

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



ECOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE, DE LA SANTE ET DE
L'ENVIRONNEMENT

MASTER D'IMMUNOLOGIE ET INFECTION

ANNEE 2018

N° 141

Evaluation du statut immunitaire vis-à-vis du virus de l'Hépatite B chez une population vivant au Sénégal

MEMOIRE

PRESENTE ET SOUTENU PUBLIQUEMENT

LE 31 Juillet 2018

PAR

M. Comlan Jérôme Gaston MONTCHO
Né le 1^{er}/01/1977 à Attogon (Bénin)

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT:	M.	Alioune	DIEYE	Professeur
MEMBRES:	Mme	Maguette D.	SYLLA NIANG	Professeur
	M.	Babacar	MBENGUE	Professeur assimilé
	M.	Moustapha	MBOW	Maître de conférences titulaire
DIRECTEUR DE MEMOIRE:	Mme	Maguette D.	SYLLA NIANG	Professeur

Dédicaces

- *A Feu ma chère mère Julienne Afiavi
Cakpo pour la vie transmise, l'amour de
prédilection, les encouragements ...*
- *A mon père, pour les sacrifices de bon papa,*
- *A tous ceux qui m'ont enseigné et éduqué,*
- *A l'abbé Philippe Kinkpon qui m'a
montré la confiance de l'Eglise et qui m'a
tendrement convaincu pour la pertinence de
cette formation,*
- *A mon Archevêque Mgr Roger
Houngbedji*

- *A Mgr Benjamin Ndiaye, archevêque de Dakar et son presbyterium,*
- *A mes frères et sœurs*
- *Aux familles Montcho, Cakpo et alliées*
- *A tous les séminaristes*
- *A tous mes confrères prêtres*
- *A tous mes camarades de promotion,*
- *A Mme Fall Aissata Soumah et à tout le personnel du service d'Immunologie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université Cheikh Anta Diop De Dakar*
- *A tous ceux qui sont atteints par le virus de l'Hépatite B*

Remerciements

- *Au Professeur Alioune Dieye, directeur du Master Immunologie et Infection,*
- *Au Professeur Maguette Sylla Niang*
- *Au Professeur Tandakha Ndiaye Dieye,*
- *Au Professeur assimilé Babacar Mbengue*
- *Au Maître de Conférences Titulaire Moustapha Mbow*
- *A tous les enseignants du Master Immunologie et Infection,*
- *A tout le Personnel du Laboratoire de Biologie Médicale de l'Hôpital Général de Grand Yoff (LBM-HOGGY, Dakar, Sénégal),*
- *A l'Econamat Général de l'Archidiocèse de Cotonou (Bénin)*
- *A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail*

A nos Juges et Maîtres

A notre maître et juge Professeur Alioune DIEYE,

Votre simplicité et votre sens de l'humour sont pour nous des axes d'inspiration de manières d'être. Grâce à vous, nous avons compris d'un jour nouveau qu'il faut joindre l'éthique à la science pour le progrès et aussi pour la protection du chercheur. Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger notre travail. Et par ces mots, nous vous témoignons l'expression de notre admiration et de notre considération.

A Notre maître et Directeur de mémoire Professeur Maguette D. SYLLA NIANG,

Votre amour du travail de qualité exquise et votre génie à lier douceur et fermeté nous paraissent légendaires et capables de faire école. Pour nous, vous avez été à la fois mère et enseignante. L'insigne l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'encadrer ce travail, vos encouragements et vos soutiens de tous genres resteront pour nous un miroir rappelant par son reflet à notre cœur le devoir de reconnaissances sincères.

A notre maître et juge Professeur Babacar MBENGUE,

Tout au long des deux années que nous avons passé à l'ombre de votre passion pour l'immunologie, vous nous avez profondément marqué de diverses manières qu'il convient plus de méditer que d'exprimer, au risque de défigurer la splendeur de la réalité par des mots bien pauvres. Aux intelligents, peu de mot, dit-on en Latin! Votre soutien psychologique à notre endroit mérite éloge et reconnaissance. Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

A notre maître et juge Dr Moustapha Mbow,

Vous êtes pour nous un modèle d'humilité, de proximité, de rigueur scientifique et surtout de disponibilité. Pour preuve, sans hésitation vous avez spontanément accepté de siéger dans ce jury malgré vos nombreux travaux de recherche et vos responsabilités. En plus de l'enseignement des cours d'immunologie, vous nous avez donné le goût de la recherche scientifique en nous initiant à la rédaction d'articles scientifiques. Pour votre contribution et votre soutien moral à notre formation, nous vous sommes reconnaissant.

« Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »

Liste des Abréviations

- **Ac anti-HBc** : Anticorps anti-protéine core du virus de l'hépatite B
- **Ac anti-HBe** : Anticorps anti-protéine E du virus de l'hépatite B
- **Ac anti-HBs** : Anticorps anti-protéine S du virus de l'hépatite B
- **Ac**: Anticorps
- **ADN rc** : Acide DésoxyriboNucléique relâché circulaire
- **ADN**: Acide DésoxyriboNucléique
- **ADNccc** : Acide DésoxyriboNucléique
- **Ag HBe** : Antigène profond du virus de l'hépatite B
- **Ag HBs** : Antigène de surface du virus de l'Hépatite B
- **Ag**: Antigène
- **ARN**: Acide RiboNucléique
- **ARNm**: Acide RiboNucléique messenger
- **ARNpg** : Acide RiboNucléique pré génomique
- **CMIA** : Evaluation analytique de la méthode chimiluminescence
- **CQI** : Contrôle Qualité Interne
- **CR** : couronne réactionnelle
- **CV**: charge virale
- **DCT** : Diphtérie-Coqueluche-Tétanos
- **EASL**: European Association for the Study of the Liver.
- **EEQ** : Evaluation Externe de la Qualité
- **ELISA** : Enzym Linked immunosorbent assay
- **FMPOS** : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
- **GBEA** : Guide de Bonne Exécution des Analyses
- **HB**: Hépatite B
- **HBIG**: Hepatitis B Immune Globulin

- **HCDS**P: Haut Conseil de la Santé Publique.
- **HMO** : Hôpital militaire de Ouakam
- **HOGGY** : Hôpital Général de Grand-Yoff
- **Ig**: Immunoglobuline
- **LBM** : Laboratoire de Biologie Médicale
- **OMS**: Organisation Mondiale de la Santé
- **ORF** : Open reading frame
- **PEV**: Programme Elargi de Vaccination
- **RH** : Ressources Humaines
- **Rnase H** : Ribonucléase H
- **SHSE** : Service des Hospitalisations et des Soins Externes
- **SHSE** : Service des Hospitalisations et Soins Externes
- **SIDA** : Syndrome d’ImmunoDéficiency Acquis
- **TLM** : TransLocation Motif
- **UCAD** : Université Cheikh Anta Diop
- **URL** : Unité Relative de Lumière
- **VHB** : Virus de l’Hépatite B

Liste des Figures

<i>Figure 1: Structure électronique du VHB</i>	6
<i>Figure 2 : Structure des particules virales du VHB</i>	6
<i>Figure 3 : Structure de génome du VHB</i>	8
<i>Figure 4 : Répartition mondiale des génotypes du VHB</i>	9
<i>Figure 5 : Schéma simplifié du cycle de réplication du VHB</i>	12
<i>Figure 6 : Histoire naturelle de l'Hépatite B</i>	16
<i>Figure 7 : Cinétique des marqueurs au cours de l'infection par le VHB. A : Infection aiguë ; B : Infection chronique</i>	19
<i>Figure 8 : Cartographie du LBM HOGGY</i>	24
<i>Figure 9: Automate d'immunoanalyse intégré Architect ci 4100 (Abbott Diagnostics, USA) au LBM HOGGY</i>	26
<i>Figure 10 : Répartition de la population d'étude selon le genre</i>	30
<i>Figure 11 : Répartition de la population d'étude suivant la situation matrimoniale</i>	31
<i>Figure 12 : Distribution de la population d'étude selon la profession</i>	32
<i>Figure 13 : Prévalence du portage de l'Ag HBs</i>	33
<i>Figure 14 : Répartition, par tranche d'âge, des patients Ag HBs positif</i>	34
<i>Figure 15 : Séroprévalence du VHB suivant la situation matrimoniale.</i>	35

Liste des Tableaux

<i>Tableau I : Répartition de la population d'étude en fonction de la tranche d'âge</i>	31
<i>Tableau II : Facteurs de risque du portage de l'Ag HBs chez la population d'étude</i>	33
<i>Tableau III : Expression statistique de l'impact de l'exposition aux facteurs de risque sur le portage de l'Ag HBs chez la population étudiée (intervalle de confiance 95%)</i>	33
<i>Tableau IV : Distribution des sujets vivants avec une personne malade de l'hépatite B</i>	35
<i>Tableau V: Titre en Ac anti HBs des patients Ag HB négatifs</i>	36

Sommaire

Introduction.....	1
--------------------------	----------

Première partie : Revue bibliographique sur l'hépatite virale B

1. Historique.....	3
2. Epidémiologie	4
3. Mode de transmission.....	5
4. Principales caractéristiques du Virus de l'Hépatite B (VHB).....	5
4.1. Taxonomie.....	6
4.2. Structure.....	6
4.3. Organisation génomique.....	7
4.4. Génotypes du VHB	8
4.5. Cycle de réplication virale	9
5. Histoire naturelle.....	12
5.1. Infection aiguë.....	12
5.2. Infection chronique.....	14
5.3. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire.....	15
6. Diagnostic biologique.....	16
6.1. Diagnostic d'orientation.....	16
6.2. Marqueurs sérologiques.....	17
6.3. Recherche de l'ADN viral.....	17
6.4. Interprétation des résultats de la cinétique des marqueurs.....	18
7. Traitement.....	19
8. Prévention.....	20

Deuxième partie : Travail expérimental

1. Contexte et justification de l'étude.....	21
2. Objectifs.....	21
3. Type d'étude.....	22
4. Cadre de l'étude.....	22
5. Considérations éthiques.....	25

6. Matériels et méthodes.....	25
6.1. Recueil des données.....	25
6.2. Population d'étude et prélèvements.....	25
6.3. Automate d'immunoanalyse utilisé.....	26
6.4. Coffrets réactifs utilisés pour la recherche des marqueurs sérologiques..	27
6.5. Méthodes analytiques.....	28
6.6. Méthodes statistiques.....	30
7. Résultats.....	30
7.1. Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude.....	30
7.2. Antécédents familiaux.....	32
7.3. Prévalence de la séropositivité pour l'Ag HBs.....	32
7.4. Facteurs de risque du portage de l'Ag HBs.....	33
7.5. Principales caractéristiques de la population Ag HBs positive.....	34
7.6. Prévalence des marqueurs d'hépatite B chronique.....	35
7.7. Statut immunitaire des sujets Ag HBs négatifs.....	35
 Discussion.....	 37
 Conclusions et Recommandations.....	 40
 Références Bibliographiques.....	 41
 Annexe.....	 48



Introduction

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est une maladie infectieuse et contagieuse d'origine virale. Le Virus se transmet essentiellement par les relations sexuelles, le contact avec du sang ou d'autres liquides corporels infectés. Le VHB attaque directement le foie. En cas de chronicité, l'hépatite B peut provoquer la cirrhose, le cancer du foie et dans certains cas la mort [43].

L'Organisation Mondiale de la Santé estime à 257 millions le nombre de personnes qui vivent avec une infection par le virus de l'hépatite B (définie comme la positivité pour l'antigène de surface de l'hépatite B[43].

L'infection par le VHB loin d'être uniformément répartie à la surface du globe est géographiquement disparate, dépendant des différents modes de transmission prédominants dans la population et de l'âge d'infection qui détermine la probabilité de progression vers une infection chronique. Néanmoins, les données épidémiologiques de l'infection par le VHB montrent une régression de la maladie et ce, grâce à l'impact des programmes universels de vaccination des nourrissons depuis quelques années [44, 61]. C'est dans les Régions OMS du Pacifique occidental et de l'Afrique que la prévalence de l'hépatite B est la plus forte, avec respectivement 6,2% et 6,1% de la population adulte infectée [43]. La transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B est fréquente dans ces milieux de fortes prévalences[43].

Au Sénégal, 85 % de la population générale ont au moins un marqueur du VHB et la prévalence du portage de l'AgHBs évaluée dans plusieurs groupes de populations d'intérêt variait entre 7,35% et 14% [15].

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude dont l'objectif était d'étudier le statut immunologique vis-à-vis du VHB chez une population constituée de personnes se présentant au Laboratoire de Biologie Médicale (LBM) de l'Hôpital Général de Grand Yoff (HOGGY) pour un dépistage de l'hépatite B par la recherche de l'antigène HBs (Ag HBs).

Notre travail s'articule autour de deux grandes parties :

- une première partie consacrée à des rappels bibliographiques sur l'infection par le virus de l'hépatite B ;
- une deuxième partie qui présente notre travail expérimental.

Première partie :
Rappels bibliographiques sur
l'infection par le virus de
l'hépatite B

1. Historique

Depuis le moyen-âge, les hépatites, reconnues principalement par l'apparition d'un ictère, sont décrites. Ce principal signe clinique est associé à une décoloration des selles et urines foncées. Dans la plupart des cas, la guérison spontanée survenait au bout de quelques semaines. L'importance de la maladie était liée aux mauvaises conditions d'hygiène dans lesquelles vivaient les populations [5].

Avec la découverte des groupes sanguins en 1940 et la pratique des transfusions sanguines, des ictères furent observés chez certains sujets transfusés. Des hépatites ont également été diagnostiquées chez des sujets vaccinés contre la fièvre jaune en raison du fait qu'à l'époque, le vaccin était réalisé à partir du sérum humain [5].

En 1956, Le Professeur Saul Krugman, par l'observation d'enfants handicapés hospitalisés pour ictère, suspecte la présence de deux agents infectieux différents, vraisemblablement des virus, responsables d'hépatites : l'un responsable d'une hépatite à incubation courte, transmissible par le péril féco-oral; l'autre associé à une hépatite à incubation longue, transmissible par voie parentérale. Le premier virus a été dénommé virus de l'hépatite A et le second, virus de l'hépatite B [5].

C'est seulement en 1965 que Blumberg et son équipe mettent en évidence l'antigène du virus de l'hépatite B dans le sang d'un aborigène australien [40]. L'antigène dénommé Australia sera associé plus tard en 1967-1968, de façon spécifique à une hépatite post-transfusionnelle dite hépatite B [48].

