

## Marqueurs sérologiques utilisés dans la surveillance de l'infection par le virus de l'hépatite B au Togo : état des lieux et propositions

Agbenu E<sup>1,2</sup>, Banla A<sup>3</sup>, Kolou M<sup>1</sup>, D'Almeida A<sup>2</sup>, Kpotsra A<sup>4</sup>, Dorkenoo A<sup>2</sup>, Redah D<sup>5</sup>

1. Laboratoire de Biologie et d'Immunologie (BIOLIM) de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie.

2. Direction des Pharmacies, Laboratoires et Equipements Techniques du Ministère de la Santé.

3. Institut National d'Hygiène.

4. Département des Analyses Médicales et Biologiques de l'Ecole Supérieure des Techniques Biologiques et Alimentaires de l'Université.

5. Service d'Hépatogastro Entérologie du Centre Hospitalier Universitaire, Lomé, Togo.

*Med Trop* 2008; **68** : 621-624

**RÉSUMÉ** • Au Togo il a été remarqué que seul l'antigène de surface, HBs, est recherché dans le dépistage, le diagnostic et le suivi de l'infection à VHB. Cette étude a été menée pour évaluer le recours à l'antigène HBs dans le suivi de l'infection à VHB. Chez 230 patients adressés à l'Institut National d'Hygiène nous avons effectué l'analyse demandée, et évalué cette demande d'analyse et les résultats. Résultats : la population étudiée est composée de 69 % de femmes et de 31 % d'hommes, avec une prévalence de l'antigène HBs de 10,87 %. Cette prévalence était plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Les prévalences les plus élevées ont concerné les tranches d'âge de 20 à 50 ans, ce qui est superposable au pic d'activité sexuelle. Un manque de précision dans l'indication de l'analyse a été noté chez les techniciens supérieurs de laboratoire (85,71 %), les techniciens supérieurs de santé (73,68 %) et les médecins (61,24 %). Les indications recensées ont été la suspicion d'hépatite B (20,87 %), le bilan de grossesse (8,70 %), le bilan pré vaccinal (8,26 %) et le suivi de patients infectés (1,30 %). La prévalence de l'antigène HBs était de 0,00 % dans le bilan pré vaccinal, 5,00 % dans le bilan de grossesse et de 10,42 % dans la suspicion d'hépatite B. Un malade infecté en suivi thérapeutique a eu une sérologie négative. Aucun des patients dépistés positifs n'est revenu pour un suivi thérapeutique, et aucun autre marqueur que l'antigène HBs n'a été demandé quelle que soit l'indication. Conclusion : le laboratoire de sérologie n'est pas encore assez exploité dans le contrôle de l'infection à VHB. La recherche de l'antigène HBs seul reste insuffisante alors que l'équipement requis pour la recherche des autres marqueurs est le même.

**MOTS-CLÉS** • Antigène HBs. Hépatite virale B. Sérologie. Afrique de l'Ouest.

### SEROLOGIC MARKERS USED FOR HEPATITIS B SURVEILLANCE IN TOGO: STATUS REPORT AND ACTION PROPOSALS

**ABSTRACT** • The hepatitis B surface antigen (HBsAg) is the only marker used for diagnosis and follow-up of hepatitis B infection in Togo. The purpose of this study was to evaluate the use of HBsAg testing for follow-up of hepatitis B infection. This study was conducted in 230 patients referred to the National Institute of Hygiene for HBsAg testing. In all cases the requested test was performed and the request and results were evaluated. Results: The study group included 159 women (69 %) and 71 men (31 %). The overall prevalence of HBsAg was 10.87 %. Prevalence was higher in men than in women. Highest prevalence rates were observed in the age groups 20 to 50, which corresponds to the peak period of sexual activity. The indication for testing was often not clearly specified by Laboratory engineers (85.71 %), Clinical officers (73.68 %) and physicians (61.24 %). When mentioned, the indication was suspicion of hepatitis B (20.87 %), work-up for pregnancy (8.70 %), testing prior to vaccination (8.26 %) and surveillance of an infected patient (1.30 %). The prevalence of HBsAg was 0.00 % in prevaccination tests, 5 % in pregnancy workup tests, and 10.42 % in hepatitis B suspicion tests. Test results were negative in one infected patient referred for follow-up. None of the patients with positive results returned for therapeutic follow-up testing and no marker other than HBsAg was requested regardless the indication. Conclusion: the laboratory of serology is under-used for hepatitis B surveillance. Hepatitis B follow-up using antigen HBsAg alone is inadequate and the equipment required for testing other markers is the same.

