANE F, KOWO M, NJOYA O et al.**
Hépatite B chronique à Antigène Hbe négatif à Yaoundé, Cameroun.
Health Sci Dis. 2015 ; 16 (3) : 1-5.
- 4. ANTONA D, LARSEN C.**
Epidémiologie de l'hépatite B en France.
Virologie. 2010 ; 14 (1) : S23-S34.
- 5. ASSELAH T, LADA O, BOYER N et al.**
Traitement de l'hépatite chronique B.
Gastroenterol Clin Biol. 2008 ; 32 : 749-768.
- 6. ASSELAH T, LADA O, MARCELLIN P.**
Résultats des essais thérapeutiques dans l'hépatite chronique B.
Antibiotiques. 2010 ; 12 : 42-54.
- 7. ATTIA K A, DOFFOU S, KISSI Y H et al.**
Virological profile of hepatitis B infection in Black African HBsAg chronic carriers.
O J Gas. 2013 ; 3 : 113-118.

- 8. BACQ Y.**
Hépatite virale et grossesse.
Gastroenterol Clin Biol. 2008 ; 32 : S12-S19.
- 9. BAILLY F, ZOULIM F.**
Les hépatites chroniques B: histoire naturelle et traitements.
Gastroenterol Clin Biol. 2002 ; 26 : 492-500.
- 10. BAILLY F, ZOULIM F.**
Traitement de l'hépatite B. Conduite thérapeutique.
Gastroenterol Clin Biol. 2008 ; 32 : S172-S178.
- 11. BEN SLAMA N, SI AHMED SN, ZOULIM F.**
Quantification de l'antigène HBs : signification virologique.
Gastroenterol Clin Biol. 2010 ; 34 : S112-S118.
- 12. BILLIoud G, AIT-GOUGHoulTE M, ZOULIM F.**
Cycle de réplication du VHB et molécules antivirales.
Virologie. 2010 ;14 (1) : S57-S73.
- 13. BLUMBERG S.**
Australia antigen and the biology of hepatitis B.
Science. 1977 ; 197 : 17-25.
- 14. BONINO F, PIRATVISUTH T, BRUNETTO M R et al.**
Diagnostic markers of chronic hepatitis B infection and disease.
Antiviral Therapy. 2010 ; 15 (3) : 35-44.

- 15. BUFFET C.**
Hépatite chronique virale B.
Revue Française des Laboratoires. 2003 ; 358 : 31-37.
- 16. CACCAMO G, SAFFIOTI F, RAIMONDO G.**
Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection.
World J Gastroenterol. 2014 ; 20 (40) : 14559-14567.
- 17. CADRANEL J F, LAHMEK P, CAUSSE X et al.**
Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis – results of a nationwide survey.
Aliment Pharmacol Ther. 2007 ; 27 : 565-576.
- 18. CHAN H L-Y, WONG V W-S, WONG G L-H et al.**
A longitudinal study of the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B.
Hepatology. 2010 ; 52 (4) : 1232-1241.
- 19. CHEN C-J, CHEN D-S.**
Interaction of hepatitis B virus, chemical carcinogen and genetic susceptibility: multistage hepatocarcinogenesis with multifactorial etiology.
Hepatology. 2002 ; 36 (5) : 1046-1049.
- 20. CHU CJ, LEE SD.**
Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment.
J Gastroenterol Hepatol. 2008 ; 23 : 512-520.

21. CORREAS J-M, POL S.

Nouveautés dans l'imagerie des hépatopathies : de l'imagerie anatomique à l'imagerie structurelle et fonctionnelle en ultrasons.

Presse Med. 2012 ; 41 (2) : 153-168 .

22. COURSAGET P, YVONNET B, CHOTARD J et al.

Age and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal).

J Med Virol. 1987 ; 22 : 1-5.

23. CROAGH C MN, DESMOND PV, BELL SJ.

Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: a review of epidemiology and clinical relevance.