Avec la microscopie électronique, Dane et ses collaborateurs découvrent en 1970 des particules virales dans le sérum des patients atteints d'hépatite [5]. Ces particules virales dénommées particules de Dane, sont agglutinables par des anticorps spécifiques de l'antigène Australia [13]. L'antigène Australia sera ainsi identifié comme étant la protéine de surface du virus de l'hépatite B, désigné sous le sigle AgHBs (Antigène de surface du virus de l'Hépatite B).

En 1975, l'équipe de P. Maupas, publie les premiers résultats d'une vaccination contre le Virus de l'hépatite B. Ce vaccin est synthétisé à partir de l'antigène Australia isolé de plasma de porteurs chroniques [39].

En 1982, les premières doses du vaccin dérivé du plasma inactif, sont disponibles. Un vaccin à ADN recombinant sera mis au point en 1984 à partir d'*Escherichia coli* pour une utilisation générale. Les deux vaccins sont sûrs et efficaces pour la prévention de l'hépatite B et confèrent une protection au-dessus des 90%.

En 1991, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l'inclusion de la vaccination contre l'hépatite B dans les programmes élargis de vaccination (PEV) des pays où la prévalence est d'au moins 8%, et en 1997 pour tous les pays, quelle que soit la prévalence [23].

2. Epidémiologie

L'épidémiologie de l'hépatite B du point de vue du portage de l'AgHBs peut se segmenter en trois zones dans le monde. Ainsi, nous pouvons distinguer les zones de fortes prévalences supérieures à 8%, les zones de moyennes prévalences entre 2 à 7% et les zones de faibles prévalences inférieures à 2% [47].

Dans les zones de fortes prévalences, les infections sont le plus souvent périnatales ou contractées à la petite enfance.

Ces zones recouvrent l'Asie Pacifique et l'Afrique subsaharienne où beaucoup de femmes porteuses chroniques du VHB depuis l'enfance transmettent le virus à leurs descendants [21, 28].

C'est dans les Régions OMS du Pacifique occidental et de l'Afrique que la prévalence de l'hépatite B est la plus forte, avec respectivement 6,2% et 6,1% de la population adulte infectée.

Dans les Régions OMS de la Méditerranée orientale, de l'Asie du Sud-Est et de l'Europe, on estime que, respectivement, 3,3%, 2% et 1,6% de la population sont infectés. L'infection touche 0,7% de la population de la Région OMS des Amériques [43].

3. Mode de transmission

Le VHB peut survivre, sans conditions particulières, plusieurs jours, voire une semaine en dehors du corps humain, ce qui favorise sa transmissibilité plus élevée que celle du VIH [16].

Le VHB est transmis par l'exposition au sang et aux fluides corporels infectés, notamment les sécrétions sexuelles. Il est aussi transmissible, quoique dans une moindre mesure, par d'autres fluides physiologiques comme la salive, les larmes, la sueur, l'urine et le lait maternel où le risque est plus élevé [60].

La transmission du VHB est de type vertical ou horizontal en période périnatale dans les zones de fortes endémicités et essentiellement sexuelle ou parentérale dans les zones de faibles prévalences [9].

La plupart des infections sont périnatales pour la transmission verticale et sexuelle dans le cadre des transmissions horizontales. D'autres modes de transmission incluent les transplantations d'organes et l'exposition des personnels de la santé [2].

4. Principales caractéristiques du virus de l'hépatite B

4.1. Taxonomie

Le VHB appartient à la famille des Hepadnaviridae, au genre Orthohepadnavirus. L'espèce type (pour l'homme) est le Virus de l'Hépatite B [45]. La famille des Hepadnaviridae rassemble des petits virus sphériques, essentiellement hépatotropes, enveloppés, à ADN partiellement bicaténaire présentant une étroite spécificité d'hôte. Ces virus sont les seuls virus à ADN qui répliquent leur génome par une étape de transcription inverse à partir de leur ARN viral.

La famille de Hepadnaviridae se scinde en deux genres différents selon l'espèce hôte du virus : les Avihepadnavirus et les Orthohepadnavirus [37].

Le représentant type de la famille des orthohepadnavirus, qui touche l'homme (aussi autres mammifères expérimentalement comme les primates, le gibbon est le VHB [14,29]. Les avihepadnavirus, touchent les espèces aviaires [54].

4.2. Structure

Le Virus de l'Hépatite B est un virus à ADN avec transcription inverse. Le VHB est un virus enveloppé de 42 nm (notamment les particules de Dane) avec une capsidie icosaédrique (figure 1). L'ADN est partiellement double brin. On distingue des particules infectieuses appelées particules de Dane cohabitant avec d'autres particules que sont les sphères et les bâtonnets (figure 2).

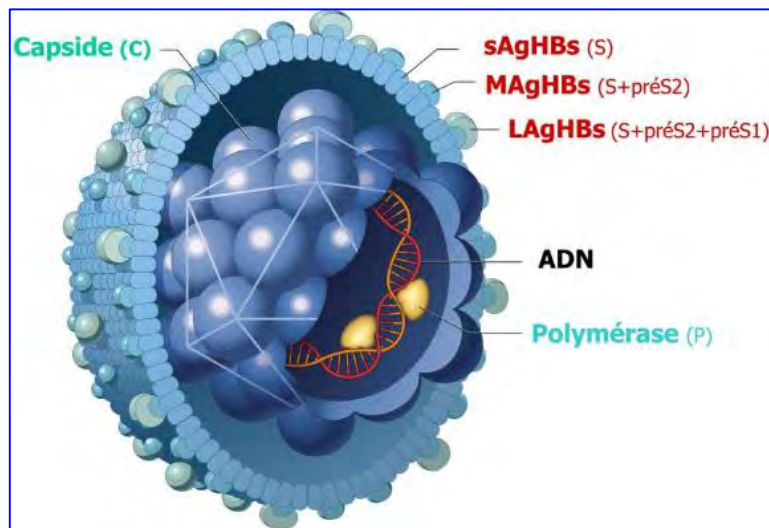


Figure 1: Structure électronique du VHB [46]

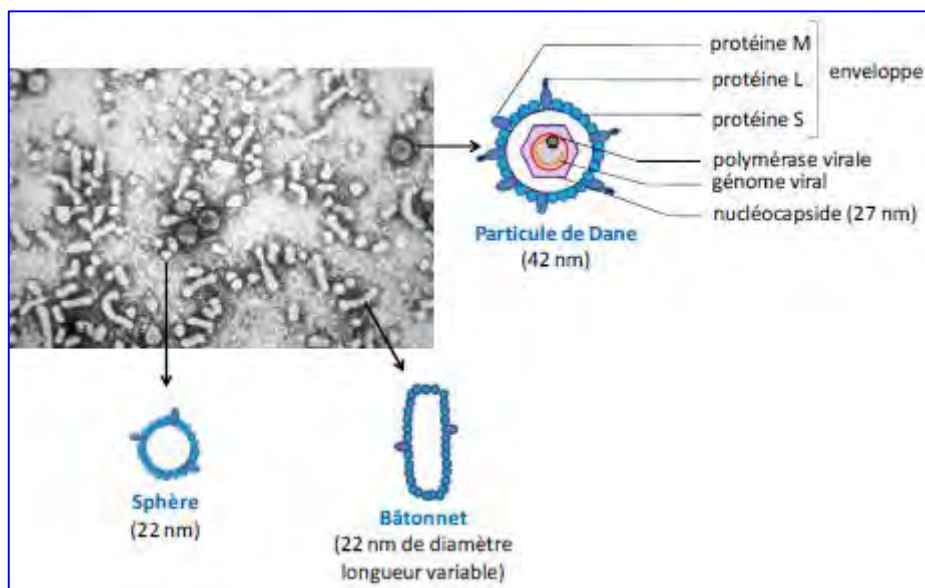


Figure 2 : Structure des particules virales du VHB [13]

4.3. Organisation génomique

Le génome du VHB est un ADN de 3 200 nucléotides circulaire double dont un brin long et un brin court (figure 3). Il s'agit d'un génome de petite taille avec un cadre de lecture partiellement chevauchant. Ce génome contient quatre gènes appelés S, C, P et X (CDU-HGE 2015)(avec quatre cadres ouverts de lecture chevauchants (ORF, pour « open reading frame ») repartis sur le brin (-):

- l'ORF P couvre près de 80% du génome, chevauche au moins partiellement tous les autres ORF et 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 (ATG) permettant ainsi la traduction de chacune des protéines ; la protéine S est la protéine majeure de l'enveloppe virale qui porte l'antigénicité HBs du VHB (CDU-HGE 2015);
- l'ORF préC/C contient les gènes de la protéine core et de l'AgHBe et 2 codons d'initiation permettant ainsi la traduction de chacune des protéines;
- l'ORF X, qui est le plus petit, contient le gène de la protéine X.

En plus, nous avons dans le génome du VHB des éléments de régulation de la transcription et de la réplication du virus (2 enhancer, 4 promoteurs, 1 signal de polyadénylation, un signal d'encapsidation) [37].

La fonction du gène X reste mal connue. La région C code un polypeptide portant les déterminants antigéniques HBc et HBe. La réplication du VHB se quantifie par la mesure de l'ADN viral (ADN VHB) dans le sérum [11].

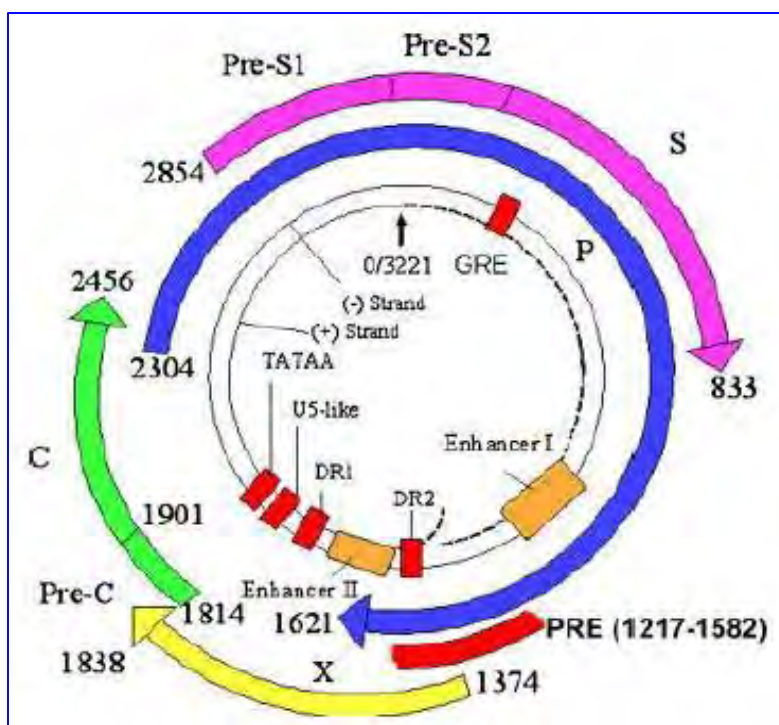


Figure 3 : Structure de génome du VHB [19]

L'ADN partiellement double brin du VHB est représenté par les lignes noires au centre. Le trait en pointillé représente l'extrémité variable du brin (+). Les flèches en couleur représentent les 4 cadres ouverts de lecture (S, C, P, X) situés sur le brin négatif.

4.4. Génotypes du VHB

Le VHB est différencié en plusieurs génotypes, selon la séquence du génome. À ce jour, huit génotypes bien connus (A à H) du génome du VHB ont été définis. De plus, deux nouveaux génotypes, I et J, ont également été identifiés. Certains génotypes du VHB sont classés en tant que sous-génotypes. Les génotypes A-D et F sont divisés en divers sous-génotypes; aucun sous-génotype n'a été défini pour les génotypes E, G et H [41, 24].

Le génotype A est répandu en Afrique subsaharienne, en Europe du Nord et en Afrique de l'Ouest; les génotypes B et C sont communs en Asie; le génotype C est principalement observé en Asie du Sud-Est; le génotype D est dominant en Afrique, en Europe, dans

les pays méditerranéens et en Inde; le génotype G est signalé en France, en Allemagne et aux États-Unis; et le génotype H est fréquemment rencontré en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Le génotype I a été récemment signalé au Vietnam et au Laos.

Le plus récent génotype du VHB, le génotype J, a été identifié dans les îles Ryukyu au Japon [32].

La distribution géographique des génotypes et sous-génotypes est relativement stable. Par conséquent, le génotypage fournit un indice épidémiologique dans l'investigation de l'acquisition, car cela réside dans la distribution géographique du VHB [56].

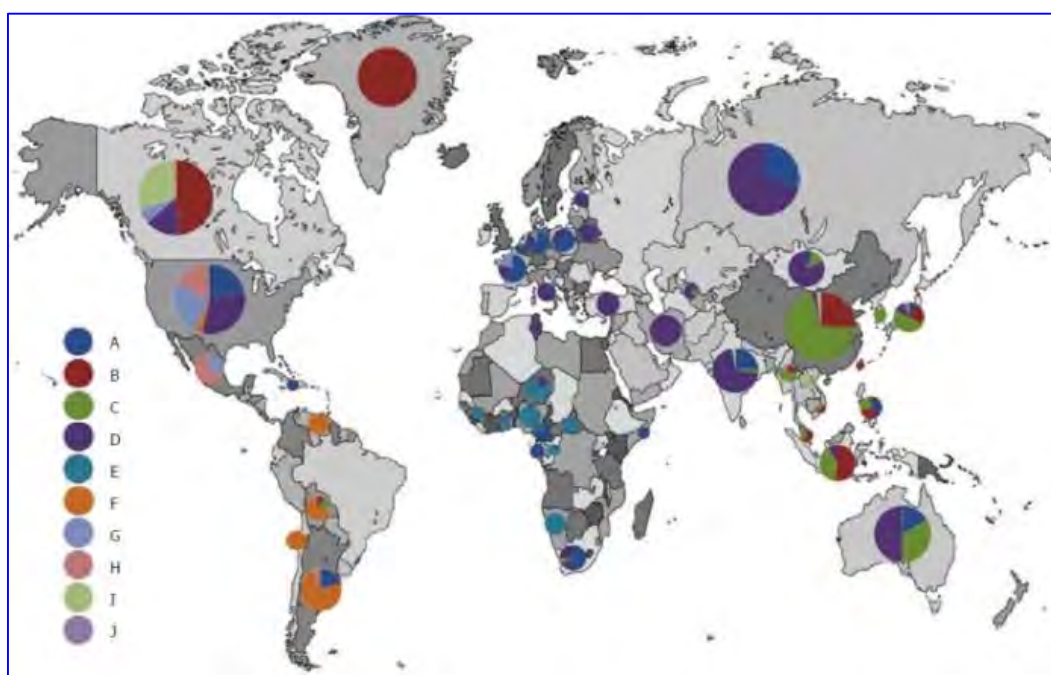


Figure 4 : Répartition mondiale des génotypes du VHB [56]

4.5. Cycle de réplication virale

Le génome du VHB est atypique en ce sens qu'il se présente sous forme d'une molécule d'ADN circulaire partiellement bicaténaire. Aucun des deux brins ne forme un cercle fermé. Le maintien de la forme circulaire est assuré par l'appariement des extrémités 5' des deux chaînes qui forment une région cohésive sur environ 200 nucléotides.