**KEY WORDS** • Hepatitis B surface antigen. Viral hepatitis B. Serology. West Africa.

L'hépatite virale B est d'importance majeure en santé publique. Elle touche à un moment ou à un autre de la vie plus d'une personne sur trois dans le monde et provoque deux millions de décès chaque année (1). Deux milliards de personnes au monde seraient infectées par le Virus de l'hépatite B, dont 350 millions seraient porteurs chroniques du virus, la majeure partie des personnes infectées vivant dans les pays en développement (2, 3). Les prévalences en Afrique Subsaharienne augmentent le potentiel épidémique de l'hépatite B dans cette région du monde. Elles ont été

évaluées à 15,5 % chez les femmes enceintes à Bamako en 2001 (4). Ceci impose une surveillance de l'hépatite B avec la prise en charge des patients infectés.

Les marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B permettent le dépistage et la prise en charge. Le laboratoire intervient dans la recherche des marqueurs sérologiques du virus notamment l'antigène HBs et son anticorps, l'anticorps anti HBe et l'antigène HBe et son anticorps. Le choix des marqueurs est fonction de l'objectif. Au Togo cependant, seule la recherche de l'antigène HBs (AgHBs) est couramment demandée par les prescripteurs pour le dépistage, le diagnostic et le suivi de l'infection à l'hépatite virale B.

La présente étude s'inscrit dans ce contexte et a pour but de documenter l'apport de l'AgHBs dans le sérodiagnostic de l'hé-

• Courriel : elhaidinam@hotmail.com

• Article reçu le 11/05/2008, définitivement accepté le 28/10/2008.

patite B à Lomé au Togo. Les objectifs spécifiques sont de déterminer la prévalence de l'AgHBs chez les patients étudiés et d'analyser les indications des prescripteurs de la sérologie à l'hépatite B au laboratoire de l'Institut National d'Hygiène à Lomé. Enfin nous discutons du recours à l'AgHBs tel que pratiqué et proposons un retour aux recommandations sur le diagnostic sérologique de l'infection au virus de l'hépatite B et une revalorisation de l'immunologie dans les laboratoires de routine en général.

**Patients et méthodes**

Nous avons mené l'étude dans le laboratoire de Sérologie de l'Institut National d'Hygiène (INH). Nous avons inclus 230 patients qui se sont adressés à l'INH pour la recherche de l'Ag HBs du 16 Juillet au 26 octobre 2007. Il s'agit d'un recrutement des patients tout venant à l'INH. Nous avons exclu les patients qui se sont présentés avec des bulletins incomplets, sans données épidémiologiques et cliniques.

Nous avons utilisé le test Monolisa® AgHBs ultra de BIORAD. Il s'agit d'un ELISA en «sandwich» en un temps, de troisième génération. Le seuil de sensibilité est de 0,10ng/ml d'AgHBs pour le protocole avec blanc que nous avons utilisé. La spécificité du test est de 99,95 %.

Les données analysées ont été l'âge, le sexe, la profession, l'indication de l'analyse et le profil du prescripteur. Le traitement a été fait sur le logiciel Epi6.04fr. Le test du Chi2 a été utilisé avec un seuil de significativité  $p < 0,05$ .

**Résultats**

Nous avons recruté 230 patients ayant recouru à l'INH pour le diagnostic sérologique de l'infection à VHB. L'antigène HBs a été le seul marqueur prescrit durant toute la période. Il y a eu 25 cas positifs à l'AgHBs, 10,87 %. Les prélèvements de 2 patients avaient une densité optique proche du seuil de positivité et leur sérologie définitive n'a pu être détectée avant la fin de la période.

**Données en fonction de l'âge**

Les 226 patients pour qui l'âge était précisé étaient âgés de 0 à 70 ans avec un âge moyen de  $29 \pm 13,5$  ans. Nous les avons regroupé par tranche d'âge de 10 ans soit 15, 38, 73, 60, 22 et 18 patients dans les tranches de 0 à 10 ans, 10 à 20 ans, 20 à 30 ans, 30 à 40 ans, 40 à 50 ans et au-delà de 50 ans respectivement. La prévalence de la sérologie positive à l'AgHBs à l'intérieur de ces tranches d'âge est présentée à la figure 1. Elle était plus forte de 40 à 50 ans, toutefois les prévalences de 20 à 30 ans, 30 à 40 ans et au-delà de 50 ans n'étaient pas significativement différentes. Par contre elles étaient plus basses avant 20 ans ( $p < 0,04$ ).