World J Hepatol. 2015 ; 7 (3) : 289-303.

24. CROCKETT S D, KEEFFE E B.

Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection.

Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2005 ; 4 : 13.

25. DE CLERCQ E.

Current treatment of hepatitis B virus infections.

Rev. Med. Virol. 2015 ; 25 : 354-365 .

26. DEGOS F, TRON F, BENHAMOU JP.

Virus de l'hépatite B et vaccination.

Médecine/Sciences. 1988 ; 4 : 629-636.

- 27. DENIS F, MANIEZ M.**
Le virus de l'hépatite B (VHB).
Cahier de Formation, Biofarma Ed. 2001 ; 21 : 13-68 .
- 28. DENIS F, MANIEZ M.**
Le virus de l'hépatite delta (VHD).
Cahier de Formation, Biofarma ED. 2001 ; 21 : 69-82 .
- 29. DENIS F, THIBAUT V, ALAIN S.**
Hepadnaviridae- Virus de l'hépatite B (HBV)
In :
HURAUX J-M, NICHOLAS J-C and PEIGUE-LAFEUILLE H.
Traité de virologie médicale.
Paris, ESTEM : 2003 : 293-306.
- 30. DENY P, ZOULIM F.**
Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment.
Pathol Bio. 2010 ; 58 : 245-253
- 31. DESMET VJ.**
Milestone in liver disease-Scoring chronic hepatitis.
J Hepatol. 2003 ; 38 : 382-386 .
- 32. DI BISCEGLIE A M.**
Hepatitis B and hepatocellular carcinoma.
Hepatology. 2009 ; 49 (5) : S56-S60 .

- 33. DOERIG C, ANTONINO A, PACHE I et al.**
Prise en charge de l'hépatite B chronique : un défi en évolution constante.
Rev Med Suisse. 2010 ; 6 : 168-173 .
- 34. DUBOIS F, ROINGEARD P.**
Biologie du virus de l'hépatite B.
Médecine Thérapeutique. 1998 ; 4 (1) : 5-12.
- 35. DUCANCELLE A, PIVERT A, LUNEL-FABIANI F.**
Les mutants précore et du promoteur basal du core du virus de l'hépatite B.
Virologie. 2011 ; 15 (2) ; 100-114.
- 36. EL AGHEB M O M , GRANGE J-D.**
Prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B.
Pan Afr Med J. 2015 ; 20 : 316.
- 37. EL-SERAG HB.**
Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma.
Gastroenterology. 2012 ; 142 : 1264-1273 .
- 38. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER.**
EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection.
J Hepatol. 2012; 57 : 167-185.

- 39. FATTOVICH G, BORTOLOTTI F, DONATO F.**
Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors.
J Hepatol. 2008 ; 48 : 335-352 .
- 40. FIRNHABER C, REYNEKE A, SCHULZE D et al.**
The prevalence of hepatitis B co-infection in a South African urban government HIV clinic.
S Afr Med J. 2008 ; 98 (7) : 541-544 .
- 41. FRULIO N, TRILLAUD H.**
Elastographie ultrasonore hépatique.
Journal Diagn Interv Imaging. 2013 ; 94 : 531-549.
- 42. GANEM D, PRINCE A M.**
Hepatitis B virus infection-Natural history and clinical consequences.
N Engl J Med. 2004 ; 350 : 1118-29.
- 43. GAO W, HU J.**
Formation of hepatitis B virus Covalently Closed Circular DNA: removal of genome-linked protein.
J Virol. 2007; 81 : 6164-6174.
- 44. GERLICH WH.**
Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now.
Virol J. 2013 ; 10 : 1-25.