Le cycle de réplication du VHB peut se résumer en six étapes ainsi que suit :

a) Entrée du virus et transport intracellulaire

Après interaction avec la membrane, le virus pénètre dans la cellule par un mécanisme d'endocytose et de fusion membranaire [7, 26]. En plus, un clivage des protéines de surface a lieu à l'intérieur de l'endosome, ce qui a pour effet de démasquer des motifs peptidiques nommés TLM (membrane translocation motif) présents dans ces protéines de surface.

L'exposition des TLM permet la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de l'endosome et donc le transfert de la nucléocapside vers le cytoplasme [55].

La nucléocapside est alors transportée vers le noyau cellulaire grâce aux séquences NLS présentes en C-terminal des protéines core [38].

Puis, arrivée au pore nucléaire, elle est désassemblée et l'ADN viral qui passe les pores nucléaires via le système d'importation des protéines nucléaires utilisant les importines. L'ADN viral est enfin libéré dans le noyau [22].

b) Formation de l'ADNccc

Dans le noyau, l'ADNrc est converti en un ADNccc. Différentes tâches sont effectuées lors de cette étape du cycle viral :

- l'achèvement de la synthèse du brin (+)
- la dégradation de l'oligoribonucléotide dérivé de l'ARNpg et fixé en 5' du brin (+)
- le décrochage de la polymérase virale liée au brin (-) de façon covalente
- la dégradation de la partie redondante du brin (-)
- la ligation des extrémités du brin (+) [8].

c) Synthèse des ARN viraux et encapsidation de l'ARNpg

L'ADNccc sert de matrice à l'ARN polymérase II cellulaire pour la transcription des ARN viraux. Les ARN viraux sont ensuite transportés vers le cytoplasme où sont traduites les diverses protéines virales. Outre son rôle d'ARNm pour la synthèse de la protéine core et de la polymérase virale, l'ARNpg est aussi la matrice nucléotidique utilisée pour former une nouvelle copie d'ADN viral par transcription inverse [4].

d) Synthèse du brin d'ADN (-)

La transcription inverse débute par la création d'une liaison phosphodiester entre un résidu tyrosine de la polymérase virale et une courte amorce d'ADN complémentaire (4 bases). Le complexe polymérase/amorce est ensuite transféré à l'extrémité 3' de l'ARNpg à partir d'où a lieu l'élongation du brin d'ADN (-) [4].

e) Synthèse du brin d'ADN (+)

Un morceau de l'ARNpg de 20 nucléotides de long lié à la coiffe est épargné par l'activité RNase H et va servir d'amorce à la synthèse du brin d'ADN (+). En effet, cet oligonucléotide est transféré vers la région 5' du brin d'ADN (-). Il y a circularisation du brin (-) pour aboutir, in fine, à de l'ADNrc [4].

f) Sécrétion des virions ou recyclage des nucléocapsides néoformées

Les nucléocapsides matures ont deux devenir distincts. D'une part, elles peuvent interagir avec les protéines de surface situées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique pour conduire à l'exocytose de virions infectieux. D'autre part, elles peuvent être recyclées vers le noyau de la cellule afin d'amplifier le nombre de copies d'ADNccc dans le noyau [58].

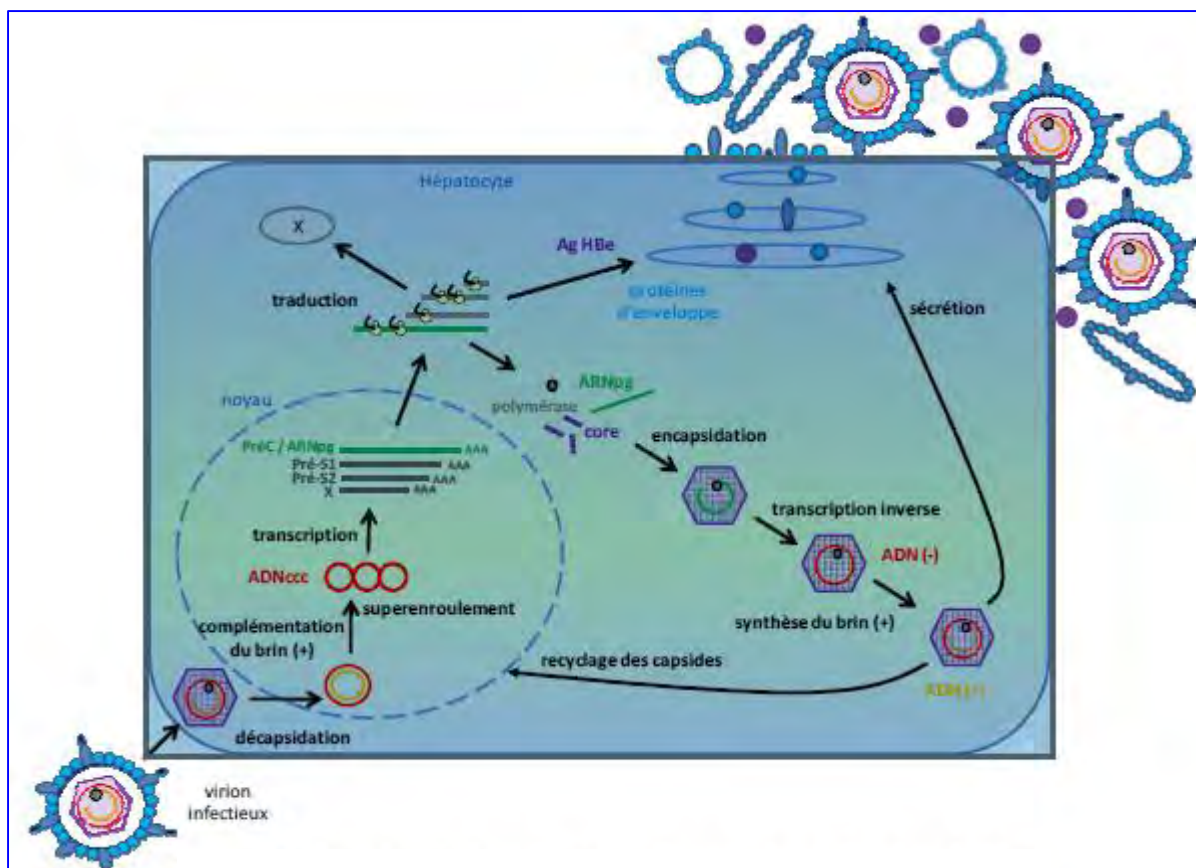


Figure 5 : Schéma simplifié du cycle de réplication du VHB [37]

5. Histoire naturelle

La pathogénie de l'hépatite B est essentiellement immunomédiée. En effet la réponse immunitaire, notamment la branche cellulaire, induit une nécrose hépatocytaire par la reconnaissance des antigènes viraux exprimés à la surface des hépatocytes infectés.

Les interactions virus-hôtes font alterner des phases de réplication et d'arrêt de la réplication, ce qui explique la diversité de présentation de la maladie [50].

Nous avons deux types d'infection : l'infection aiguë et l'infection chronique par le VHB.

5.1. Infection aiguë

L'infection aiguë peut être banale, fulminante et elle peut passer à la chronicité.

5.1.1. Hépatite aigue

L'infection aigue habituelle est le plus souvent asymptomatique mais elle peut se manifester par des symptômes non spécifiques pré-ictériques comme la nausée, l'anorexie, l'asthénie. L'incubation est de un à trois mois. Le taux des transaminases est élevé : 10 à 30 fois au-dessus de la normale. L'AgHBs est détectable environ trois semaines avant le début des signes cliniques, de même que les Ac anti-HBs qui persistent après la guérison. L'AgHBs disparaît au bout de six mois maximum. Les Ac anti HBc apparaissent sous forme d'IgM. L'AgHBe apparaît sporadiquement pour disparaître à l'apparition des Anticorps anti-HBe. L'ADN viral est constamment détecté lors de l'infection aigue [50].

5.1.2. Hépatite fulminante

Dans le cas d'une hépatite B fulminante qui survient dans 1% des cas d'hépatite B aigue, on note une encéphalopathie hépatique dans les 15 jours jusqu'à trois mois. Elle est plus fréquente dans les cas de co-infection avec par le Virus de l'hépatite D et plus rarement le VHC.

Elle est la conséquence d'une réponse immune exacerbée entraînant une destruction massive des hépatocytes [50].

5.1.3. Passage à la chronicité

L'infection aigue par le VHB peut passer à la chronicité et est diagnostiquée dans ce dernier cas par la persistance de l'AgHBs, de l'AgHBe et des titres élevés d'ADN viral qui persistent six mois après l'infection aigue. Ce passage à la chronicité survient chez 70 à 90% des enfants nés de mères VHB+ en l'absence d'une prise en charge adéquate. Dans les autres cas, les causes de passage à la chronicité sont des situations d'immunodépression et des fois immunogénétiques [50].

5.2. Infection chronique

Dans certains cas, on peut avoir directement une infection chronique. Elle est caractérisée par son polymorphisme de présentation incluant le portage inactif de l'AgHBs, les variations de la réplication virale, l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire parfois malgré l'arrêt de la réplication virale, voire une séroconversion de l'AgHBs.

5.2.1. Portage inactif de l'Ag HBs

L'infection chronique recèle chez certains patients un portage inactif de l'AgHBs. Le portage inactif du VHB est défini par un antigène HBs positif, un antigène HBe négatif, des anticorps anti HBc et anti HBe positifs, un taux de transaminases strictement normal à tous les examens, un taux d'ADN viral VHB bas < 105 copies/ml ou indétectable et un foie histologiquement normal [20].

Le diagnostic différentiel essentiel du portage inactif du VHB est l'infection à virus B mutant (AgHBe négatif) qui se caractérise par une fluctuation du taux des transaminases (souvent normal par période) et une faible multiplication virale, parfois indétectable, par les méthodes de quantification de l'ADN, peu sensibles comme l'hybridation moléculaire [10].

Compte tenu des risques évolutifs potentiels chez ces patients, la surveillance stricte au moins annuelle, notamment des transaminases, de la réplication virale et éventuellement une échographie du foie est vivement recommandée [50].

5.2.2. Hépatite chronique

L'infection chronique peut être associée à une détection de l'AgHBe, (AgHBe positif). C'est le cas chez les enfants infectés en période périnatale ou à bas âge. On note chez ces derniers une longue phase d'immunotolérance avec une faible clairance des AgHBe. Chez les adultes, les lésions histologiques varient d'une hépatite minime à une hépatite sévère, voire une cirrhose [50].

L'hépatite chronique est dans certains cas AgHBe négatif (causée par un VHB mutant, VHB AgHBe-). Elle est caractérisée chez les sujets AgHBs positif par la présence d'Ac

ant-HBe, d'un titre d'ADN viral faible ($<2000\text{UI/ml}$) et des transaminases normales. Ces patients ont en général un faible titre d'AgHBs [9].

Un dernier cas d'infection chronique est l'hépatite B occulte. Ce type d'hépatite chronique est caractérisée par une réplication virale persistante, le plus souvent intra-hépatique et dans de rares cas sérique, cependant que l'AgHBs est indétectable. Il s'agit en fait d'une réplication virale résiduelle nécessitant des méthodes très sensibles de mesure dans le foie et dans le sérum.

La prévalence de l'infection occulte par le VHB est liée à prévalence générale de l'infection par le VHB dans une région. Cette prévalence est de l'ordre de 7 à 19% de donneurs de sang dans les zones de fortes endémicités, et de 0 à 9% dans les pays occidentaux tels que les États-Unis [35].

5.2.3. Situation d'immunosuppression

L'hépatite B occulte est la conséquence d'une forte immuno-suppression de la réplication virale ou une co-infection par le VHC. On note la présence d'Ac anti-HBc avec ou sans Ac anti-HBs. Dans 20% des cas, aucun marqueur virologique n'est détectable dans le sérum.

Ainsi, de nombreux patients atteints d'une infection occulte par le VHB pourraient avoir eu infection chronique manifeste au HBV pendant de nombreuses années avec une clairance spontanée ultérieure de l'AgHBs. Ce type d'infection est possible aussi chez des patients qui ont eu une infection aiguë transitoire par le VHB dans le passé avec récupération sérologique. Il est également possible que certains patients soient infectés par des variants du VHB qui n'expriment aucune protéine du VHB [35].

5.3. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire

L'hépatite B chronique évolue vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. La cirrhose est l'une des suites attendues dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B. Elle survient dans 2 à 10 % des cas au bout de 20 à 30 ans après le contage. Elle est rare chez l'enfant mais il existe un risque d'aggravation à l'adolescence. Les facteurs de

risque de survenue d'une cirrhose hépatite liée au VHB sont le stade de fibrose initiale, la réactivation virale persistante, l'âge élevé, le sexe masculin, etc. La cirrhose virale B peut induire un carcinome hépatocellulaire (CHC).

Le CHC est lié à la cirrhose, mais aussi aux effets oncogènes du VHB incluant des mécanismes de mutagenèse [50].