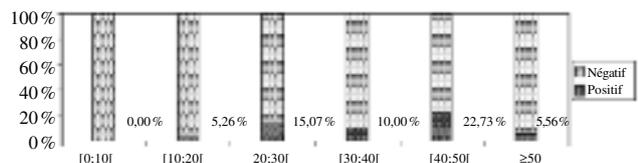


Figure 1. Prévalence de l'AgHBs en fonction de la tranche d'âge chez 226 patients reçus à l'Institut National d'hygiène à Lomé en 2007.

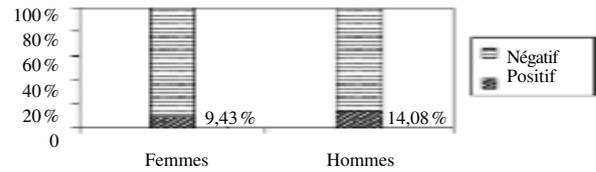


Figure 2. Prévalence de l'AgHBs en fonction du sexe chez 230 patients reçus à l'Institut National d'hygiène à Lomé en 2007.

**Données en fonction du sexe**

Sur les 230 patients nous avons recruté plus de femmes (69 %) que d'hommes (31 %). La prévalence de l'AgHBs a été plus élevée chez les hommes, toutefois la différence n'était pas significative (Fig. 2).

**Données en fonction du statut professionnel**

Les statuts professionnels recensés étaient accessibles chez 149 patients, soit 8 élèves et étudiants, 13 fonctionnaires, 21 commerçants, 27 de professions libérales, 32 couturières et coiffeuses et 48 ménagères. La prévalence de l'AgHBs dans les différents groupes est rapportée à la figure 3. La prévalence la plus élevée a été notée dans le groupe exerçant une profession libérale. La différence n'a été significative que par rapport à celle des élèves et étudiants ( $p < 0,037$ ).

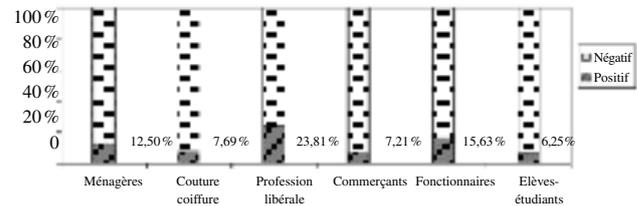


Figure 3. Prévalence de l'AgHBs en fonction du statut professionnel chez 149 patients reçus à l'Institut National d'Hygiène à Lomé en 2007.

**Données en fonction des indications de l'analyse**

Chez 140 patients (60,87 %), l'indication inscrite sur la demande d'analyse a été « bilan » sans aucune autre précision. Pour le reste nous avons recensé comme indications : la suspicion d'hépatite B (48 cas), le bilan de grossesse (20 cas), le bilan pré vaccinal (19 cas) et le suivi de patients infectés (3 cas). La prévalence de l'AgHBs dans les différents groupes est reportée à la figure 4. Notons qu'un patient suivi pour hépatite B avait une sérologie négative.

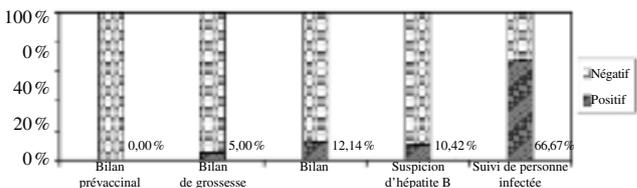


Figure 4. Prévalence de l'AgHBs en fonction de l'indication d'analyse chez 230 patients reçus à l'Institut National d'hygiène à Lomé en 2007.

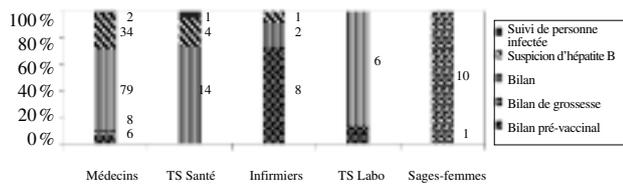


Figure 5. Indications de la demande d'AgHBs selon les prescripteurs chez 176 patients reçus à l'Institut National d'hygiène à Lomé en 2007.