- 45. GOMES M A, PRIOLLI D G, TRALHAO J G et al.**
Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies.
Rev Assoc. Med Bras. 2013 ; 59 (5) : 514-524.
- 46. HALFON P, POL S, BOURLIERE M, et al.**
Les génotypes du virus de l'hépatite B: implications cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques.
Gastroenterol Clin Biol. 2002 ; 26 : 1005-1012.
- 47. HAUTE AUTORITE DE SANTE.**
Hépatite chronique B.
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07007_hepatite_b_internet_sans_liste.pdf
(Page consultée le :09 Février 2016).
- 48. HEZODE C.**
Histoire naturelle de l'hépatite B.
Virologie. 2010 ; 14 (1) : S5-S11.
- 49. HOU J, LIU Z, GU F.**
Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection.
Int J Med Sci. 2005 ; 2(1) : 50-57.
- 50. HWANG EW, CHEUNG R.**
Global epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infection.
N A J Medicine Sci. 2011 ; 4(1) : 7-13.

- 51. KAO J-H, CHEN P-J, LAI M-Y et al.**
Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection.
J Clin Microbiol. 2002 ; 40 (4) : 1207-1209.
- 52. KIIRE C F.**
The epidemiology and prophylaxis of hepatitis B in sub-Saharan Africa: a view from tropical and subtropical Africa.
Gut. 1996 ; 38 (2) : S5-S12.
- 53. KIM B K, REVILL PA, AHN S H.**
HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B.
Antiviral Ther. 2011 ; 16 : 1169-1186.
- 54. KONSTANTINOOU D, DEUTSCH M.**
The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management.
Ann Gastroenterol. 2015 ; 28 : 221-228.
- 55. KOURTIS AP, BULTERYS M, HU DJ et al.**
HIV-HBV coinfection-Global challenge.
N Engl J Med. 2012 ; 366 (19) : 1749-1752 .
- 56. KRAMVIS A, KEW M C.**
Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes.
Hepatol Res. 2007 ; 37 : S9-S19.

- 57. LE FAOU A.**
Virologie humaine
France : Pradel, 2012, 417.
- 58. LEE WL.**
Hepatitis B virus infection.
N Engl J Med. 1997 ; 337 (24) : 1733-1745 .
- 59. LIN CH, KAO JH.**
The clinical implications of hepatitis B virus genotypes: recent advances.
J Gastroenterol Hepatol. 2011 ;26 (1) : 123-130 .
- 60. LIU Y-R, LIN B-B, ZENG D-W et al.**
Alpha-foetoprotein level as a biomarker of liver fibrosis status: a cross-sectional study of 619 consecutive patients with chronic hepatitis B.
BMC Gastroenterol. 2014 ; 14 : 145 .
- 61. LOK ASF, McMAHON J.**
Chronic hepatitis B.
Hepatology. 2007 ; 45(2) : 507-545.
- 62. MACARINI L, STOPPINO LP.**
Radiologic assessment of liver fibrosis-Present and future.
In:
SERVIDDIO G.
Practical management of chronic viral hepatitis.
Foggia, InTech :2013 :111-144.

- 63. MAKUWA M, BAKOUEBELA J, BASSINDIKILA A et al.**
Etude des marqueurs sérologiques de l'hépatite B chez les patients congolais testés pour l'infection à VIH.
Med Afr Noire. 1996 ; 43 (4) : 198-200.
- 64. MAMMETTE A.**
Hepadnaviridae : le virus de l'hépatite B et le virus satellite delta.
In :
Virologie médicale.
Lyon : Presses universitaires de Lyon ; 2002 : 548-550 .
- 65. MANNAN R, MISRA V, MISRA SP, et al.**
A comparative evaluation of scoring system for assessing necro-inflammatory activity and fibrosis in liver biopsies of patients with chronic viral hepatitis.
J Clin Diagn Res. 2014 ; 8 (8) : FC08-FC12.
- 66. MARRERO J A, FONTA R J, FU S et al.**
Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma.
J Hepatol. 2005 ; 42 : 218-224.
- 67. MC MAHON B J.**
The natural history of chronic hepatitis B virus infection.
Hepatology. 2009 ; 49 (5) : S45-S55.