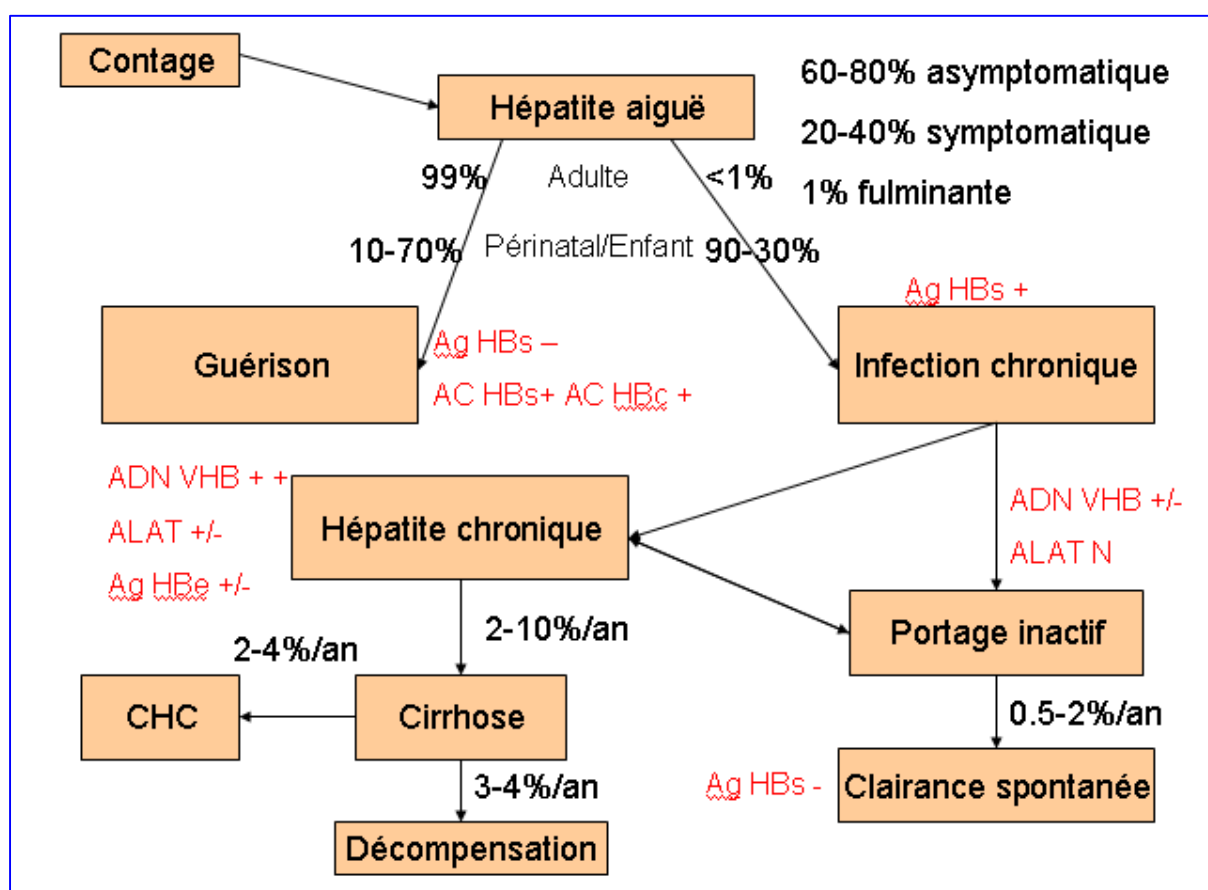


Figure 6 : Histoire naturelle de l'Hépatite B [18]

6. Diagnostic biologique

6.1. Diagnostic d'orientation

Il comporte un examen initial devant inclure les points suivants :

- l'étude et l'examen physique, spécialement de la peau et l'abdomen (ictère, hépatomégalie).
- les marqueurs de l'infection à VHB, y compris Ag HBe, anti HBe et ADN VHB pour identifier la phase de l'infection VHB chronique.

- l'examen complet du foie
 - élévation des transaminases : ALAT, ASAT, orientant vers une inflammation active du foie,
 - élévation de la bilirubine et abaissement du taux de prothrombine et d'albumine permettant de vérifier la fonction de synthèse du foie afin de déterminer s'il y a une insuffisance hépatique.

6.2. Les marqueurs sérologiques

Cinq marqueurs sérologiques peuvent être cherchés par les méthodes immunoenzymatiques de type ELISA : l'Ag HBs, les anticorps anti-HBs, l'antigène HBe, les anticorps anti-HBe, les anticorps dirigés contre la protéine de capside de VHB (anticorps anti-HBc).

Le diagnostic de portage du HBV (infection aiguë ou chronique) repose toujours sur la recherche de l'antigène HBs dans le sérum des patients, il est le témoin d'une infection récente ou ancienne par le VHB selon la présence ou l'absence d'autres marqueurs sérologiques (Ag HBe, anticorps anti-HBs, Ig totales et IgM anti-HBc et anticorps anti-HBe) mais ne nous renseigne pas toujours sur l'état de la réplication virale [52].

En effet, la détection de l'antigène HBe sérique est un marqueur d'une réplication virale active du VHB. Cependant, des facteurs peuvent intervenir et moduler le profil d'expression du système HBe, rendant l'interprétation du diagnostic sérologique plus délicate. En effet, la présence d'anticorps anti-HBe ne permet plus d'affirmer la disparition complète de la réplication virale puisque les virus « mutants pré C » peuvent émerger spontanément au cours de la chronicité de l'hépatite B. La confirmation de la présence d'une souche virale mutante peut être révélée par des tests de biologie moléculaire [1].

6.3. Recherche de l'ADN viral

La détection et la quantification du génome du VHB peuvent être réalisées dans le sérum, le tissu hépatique ou dans les cellules mononuclées sanguines. Elles reposent classiquement sur les méthodes d'amplification de la cible, de type Polymérase Chain Reaction (PCR).

Chez les sujets porteurs chroniques d'antigènes HBs, cette recherche sert à déterminer le degré d'infectiosité, l'intensité de la réplication et l'opportunité d'un traitement antiviral. En effet l'ADN viral est un meilleur marqueur de réplication virale que l'antigène HBe [3].

6.4. Interprétation des résultats de la cinétique des marqueurs

La présence simultanée d'AgHBs et d'IgM anti-HBc signe avec certitude le diagnostic d'une hépatite aigue B (figure 7). La disparition de l'Ag HBs est le critère sérologique de résolution d'une hépatite aigue B [12].

Le portage chronique du VHB se révèle avant tout par la présence persistante de l'AgHBs au-delà de six mois. A cela s'associe une réplication virale élevée (charge virale ≥ 2000 UI/ml) et une augmentation permanente ou intermittente des taux des transaminases. L'examen histologique du foie montre une activité nécrotico-inflammatoire [49].

En plus des deux cas susmentionnés, il y a aussi certaines situations d'infection chronique par le VHB avec AgHBe négatif et d'autres où on a une hépatite chronique B avec AgHBe négatif. Il est difficile, sur la seule normalité des transaminases et de l'ADN VHB < 2000 UI/ml et sur une seule détermination, de différencier les patients ayant une insuffisance chronique Ag HBe- de ceux ayant une hépatite chronique Ag HBe Négatif (Hépatite occulte). Ceux ayant une hépatite chronique montrent au fil des trimestres une fluctuation de la charge virale et des transaminases[25] .

Le diagnostic initial d'une IC VHB Ag HBe- est souvent difficile chez les patients en raison des transaminases normales, d'une Charge Virale VHB < 2000 UI/ml, et d'un titre d'AgHBs $< 1\ 000$ UI/ml. Il convient dans ces situations de surveiller les transaminases et le titre de l'ADN VHB tous les trimestres afin de confirmer le diagnostic [17].

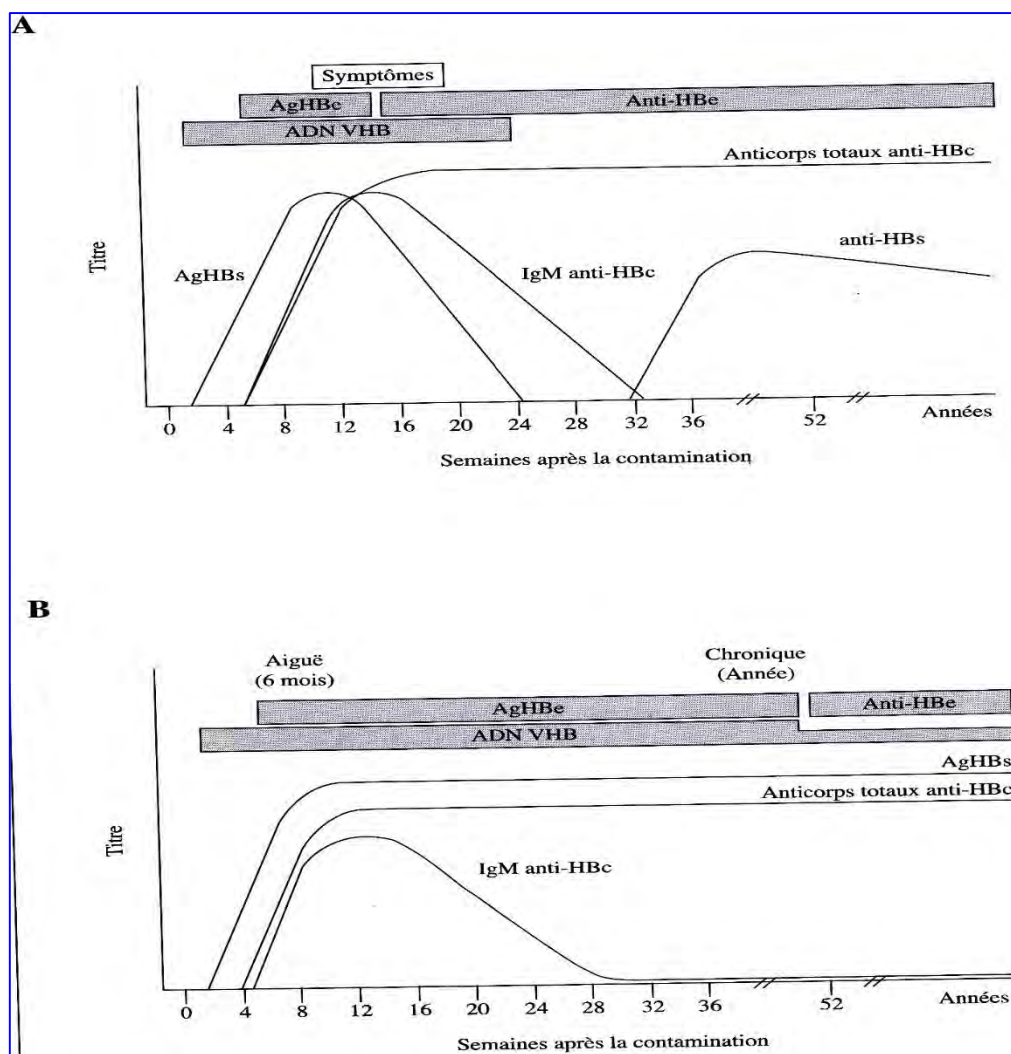


Figure 7 : Cinétique des marqueurs au cours de l'infection par le VHB. A : Infection aiguë ; B : Infection chronique [12].

7. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique contre l'hépatite B aiguë. Les soins visent à préserver le confort du malade et l'équilibre nutritionnel, avec notamment une substitution liquidienne en cas de vomissements et de diarrhée.

L'hépatite B chronique peut être traitée par des médicaments, et notamment par des agents antiviraux oraux. Un tel traitement peut ralentir la progression de la cirrhose, réduire l'incidence des cancers du foie et améliorer la survie à long terme.

L'OMS préconise la prescription de traitements par voie orale – ténofovir ou entécavir – car ces médicaments sont les plus puissants pour supprimer le virus de l'hépatite B-. Par comparaison avec d'autres agents, ils conduisent rarement à l'apparition d'une pharmacorésistance, sont simples à prendre (un comprimé par jour) et n'ont que peu

d'effets secondaires, de sorte qu'ils n'exigent qu'un suivi limité. L'entécavir est dans le domaine public, mais sa disponibilité et son prix varient beaucoup. Le ténofovir est protégé par un brevet jusqu'en 2018 dans la plupart des pays à haut revenu et à revenu moyen[43] .

8. Prévention

Le vaccin contre l'hépatite B est la clé de voute de la prévention de cette maladie. L'OMS recommande d'administrer ce vaccin à tous les nourrissons dès que possible après leur naissance, et de préférence dans les 24 heures qui suivent. On peut attribuer la faible incidence de l'infection chronique à VHB chez les enfants de moins de 5 ans à l'usage généralisé du vaccin contre l'hépatite B. La dose à la naissance doit être suivie de 2 à 3 autres doses pour achever la première série vaccinale.

Dans la plupart des cas, l'une des 2 options suivantes est considérée comme appropriée:

- calendrier de vaccination contre l'hépatite B en 3 doses, dont la première (vaccin monovalent) est administrée à la naissance et la deuxième et la troisième (vaccin monovalent ou combiné) sont injectées en même temps que la première et la troisième dose de vaccin antidiphtérique-anticoquelucheux-antitétanique (DCT);
ou
- 4 doses, la première, à la naissance, de vaccin monovalent, suivie par 3 doses de vaccin monovalent ou associé, généralement administrées avec d'autres vaccins administrés systématiquement aux nourrissons.

La série vaccinale complète induit l'apparition d'une concentration d'anticorps protectrice chez plus de 95% des nourrissons, des enfants et des jeunes adultes. La protection acquise dure au moins 20 ans et s'exerce probablement tout au long de la vie. Ainsi, l'OMS ne préconise pas de vaccination de rappel pour les personnes ayant reçu le calendrier complet de vaccination en 3 doses.