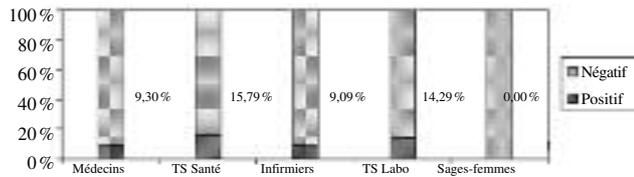


Figure 6. Prévalence de l'AgHBs en fonction du profil des prescripteurs chez 176 patients reçus à l'Institut National d'hygiène à Lomé en 2007.

### Données en fonction du profil des prescripteurs

Sur 54 (23,48 %) bulletins d'analyse le profil des prescripteurs n'a pas été précisé, seul l'établissement de provenance a été mentionné. Les prescripteurs dans les autres cas ont été des médecins, des techniciens supérieurs de santé (TS Santé), des infirmiers, des techniciens supérieurs de laboratoire (TS Labo) et des sages femmes. Dans la figure 5 nous présentons les indications dans lesquelles ces profils ont été prescrits et dans la figure 6 les résultats du test.

## Discussion

L'INH où s'est déroulée l'étude est une structure de référence nationale qui soutient un grand nombre de formations sanitaires pour les analyses de laboratoire. Les observations de cette étude reflètent la pratique générale de la prise en charge de l'infection au virus B, sans être extrapolables à tous les lieux d'exercice ni à tous les prestataires. Toutefois la taille de l'échantillon, la durée de l'étude et la sensibilité du réactif utilisé ont pu constituer des biais. Les résultats ne peuvent donc être interprétés que dans ces limites.

### Comparaison des données aux études antérieures

La prévalence de 10,87 % que nous avons trouvée chez les 230 patients est inférieure à celle trouvée par Laoukpassi en 2004 chez 147 patients au CHU-Tokoin de Lomé (37,4 %) (7) L'INH reçoit plutôt des patients qui viennent faire des dépistages, ce qui pourrait expliquer le faible taux de prévalence de l'AgHBs à l'INH par rapport au CHU qui recevrait beaucoup de patients pour le suivi d'une infection avérée. Cette différence peut également être expliquée par le test utilisé (agglutination au CHU-Tokoin). Elle pourrait aussi résulter de l'impact des mesures de lutte contre l'infection à VIH, les deux virus partageant les mêmes modes de transmission. Notre prévalence est comparable à celle trouvée par Pido B *et al.* en 2001 à Kampala, Uganda (11 %) (5) ; et à celle trouvée par Migliani R. *et al.* 1999 à Mahajanga, Madagascar (14,2 %) (6). Dans tous les cas la prévalence de l'hépatite B en Afrique noire

reste élevée et vu les protocoles de dépistage, les cas de co-infection au virus delta ou au virus C dans lesquels il a été décrit une inhibition des marqueurs antigéniques du VHB pourraient rester invisibles (8, 9).

Concernant les tranches d'âge, Laoukpassi a décrit une forte prévalence entre 30-40 ans (7). Gebreselassie L en 1983 en Ethiopie a trouvé une prévalence de 15 % dans les groupes d'âge 21-30 et ≥ 41 ans (10). Les fortes prévalences trouvées dans ces tranches d'âge pourraient être liées entre autres à l'activité sexuelle.

La forte prévalence chez les hommes par rapport aux femmes que nous avons trouvée confirme celle décrite en 2004 par l'InVS en France tant pour les antigènes HBs que pour les anticorps HBc (11, 12) Ndumbe MP avait déjà déclaré qu'au plan mondial le taux d'infection du VHB est plus important chez les hommes que chez les femmes (3). Elle suscite des questions sur la susceptibilité à l'infection selon le genre et/ou la différence de réponse immunitaire à l'infection.

Le nombre important de bulletins où la profession n'a pas été précisée, a limité l'analyse quant au statut professionnel.

### Commentaires sur la pratique de la prescription d'analyse

Galula G. *et al.* en Ile-de-France en 2002 ont recensé les mêmes indications que nous : dépistage de l'hépatite B (40 %), dépistage dans le cadre d'une grossesse (19 %), suspicion d'hépatite B (13 %), bilan vaccinal (7 %), surveillance d'une hépatite chronique (0,4 %) (13). Seulement nous ne pensons pas que dans leur cas voire dans les autres pays, l'AgHBs soit le seul marqueur recherché.

Le nombre relativement bas de demande pour bilan de grossesse fait penser que le dépistage n'est pas systématique lors du sixième mois de grossesse comme préconisé (13). Le taux de séropositivité à l'AgHBs relevé dans cette étude chez les femmes enceintes, 5 %, est plus bas que les 8,8 % signalés par Vignon *et al.* en 1992, chez les gestantes originaires d'Afrique Noire vivant en France (14). Il est également plus bas que les 8,26 % trouvés par Bigot KA *et al.* en 1992 chez les femmes enceintes et leurs enfants à Cotonou (15). Puisque les populations sont comparables, si les méthodes d'analyses l'étaient, la différence pourrait être liée à l'impact des mesures de réduction de l'incidence du VIH, partageant les mêmes voies de transmission.

La prévalence de l'AgHBs a été de 0 % dans le cas du bilan pré vaccinal. Ceci laisse supposer que les 15 sujets ayant été adressés pour cette indication ont été par la suite vaccinés. Or l'Ac anti HBs et/ou l'Ac anti HBc auraient pu être positifs chez certains de ces patients, rendant inutile la vaccination. Il est recommandé que lors d'un bilan pré vaccinal, l'AgHBs, l'Ac anti-HBs et l'Ac anti-HBc soient recherchés (16).

Le faible taux de positifs dans les cas de suspicion d'hépatite B, 10,42 %, évoque deux hypothèses : soit le diagnostic clinique préalable n'est pas assez discriminant, ou certains des patients quoique ayant une sérologie négative à l'AgHBs, sont infectés par le virus. Le diagnostic clinique a été majoritairement demandé par les médecins et dans une moindre mesure par les techniciens supérieurs de santé et les infirmiers, ce qui réduit a priori l'hypothèse de prescription abusive. De plus, avec la demande en une fois de l'AgHBs seul, il y a peu de chance de détecter tous les cas d'hépatites B, surtout les cas entrant dans la fenêtre silencieuse du réactif utilisé. Une fenêtre silencieuse est décrite entre le deuxième et le quatrième mois après le début des signes cliniques où l'AgHBs a disparu alors que l'Ac anti-HBs peut ne pas être détecté. Dans cette

situation, seul l'Ac anti-HBc témoigne de l'infection du VHB (17). Pour augmenter la sensibilité du diagnostic, il est recommandé de rechercher en premier lieu l'Ac anti-HBc puis, en cas de positivité, l'AgHBs et l'Ac anti-HBs pour discriminer entre le patient guéri et le patient chez qui la maladie est évolutive (18).

La sérologie négative à l'AgHBs chez un des trois patients initialement infectés confirme l'insuffisance de la recherche de l'AgHBs seul pour le suivi de l'infection à VHB. Il aurait été utile de connaître son profil sérologique complet, voire de rechercher les éventuelles surinfections et co-infections. Il est recommandé pour le suivi thérapeutique de rechercher les marqueurs d'activation, Ag HBe, Ac anti HBe, ADN viral (19).

Par ailleurs aucun des patients dépistés positif n'est revenu pour le suivi, ce qui pose le problème de la qualité de la prise en charge des patients infectés par le VHB à moins que par la suite ils se soient adressés à d'autres laboratoires. Si cela avait été le cas, quelques uns au moins seraient revenus à l'INH. Enfin aucun des patients dépistés négatifs n'est revenu non plus pour un deuxième dépistage qui aurait permis de détecter les patients en séroconversion.

Au sujet des prescripteurs, étant donné qu'un dépistage systématique de l'hépatite virale B est indiqué dans la population générale dans le cadre de la surveillance épidémiologique, il est attendu que les paracliniciens (techniciens de laboratoires) conseillent également l'analyse. Toutefois la qualité du dépistage et de la prise en charge qui s'ensuit serait optimale si ces patients étaient orientés vers des cliniciens pour une prescription adéquate de la sérologie.

### Conclusion

La seule détection de l'AgHBs telle que pratiquée au Togo est insuffisante alors que l'équipement requis pour rechercher les autres marqueurs sérologiques est le même. Ainsi la réponse actuellement donnée par les laboratoires rend plutôt compte de la présence de l'AgHBs que de l'infection au VHB chez les patients. Pour améliorer la qualité du diagnostic sérologique de l'infection au VHB au Togo et de fait la surveillance épidémiologique, il serait intéressant que les prescripteurs d'analyse soient formés à l'algorithme d'utilisation de la sérologie du VHB et le respectent, que les demandes d'analyses proviennent de médecins et que les autres professionnels de santé conseillant le dépistage, orientent les patients vers ceux-ci et qu'enfin la prévalence des autres marqueurs dans chacune des indications soit documentée pour montrer leur importance en pratique. Cela conduirait à une utilisation plus rationnelle de la sérologie au VHB.

### Références

1. Al-Owais A, Al-Suwaidi K, Amiri N, Carter AO, Hossain MM, Sheek-Hussein MM. Use of existing data for public health planning: a study of the prevalence of hepatitis B surface antigen and core antibody in Al Ain Medical District, United Arab Emirates. *Bull World Health Organ* 2000; 78 : 1324-29.
2. Antona D, Levy-Bruhl DD. Epidémiologie de l'hépatite B en France à la fin du XX<sup>e</sup> siècle. *Med Mal Infect* 2003; 33 Suppl A : 34-41.
3. Ndumbe MP. Epidémiologie de l'hépatite B. [www.devsante.org/IMG/html/doc-10910.html](http://www.devsante.org/IMG/html/doc-10910.html). Consulté le 31/10/2008.
4. Sidibe S, Youssoufi Sacko B, Traore I. Prévalence des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes dans le district de Bamako, Mali. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; 94 : 339-41.
5. Pido B, Kagimu M. Prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection among Makerere university medical students. *Afr Health Sci* 2005; 5 : 93-8.
6. Migliani R, Andrianarivelo MR, Rousset D, Rabarijaona L, Randrianarisoa P, Roux JF. Séroprévalence de l'hépatite virale B dans la ville de Mahajanga à Madagascar en 1999. *Med Trop* 2000; 60 : 146-50.
7. Laoukpassi TL. Prévalence des marqueurs sériques des virus de l'hépatite B et C chez les donneurs de sang et les patients souffrants d'hépatite. Mémoire ESTBA, Université de Lomé 2004.
8. Bresson. Hadni S. Virus hépatotropes et infection par le VIH. *Hepato Gastro* 1995; 2 : 245-51.
9. Dagnara AY, Princi-David M, Agbénu S, Ouro-Akpo T, Hounkpati F. Prévalence et risque de transmission du VHC après dépistage des VIH et VHB chez les donneurs de sang. *Med Mal Inf* 2002; 32 : 315-6.
10. Gebreselassie L. Prevalence of specific markers of viral hepatitis A and B among an Ethiopian population. *Bull World Health Or* 1983; 61 : 991-6.
11. INVS. [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/vhb\\_france\\_2004.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf) page consultée le 26 décembre 2008
12. Antona D, Delarocque – Astagneau E, Levy – Bruhl D. Déclaration obligatoire des hépatites B aiguës : résultats de la première année de surveillance, France 1er Mars 2003 – 1<sup>er</sup> avril 2004. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2005; 31 : 157-60.
13. Galula G, Buffet C, Robba L, Poissonnet M. Assessment of prescription practices for serological tests for viral hepatitis B and C in the Greater Parisian area in 2002. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30 : 517-24.
14. Vignon D, Bernard N, Melchior J. Fréquence de l'antigénémie HBs chez les femmes enceintes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1987; 16 : 578-86.
15. Bigot KA, Kodjoh N, Zohoun IS, Hountondji A, Latoundji S, Takpara I *et al*. Séroprévalence de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes et leurs enfants. *Medecine d'Afrique Noire* 1992; 39 : 487-90.
16. Anaes. Réunion de consensus, 10-11 Septembre 2003 Vaccination contre le virus de l'hépatite B. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_recos.pdf). Page consultée le 31/10/2008.
17. Le virus de l'hépatite B. [http://www.educ.necker.fr/cours/poly/gastro/hepatite\\_virale.pdf](http://www.educ.necker.fr/cours/poly/gastro/hepatite_virale.pdf)
18. Mennecier D. Hepatobase : Virus hépatotropes et infection par le VIH. 2000-2006; <http://hepatoweb.com/hepatobase/hepatite13.html>, mise à jour, 8 janvier 2008.
19. Anaes. Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de don de sang, d'organes ou tissus). [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hepatitis\\_virales\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hepatitis_virales_recos.pdf) mise à jour, février 2001.