- 68. MIGLIANI R, RAKOTO ANDRIANARIVELO M, ROUSSET D et al.**
Séroprévalence de l'hépatite virale B dans la ville de Mahajanga à Madagascar en 1999.
Med Trop. 2000 ; 60 (2) : 146-150.
- 69. MIGLIANI R, ROUSSET D, RAKOTO ANDRIANARIVELO M et al.**
Infection par le virus de l'hépatite B : un problème de santé publique à Madagascar.
Arch Inst Pasteur Madagascar. 2000 ; 66 (1&2) : 50-54.
- 70. NEUVEUT C, WEI Y, BUENDIA MA.**
Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis.
J Hepatol. 2010 ; 52 : 594-604.
- 71. NGUYEN T A T, STERLING R K.**
Viral hepatitis B coinfection with Human Immunodeficiency Virus, hepatitis D virus, or hepatitis C virus.
Clin Liver Dis. 2013 ; 2 (1): 45-48.
- 72. NIEDERAU C.**
Epidemiology of hepatitis B in Germany.
Med Klin. 2007 ; 102 (5) : 351-357.
- 73. NOURREDIN N, GISH R.**
Hepatitis Delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery.
Curr Gastroenterol Rep. 2014 ; 16 : 365.

- 74. NTAGIRABIRI R, MUNEZERO B, NAHIMANA C et al.**
Génotypes du virus de l'hépatite B et marqueurs évolutifs des patients porteurs chroniques de l'AgHBs à Bujumbura.
Pan Afr Med J. 2016 ; 23 : 95.
- 75. NTAGIRABIRI R, NIYONGABO T, NDAYIRAGIJE A et al.**
Prévalence du virus de l'hépatite B au Burundi sur la base d'une enquête nationale.
Journal Africain d'Hépto-Gastroentérologie. 2013 ; 7 (4) : 199-20.
- 76. OTT J J, STEVENS G A, GROEGER J et al.**
Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity.
Vaccine. 2012 ; 30 : 2212-2219.
- 77. PAPATHEODORIDIS GV, CHAN C L-Y, HANSEN BE, et al.**
Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy.
J Hepatol. 2015 ; 63 : 956-967 .
- 78. PAWLOTSKY JM.**
Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B.
Gastroenterol Clin Biol. 2008 ; 32 : S56-S63.
- 79. PERKINS J. A.**
Hepatitis B virus.
<https://people.rit.edu/japfaa/infectious.html>
(Page consultée le 08 Février 2016).

- 80. PETERSEN J, LUTGEHETMANN M, VOLZ T, et al.**
What is the role of cccDNA in chronic HBV infection? Impact on HBV therapy.
Hepatology Rev. 2007; 4:9-13.
- 81. POL S.**
Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B.
Presse Med. 2006 ; 35 : 308-316.
- 82. POLAND GA, JACOBSON RM.**
Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine.
N Engl J Med. 2004 ; 351 : 2832-2838.
- 83. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LES HEPATITES.**
www.hepatites.sn/le-pnlh/les-hepatites-au-senegal.html
(Page consultée le 15 Janvier 2016).
- 84. PUNGPAONG S, KIM WR, POTERUCHA JJ.**
Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians.
Mayo Clin Proc. 2007 ; 82(8) : 967-975.
- 85. REY-CUILLE MA, SECK A, NJOUOM R et al.**
Low immune response to hepatitis B vaccine among children in Dakar (Senegal).
PLoS ONE. 2012 ; 7 (5) : E38153.