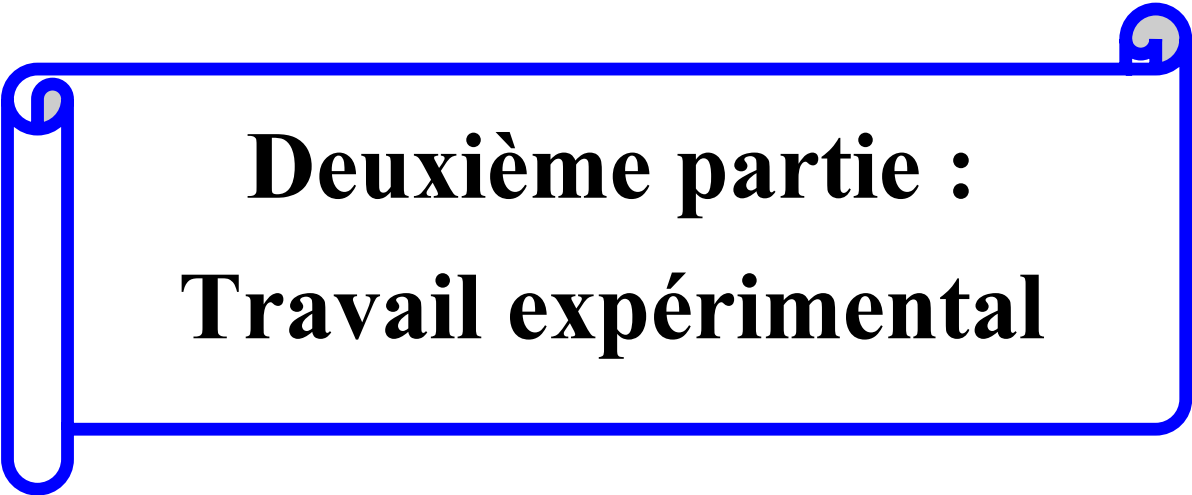
Dans les pays où l'endémicité est faible ou moyenne, il convient de vacciner tous les enfants et les adolescents de moins de 18 ans non encore vaccinés.

Dans de tels contextes, il est possible que les membres des groupes à haut risque soient plus nombreux à contracter l'infection et ces groupes devront donc aussi être vaccinés.

Il s'agit en l'occurrence:

- des personnes qui ont besoin fréquemment de sang ou de produits sanguins, sous dialyse et des bénéficiaires de transplantations d'organes solides;
- des détenus;
- des consommateurs de drogues injectables;
- des personnes ayant des rapports sexuels avec des individus affectés de façon chronique par le VHB;
- des personnes ayant des partenaires sexuels multiples:
- du personnel de santé et les personnes risquant d'être exposées à du sang et à des produits sanguins dans le cadre de leur activité professionnelle; et
- des voyageurs qui n'ont pas été complètement vaccinés devraient se voir proposer le vaccin avant de se rendre dans une zone d'endémie.

La mise en œuvre de pratiques d'injection sûres, en éliminant les injections inutiles ou à risque, peut protéger efficacement contre la transmission du VHB. En outre, des pratiques sexuelles à moindre risque, consistant notamment à limiter le nombre des partenaires et à utiliser des mesures de protection mécaniques (préservatifs), protègent aussi de la transmission [43]



Deuxième partie : Travail expérimental

1. Contexte et justification de l'étude

L'Organisation Mondiale de la Santé estime à 257 millions le nombre de personnes qui vivent avec une infection par le virus de l'hépatite B (définie comme la positivité pour l'antigène de surface de l'hépatite B) [43].

La prévalence du portage de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) est très variable selon la zone géographique et l'Afrique subsaharienne fait partie des zones ayant les prévalences les plus élevées. Au Sénégal, 85 % de la population générale ont au moins un marqueur du VHB et la prévalence de l'AgHBs évaluée dans plusieurs groupes de populations d'intérêt était variable avec respectivement 14,2% chez des militaires sénégalais envoyés au Darfour (Soudan), et 11,57% chez des femmes enceintes suivies à Dakar [51, 15, 33]

C'est dans ce contexte, qu'à la suite d'une étude antérieure menée par Niang et collaborateurs sur le statut immunitaire vis-à-vis du VHB d'une population de femmes enceintes à Dakar, nous nous sommes proposés de conduire la même étude sur une population générale hospitalière constituée d'hommes et de femmes[42].

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Notre objectif général était d'évaluer le statut immunitaire vis-à-vis du VHB chez une population vivant au Sénégal.

2.2. Objectif spécifiques

Les objectifs spécifiques étaient

1. de réaliser une analyse descriptive des caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée
2. d'étudier les antécédents familiaux (ictère, hépatite) et certains facteurs de risque de l'infection par le VHB (transfusion sanguine, tatouages, scarifications) chez la population étudiée
3. d'étudier la prévalence du portage de l'AgHBs au sein de la population d'étude

4. de rechercher les marqueurs sérologiques de chronicité (Ag HBe, Ac anti HBe) chez les patients dépistés Ag HBs positif
5. de rechercher l'existence d'une protection contre le VHB par le titre d'Ac anti-HBs chez les sujets Ag HBs négatifs
6. d'évaluer la protection immunitaire chez les sujets présentant des taux d'Ac anti HBs.

3. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective à visée descriptive et analytique.

4. Cadre de l'étude

La présente étude s'est déroulée sur un mois (Juin 2018) au Laboratoire de Biologie Médicale de l'Hôpital Général de Grand Yoff (LBM-HOGGY).

Dans la pyramide sanitaire du Sénégal, LBM-HOGGY est un laboratoire de niveau 3 avec pour principales missions :

- le diagnostic et le suivi biologiques des malades,
- la formation,
- la recherche.

C'est un laboratoire qui fonctionne 7 jours/7, 24 heures sur 24, en routine et en urgence avec une équipe de 31 personnes.

Le LBM-HOGGY est engagé depuis 2013 dans une approche 5S pour optimiser en permanence les conditions de travail et le temps de travail en assurant l'organisation, la propreté et la sécurité d'un plan de travail.

Dans la continuité du concept d'amélioration continue, le LBM HOGGY est entré dans une démarche qualité selon la norme ISO 15189 en 2016 pour ses activités d'aide au diagnostic. La cartographie des processus est représentée dans la figure 8.

Le LBM HOGGY est organisé en unités fonctionnelles :

- une unité d'Accueil-Codification-Secrétariat
- une unité de Prélèvements
- une unité de Réception-Enregistrement des échantillons biologiques
- quatre unités techniques : Biochimie, Hématologie, Immunologie, Microbiologie

- une unité de Préparation-Stérilisation-Traitement des déchets
- une unité de Distribution de produits sanguins labiles.

Notre étude a été entièrement réalisée au niveau du LBM HOGGY (recrutement des patients, réalisation des examens biologiques).

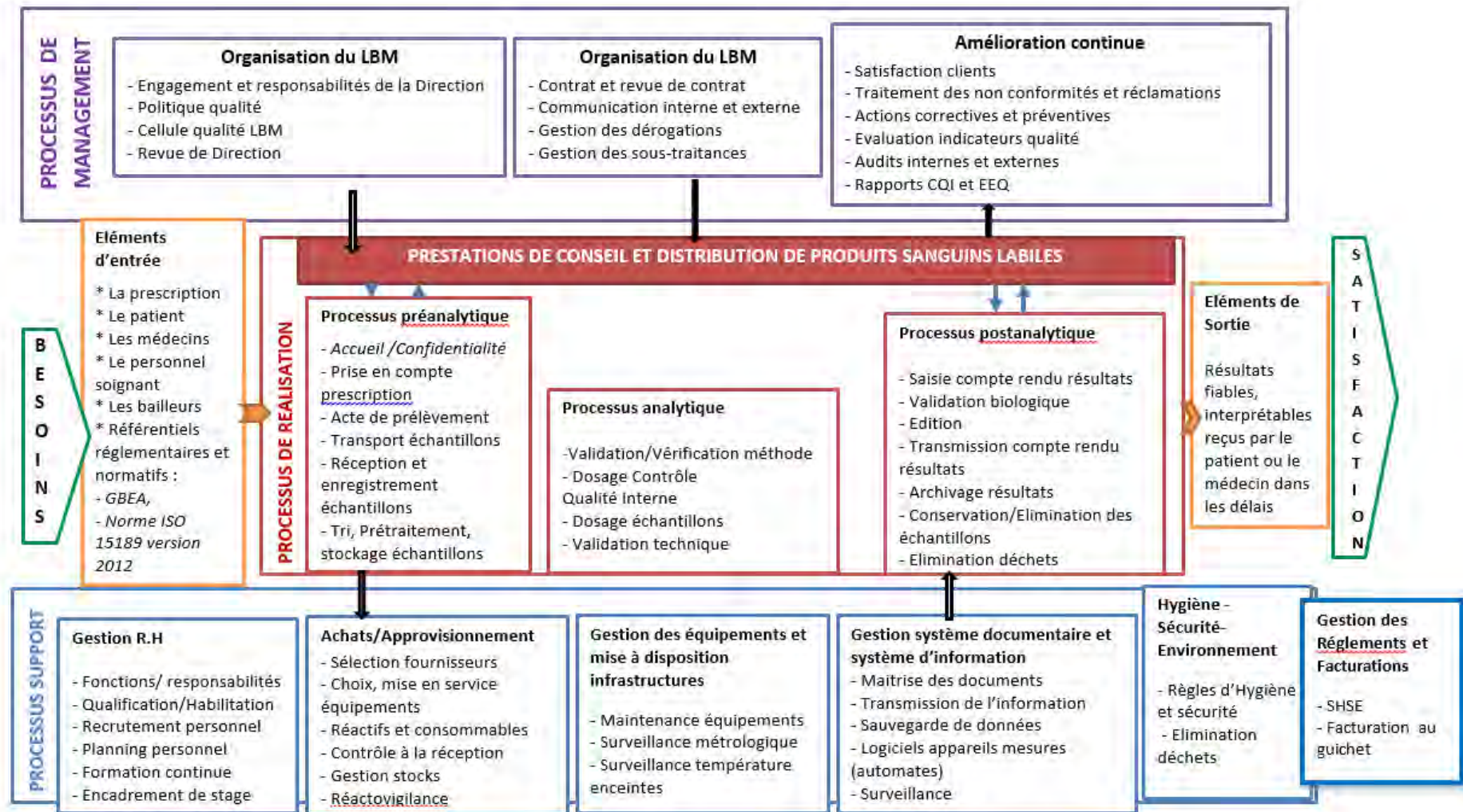


Figure 8 : Cartographie du LBM HOGGY

5. Considérations éthiques

Au cours de l'étude, le respect des personnes rencontrées et la confidentialité des informations reçues et contenues dans les dossiers ont été garantis. Les patients ont été invités à participer à titre volontaire à l'étude et ont donné leur consentement libre et éclairé après un entretien réalisé par nous-même. Pour les enfants mineurs, le consentement a été donné par les parents accompagnants.

6. Matériels et méthodes

6.1. Recueil des données

Un questionnaire (annexe) a été administré aux personnes consentantes pour l'étude. Les données recueillies concernaient les caractéristiques socio-démographiques (prénom – nom – âge - situation matrimoniale - profession ; les antécédents familiaux d'ictères et d'hépatite; et l'existence de facteurs de risque tels que les scarifications, tatouages, et transfusions.

Le questionnaire a été administré par nous-même tous les jours ouvrables de la période de recrutement pour tous les participants sauf pour une dizaine d'entre eux lorsque nous étions au niveau de l'unité d'Immunologie. Pour ces derniers, l'administration du questionnaire a été confiée aux infirmiers préleveurs ou à l'un des biologistes présents au niveau de l'unité de Prélèvements.

6.2. Population d'étude et prélèvements

6.2.1. Population d'étude

Notre population d'étude se compose des personnes de tous âges, de tous horizons et de toutes conditions se présentant au LBM-HOGGY pour un examen de recherche d'AgHBs prescrit par un médecin. L'unique critère de sélection a donc été la présence au LBM-HOGGY pour un examen de recherche de l'AgHBs.

6.2.2. Prélèvements

Un prélèvement de sang veineux a été recueilli sous vide sur tube sec de 5 ml. Le sérum est aliquoté en 2 échantillons :

- l'un est utilisé le jour même pour la recherche de l'Ag HBs

- l'autre est congelé à -20°C en vue de la réalisation ultérieure le même jour des autres examens :
 - recherche de l'Ag HBe et des Ac anti HBe pour les sérums dépistés Ag HBs positifs
 - titrage des Ac anti HBs pour les sérums retrouvés Ag HBs négatif.

6.3. Automate d'immunoanalyse utilisé

L'Automate d'immunoanalyse Architect Plus Abbott i-système Ci 4100 (figure 9) a permis la recherche de l'Ag HBs, des Ac anti-HBs, de l'Ag HBe et des Ac anti-HBe avec les réactifs correspondants.



Figure 9: Automate d'immunoanalyse intégré Architect ci 4100 (Abbott Diagnostics, USA) au LBM HOGGY

C'est une plateforme automatique intégrée permettant de réaliser des examens de chimie clinique et d'immunologie.

Des calibrations ont été effectuées, validées et mémorisées au niveau du système avant l'analyse des contrôles qualité internes et des échantillons à tester.

6.4. Coffrets réactifs utilisés pour la recherche des marqueurs sérologiques du VHB

Les coffrets réactifs Architect system (Abbott, USA) utilisés sont les suivants :

- AgHBs
 - Architect AgHBs réactif Référence 2G2225
 - Architect AgHBs Calibrateur Référence 2G2201
 - Architect AgHBs contrôle Référence 2G2210
 - Architect AgHBs diluant Référence 2G2340

- Ac anti-HBs
 - Architect anti-HBs réactif référence 7C1825
 - Architect anti-HBs calibrateur Référence 7C1801
 - Architect anti-HBs contrôle Référence 7C1810

- AgHBe
 - Architect AgHBe réactif référence 6C3225
 - Architect AgHBe calibrateur Référence 6C3225
 - Architect AgHBe contrôle Référence 6C3210

- Ac anti-HBe
 - Architect anti-HBe réactif référence 6C3425
 - Architect anti-HBe calibrateur Référence 6C3401
 - Architect anti-HBe contrôle Référence 6C3410

La méthodologie est adaptable sur l'analyseur Architect *ci4100* d'Abbott Diagnostics (USA).

6.5. Méthodes analytiques

6.5.1. Recherche de l'Ag HBs par la trousse Ag HBs Qualitative II Architect system d'Abbott Diagnostics, USA

C'est un test immunologique en une étape, utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence.

Dans ce test, l'échantillon, les microparticules recouvertes d'Ac anti-HBs et le conjugué d'Ac anti-HBs marqué à l'acridinum sont mis en présence pour former un mélange réactionnel.

L'Ag HBs présent dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'Ac anti-HBs et au conjugué d'Ac anti-HBs marqué à l'acridinum. Après lavage, le tampon de lavage supplémentaire est ajouté au mélange réactionnel. Après un autre cycle de lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en URL. Il existe une relation directe entre la quantité d'AgHBs présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique de l'automate.

6.5.2. Titrage des Ac anti HBs par la trousse anti-HBs Architect system d'Abbott Diagnostics, USA

Le test Architect Ac anti-HBs est un dosage immunologique en deux étapes utilisant la technologie de dosage microparticulaire par chimiluminescence pour la détermination quantitative de l'Ac anti-HBs dans le sérum ou le plasma humain.