- 86. RIOU J, Alt AHMED M, BLAKE A et al.**
Hepatitis C virus seroprevalence in adults in Africa: a systematic review and meta-analysis.
J Viral hepat. 2015 ; 23 (4) : 244-255.
- 87. SAMUEL D.**
Transplantation hépatique pour hépatite chronique B.
Gastroenterol Clin Biol. 2008 ; 32 : S25-S33.
- 88. SAWADOGO A, OUEDRAOGO A S, PODA A et al.**
Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite D dans une population de donneurs de sang porteurs de l'Antigène HBs au centre régional de transfusion sanguine de Bobo-Dioulasso.
Journal Africain d'Hépto-Gastroentérologie. 2016 ; 10 (1) : 31-33.
- 89. SCHAEFER S.**
Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes.
World J Gastroenterol. 2007 ; 13(1) : 14-21.
- 90. SCHWEITZER A, HORN J, MIKOLAJCZYK R et al.**
Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013.
Lancet. 2015 ; 386 : 1546-1555.
- 91. SHEPARD WC, SIMARD PE, FINELLI L, et al.**
Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination.
Epidemiol Rev. 2006 ; 28.

92. SOMBIE R, BOUGOUMA A, DIALLO O et al.

Hépatite B chronique : aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou.

Journal Africain d'Hépatologie eGastroentérologie. 2010 ; 4 : 3-10.

93. SOON W N, JUNG J J, BAE S H et al.

Clinical outcomes of delayed clearance of serum HBsAg in patients with chronic HBV infection.

Korean J In Med. 2007 ; 22 : 73-76.

94. STROFFOLINI T, ALMASIO P L, SAGNELLI E et al.

Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B : a multicenter Italian study.

J Med Virol. 2009 ; 81 : 1999-2006.

95. TATEMATSUK, TANAKA Y, KURBANOV F et al.

A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J.

J Virol. 2009 ; 83 (20) : 10538-10547.

96. TRABUT JB.

Le score Métavir.

Hépto-Gastro et Oncologie Digestive. 2009 ; 16 (3) : 219-220.

- 97. VERGNIOL J, DE LEDINJHEN V.**
Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique : modalités pratiques d'utilisation des marqueurs sanguins et du FibroScan.
Gastroenterol Clin Biol. 2009 ; 33 : 334-344.
- 98. VOCHELLE V, TREPO C, MERLE P.**
Traitement des hépatites virales chroniques.
Réanimation. 2007 ; 16 : 618-625.
- 99. WAGNER A, DENIS F, RANGER-ROGEZ S, et al.**
Génotypes du virus de l'hépatite B.
Immuno Analyse & Biologie Spécialisée. 2004 ; 19 : 330-342.
- 100. WORLD HEALTH ORGANIZATION.**
Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection.
Guidelines, Mars 2015.
- 101. YANG JD, ROBERTS LR.**
Hepatocellular carcinoma: a global view.
Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 ; 7 : 448-458.
- 102. ZARSKI J P.**
Epidémiologie de l'hépatite chronique B.
Presse Med. 2006 ; 35 : 304-307.
- 103. ZOULIM F, TREPO C.**
Histoire naturelle de l'hépatite B chronique.
J Pharm Clin. 2005 ; 24 (4) : 233-237.

104. ZOULIM F.

Hépatite B: la problématique de l'ADN super enroulé.

La lettre de l'hépatogastroentérologue-n°7-Vol.VII-Janvier-fevrier 2004.

ANNEXES

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES

N° dossier :

- ETAT CIVIL

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Lieu de naissance :

Sexe : F ☐ M ☐

Lieu de résidence jusqu'à l'âge de 12ans :

Profession :

Adresse :

Téléphone :

Statut matrimonial : Marié(e) ☐ Divorcé(e) ☐ Veuf (ve) ☐ Célibataire ☐

- ANTECEDENTS ET TERRAIN

Personnels

Médicaux :

Hépatite.....non ☐

oui ☐

date :

HIV.....(-) ☐

(+) ☐

inconnu ☐

Ictère.....non ☐

oui ☐

date :

Transfusions antérieuresnon ☐

oui ☐

date :