- Dans un premier temps, l'échantillon, le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'AgHBs recombinants sont mis en présence. L'Ac anti-HBs présent dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'AgHBs.
- Dans un deuxième temps et après lavage, le conjugué de rAgHBs marqué par l'acridinium est ajouté. Après un autre cycle de lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel.

La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en Unité Relative de Lumière (URL). La concentration d'Ac anti-HBs de l'échantillon est déterminée par une courbe de calibration Architect anti-HBs préalablement établie.

6.5.3. Recherche de l'Ag HBe par la trousse HBe Ag Architect system d'Abbott Diagnostics, USA

Le test Architect AgHBe est un test immunologique en deux étapes pour la détection qualitative de l'AgHBe dans le sérum ou le plasma humain utilisant la technique du dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence.

- Dans un premier temps, l'échantillon, le diluant et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'Ac anti-HBe sont mis en présence. L'AgHBe présent dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'Ac anti-HBe. Après lavage, le conjugué d'Ac anti-HBe marqué à l'acridinum est ajouté.
- Après un cycle de lavage, les solutions de pré-activation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel.

La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en URL. Il existe une relation directe entre la quantité d'AgHBe dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique Architect iSystem.

6.5.4. Recherche des Ac anti HBe par la trousse anti-HBe Architect system d'Abbott Diagnostics

Le test Architect Ac anti-HBe est un test immunologique en deux étapes pour la détection qualitative des anticorps anti-HBe dans le sérum ou le plasma humains utilisant la technologie microparticulaire par chimie luminescence.

L'échantillon, le réactif de neutralisation et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'Ac anti-HBe sont mis en présence. Les Ac anti-HBe présents dans l'échantillon se lient aux AgHBe recombinants présents dans le réactif de neutralisation. Les AgHBe recombinants non liés peuvent alors se lier aux microparticules recouvertes d'Ac anti-HBe.

Après lavage, le conjugué d'Ac anti-HBe marqué à l'acridinum est ajouté pour créer un mélange réactionnel.

Après un autre cycle de lavage, les solutions de pré-activation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en URL. Il existe une relation inverse entre la quantité d'Ac anti-HBs présent dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique Architect iSystème.

6.6. Méthodes statistiques

L'analyse statistique des résultats a été faite avec le logiciel Statview version 5.0. Les statistiques descriptives utilisées pour décrire les variables étaient le pourcentage et la médiane. L'odds ratio a été utilisé pour estimer le degré de dépendance entre le portage de l'Ag HBs et les facteurs de risque étudiés. Les différences ont été considérées comme significatives lorsque la valeur de p correspondante était $< 0,05$.

7. Résultats

Au total, quatre-vingt-dix-sept (97) personnes venant de tous horizons ont été recrutés pour la présente étude durant le mois de Juin 2018.

7.1. Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

7.1.1. Genre

La population d'étude était constituée de 29,0% de sujets de sexe masculin et de 71,0% de sexe féminin (figure 10).

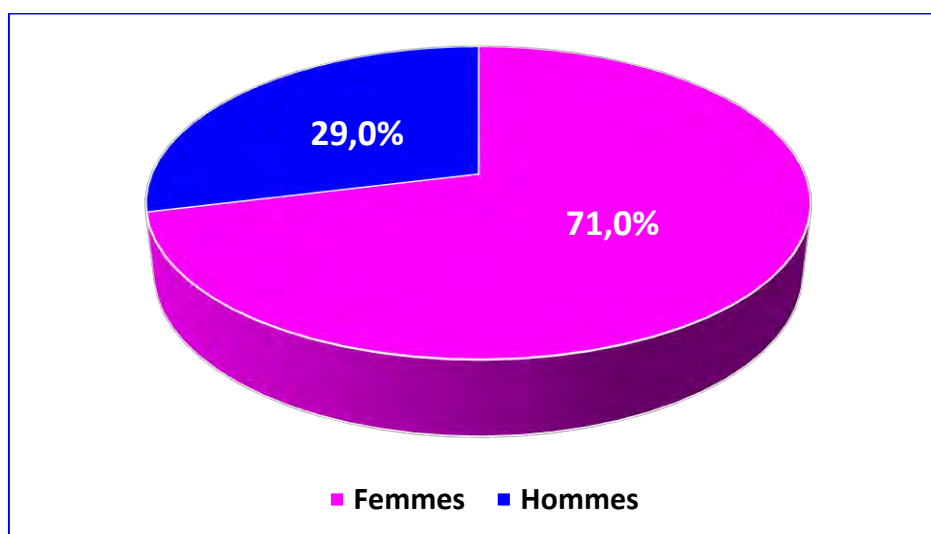


Figure 10 : Répartition de la population d'étude selon le genre

7.1.2. Age

L'âge moyen de nos patients était de 34 ans.

La tranche d'âge la plus représentée est celle de 20 à 29 ans avec 39,17% (n=38) de la population étudiée, suivie de celle des 30 à 39 ans avec 26,8% (n=26) (Tableau I).

Tableau I : Répartition de la population d'étude en fonction de la tranche d'âge

Tranches d'âge	Nombre	Pourcentage
0 - 5 ans	1	1,031
5 - 10 ans	1	1,031
10 - 19 ans	7	7,216
20 - 29 ans	38	39,175
30 - 39 ans	26	26,804
40 - 49 ans	8	8,247
50 - 59 ans	6	6,186
60 - 69 ans	6	6,186
70 - 79 ans	4	4,124
Total	97	100

7.1.3. Situation matrimoniale

Pour ce qui est de la situation matrimoniale de notre population d'étude, 77, 31% étaient mariés, 19,58% célibataires et 3,09% veuves (figure 11).

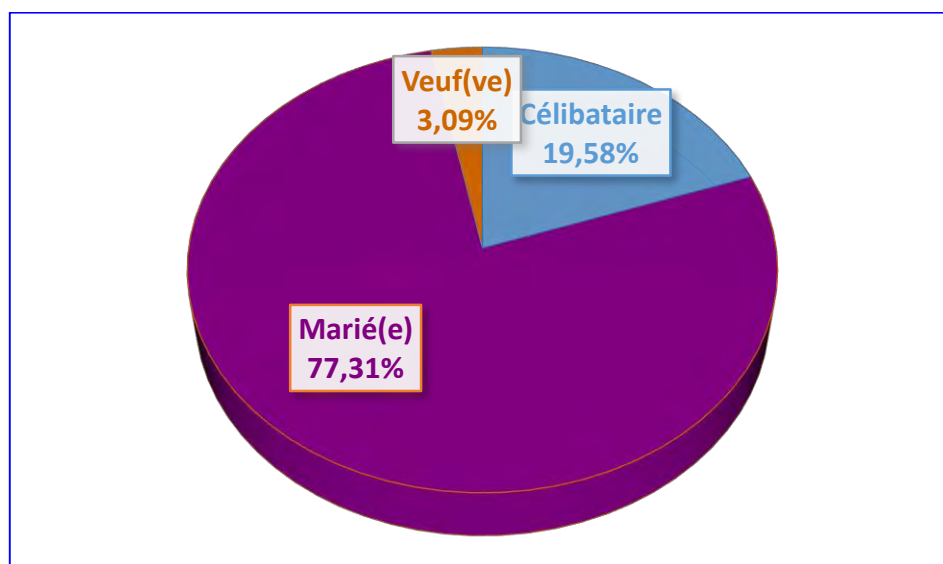


Figure 11 : Répartition de la population d'étude suivant la situation matrimoniale

7.1.4. Profession

Les étudiants constituaient la majorité de la population d'étude soit 20,61% (n = 20), suivis par les sans profession avec 19,58% (n = 19). Les catégories professionnelles retrouvées étaient très diverses avec des commerçants, des enseignants, des infirmiers, des ouvriers, des restauratrices, des policiers, des paysans et des comptables entre autres (figure 12).

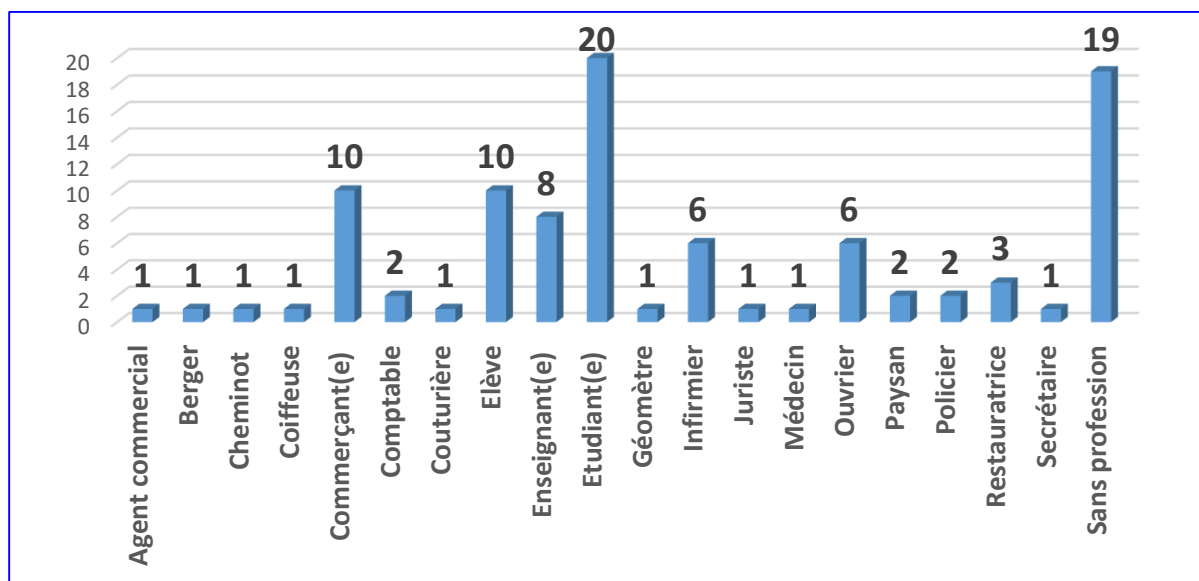


Figure 12 : Distribution de la population d'étude selon la profession

7.2. Antécédents familiaux

Des antécédents familiaux d'ictère associé à une hépatite ont été retrouvés chez 2,06% (n = 2) de la population d'étude, tandis que des antécédents d'hépatite ont été retrouvés chez 6,18% (n = 6) des patients.

7.3. Prévalence de la séropositivité pour l'Ag HBs

L'Ag HBs était positif chez 15 patients, soit une prévalence de 15,46% (figure 13). Parmi les patients Ag HBs positif, 60% sont de sexe féminin et 40% de sexe masculin toutes catégories socioprofessionnelles et générationnelles confondues.

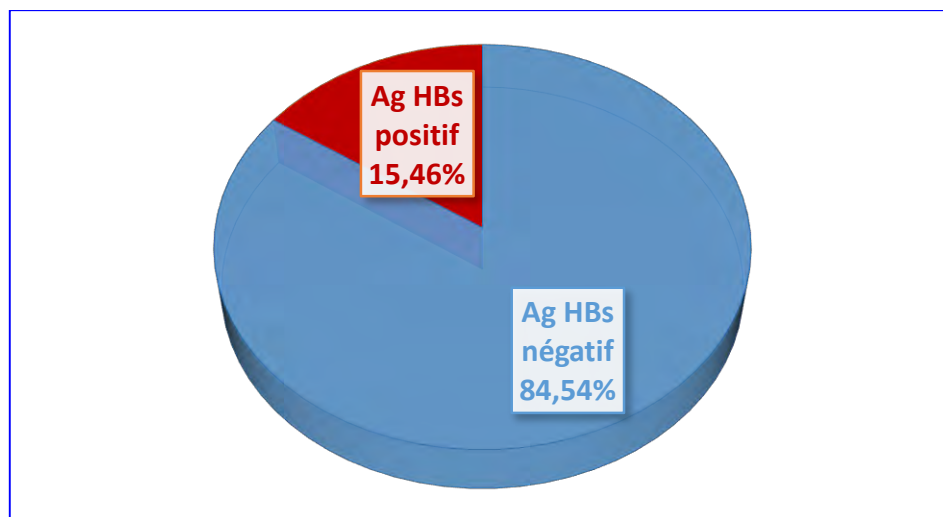


Figure 13 : Prévalence du portage de l'Ag HBs

7.4. Facteurs de risque du portage de l'Ag HBs

Le tableau II présente les résultats du questionnaire relatif aux facteurs de risque du portage de l'Ag HBs. Nous ne retrouvons pas de lien significatif entre les facteurs de risque et le portage d'Ag HBs (Tableau III).

Tableau II : Facteurs de risque du portage de l'Ag HBs chez la population d'étude

	Ag HBs positif		Ag HBs négatif	
	Nombre (N)	Pourcentage (%)	Nombre (N)	Pourcentage (%)
Antécédents de transfusion	1	1,03	3	3,09
Tatouages	0	0	1	1,03
Scarification	0	0	3	3,09

Tableau III : Expression statistique de l'impact de l'exposition aux facteurs de risque sur le portage de l'Ag HBs chez la population étudiée (intervalle de confiance 95%)

	Antécédents de transfusion	Tatouages	Scarifications
Odds ratio	1,881	1,752	0,732
p	0,595	0,734	0,839

7.5. Principales caractéristiques de la population Ag HBs positive

- En ce qui concerne les tranches d'âge, le segment de population le plus atteint par le VHB est représenté par les jeunes adultes âgés de 20 à 39 ans qui concentrent 66,66% des sujets AgHBs positifs (figure 14).

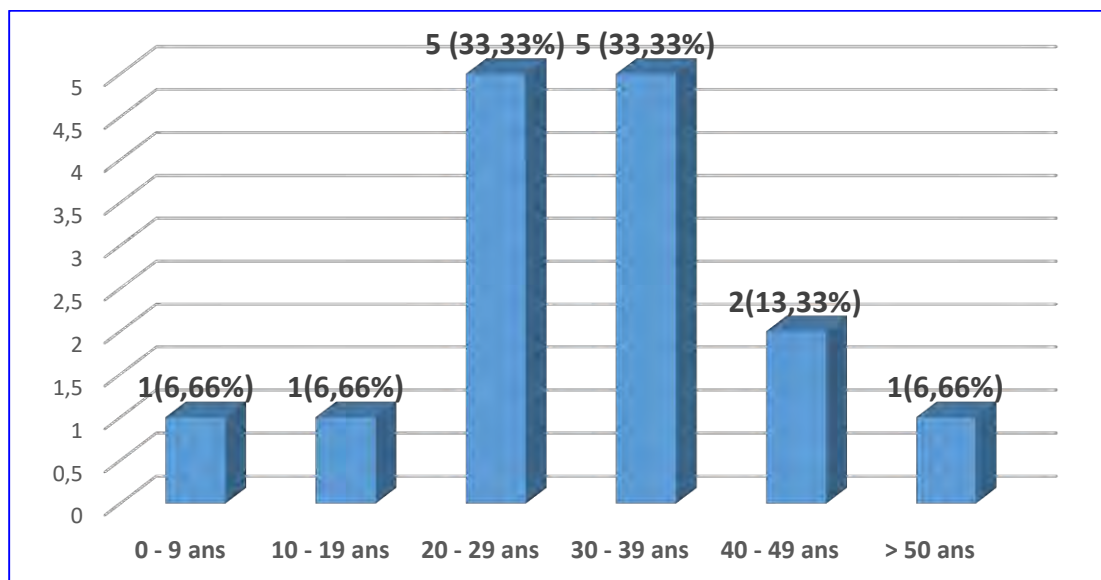


Figure 14 : Répartition, par tranche d'âge, des patients Ag HBs positif

- En considérant la population sous l'angle de la situation matrimoniale, nous avons remarqué que les personnes mariées représentaient 60% des sujets séropositifs au VHB tandis que les célibataires faisaient 33,33%, les veuves sont minoritaires avec 6,67% (figure 15).

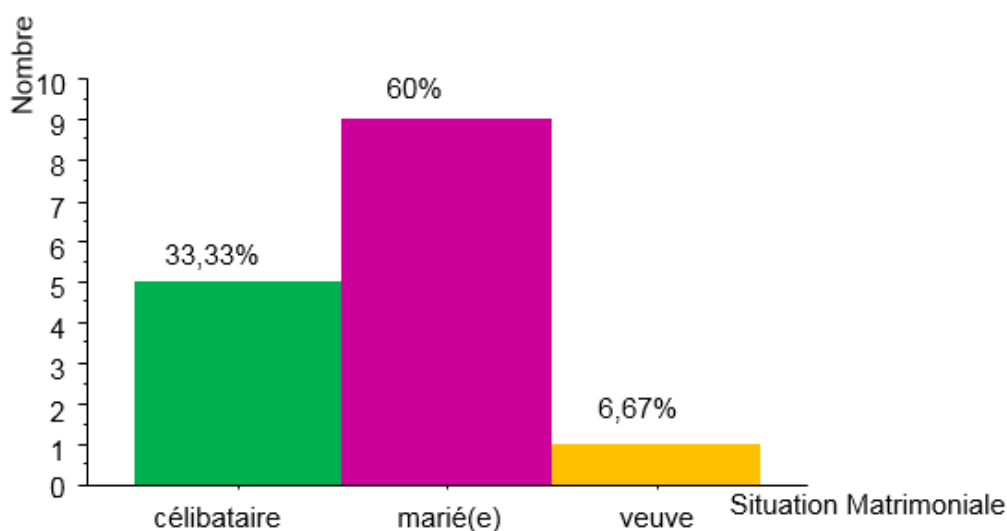


Figure 15 : Séroprévalence du VHB suivant la situation matrimoniale.

- Concernant les facteurs de risque de contamination au VHB ainsi que les antécédents familiaux relatifs à l'hépatite B et à l'ictère, aucune des personnes Ag HBs n'avait subi de tatouage ni de scarification. Une seule personne Ag HBs positive avait été transfusée il y a quelques années.

Au total, 33,33% des sujets AgHBs positifs ont affirmé vivre avec un proche malade de l'hépatite B. Par rapport à la population d'étude globale, cinq personnes sur huit (soit 62,5%) ayant dans leur entourage familial un proche malade de l'hépatite B sont porteuses de l'AgHBs.

Tableau IV : Distribution des sujets vivants avec une personne malade de l'hépatite B

Variables	Sujets séropositifs au VHB vivant avec une personne VHB+	Sujets séronégatifs au VHB vivant avec une personne VHB+	Total
Effectifs	5	3	8
Fréquences	62,5%	37,5%	100%

7.6. Prévalence des marqueurs d'hépatite B chronique

Parmi les patients Ag HBs positif (n = 15), aucun n'exprimait dans son sérum l'Ag HBe témoin de la multiplication active du virus et tous étaient Ac anti HBe positif.

7.7. Statut immunitaire des sujets Ag HBs négatif

Considérant le statut immunitaire des sujets AgHBs négatif, 48,78% (n = 40) de notre population d'étude avait des titres d'Ac anti-HBs < 10mUI/ml ; 25,61% (n = 21) étaient protégés contre m B avec des titres en Ac anti HBs compris entre 10 et 100 mUI/ml. Le reste de la population Ag HBs négative, soit 25,61% présente des taux d'Ac anti-HBs > 100 mUI/ml (tableau V).

Considérant la population d'étude totale (n = 97), nous retrouvons 41,23% de personnes non protégées et 43,29% de personnes protégées contre le VHB.

Tableau V: Titre en Ac anti HBs des patients Ag HB négatifs

Taux d'Ac anti HBs	Nombre	Pourcentage
< 10 mUI/ml	40	48,78
10 - 100 mUI/ml	21	25,61
> 100 mUI/ml	21	25,61
Total	82	100

Discussion

L'infection par le VHB est un problème de santé publique dans un pays à ressources limitées comme le Sénégal, du fait de sa fréquence et sa létalité liée à ses complications graves comme la cirrhose et le cancer primitif du foie. Au Sénégal, 85 % de la population générale ont été en contact avec le virus de l'hépatite B et environ 11% sont porteurs chroniques de l'antigène de surface de ce virus, l'AgHBs [51,15].

Dans ce contexte, l'objectif général de notre étude était d'évaluer le statut immunitaire vis-à-vis du VHB chez une population vivant au Sénégal. Quatre-vingt-dix-sept (97) personnes ont été incluses dans l'étude du 1^{er} au 29 Juin 2018.

1. Aspects méthodologiques

Nous avons opté pour une étude prospective à visée analytique et descriptive avec l'administration d'un questionnaire pour plusieurs raisons :

- l'obtention du consentement éclairé pour participer à l'étude
- la rencontre avec les participants afin de recueillir certaines informations nécessaires à l'interprétation de nos résultats : les facteurs de risque, les antécédents familiaux, certaines données sociodémographiques.

Le choix de la technique d'analyse qui est une technique immunologique microparticulaire (CMIA) se justifie par le fait qu'elle a donné la preuve de son efficacité en parallèle avec la technique ELISA dans de nombreuses études [30].

Notre étude présente une limite : nous n'avons pu, en raison de contraintes budgétaires, réaliser la recherche des Ac anti HBc totaux et ceux de type Ig M en vue de distinguer ceux qui ont une infection récente et ceux ayant une infection ancienne.

2. Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

Notre population, avec un effectif de 97 sujets, était composée de 71% de femmes et de 29% d'hommes. Cette population d'étude majoritairement féminine est retrouvée dans une étude hospitalière béninoise en 2016 qui rapporte 59,68% de femmes et 40,32% d'hommes ; ainsi que dans une étude malienne en 2014 [36,57].

Notre population présente une moyenne d'âge de 34 ans, identique à celle retrouvée par Bessimbaye et collaborateurs au Tchad avec une population d'étude hospitalière semblable à la nôtre[6].

Les tranches d'âge les plus représentées dans notre étude étaient celle des 20-29 ans et 30-39 ans, contrairement à Traoré qui publie une tranche d'âge majoritaire inférieure à 15 ans [57].

Du point de vue du statut matrimonial, nos patients étaient mariés pour l'essentiel (77%), comme pour l'étude malienne de Traoré [57].

3. Statut immunitaire vis-à-vis du virus de l'hépatite B

3.1. Portage de l'Ag HBs

Notre étude retrouve une séroprévalence du portage de l'Ag HBs de 15,46% dans une population de 97 personnes reçues au LBM HOGGY. Cette prévalence place nos patients dans un groupe de forte prévalence selon la classification de l'OMS [59]. Elle est supérieure à celle retrouvée dans la plupart des populations d'intérêt au Sénégal: 11, 57% et 12% chez les femmes enceintes; 12,87% chez des donneurs de sang; 8,8% chez des personnes vivant avec le VIH1 ; 7,9% chez les consommateurs de drogues injectables au Sénégal [33,34,31,53]. Elle est cependant légèrement inférieure à celle d'une étude en Côte d'Ivoire qui retrouve 15,6% chez des recrues de la gendarmerie nationale ivoirienne [27]. La séroprévalence du portage du VHB élevée dans notre série trouve une explication dans le fait que notre étude est hospitalière.

Dans notre étude, la séroprévalence était plus élevée chez les femmes : 60% pour les femmes contre 40% pour les hommes. Par contre, la prédominance de l'hépatite B chez les sujets de sexe masculin est constamment décrite dans la littérature. Cette prédominance masculine a été notée par Ott et collaborateurs lors d'une revue épidémiologique à échelle mondiale sur l'hépatite B. Elle a été aussi retrouvée par Lô chez des PVVIH1. Cette prédominance masculine serait liée en partie à un facteur génétique protégeant la femme contre l'infection au virus de l'hépatite B [44,33,15].

3.2. Prévalence de l'Ag HBe et des Ac anti HBe chez les porteurs de l'Ag HBs

Nous avons recherché des marqueurs de chronicité chez les sujets Ag HBs positifs, notamment l'AgHBe (marqueur de réplication active) et les Ac anti-HBe.

La totalité des sujets se sont révélés AgHBe négatifs et Ac anti-HBe positifs. Ces Ac anti-HBe sont des marqueurs d'arrêt de la réplication virale.

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus chez des femmes gestantes fréquentant le même établissement hospitalier : toutes les femmes participantes Ag HBs positives étaient AgHBe négatif et Ac anti-HBe positifs [42].

Mais ils diffèrent de ceux de Lô et collaborateurs qui retrouvent chez les PVVIH1 porteurs de l'Ag HBs une séroprévalence de 24,4% pour l'Ag HBe et de 69,2% pour les Ac anti HBe [33].

3.3. Statut de protection contre le VHB des personnes Ag HBs négatives

Au sujet des titres d'Ac anti-HBs, nous pouvons globalement répartir notre population en deux catégories : ceux qui ne sont pas protégés contre le VHB (titre Ac anti-HBs < 10mUI/ml) et ceux qui sont protégés (titre Ac anti-HBs $\geq$ 10mUI/ml).

Ceux ayant un titre d'Ac anti-HBs insuffisant ont besoin d'être vaccinés d'après les recommandations de l'OMS.

S'agissant des sujets ayant un taux protecteur d'anticorps anti-HBs, la recherche des Ac anti-HBc de type IgG nous aurait permis de distinguer les sujets qui ont développé une immunité suite à une résolution de l'infection.

Conclusions et recommandations

Notre étude a porté sur l'évaluation du statut immunitaire vis-à-vis du VHB d'une population vivant au Sénégal. Quatre-vingt-dix-sept personnes ont participé à l'étude. La plupart des individus de la population d'étude ont déjà eu un contact avec le virus qu'ils ont spontanément éliminé. Au nombre de ceux qui ont résolu l'infection au VHB, au moins la moitié a développé un taux protecteur d'Ac anti-HBs, soit un titre d'anticorps supérieur ou égal à 10 mUI/ml.

Les porteurs chroniques du VHB, quant à eux, sont tous Ag HBe négatif / Ac anti-HBe positif, preuve à priori d'un arrêt de la réplication virale nonobstant la possibilité d'une éventuelle infection au VHB mutant AgHBe négatif, possibilité que nous avons manqué de clarifier par la charge virale.

La méconnaissance de la maladie par les populations pourrait être une cause essentielle de sa propagation. Une vulgarisation sur les modes de transmission de la maladie ainsi que des campagnes de vaccination en masse nous paraissent pertinentes, voire urgentes pour endiguer la progression de l'endémie.

La vaccination des enfants à la naissance devra être renforcée et tendre vers une couverture complète pour l'élimination à moyen ou long terme du VHB. Les femmes AgHBs positives en âge de procréer pourraient se faire suivre pour une prise en charge adéquate relative à l'hépatite B en vue de la protection de l'enfant à naître.

Références bibliographiques

1. Ajana, F. 2006. « Les variants du virus de l'hépatite B ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, n° 19: 52-55.
2. Arankalle, V. A., S. Gandhi, K. S. Lole, M. S. Chadha, G. M. Gupte, et M. U. Lokhande. 2011. « An Outbreak of Hepatitis B with High Mortality in India: Association with Precore, Basal Core Promoter Mutants and Improperly Sterilized Syringes ». *Journal of Viral Hepatitis* 18 (4): e20-28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01391.x>.
3. Baadi, Fatima. 2016. « La séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région de Marrakech ». Doctorat en Médecine, Marrakech: Cadi Ayad.
4. Beck, Juergen, et Michael Nassal. 2007. « Hepatitis B Virus Replication ». *World Journal of Gastroenterology* 13 (1): 48-64.
5. Bekondi, Claudine, Alain Le Faou, Chantal Finance, et Université de Nancy I. 2008. « Aspects cliniques et épidémiologiques des infections à virus de l'hépatite B en République Centrafricaine ». Nancy I.
6. Bessimbaye, N., A. M. Moussa, D. Mbanga, A. Tidjani, S. O. Mahamat, M. Nahor Ngawara, G. Ngarnayal, et al. 2014. « Séroprévalence de l'Ag HBs et de l'anticorps Anti VHC chez les personnes infectées par le VIH1 à N'Djamena, Tchad ». *Bulletin de la Société de pathologie exotique* 107 (5): 327-31. <https://doi.org/10.1007/s13149-014-0386-1>.
7. Billioud, Gaëtan, Malika Ait-Goughoulte, et Fabien Zoulim. 2010. « Cycle de réplication du VHB et molécules antivirales » 14: 17.
8. Bock, C. T., S. Schwinn, S. Locarnini, J. Fyfe, M. P. Manns, C. Trautwein, et H. Zentgraf. 2001. « Structural Organization of the Hepatitis B Virus Minichromosome ». *Journal of Molecular Biology* 307 (1): 183-96. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4481>.
9. Bourlière, Marc. 2008. « Portage inactif du virus de l'hépatite B ». [/data/revues/03998320/00290004/369/](http://www.em-consulte.com/en/article/100208), février. <http://www.em-consulte.com/en/article/100208>.
10. Brunetto, Maurizia Rossana, Filippo Oliveri, Barbara Coco, Gioacchino Leandro, Piero Colombatto, Juliana Monti Gorin, et Ferruccio Bonino. 2002. « Outcome of Anti-HBe Positive Chronic Hepatitis B in Alpha-Interferon Treated and Untreated Patients: A Long Term Cohort Study ». *Journal of Hepatology* 36 (2): 263-70.
11. CDU-HGE. 2015. « Hépatites virales ». In *Abrégé d'Hépto-gastro-entérologie et de chirurgie digestive*, 3ème, 1-20. Elsevier/Masson.
12. Chevaliez, S, et Jean-Michel Pawlotsky. 2009. « Marqueurs virologiques de l'hépatite B et utilisation pratique des tests ». In *Hépatite B*, 153-66. EDK. EDK.