Tabac..... non ☐

oui ☐

PA :

Alcool.....non ☐

oui ☐

Chirurgicaux

non ☐

oui ☐

date :

motif :

Familiaux (famille 1^{er} degré)

lien

Antécédent d'ictère non ☐

oui ☐

Portage AgHBs..... non ☐

oui ☐

Antécédent d'hépatopathie chronique.....non ☐

oui ☐

Antécédent de cirrhose..... non ☐

oui ☐

Antécédent de CHC (autre cancer)..... non ☐

oui ☐

- CONSULTATION INITIALE

Circonstances de découverte :

Date

Ictère : ☐
 Asthénie : ☐
 Don de sang : ☐
 Dépistage systématique : ... ☐
 Dépistage ciblé : ☐
 Autres : ☐

Données cliniques

Poids : kgs taille : cm IMC : kg/m2
 Existence de signes physiques : non ☐ oui ☐
 Si oui, lesquels : Ictère..... ☐ Erythrose palmaire..... ☐
 Hippocratisme digital ☐ CVC..... ☐
 Foetor hepaticus..... ☐ Ascite ☐
 Angiome stellaire..... ☐ Hépatomégalie..... ☐
 Splénomégalie..... ☐ Encéphalopathie hépatique ☐
 Autres : ☐ Lesquels :

Données paracliniques

Ag HBs (+) ☐
 Ag HBe (-) ☐ (+) ☐
 Ac anti HBe (-) ☐ (+) ☐
 Ac anti HbcT (-) ☐ (+) ☐
 Ac anti HBs (-) ☐ (+) ☐
 Ac anti VHC (-) ☐ (+) ☐
 Ac anti Delta (-) ☐ (+) ☐
 HIV1-HIV2 (-) ☐ (+) ☐
 ADN viral UI/mL

Date

ALAT : UI/L ASAT: UI/L
 ALAT : UI/L ASAT: UI/L
 ALAT : UI/L ASAT : UI/L

Plaquettes :
 AlphaFP : UI/ml

Echo abdominale	structure	homogène <input type="checkbox"/>	hétérogène <input type="checkbox"/>
	hépatomégalie	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>
	contours	réguliers <input type="checkbox"/>	irréguliers <input type="checkbox"/>
	lésions focales	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>

PBH:

Score METAVIR :

Fibroscan : kPa

• EVOLUTION

Socio-démographique

Age :

Statut matrimonial : Célibataire ☐ Marié(é) ☐ Divorcé(e) ☐ Veuf(ve) ☐

Profession :

Adresse :

Signes cliniques

Poids : kgs taille : cm IMC : kg/m2

Existence de signes physiques : non ☐ oui ☐

Si oui, lesquels :	Ictère..... <input type="checkbox"/>	Erythrose palmaire..... <input type="checkbox"/>
	Hippocratisme digital <input type="checkbox"/>	CVC..... <input type="checkbox"/>
	Foetor hepaticus..... <input type="checkbox"/>	Ascite <input type="checkbox"/>
	Angiome stellaire..... <input type="checkbox"/>	Hépatomégalie..... <input type="checkbox"/>
	Splénomégalie..... <input type="checkbox"/>	Encéphalopathie hépatique <input type="checkbox"/>
	Autres :..... <input type="checkbox"/>	Lesquels :

Données paracliniques

AgHBs	(+) <input type="checkbox"/>	(-) <input type="checkbox"/>	Ac antiHBs	(+) <input type="checkbox"/>	(-) <input type="checkbox"/>
-------	------------------------------	------------------------------	------------	------------------------------	------------------------------

AgHBe	(+) <input type="checkbox"/>	(-) <input type="checkbox"/>	Ac antiHBe	(+) <input type="checkbox"/>	(-) <input type="checkbox"/>
-------	------------------------------	------------------------------	------------	------------------------------	------------------------------

ALAT :	UI/mL	ASAT :	UI/mL
--------	-------	--------	-------

Plaquettes :

ADN viral : UI/mL

AFP : UI/mL

Echo abdominale	structure	homogène	<input type="checkbox"/>	hétérogène	<input type="checkbox"/>
	hépatomégalie	non	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>
	contours	réguliers	<input type="checkbox"/>	irréguliers	<input type="checkbox"/>
	lésions focales	non	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>

Autres :

- TRAITEMENT (après la 1^{ère} année)

Oui ☐ non ☐ Lequel :

- EVALUATION DU SUIVI

Nombre de consultation(s) intermédiaire (s) :

Raison de l'absence de suivi :

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :
Le président de jury

Vu :
Pour le doyen

Vu et *Permis d'imprimer*
Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar
Et par délégation

Le doyen

RESUME

L'hépatite chronique B représente un problème de santé publique à l'échelle mondiale.

L'OMS estime à 2 milliards le nombre de personnes infectées par le virus de l'hépatite B parmi lesquels plus de 350 millions sont des porteurs chroniques.

Malgré l'existence d'un vaccin sûr et efficace, plus de 600 000 personnes décèdent chaque année des complications liées à l'hépatite chronique B.

Objectifs

Nous avons pour objectif d'étudier le profil clinique et évolutif des porteurs chroniques du VHB.

Patients et Méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective longitudinale descriptive et analytique menée à partir des dossiers médicaux de patients suivis depuis le 1^{er} Janvier 2006 au 31 Mai 2016 à la consultation d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Abass Ndao de Dakar. Nous avons inclus tous les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. Les données sociodémographiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies et analysées.

Résultats

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 27,07 ans. L'âge moyen au moment de la prise en charge était de 28,64 ans. Le sex-ratio H/F était de 6,33. Les patients nés et ayant grandi en zone rurale étaient légèrement majoritaires et le niveau socioéconomique était jugé bas chez plus de la moitié des patients (76,60 %). Nous avons retrouvé un antécédent d'ictère personnel chez 11,92 % des patients et un portage chronique familial chez 9,09 % des patients.

La découverte de l'AgHBs s'était faite au décours d'un don de sang chez 96,59% des patients. Aucun des patients ne présentait de signes cliniques.

La charge virale était inférieure à 2 000 UI/mL chez 57,39 % des patients, comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL chez 27,84 % des patients et supérieure à 20 000 UI/mL chez 14,77 % des patients. Parmi les 60 patients chez qui la recherche de l'AgHBe et de son Ac avait été faite, seuls 11,67 % avaient un profil de répllication virale. Un seul cas de co-infection par le VHC avait été noté ainsi qu'un cas de co-infection par le VHD. Le taux d'ALAT était normal dans 98,18 % des cas. La PBH réalisée chez 20 patients avait montré un score METAVIR plus élevé chez les patients dont l'AgHBe était négatif et son Ac positif que chez ceux dont l'AgHBe était positif et son Ac négatif. Nous avons noté 60,23 % de perdus de vue. Parmi les patients revenus pour un contrôle, aucun n'a fait le bilan complet et 26 n'ont eu que l'évaluation clinique.

Parmi les patients revus, une négativation spontanée de l'AgHBs a été obtenue chez 2,27 % des cas, une réduction de la CV dans 25 % des cas et une élévation de celle-ci dans 12,50 % des cas. La valeur moyenne de l'AFP, dosée chez seulement 2 patients, était de 3,31 UI/mL. L'échographie abdominale réalisée chez 28 patients n'avait objectivé qu'une hépatomégalie hétérogène chez un patient et un foie de taille normale mais hétérogène chez un autre patient. La PBH réalisée, lors du suivi, chez 2 patients n'avaient objectivé aucune lésion hépatique.

Mots clés : VHB, porteur inactif, hépatite chronique, CHC, cirrhose, vaccination.

Shirine HAWILI