13. Dane, D. S., C. H. Cameron, et M. Briggs. 1970. « Virus-like Particles in Serum of Patients with Australia-Antigen-Associated Hepatitis ». *Lancet (London, England)* 1 (7649): 695-98.
14. Dienes, H. P., R. H. Purcell, H. Popper, et A. Ponzetto. 1990. « The Significance of Infections with Two Types of Viral Hepatitis Demonstrated by Histologic Features in Chimpanzees ». *Journal of Hepatology* 10 (1): 77-84.
15. Diop, Moustapha, Assane Diouf, Said Malaobé Seck, Gora Lo, Daye Ka, Aminata Massaly, Alassane Dieye, et al. 2017. « Prévalence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et facteurs associés chez des militaires sénégalais envoyés en mission au Darfour ». *The Pan African Medical Journal* 26 (mars). <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.154.11594>.
16. EMI Guidelines. 2016. « Hepatitis B virus: epidemiology and transmission risks ». <http://www.hpsc.ie/a-z/EMIToolkit/appendices/app21.pdf>.
17. European Association for the Study of the Liver. 2011. « EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection ». *Journal of Hepatology* 55 (2): 245-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.023>.
18. Fattovich, Giovanna, Flavia Bortolotti, et Francesco Donato. 2008. « Natural History of Chronic Hepatitis B: Special Emphasis on Disease Progression and Prognostic Factors ». *Journal of Hepatology* 48 (2): 335-52. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.011>.
19. Franchis, Roberto de, Antoine Hadengue, George Lau, Daniel Lavanchy, Anna Lok, Neil McIntyre, Alfonso Mele, et al. 2003. « EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus Statement (Long Version) ». *Journal of Hepatology* 39 Suppl 1: S3-25.
20. Ganem, Don, et Alfred M. Prince. 2004. « Hepatitis B Virus Infection--Natural History and Clinical Consequences ». *The New England Journal of Medicine* 350 (11): 1118-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMra031087>.
21. Goldstein, Susan T., Fangjun Zhou, Stephen C. Hadler, Beth P. Bell, Eric E. Mast, et Harold S. Margolis. 2005. « A Mathematical Model to Estimate Global Hepatitis B Disease Burden and Vaccination Impact ». *International Journal of Epidemiology* 34 (6): 1329-39. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi206>.
22. Guo, Haitao, Richeng Mao, Timothy M. Block, et Ju-Tao Guo. 2010. « Production and Function of the Cytoplasmic Deproteinized Relaxed Circular DNA of Hepadnaviruses ». *Journal of Virology* 84 (1): 387-96. <https://doi.org/10.1128/JVI.01921-09>.
23. Hou, Jinlin, Zhihua Liu, et Fan Gu. 2005. « Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection ». *International Journal of Medical Sciences* 2 (1): 50-57.

24. Huang, Chien-Chiao, Tzer-Min Kuo, Chau-Ting Yeh, Cheng-Po Hu, Ya-Ling Chen, Yue-Lin Tsai, Mong-Liang Chen, Yu-Chi Chou, et Chungming Chang. 2013. « One Single Nucleotide Difference Alters the Differential Expression of Spliced RNAs between HBV Genotypes A and D ». *Virus Research* 174 (1-2): 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.02.004>.
25. Invernizzi, Federica, Mauro Viganò, Glenda Grossi, et Pietro Lampertico. 2016. « The Prognosis and Management of Inactive HBV Carriers ». *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 36 Suppl 1 (janvier): 100-104. <https://doi.org/10.1111/liv.13006>.
26. Köck, J., E. M. Borst, et H. J. Schlicht. 1996. « Uptake of Duck Hepatitis B Virus into Hepatocytes Occurs by Endocytosis but Does Not Require Passage of the Virus through an Acidic Intracellular Compartment ». *Journal of Virology* 70 (9): 5827-31.
27. Kra, O., N. N'dri, B. Ouattara, K. Kadio, T. Aba, et E. Bissagnéné. 2012. « [Prevalence of HBs antigen carriage in a population of national Gendarmerie recruits in Ivory Coast in 2008] ». *Medecine Et Sante Tropicales* 22 (2): 219-20.
28. Kramvis, Anna, et C. John Clements. 2010. « Implementing a Birth Dose of Hepatitis B Vaccine for Home Deliveries in Africa--Too Soon? » *Vaccine* 28 (39): 6408-10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.07.042>.
29. Lanford, R. E., D. Chavez, R. Rico-Hesse, et A. Mootnick. 2000. « Hepadnavirus Infection in Captive Gibbons ». *Journal of Virology* 74 (6): 2955-59.
30. Laouina, Abderrahim, Bendaoud Adouani, Ghazi Akkazi, Najoua Bouhlal, Mustapha E. -L. Machad, Mouad Benzoubeir, Raouf Alami, Ahmed Abouyoub, Khadija Hajjout, et Mohamed Benajiba. 2016. « Évaluation analytique de la méthode chimioluminescence (CMIA-Architect i 2000 SR) pour la qualification biologique des dons de sang en virologie ». *Transfusion Clinique et Biologique*, XIIe congrès SFVTT - 2016, 23 (4): 310. <https://doi.org/10.1016/j.traccli.2016.08.119>.
31. Leprêtre, Annie, Idrissa Ba, Karine Lacombe, Maryvonne Maynard, Abdalla Toufik, Ousseynou Ndiaye, Coumba Toure Kane, et al. 2015. « Prevalence and behavioural risks for HIV and HCV infections in a population of drug users of Dakar, Senegal: the ANRS 12243 UDSen study ». *Journal of the International AIDS Society* 18 (1). <https://doi.org/10.7448/IAS.18.1.19888>.
32. Liu, Chun-Jen, et Jia-Horng Kao. 2013. « Global Perspective on the Natural History of Chronic Hepatitis B: Role of Hepatitis B Virus Genotypes A to J ». *Seminars in Liver Disease* 33 (2): 97-102. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1345716>.

33. Lô, G, PS Diawara, Ndiokhor Nd Diouf, B Faye, MC Seck, K Sow, SM Sarre, HD Ndiaye, C Toure Kane, et S. Mboup. 2012. « Prévalence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) chez les femmes enceintes au laboratoire de l'hôpital Militaire de Ouakam (HMO), Dakar. | ». *Médecine d'Afrique Noire* 59 (5): 241-44.
34. Lô, Gora, Amina Sow-Sall, Halimatou Diop-Ndiaye, Nokoa Chadia Ines Danty Mandioubu, Moussa Thiam, Fatou Diop, Ousseynou Ndiaye, et al. 2016a. « Prevalence of Hepatitis B Markers in Senegalese HIV-1-Infected Patients ». *Journal of Medical Virology* 88 (3): 461-65. <https://doi.org/10.1002/jmv.24344>.
35. Lok, Anna Sf. 2004. « Occult Hepatitis B Virus Infection: Diagnosis, Implications and Management? » *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19 (s7): S114-17. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03657.x>.
36. LOZES, Evelyne, Victorien Dougnon, Honoré Bankolé, Parfait Houngbegnon, Peggy ANATO, Aurore GAHOU, Muriel de SOUZA, Lamine, et Lamine Baba-Moussa. 2016. « Prévalence de l'antigène HBs à l'Hôpital de Zone d'Abomey Calavi / Sô-Ava au Bénin de 2009 à 2014 ». *International Journal of Biological and Chemical Sciences* 10 (octobre). <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v10i4.31>.
37. Lucifora, Julie. 2008. « Etude de la réplication du VHB et de la réponse à l'intracellulaire à l'infection virale ». Claude Bernard. Lyon I.
38. Mabit, H., K. M. Breiner, A. Knaust, B. Zachmann-Brand, et H. Schaller. 2001. « Signals for Bidirectional Nucleocytoplasmic Transport in the Duck Hepatitis B Virus Capsid Protein ». *Journal of Virology* 75 (4): 1968-77. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.4.1968-1977.2001>.
39. Maupas, P., A. Goudeau, P. Coursaget, J. Drucker, et P. Bagros. 1976. « Immunisation against Hepatitis B in Man ». *Lancet (London, England)* 1 (7974): 1367-70.
40. Morinet, F, et E Corruble. 2012. « Chronic Fatigue Syndrome and Viral Infections ». In *An International Perspective on the Future of Research in Chronic Fatigue Syndrome*, 1-13. intechopen.com. DOI: 10.5772/28521.
41. Moura, Izolda Fernandes, Edmundo Pessoa Lopes, Mônica Viviana Alvarado-Mora, João Renato Pinho, et Flair José Carrilho. 2013. « Phylogenetic Analysis and Subgenotypic Distribution of the Hepatitis B Virus in Recife, Brazil ». *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases* 14 (mars): 195-99. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.11.022>.
42. Niang, Maguette Sylla, Khadidiatou Sarr Fall, Babacar Mbengue, Moustapha Mbow, Ndiokhor Nd Diouf, Ousseynou Boye, Gora Lo, et al. 2017. « Immunological Status to Hepatitis B Virus of Pregnant Women in Dakar, Senegal ». *Open Journal of Immunology* 07 (02): 37. <https://doi.org/10.4236/oji.2017.72003>.

43. OMS. 2017. « Hépatite B, principaux repères ». World Health Organization. 2017. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
44. Ott, J. J., G. A. Stevens, J. Groeger, et S. T. Wiersma. 2012. « Global Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection: New Estimates of Age-Specific HBsAg Seroprevalence and Endemicity ». *Vaccine* 30 (12): 2212-19. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.116>.
45. Pasquier, C, S Bertagnoli, D Dunia, et J Tzopet. 2013. *Virologie humaine et zoonoses*. Sciences Sup. Dunod. <https://www.dunod.com/sciences-techniques/virologie-humaine-et-zoonoses-cours-et-fiches-synthese>.
46. Perkins, J. 2002. *Infectious Disease Illustrations*. <https://people.rit.edu/japfaa/infectious.html>.
47. Previsani, N, et Daniel Lavanchy. 2002. « Hepatitis B ». OMS.
48. Prince, A M. 1968. « An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 60 (3): 814-21.
49. Puoti, Massimo, Carlo Torti, Raffaele Bruno, Gaetano Filice, et Giampiero Carosi. 2006. « Natural History of Chronic Hepatitis B in Co-Infected Patients ». *Journal of Hepatology* 44 (1 Suppl): S65-70. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.11.015>.
50. Roche, B, et D Samuel. 2009. « Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B ». In *Hépatite B*, 96-103. EDK.
51. Sall Diallo, Aminata, Mamadou Sarr, Y Fall, C Diagne, et MO Kane. 2004. « Etude de l'infection par le virus de l'hépatite virale B dans la population infantile au Sénégal ». *Dakar Médical* 49: 136-42.
52. Schaefer, Stephan. 2007. « Hepatitis B Virus Taxonomy and Hepatitis B Virus Genotypes ». *World Journal of Gastroenterology* 13 (1): 14-21.
53. Seck, M., B. Dièye, Y. B. Guèye, B. F. Faye, A. B. Senghor, S. A. Toure, N. Dieng, et al. 2016. « [Evaluation of the efficacy of medical screening of blood donors on preventing blood transfusion-transmitted infectious agents] ». *Transfusion Clinique Et Biologique: Journal De La Societe Francaise De Transfusion Sanguine* 23 (2): 98-102. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.11.001>.
54. Sprengel, R., E. F. Kaleta, et H. Will. 1988. « Isolation and Characterization of a Hepatitis B Virus Endemic in Herons ». *Journal of Virology* 62 (10): 3832-39.
55. Stoeckl, Lars, Anneke Funk, Ariane Kopitzki, Boerries Brandenburg, Stefanie Oess, Hans Will, Hüseyin Sirma, et Eberhard Hildt. 2006. « Identification of a structural motif crucial for infectivity of hepatitis B viruses ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (17): 6730-34. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509765103>.

56. Sunbul, Mustafa. 2014. « Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance ». *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20 (18): 5427-34. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5427>.
57. Traore, Abdramane. 2014. « Portage de l'Ag HBs chez les patients dépistés au laboratoire du CHU Gabriel Toure de Bamako ». Bamako, Mali: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako.
58. Tuttleman, J. S., C. Pourcel, et J. Summers. 1986. « Formation of the Pool of Covalently Closed Circular Viral DNA in Hepadnavirus-Infected Cells ». *Cell* 47 (3): 451-60.
59. World Health Organization, et Global Hepatitis Programme. 2015. *Guidelines for the Prevention, Care, and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection*.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1.
60. Zheng, Yingjie, Yihan Lu, Qi Ye, Yugang Xia, Yueqin Zhou, Qingqing Yao, et Shan Wei. 2011. « Should Chronic Hepatitis B Mothers Breastfeed? A Meta Analysis ». *BMC Public Health* 11 (juin): 502. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-502>.
61. Zoulim, F., et D. Durantel. 2015. « Antiviral Therapies and Prospects for a Cure of Chronic Hepatitis B ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 5 (4): a021501-a021501. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021501>.

Annexe

Fiche de collecte des données

Date

N° Identification:

Prénom:

Nom:

Sexe:

Age:

Situation matrimoniale:

Profession:

Antécédents familiaux

Ictère:

Hépatite:

Facteurs de risque

Transfusions:

Tatouages:

Scarifications:

Sérologie

Ag HBs:

Ac anti HBS:

Ag Hbe:

Ac anti Hbe: