



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 154

Place du test de seroneutralisation dans la confirmation de l'AgHBs qualitatif

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Hoda ZAH

Née le 26 Janvier 1996 à Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Virus de l'hépatite B (VHB); AgHBs qualitatif ; Test de séroneutralisation;
Valeur seuil

Membres du Jury :

Madame Myriam SEFFAR

Professeur de Microbiologie

Madame Hakima KABBAJ

Professeur de Microbiologie

Monsieur Idriss LAHLOU AMINE

Professeur de Microbiologie

Monsieur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Hicham EL ANNAZ

Professeur de Virologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
عَلَيْهِمُ
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

**Enseignant militaire*

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

**Enseignant militaire*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie

****Enseignant militaire***

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

****Enseignant militaire***

Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. ALAyachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

****Enseignant militaire***

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie

****Enseignant militaire***

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

****Enseignant militaire***

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

****Enseignant militaire***

Dédicaces

Je dédie ce travail à:

A ma mère.

A mon père.

A ma grande sœur.

A la mémoire de mes grands-parents.

A ma grand-mère maternelle.

A ma famille.

A mes amis.

***A tous ceux qui m'ont apporté de loin ou de près leur aide
et leur soutien...***

Remerciements

A notre maître et Présidente de thèse

Madame le professeur SEFFAR Myriam

Professeur de microbiologie

Laboratoire Central de Virologie du CHU Ibn Sina, Rabat

Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre compétence professionnelle incontestable, votre culture ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous serez pour moi l'exemple de droiture et de rigueur dans l'exercice de la profession.

Je vous prie, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance, de notre haute considération et de notre sincère respect.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Madame le professeur KABBAJ Hakima

Professeur de microbiologie

Laboratoire Central de Virologie du CHU Ibn Sina, Rabat

Je tiens à vous témoigner toute ma gratitude pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger notre travail.

Vous m'avez accordé sans réserve, votre temps précieux et votre aimable sollicitude. Vos orientations et vos conseils m'ont été très précieux, j'espère ainsi avoir été digne de votre confiance.

Que votre sérieux, votre rigueur au travail, votre compétence, votre sens critique et vos nobles qualités humaines soient pour moi le meilleur exemple à suivre.

Veillez trouver, cher Maître, dans ce travail l'expression de mes vifs remerciements et de mon estime.

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur Idriss LAHLOU Amine
Professeur de microbiologie
Chef de service du Laboratoire de virologie
Hôpital Militaire Mohammed V Rabat

*Permettez-moi de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de siéger parmi
notre jury de thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles jointes seront pour moi un très bon
exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre grande estime et de notre sincère
reconnaissance.*

A notre maître et Juge de thèse

Monsieur le professeur ABI Rachid

Professeur de microbiologie

Laboratoire de virologie Hôpital Militaire Mohammed V Rabat

Vous nous avez honoré d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.

Votre compétence, votre gentillesse et bienveillance ont toujours suscité grande estime.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon respect et de ma haute considération.

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur EL ANNAZ Hicham
Professeur de virologie
Laboratoire de virologie Hôpital Militaire Mohammed V Rabat

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de nos juges.

Je vous remercie pour votre modestie, votre gentillesse et votre bienveillance, qui sont de grands atouts à côté de votre rigueur scientifique.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements

Liste des abréviations

Abréviations

Ac anti-HBc	: Anticorps anti-HBc
Ac anti-HBe	: Anticorps anti-HBe
Ac anti-HBs	: Anticorps anti-HBs
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNccc	: Covalently closed circular ou ADN super-enroulé
Ag HBe	: Antigène HBe
Ag HBs	: Antigène de surface du virus de l'hépatite B
ALAT	: Alanine aminotransférase
ASAT	: Aspartate aminotransférase
AUC	: Area under the curve ou Aire sous la courbe
BC	: Bilirubine conjuguée
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
CMIA	: Chimiluminescence
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique
ELFA	: Enzyme Linked Fluorescent Assay
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Assay
GGT	: Gamma-glutamyl transpeptidase
HSGP	: Protéoglycane de sulfate d'héparane
HSR	: Hôpital des spécialités de Rabat
IgG	: Immunoglobines G
IgM	: Immunoglobines M
LCV	: Laboratoire central de virologie
NFS	: Numération formule sanguine

NTPC	: Polypeptide co-transporteur du sodium taurocholate
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORF	: Open Reading Frame ou Cadre de lecture ouvert
PAL	: Phosphatase alcaline
PCR	: Polymerase chain reaction ou Réaction en chaîne par polymérase
PLT	: Plaquettes
PNI	: Programme national d'immunisation
RE	: Réticulum endoplasmique
ROC	: Receiver operating Characteristic ou Caractéristique de fonctionnement du récepteur
S/CO	: Signal to cut-off
SPSS	: Statistical Package For The Social Science
TP	: Taux de prothrombine
URL	: Unités relatives de lumière
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHD	: Virus de l'hépatite D
VPP	: Valeur prédictive positive



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Automate ABBOTT Architect i 1000 sr	8
Figure 2: Automate ABBOTT Architect i 2000 sr	8
Figure 3: Principe général de la technique de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA)	9
Figure 4: Etape d'incubation de l'échantillon du patient avec le réactif de prétraitement 1 utilisant la technique de dosage immunologique CMIA	12
Figure 5: Etape d'incubation de l'échantillon du patient avec le réactif de prétraitement 2 utilisant la technique de dosage immunologique CMIA	13
Figure 6: Box plot des résultats d'Ag HBs basés sur le test de séroneutralisation de l'Ag HBs	20
Figure 7: Box plot des résultats des vrais positifs d'Ag HBs	20
Figure 8: Box plot des résultats des faux positifs d'Ag HBs	21
Figure 9: Courbe ROC des valeurs de l'Anticorps anti-HBc basée sur les résultats du test de séroneutralisation de l'Ag HBs	24
Figure 10: Représentation schématique du virus de l'hépatite B et des formes virales vides (Sphères et bâtonnets)	28
Figure 11: Photographie en microscopie électronique des particules du VHB	29
Figure 12: Organisation du génome du virus de l'hépatite b	30
Figure 13: Cycle viral de multiplication du VHB	32
Figure 14: Histoire naturelle de l'infection par le VHB	36
Figure 15: Cinétique de l'évolution des marqueurs virologiques au décours d'une infection aiguë par le virus de l'hépatite B d'évolution favorable	43
Figure 16: Cinétique de l'évolution des marqueurs virologiques au cours d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B	44

Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau récapitulatif indiquant les différentes interprétations des résultats du dosage ARCHITECT HBs Ag Qualitative II Confirmatory avec et sans dilution	15
Tableau 2: Tableau récapitulatif définissant les échantillons VP, FP, VN et FN	16
Tableau 3: Tableau récapitulatif des résultats de la répartition des différentes valeurs d'Ag HBs par tranches : VP, FP et VPP.....	22
Tableau 4: Tableau récapitulatif des résultats d'Ag HBs obtenus	23
Tableau 5: Tableau résumant les résultats obtenus des échantillons VP, VN, FN et FP	24
Tableau 6: Tableau des résultats de la courbe ROC obtenus par le logiciel SPSS	25
Tableau 7: Evaluation des patients infectés chroniquement par le VHB en fonction des marqueurs du VHB et de la maladie hépatique	39
Tableau 8: Tableau d'interprétation des profils sérologiques du VHB au LCV.....	45
Tableau 9: Signification des résultats sérologiques de l'hépatite B	46

Sommaire

Introduction	1
Objectifs	3
Matériels et méthodes	5
1. Lieu de l'étude	6
2. Type et période de l'étude	6
3. Population cible et critères d'inclusion	6
4. Critères d'exclusion	7
5. Méthodes d'analyse	7
a) Principe du test de dépistage de l'Ag HBs	7
b) Principe du test de neutralisation de l'Ag HBs	11
6. Place de l'Anticorps anti-HBc dans la confirmation indirecte de l'Ag HBs	16
7. Analyse statistique des données	17
Résultats	18
1. Place du test de séroneutralisation de l'Ag HBs dans l'algorithme de diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite B	19
2. Valeur seuil de l'Ag HBs (Cut-off) corrélée à la confirmation de l'Ag HBs	22
3. Place de l'Anticorps anti-HBc dans la confirmation indirecte de l'Ag HBs	24
Discussion	26
I. Synthèse bibliographique sur l'hépatite B	27
1. Historique	27
2. Caractères virologiques du virus de l'hépatite B	27
a. Taxonomie et classification virale	27
b. Structure du VHB	28

c. Génome du VHB	29
d. Réplication du VHB	31
e. Variabilité génétique	32
3. Aspects épidémiologiques de l'infection par le VHB	33
a. Répartition géographique du VHB	33
b. Mode de transmission et populations exposées au VHB	34
4. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et manifestations cliniques	35
5. Diagnostic et suivi de l'infection par le VHB	40
a. Circonstances du diagnostic virologique	40
b. Diagnostic biologique non spécifique	40
c. Méthodes du diagnostic virologique	41
d. Cinétique des marqueurs virologiques du VHB	42
e. Interprétation des différents profils diagnostic et cinétique des marqueurs	45
f. Suivi des hépatites chroniques	46
6. Traitement	47
7. Prévention	48
II. Discussion des résultats	50
Conclusion	53
Résumés	55
Bibliographie	59

Introduction

-L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) représente un problème de santé publique à l'échelle mondiale avec une morbi-mortalité importante. [1]

-Malgré l'existence d'un vaccin, on estime qu'au moins 240 millions de personnes dans le monde sont des porteuses chroniques du VHB et sont exposées à un risque d'évolution vers la cirrhose et par conséquent vers le carcinome hépatocellulaire (CHC). [2]

-Un dépistage sérologique de l'hépatite aiguë est donc nécessaire pour l'identification et la prise en charge rapide des sujets infectés par le VHB.

-Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN (Acide désoxyribonucléique) enveloppé appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*. Son enveloppe lipoprotéique porte l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou Ag HBs qui est un marqueur sérique d'infectiosité précoce et extrêmement sensible pour le dépistage des sujets infectés par le VHB.

-La détection de l'Ag HBs implique de compléter par d'autres examens à titre d'exemple : les Anticorps anti-HBc totaux et IgM, l'Antigène HBe et l'Anticorps anti-HBe, ainsi que la charge virale du VHB.

-La disponibilité de méthodes très sensibles pour détecter l'Ag HBs entraîne une augmentation inévitable des résultats faussement réactifs (Faux positifs), le test de dépistage de l'Ag HBs doit être confirmé par un test de séroneutralisation.

-Cependant, le test de séroneutralisation reste un test coûteux et non disponible dans tous les laboratoires de virologie d'où l'importance d'une valeur positive prédictive pour rendre l'utilisation de ce test plus efficient.

Objectifs

Les objectifs de ce travail sont de :

- Examiner la place et l'importance du test de neutralisation de l'Ag HBs dans l'algorithme diagnostique de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- Trouver une valeur seuil (*Cut-off*) à partir de laquelle l'Ag HBs est considéré positif sans passer par un test de confirmation.
- Evaluer la place de l'Anticorps anti-HBc comme marqueur indirect de la confirmation de l'Ag HBs.

Matériels et méthodes

1. Lieu de l'étude :

-Notre étude s'est déroulée au laboratoire central de virologie (LCV) qui se situe au sein de l'Hôpital des Spécialités de Rabat (HSR) du Centre Hospitalier Ibn Sina de Rabat.

-Le LCV draine tous les prélèvements de virologie des différents hôpitaux du CHU Ibn Sina ainsi que les prélèvements des patients externes.

-Les activités de virologie au sein du laboratoire sont organisées en deux secteurs : La sérologie virale et la biologie moléculaire (les techniques de PCR (*Polymerase chain reaction*) en temps réel). Pour assurer ses activités, le LCV est automatisé, informatisé et doté d'un matériel à la pointe de la technologie.

2. Type et période de l'étude :

-Nous avons réalisé une étude transversale rétrospective portant sur la place du test de séroneutralisation dans la confirmation de l'Ag HBs qualitatif, de la période allant de mars 2015 à novembre 2020.

3. Population cible et critères d'inclusion :

-Les prélèvements inclus dans cette étude sont ceux dont la recherche de l'Ag HBs est positive (valeur ≥ 1) de façon répétable c.à.d. contrôlée après centrifugation à une vitesse de 10.000 x g et dont la valeur d'Ag HBs est inférieure à 1000 et pour qui on a effectué un test de neutralisation de l'Ag HBs.

-Les données nécessaires à cette étude ont été extraites du Système Informatique du LCV (e-LABS) et du Middleware EVM.

4. Critères d'exclusion :

-Ne sont pas concernés par cette étude :

- Les prélèvements dont la recherche d'Ag HBs est négative (valeur < 1)
- Les prélèvements dont la recherche d'Ag HBs est positive (valeur ≥ 1000) avec des Anticorps anti-HBc positifs (valeur > 1)

5. Méthodes d'analyse :

-Les tests effectués au LCV, indispensables à cette étude sont au nombre de deux : Le test ARCHITECT HBs Ag Qualitative II et le test ARCHITECT HBs Ag Qualitative II Confirmatory (Abbott diagnostics).

-Les échantillons utilisés pour ces deux tests sont réalisés sur du sérum prélevé sur tube sec avec gel séparateur ou sur du plasma prélevé sur tube EDTA.

-Après la phase pré-analytique comprenant le tri des tubes non conformes, la saisie des examens demandés et l'étiquetage des prélèvements, les tubes primaires sont centrifugés à une vitesse de 4000 x g pendant 15 min.

-Les échantillons nécessitant un contrôle sont transférés dans des tubes de centrifugation Eppendorf et centrifugés à une vitesse de 10000 x g pendant 10 min.

a) Principe du test de dépistage de l'Ag HBs :

-Dans notre étude, le dépistage de l'Ag HBs au LCV est réalisé par le dosage ARCHITECT HBs Ag qualitative II sur l'automate Architect i 1000 sr ou sur Architect i 2000 sr d'ABBOTT. (Figure 1 et 2)



Figure 1: Automate ABBOTT Architect i 1000 sr [3]



Figure 2: Automate ABBOTT Architect i 2000 sr [4]

-Il s'agit d'une technique de dosage immunologique microparticulaire utilisant la technologie de chimiluminescence (CMIA) pour la détection qualitative de l'Ag HBs dans le sérum et le plasma humains. (Figure 3)

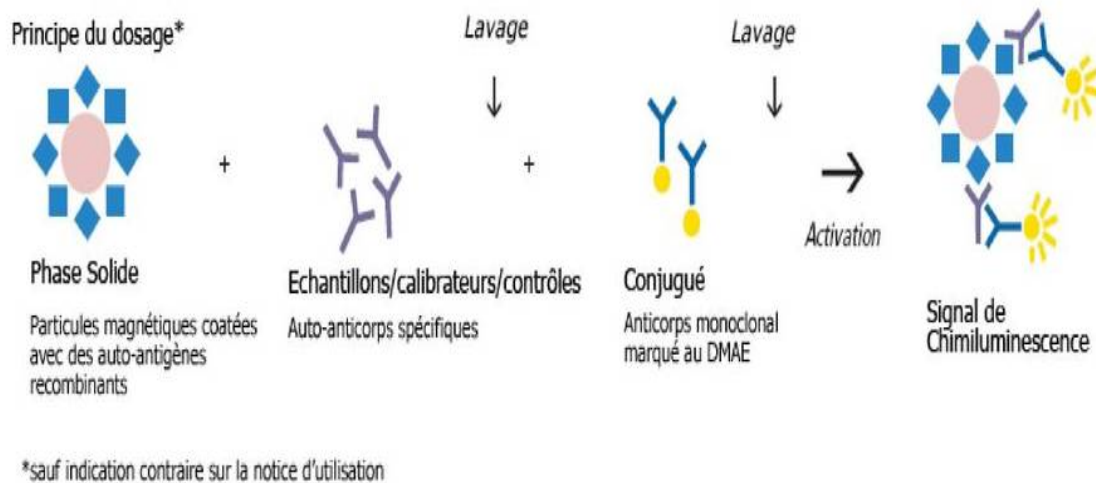


Figure 3: Principe général de la technique de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) [5]

-En pratique, dans le dosage ARCHITECT HBs Ag Qualitative II, les échantillons (**Sérum ou plasma humains**), les microparticules paramagnétiques recouvertes d'Anticorps anti-HBs (**Ac anti-HBs de souris**), et le conjugué d'Anticorps anti-HBs marqué à l'acridinium (**Conjugué d'Ac anti-HBs de souris et de chèvre marqué à l'acridinium**) sont combinés pour créer un mélange réactionnel.

-L'Ag HBs présent dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'Anticorps anti-HBs et au conjugué d'Anticorps anti-HBs marqué à l'acridinium.

-Après lavage, le tampon de lavage supplémentaire est ajouté au mélange réactionnel. Après un autre cycle de lavage, les solutions de préactivation (**PRE-TRIGGER : 1.32% d'eau oxygéné**) et d'activation (**TRIGGER : 0.35 N d'hydroxyde de sodium**) sont ajoutées au mélange réactionnel. (Figure 4)

-La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière (URL) par le système optique ARCHITECT i system. Il existe une relation directe entre la quantité d'Ag HBs présente dans l'échantillon et les URL détectées.

-La présence ou l'absence de l'Ag HBs dans l'échantillon est précisée en comparant le signal chimiluminescent de la réaction au signal de la valeur seuil déterminée par une calibration antérieure.

-L'ARCHITECT i system calcule la valeur seuil à partir de l'URL moyenne des calibrateurs puis calcule les résultats en se basant sur le rapport de la valeur URL de l'échantillon sur la valeur URL seuil (Ratio S/CO : '*Signal to cut-off*') pour chaque échantillon de contrôle.

$$\text{Valeur URL seuil} = (0.0575 \times \text{valeur URL moyenne du calibrateur 1}) + (0.8 \times \text{valeur URL moyenne du calibrateur 2})$$

$$\text{S/CO} = \text{Valeur URL de l'échantillon} / \text{valeur URL de la valeur seuil}$$

-L'échantillon est dit réactif pour l'Ag HBs si le signal chimiluminescent de la réaction est plus intense que le signal de la valeur seuil. [6]

-Interprétation des résultats :

- Les échantillons dont la valeur S/CO est inférieure à 1 sont considérés comme non réactifs, la réanalyse dans ce cas est inutile.
- Les échantillons dont la valeur S/CO est supérieure ou égale à 1 sont considérés comme réactifs et doivent être réanalysés. Ces échantillons doivent être transférés dans des tubes pour centrifugeuse puis centrifugés à une vitesse $\geq 10.000 \times g$ pendant 10 minutes.
- Après réanalyse, les échantillons retrouvés réactifs de façon répétable doivent être confirmés par un test : le test de séroneutralisation par le dosage ARCHITECT HBs Ag Qualitative II Confirmatory sur l'automate ARCHITECT i 1000 sr ou i 2000 sr avant de communiquer au patient son statut vis-à-vis de l'Ag HBs.

b) Principe du test de neutralisation de l'Ag HBs :

-Le dosage ARCHITECT HBs Ag Qualitative II Confirmatory est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) recommandé pour confirmer la présence d'Ag HBs dans les échantillons réactifs de façon répétable et après centrifugation à une vitesse de 10.000 x g en utilisant le principe de la neutralisation par des anticorps spécifiques.

-Le dosage ARCHITECT HBs Ag qualitative II Confirmatory est constitué de deux analyses effectuées par l'ARCHITECT i system qui sont des dosages immunologiques en une étape avec prétraitement : Le dosage HBs Ag Q2 C1 et HBs Ag Q2 C2.

-En pratique, l'échantillon (**Sérum ou plasma humain**) et le réactif de prétraitement 1 (**Ac anti-HBs humain**) sont mis en présence dans une cupule réactionnelle et incubés.

-Si l'Ag HBs est présent dans l'échantillon, il sera neutralisé par l'Anticorps anti-HBs (**humain**) dans le réactif de prétraitement 1.

-Une partie aliquote de l'échantillon prétraité (**Ag HBs + Ac anti-HBs humain**), les microparticules paramagnétiques recouvertes d'Ac anti-HBs (**Ac anti-HBs de souris**) et le conjugué d'Ac anti-HBs marqué à l'acridinium (**Conjugué d'Ac anti-HBs de souris et de chèvre marqué à l'acridinium**) sont mis en présence pour former un mélange réactionnel.

-L'Ag HBs non neutralisé présent dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'Anticorps anti-HBs de souris et au conjugué d'Anticorps anti-HBs marqué à l'acridinium.

-Après lavage, le tampon de lavage supplémentaire est ajouté dans la cupule réactionnelle et incubé. Après un autre cycle de lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. (Figure 5)

-La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière (URL) par le système optique ARCHITECT i system. Il existe une relation directe entre la quantité d'Ag HBs présente dans l'échantillon et les URL détectées.

→Le dosage HBs Ag Q2 C1 de l'échantillon incubé avec le réactif de prétraitement 1 (ou échantillon neutralisé) donne la valeur C1.

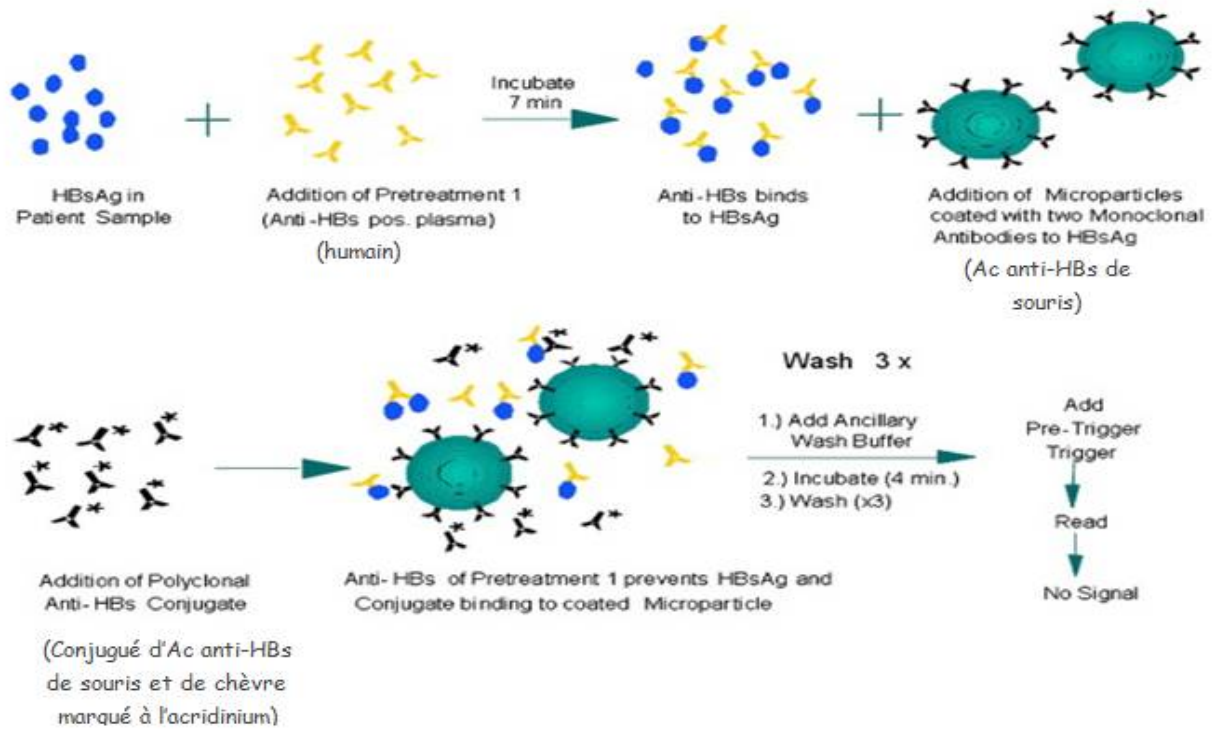


Figure 4: Etape d'incubation de l'échantillon du patient avec le réactif de prétraitement 1 utilisant la technique de dosage immunologique CMIA : [7]

-Cette séquence est répétée pour l'échantillon et le réactif de prétraitement 2 contenant du plasma humain recalcifié sans anticorps neutralisants, ce réactif ne neutralise donc pas l'Ag HBs présent dans l'échantillon.

→Le dosage HBs Ag Q2 C2 de l'échantillon incubé avec le réactif de prétraitement 2 (ou échantillon non neutralisé) donne la valeur C2.

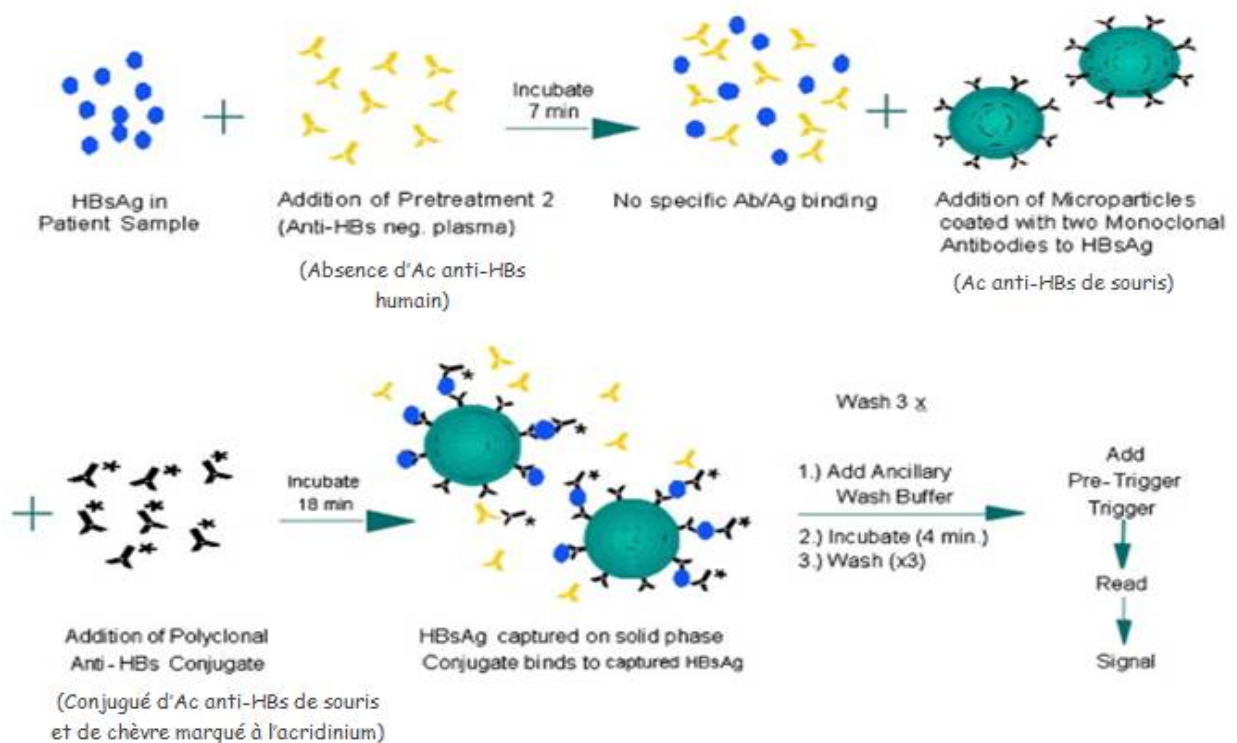


Figure 5: Etape d'incubation de l'échantillon du patient avec le réactif de prétraitement 2 utilisant la technique de dosage immunologique CMIA : [7]

-Le résultat du dosage ARCHITECT HBs Ag Qualitative II Confirmatory est basé sur le rapport de la valeur de l'échantillon sur la valeur seuil (S/CO) et le pourcentage de neutralisation de l'échantillon.

-L'ARCHITECT i system calcule la valeur seuil à partir de l'URL moyenne des calibrateurs puis calcule les résultats en se basant sur le rapport de la valeur URL de l'échantillon sur la valeur URL seuil (S/CO) pour chaque échantillon et contrôle.

$$\text{Valeur URL seuil} = (0.0575 \times \text{valeur URL moyenne du calibrateur 1}) + (0.8 \times \text{valeur URL moyenne du calibrateur 2})$$

$$\text{S/CO} = \text{Valeur URL de l'échantillon} / \text{valeur URL de la valeur seuil}$$

-L'ARCHITECT i system calcule également le pourcentage de neutralisation à l'aide des résultats des dosages HBs Ag Q2 C1 et HBs Ag Q2 C2 pour chaque échantillon et contrôle en utilisant l'équation suivante : [8]

-Pourcentage de neutralisation =

$$\frac{(\text{Valeur URL de l'échantillon HBs Ag Q2 C2}) - (\text{Valeur URL de l'échantillon HBs Ag Q2 C1})}{(\text{Valeur URL de l'échantillon HBs Ag Q2 C2}) - (\text{Valeur URL moyenne du calibrateur 2 HBs Ag Q2 C2})} \times 100$$

-Interprétation des résultats :

- Si la valeur S/CO de l'échantillon non neutralisé (incubé avec le réactif de prétraitement 2) est < 0.70, le pourcentage de neutralisation n'est pas valide.
- Si la valeur S/CO de l'échantillon non neutralisé (incubé avec le réactif de prétraitement 2) ≥ 0,70 et que l'URL de l'échantillon neutralisé (incubé avec le réactif de prétraitement 1) est réduite d'au moins 50% par rapport à l'échantillon non neutralisé, l'échantillon est considéré comme confirmé pour l'Ag HBs.

<u>Dilution :</u>	<u>S/CO HBs Ag Q2 C2:</u>	<u>Pourcentage de neutralisation:</u>	<u>Interpretation finale:</u>
Sans dilution	< 0.70	Non applicable	Non confirmé
	< 10	< 50 %	Non confirmé
	≥ 0.70	≥ 50 %	Confirmé positif
	≥ 10	< 50 %	Recommencer l'analyse en utilisant une dilution au 1/500
1/500	< 0.70	Non applicable	Non confirmé
	≥ 0.70	≥ 50 %	Confirmé positif
	≥ 0.70	< 50 %	Recommence l'analyse en utilisant une dilution au 1/20.000
1/20.000	< 0.70	Non applicable	Non confirmé
	≥ 0.70	≥ 50 %	Confirmé positif
	≥ 0.70	< 50 %	Non confirmé

Tableau 1: Tableau récapitulatif indiquant les différentes interprétations des résultats du dosage ARCHITECT HBs Ag Qualitative II Confirmatory avec et sans dilution : [8]

6. Place de l'Anticorps anti-HBc dans la confirmation indirecte de l'Ag HBs :

-Idéalement, le dépistage de l'hépatite B doit reposer sur 3 marqueurs sériques [9] : l'Ag HBs marqueur d'infectiosité, les Anticorps anti-HBs marqueurs d'immunisation et les Anticorps anti-HBc marqueurs de contact, non protecteurs.

-Il existe 2 types d'Anticorps anti-HBc : les Anticorps anti-HBc de type IgM qui témoignent généralement d'une infection récente et les Anticorps anti-HBc de type IgG qui vont persister qu'elle que soit l'évolution de l'infection. [9]

-En pratique, on ne recherche pas les Anticorps anti-HBc à proprement dit, mais les Anticorps anti-HBc totaux (IgG + IgM). Après le contact avec le VHB, les Anticorps anti-HBc apparaissent rapidement après l'Ag HBs (environ 2 semaines après) et persistent à vie ce qui en fait un excellent marqueur épidémiologique du contact avec le VHB. [10]

-Leur présence témoigne donc d'un contact avec le VHB lors d'une infection aigue ou chronique ou d'une infection résolue.

-Pour cette partie, nous allons inclure en plus des prélèvements répondant aux critères d'inclusion (c.à.d. dont l'Ag HBs est réactif de façon répétable, contrôlé par centrifugation à 10.000 x g et dont la valeur est inférieure à 1000), les prélèvements ayant eu une séroneutralisation et une détection de l'Anticorps anti-HBc.

-Pour interpréter les résultats, il est nécessaire de définir les échantillons vrais positifs (VP), faux positifs (FP), vrais négatifs (VN) et faux négatifs (FN).

VP	Ag HBs positif	Neutralisation positive	Ac anti-HBc positif
FP	Ag HBs positif	Neutralisation négative	Ac anti-HBc positif
VN	Ag HBs positif	Neutralisation négative	Ac anti-HBc négatif
FN	Ag HBs positif	Neutralisation positive	Ac anti-HBc négatif

Tableau 2: Tableau récapitulatif définissant les échantillons VP, FP, VN et FN

7. Analyse statistique des données :

-On a utilisé dans notre étude Microsoft Excel 2007 pour regrouper et trier l'ensemble des informations recueillies de la base de données e-LABS et EVM.

-Les données regroupées dans le fichier Excel ont été transférées dans le logiciel d'analyse statistique SPSS 25.0 (*Statistical Package For The social Science*) pour être traitées.

-On a calculé la moyenne, la médiane, les extrêmes (Min et Max) et les intervalles interquartiles des valeurs d'Ag HBs ainsi que la moyenne, la médiane, les extrêmes, les intervalles interquartiles et le pourcentage des vrais positifs (VP) et des faux positifs (FP).

-La valeur prédictive positive (VPP) a été également calculée. La VPP est définie par la probabilité que le patient, dont le test est positif, soit réellement malade. Elle correspond donc au nombre de prélèvements positifs (VP) parmi tous les prélèvements positifs au test.

$$VPP = \frac{VP}{VP+FP} \times 100$$

-Dans notre étude on a considéré comme VP, les personnes ayant un Ag HBs positif avec un test de neutralisation positif et comme FP, les personnes ayant un Ag HBs positif avec un test de neutralisation négatif.

-Pour déterminer si la différence entre les médianes des vrais et des faux positifs d'Ag HBs est statistiquement significative, on a utilisé le test de Mann-Whitney U sur SPSS.

-On a utilisé comme outil la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristics*), qui est une représentation graphique de la relation existante entre la sensibilité et la spécificité à toutes les valeurs seuils possibles, pour évaluer la place et la valeur seuil optimale de l'Anticorps anti-HBc comme marqueur indirect de la confirmation de l'Ag HBs.

-Le seuil de signification statistique est fixé à $p < 0.05$.

Résultats

1. Place du test de séroneutralisation de l'Ag HBs dans l'algorithme de diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite B :

-Sur un total de 54.649 échantillons testés au LCV de la période allant de mars 2015 à novembre 2020 pour la recherche de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs), 1282 (2.34%) étaient positifs selon l'interprétation de l'ARCHITECT (Cut-off 'S/CO' ≥ 1).

-Toutefois, seul 223 échantillons testés sur les 1282 étaient réactifs de façon répétable pour l'Ag HBs et répondent aux critères d'inclusion de notre étude (Echantillons réactifs de façon répétable c.à.d. contrôlés après centrifugation à une vitesse de 10.000 x g et dont la valeur d'Ag HBs est inférieure à 1000).

-Ces 223 échantillons ont été analysés avec le dosage ABBOTT ARCHITECT HBs Ag Qualitative II Confirmatory selon la technique CMIA pour confirmer la présence de l'Ag HBs.

-Parmi les 223 échantillons positifs de façon répétable, 173 (77.57%) étaient confirmés positifs avec le test de séroneutralisation et 50 (22.42%) étaient des faux positifs.

-La valeur médiane de l'indice de l'Ag HBs était de 1.45 versus 44.46 ($p < 0.001$) pour le groupe des faux positifs et des vrais positifs respectivement.

-Pour mieux visualiser les paramètres de distribution de l'Ag HBs : la médiane, l'intervalle interquartile et la valeur maximale et minimale nous avons créé un Box Plot (ou Boite à Moustache). (Figure 6)

-La visualisation dans le même schéma des vrais et des faux positifs par l'intermédiaire d'un box plot, donnant des résultats inexploitables pour les faux positifs en raison de leur échelle (Vrais positifs varient entre 0 et 1000 et faux positifs entre 0 et 12.50), nous les avons représentés sur deux box plots différents. (Figure 7 et 8)

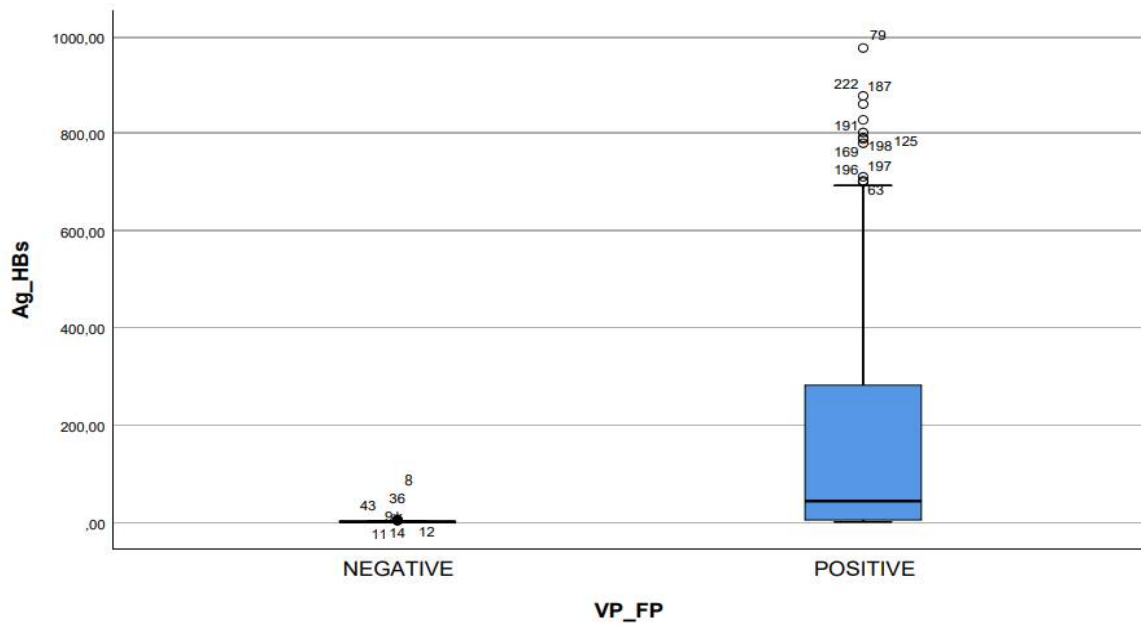


Figure 6: Box plot des résultats d'Ag HBs basés sur le test de séroneutralisation de l'Ag HBs

AgHBs_VP

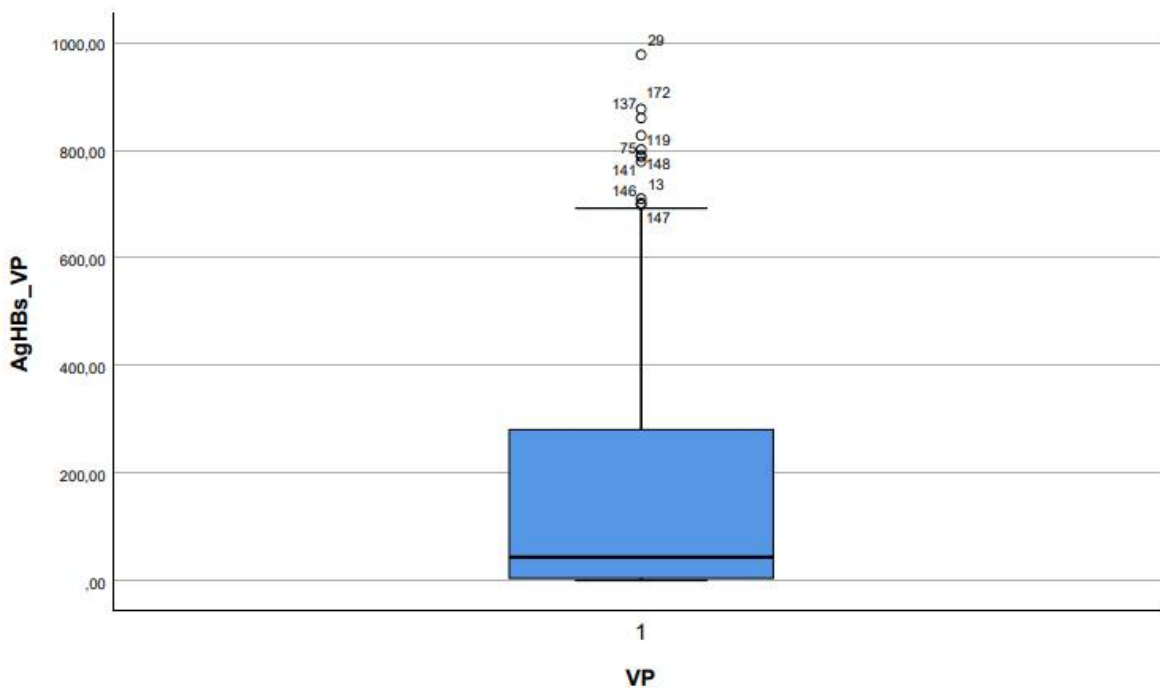


Figure 7: Box plot des résultats des vrais positifs d'Ag HBs

AgHBs_FP

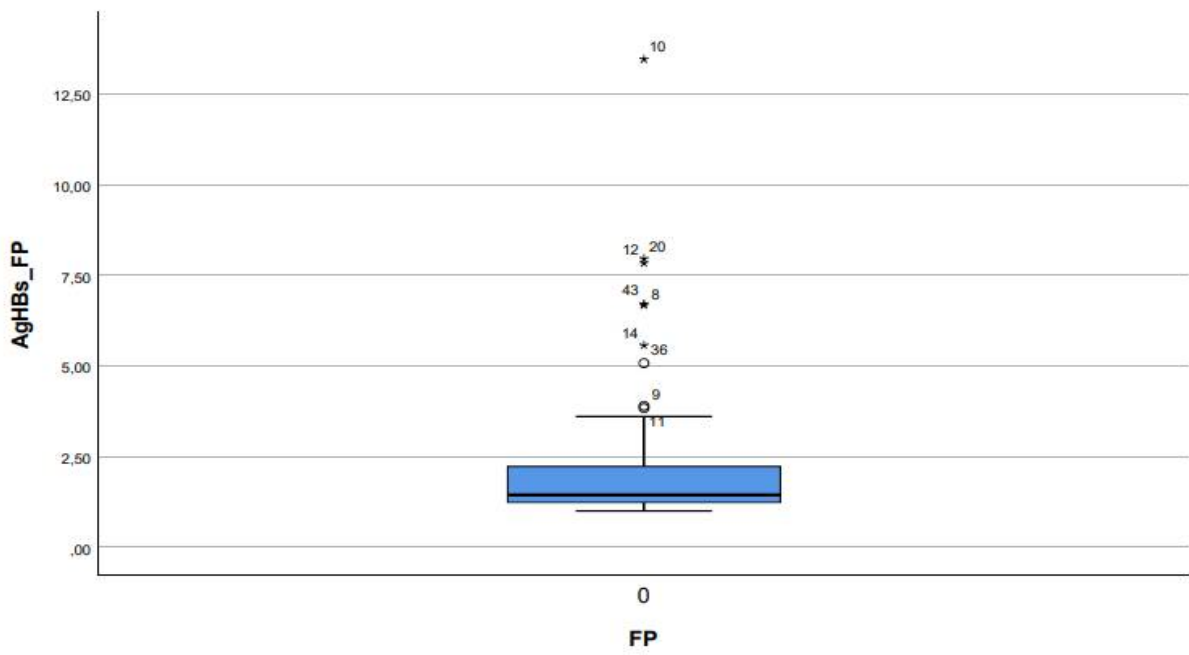


Figure 8: Box plot des résultats des faux positifs d'Ag HBs

2. Valeur seuil de l'Ag HBs (Cut-off) corrélée à la confirmation de l'Ag HBs :

-Les différentes valeurs de l'Ag HBs ont été réparties par tranches pour trouver la valeur seuil à partir de laquelle aucun faux positif n'est retrouvé. (Tableau 3)

-Cependant, nous avons observé que le nombre d'échantillons faussement positif diminue lorsque le S/CO augmente avec une VPP de 100% lorsque le S/CO est supérieur ou égal à 15.

-Les échantillons dont le S/CO est inférieur à 5 ont une VPP de 50 % versus 71.42% et 87.50% pour les échantillons dont le S/CO est entre 5 et 10 et 10 et 15 respectivement.

-Dans notre étude, la valeur seuil d'Ag HBs à partir de laquelle aucun faux positif n'est retrouvé est de 15 (valeur \geq 15) avec une VPP de 100%.

Par tranche	1 à 5[[5 à 10 [[10 à 15 [[15 à 1000
N° de sérums	86	21	8	108
FP	43 (50%)	6 (28.57%)	1 (12.50%)	0 (0%)
VP	43 (50%)	15 (71.42%)	7 (87.50%)	108 (100%)
VPP	50%	71,42%	87,50%	100%

Tableau 3: Tableau récapitulatif des résultats de la répartition des différentes valeurs d'Ag HBs par tranches : VP, FP et VPP

-L'ensemble des données sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Nombre global d'Ag HBs réalisés entre 2015 et 2020	54649
Nombre global et pourcentage d'Ag HBs positif	1282 (2,34%)
Ag HBs positifs avec test de séroneutralisation	223
Moyenne des valeurs d'Ag HBs (Moyenne, Médiane, Intervalles interquartiles et Extrêmes)	-Moyenne : 139.9 -Médiane : 12.06 [2.15, 178.19] -Extrêmes (Min : 1, Max : 977,53)
Vrais positifs (VP), Faux positifs (FP) : nombre et pourcentage	-FP : 50 (22,42%) -VP : 173 (77,57%)
FP : Moyenne, Médiane, Intervalles interquartiles et Extrêmes	-Moyenne : 2,50 -Médiane : 1,45 [1.24, 2.50] -Extrêmes (Min : 1, Max : 13,46)
VP : Moyenne, Médiane, Intervalles interquartiles et Extrêmes	-Moyenne : 179,68 -Médiane : 44,66 [5.10, 302.54] -Extrêmes (Min : 1,09, Max : 977,53)

Tableau 4: Tableau récapitulatif des résultats d'Ag HBs obtenus

3. Place de l'Anticorps anti-HBc dans la confirmation indirecte de l'Ag HBs :

-La recherche de l'Anticorps anti-HBc a été réalisée sur 204 des 223 échantillons testés par séroneutralisation. Les résultats obtenus sont les suivants :

VP	145
VN	38
FN	18
FP	3

Tableau 5: Tableau résumant les résultats obtenus des échantillons VP, VN, FN et FP

-Pour évaluer la place et la valeur seuil optimale de l'Anticorps anti-HBc comme marqueur indirect de la confirmation de l'Ag HBs, nous avons utilisé la Courbe ROC (*The Receiver Operator Characteristic*).

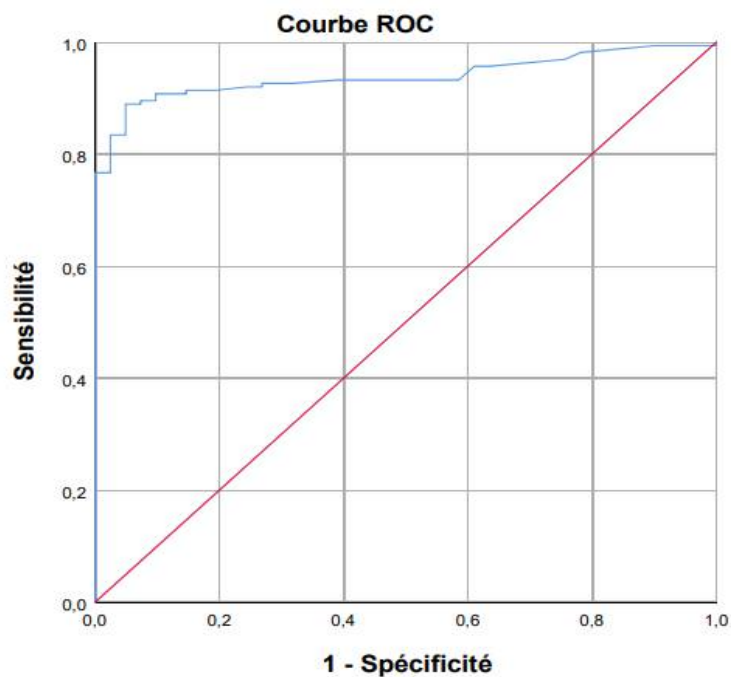


Figure 9: Courbe ROC des valeurs de l'Anticorps anti-HBc basée sur les résultats du test de séroneutralisation de l'Ag HBs

-Résultats :

Zone	Erreur standard ^a	Sig. asymptotique ^b	Intervalle de confiance asymptotique à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
,939	,016	,000	,907	,971

Tableau 6: Tableau des résultats de la courbe ROC obtenus par le logiciel SPSS

-L'air sous la courbe ROC (*The Area Under The Curve 'AUC'*) est de 0.939 avec un intervalle de confiance [0.907 ; 0.971] (Statistiquement significatif) ; sa valeur est optimale vue qu'elle est supérieure à 0.8.

-Sur le tableau des résultats fournis par la courbe de ROC, nous avons choisi pour les valeurs d'Anticorps anti-HBc, la valeur de 7,94 qui donne une spécificité de 100% et une sensibilité de 76.7%.

Discussion

I. Synthèse bibliographique sur l'hépatite B :

1. Historique :

-En 1964, Baruch S. Blumberg mis en évidence un nouvel antigène (antigène *Australia*) dans le sérum d'un aborigène australien au cours d'une étude sur le polymorphisme génétique des protéines sériques.

-A partir des années 1970, S Blumberg, son équipe et Alfred M. Prince montrent que cet antigène est un marqueur d'une hépatite virale post-transfusionnelle et l'identifient comme étant la protéine de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs).

-En 1975, l'équipe de Philippe Maupas à Tours publie les 1^{ers} résultats d'une vaccination contre le VHB utilisant comme source vaccinale l'antigène Australia purifié à partir de plasmas de porteurs chroniques de VHB.

-En 1986, le 1^{er} vaccin mondial obtenu par génie génétique et commercialisé est un vaccin contre l'hépatite B. [9]

2. Caractères virologiques du virus de l'hépatite B :

a. Taxonomie et classification virale :

-Le VHB est un virus enveloppé à ADN, à tropisme hépatique, appartenant à la famille des *Hepadnaviridae* qui contient 2 genres : [11]

→ *Orthohepadnavirus* infectant humains, singes et rongeurs

→ *Avihepadnavirus* infectant les oiseaux

-Ainsi que 8 génotypes (A à H), ayant de nombreux sous types [9]

-C'est un virus caractérisé par sa variabilité génétique et antigénique, qui a un intérêt à la fois épidémiologique, diagnostique et pronostique. [11]

b. Structure du VHB :

-Trois types de particules virales de morphologie distincte sont visualisés au microscope électronique dans le sérum du sujet infecté : (Figure 10 et 11) [12]

-**Les particules infectieuses ou particule de Dane** : sphérique, de 42nm, correspondant au virion complet, constituée d'une enveloppe lipoprotéique et d'une nucléocapside [9]

→ Enveloppe lipoprotéique faite de 3 protéines enchâssées dans la bicouche lipidique : petite protéine HBs ou *Small* ou forme majeure, moyenne protéine HBs, *Medium* ou forme M, grande protéine HBs, *Large* ou forme L et qui porte le déterminant antigénique du VHB, l'Ag HBs.

→ Nucléocapside icosaédrique (ou core) : de 22nm, contenant le génome du VHB qui est un ADN circulaire partiellement double brin lié de manière covalente à une polymérase virale.

-**Les particules non infectieuses (sphères et bâtonnets)** : de 22nm, enveloppes vides constituées uniquement d'Ag HBs et produites en grand excès dans le sérum du sujet infecté par rapport aux particules infectieuses. [13]

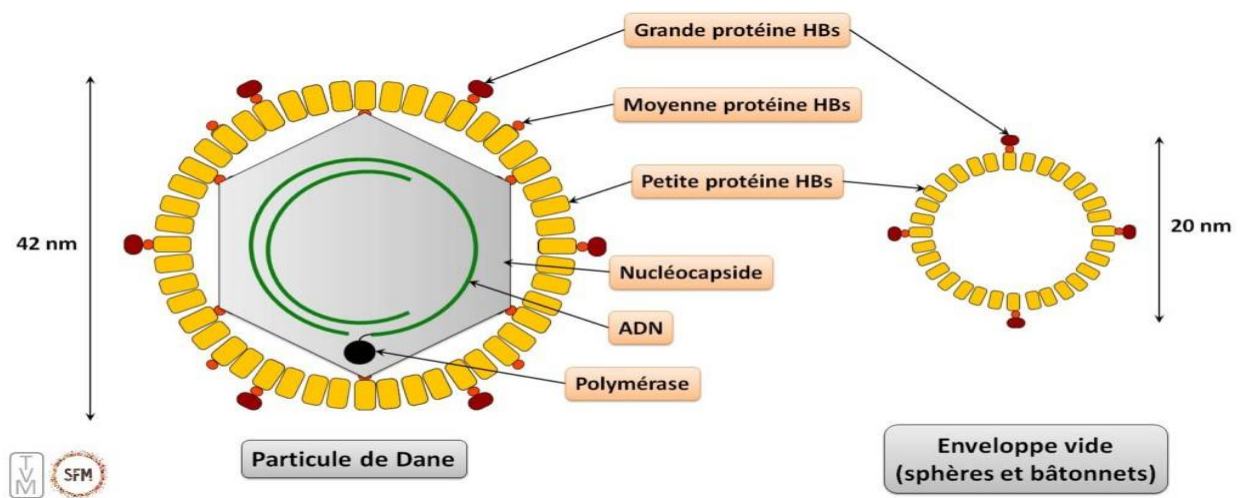


Figure 10: Représentation schématique du virus de l'hépatite B et des formes virales vides (Sphères et bâtonnets) [9]

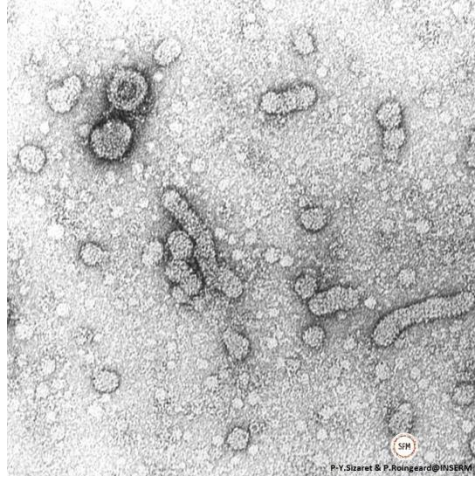


Figure 11: Photographie en microscopie électronique des particules du VHB [9]

c. Génome du VHB :

-C'est le plus petit génome viral humain à ADN, il s'agit d'un ADN circulaire, partiellement double brin ayant une taille de 3.2kb [13], lié de façon non covalente à une polymérase virale. [9]

-Cette configuration circulaire est maintenue par un appariement des extrémités 5' des 2 brins, de longueur différente : [13]

- Un brin de polarité négative codant, complet, qui contient la totalité du patrimoine génétique du virus.
- Un brin de polarité positive non codant, incomplet, de taille variable.

-L'organisation du génome du VHB est extrêmement compacte et le brin de polarité négative comporte 4 cadres ouverts de lecture (4 ORF : *Open Reading Frames* : S, C, P, X), se chevauchant dans la même orientation transcriptionnelle et recouvrant la totalité du génome. (Figure 12)

- ORF S : code 3 protéines de surface à partir de 3 codons d'initiation différents qui sont en phase : pré S1/pré S2/S pour la grande protéine (L-HBs), pré S2/S pour la protéine moyenne (M-HBs) et S pour la petite protéine ou Ag HBs

→ ORF pré C/ C : code la protéine structurale de la capside ou Ag HBc lorsque la traduction est initiée à partir de la région C (Core) et code la protéine précurseur de l'Ag HBe lorsqu'elle est initiée à partir de la région pré C (pré core)

→ ORF P : code la polymérase virale, qui est formée de 4 domaines suivant cet ordre :

- Domaine N-terminal de la protéine attaché de manière covalente à l'extrémité 5' du brin de polarité négative de l'ADN

- Domaine espaceur (*Spacer*) : non essentiel aux activités de la polymérase, de fonction mal connue

- Domaine transcriptase inverse / ADN polymérase

- Domaine ribonucléase H

→ ORF X : code la protéine régulatrice X, ayant de multiples fonctions : transduction de signal, activation de la transcription, réparation de l'ADN et inhibition des protéines de dégradation. Cette protéine pourrait contribuer au pouvoir oncogène du VHB. [14]

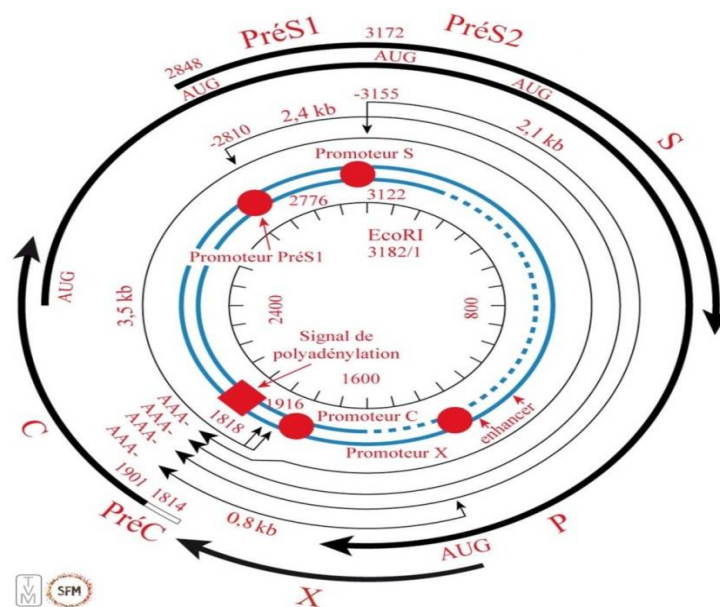


Figure 12: Organisation du génome du virus de l'hépatite b [9]

d. Réplication du VHB :

-L'entrée du VHB dans l'hépatocyte se fait en plusieurs étapes, la phase initiale implique l'interaction aspécifique et à faible affinité de l'enveloppe virale avec les protéoglycanes de sulfate d'héparane (HSGP) sur la membrane hépatocytaire, le changement de conformation de l'enveloppe virale consécutif à cette interaction permet la liaison spécifique et à forte affinité du domaine préS1 de l'Ag HBs avec le domaine extracellulaire du récepteur NTPC (polypeptide co-transporteur du sodium taurocholate), déclenchant ainsi l'entrée du virus dans la cellule par endocytose.

-Après l'entrée du virus et perte de son enveloppe, la nucléocapside virale migre le long des microtubules vers le noyau de l'hépatocyte et libère l'ADN génomique en son sein.

-Dans le noyau, l'ADN est modifié par des facteurs cellulaires et transformé en ADN circulaire, double brin, refermé sous forme surenroulée (*Supercoiled*) ou ADNccc qui sert de matrice à la transcription des gènes viraux et qui se lie à des protéines cellulaires (histones et facteurs de transcription) et virales (HBx, HBc), c'est cette forme qui persistera dans l'hépatocyte toute la vie de l'individu.

-La transcription est initiée dans le noyau et produit, à partir du brin de polarité négative de l'ADNccc, des ARN pré-génomique et précore et des ARNm sub-génomiques qui codent les protéines de capsid, d'enveloppe préS2-S, préS1-préS2-S, mais aussi la polymérase virale P et la protéine X. Les différentes protéines virales sont produites en utilisant la machinerie de traduction cellulaire.

-Après encapsidation dans le cytoplasme de l'ARN pré-génomique, il est rétrotranscrit en ADN monocaténaire de polarité négative qui sert de matrice pour la synthèse du brin complémentaire de polarité positive.

-Une fraction des nucléocapsides néoformées acquiert son enveloppe dans un compartiment pré golgien correspondant au site de maturation des protéines, le virion ainsi formé par bourgeonnement de la membrane du réticulum endoplasmique (RE) est libéré dans la voie exocytique.

-Une autre fraction n'acquiert pas d'enveloppe mais est recyclée vers le noyau pour réalimenter le stock d'ADNccc. Ceci permet le maintien d'un « pool » d'ADNccc dans le noyau de l'hépatocyte, ce qui rend difficile l'élimination totale du virus par les traitements antiviraux.

-Par ailleurs, les Ag HBs produits à partir des ARNm peuvent être adressés vers le réticulum endoplasmique (RE) et le compartiment intermédiaire de l'appareil de Golgi (*Endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment*, ERGIC) au sein duquel ils seront assemblés en éléments particuliers de différentes natures : sphères, bâtonnets, filaments). [9]

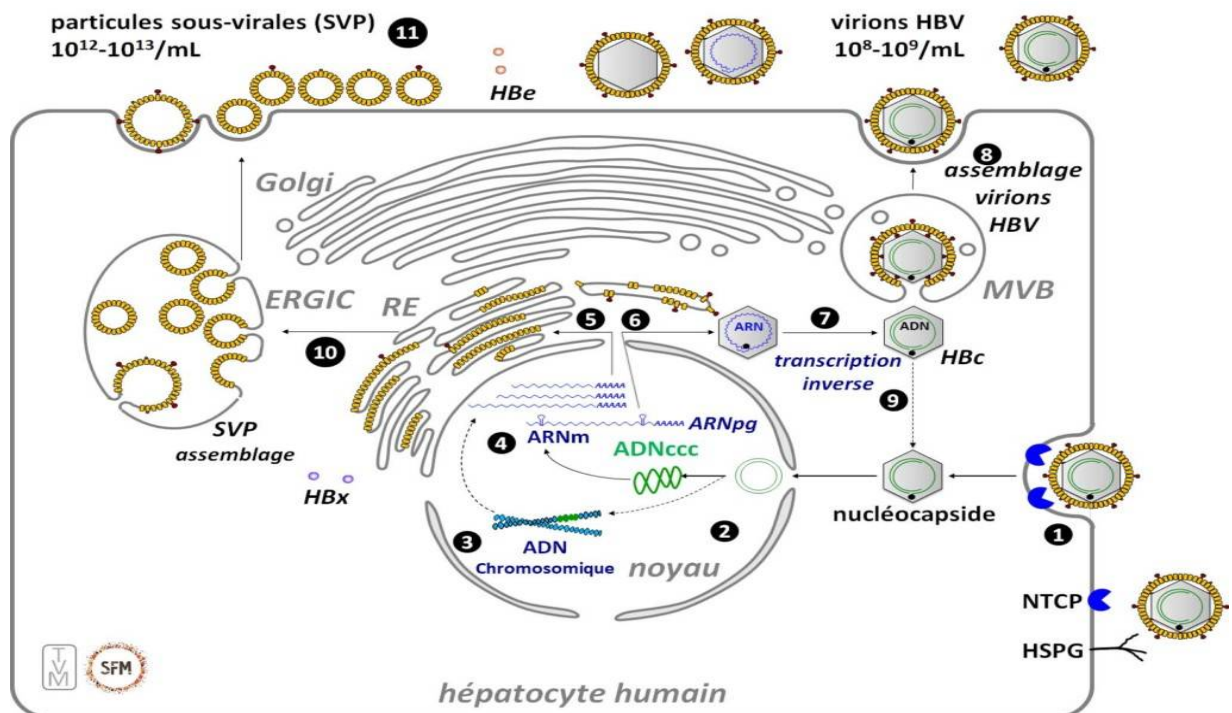


Figure 13: Cycle viral de multiplication du VHB [9]

e. Variabilité génétique :

-Le VHB est un virus à ADN caractérisé par une grande variabilité génétique. [15] Son processus réplcatif se fait par l'intermédiaire d'une enzyme de type transcriptase inverse, ce qui est à l'origine d'un taux de mutations plus élevé que celui rencontré lors de la réplication du génome des virus à ADN classiques [16] et expliquerait également l'apparition de variants du VHB. [9]

-Selon l'homogénéité de séquences des souches du VHB, 8 génotypes (A à H) avec pour certains plusieurs sous types, ont été définis par divergence dans l'ensemble des séquences du VHB. [17]

-Les différents génotypes témoignent, en partie, de l'origine géographique des sujets infectés mais sont aussi associés à des différences dans la pathogénèse. [9]

-Par conséquent, en raison particulièrement des différences de séquences génomiques, certains génotypes favorisent l'émergence de variants ne produisant plus d'Ag HBe (mutants précoces), l'infection par ses variants peut être à l'origine des formes plus sévères voire fulminantes d'hépatite aigue. [9]

-Cependant, à l'échelle individuelle, ces différences ne permettent pas de proposer des prises en charge différentes en fonction du génotype. [9]

-Sur le plan protéique, une variabilité importante à la base de la classification en sous-types (ayw, ayr, adw, adr...) est présente dans la séquence du déterminant « a » (acides aminés 121 à 149) porté par l'Ag HBs. [9]

3. Aspects épidémiologiques de l'infection par le VHB :

a. Répartition géographique du VHB :

-L'hépatite B est une maladie infectieuse à diffusion mondiale. Dans le monde, l'OMS estime à 2 milliards le nombre de personnes qui ont déjà été en contact avec le VHB et à 257 millions le nombre de personnes porteuses chroniques de l'Ag HBs avec un risque important d'évoluer vers la cirrhose et le CHC. [18] Par ailleurs, le VHB est directement responsable de près de 900.000 décès/an dans le monde. [9]

-On distingue schématiquement selon l'OMS, 3 zones en fonction de la prévalence de l'Ag HBs dans la population : [19]

→ Zone à forte prévalence : Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-est

→ Zone à prévalence intermédiaire : Italie, Afrique du Nord, Espagne du Sud, Grèce, Japon

→ Zone à faible prévalence : Australie, Europe du Nord et de l'Ouest, Amérique du Nord, Une partie de l'Amérique du Sud : Uruguay, Chili, Argentine

-Le Maroc est considéré selon l'OMS comme ayant une prévalence intermédiaire [19]

b. Mode de transmission et populations exposées au VHB :

Mode de transmission du VHB :

-Chez les sujets atteints d'hépatite aiguë ou chronique (à différents stades de l'infection), le VHB est présent dans le sang à une concentration élevée.

-Il est aussi détecté dans la plupart des fluides biologiques comme les sécrétions génitales et le sperme, mais aussi dans la salive, le lait maternel, les urines, la sueur et les larmes.

-Il existe 3 modes de transmission principaux du VHB. Sur le plan mondial, la contamination est principalement due à la transmission de la mère à l'enfant (ou transmission verticale).

-La transmission verticale est un facteur important de dissémination du VHB, elle s'effectue essentiellement à partir des femmes porteuses chroniques du virus au moment de l'accouchement par l'intermédiaire du sang maternel contaminé ou les sécrétions cervicales ou vaginales. Le risque de transmission verticale augmente avec le niveau de charge virale au moment de l'accouchement, d'où l'intérêt de traiter au 3^{ème} trimestre toutes les femmes ayant de fortes charges virales.

-Le 2^{ème} mode de transmission du VHB est la transmission parentérale lors des contacts avec le sang ou des dérivés de sang non testés pour l'absence du virus, lors d'actes médicaux (Transfusion sanguine, Hémodialyse, Chirurgie, Soins dentaires), toxicomanie intraveineuse (Echange de seringues) ou actes percutanés mal contrôlés (Tatouage, Piercing)

-La transmission sexuelle (par le sperme ou les sécrétions vaginales) représente le 3^{ème} mode de transmission, elle est favorisée par les comportements sexuels à risque. [9]

Populations exposées au risque de VHB :

-Les sujets à haut risque d'infection par le VHB sont :

- Personnels soignants exposés à du sang ou à des produits sanguins
- Personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (Hémodialysés, Transplantation d'un organe solide)
- Voyageurs dans les pays ou zones à risque d'exposition au VHB
- Consommateurs de drogues en intraveineuse
- Des partenaires sexuels d'un porteur d'une infection chronique par le VHB
- Des personnes ayant des partenaires sexuels multiples
- Les détenus [20]

4. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et manifestations cliniques :

-L'histoire naturelle de l'infection par le VHB dépend de l'interaction entre le statut et la réponse immunitaire de l'hôte, le niveau de réplication viral ainsi que les facteurs environnementaux. [21]

-Après un contage avec le VHB à l'âge adulte, les sujets infectés développent une hépatite aigüe résolutive spontanément grâce au contrôle du système immunitaire dans plus de 90% des cas. [22]

-Par ailleurs, l'âge au moment de la contamination par le VHB est le facteur le plus important qui affecte la chronicité. Le risque de passage de l'infection aigüe au portage chronique du VHB est de 95% si l'infection se produit pendant la période périnatale et de 5 à 10% chez l'adulte. [21]

-On estime que parmi les porteurs chroniques 30% sont des porteurs sains, c'est-à-dire ayant une activité normale des transaminases avec absence de marqueurs de réplication virale et d'atteinte histologique et 70% développeront une hépatite chronique, dont 15% évolueront vers une cirrhose. Cette dernière expose à un risque annuel de développement d'un carcinome hépatocellulaire de l'ordre de 3 à 5%. (Figure : 14)

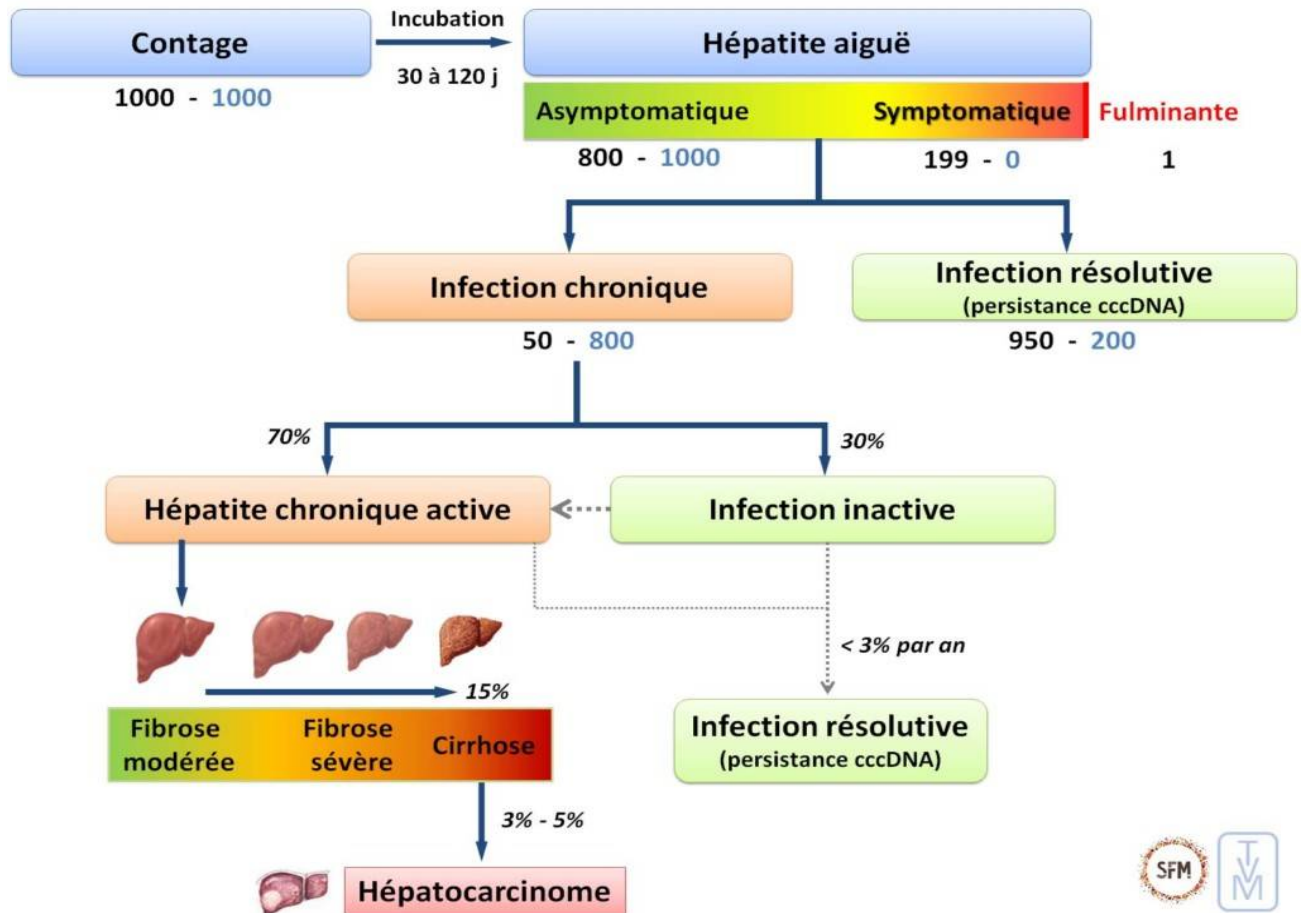


Figure 14: Histoire naturelle de l'infection par le VHB [9]

Hépatite aigue :

-L'intensité des symptômes d'une infection aigue varie en fonction des individus.

-Dans 70% des cas l'infection aigue chez l'adulte est asymptomatique et passe inaperçue et dans 30% des cas symptomatique.

-Après la contamination par le VHB, il existe une période d'incubation longue de 30 à 120 jours (10 semaines en moyenne), suivie chez les sujets symptomatiques d'une phase pré-ictérique de 3 à 7 jours inconstamment marquée par des symptômes pseudo-grippaux : fièvre ou fébricule, frissons, céphalées, arthralgies, parfois des troubles digestifs à type de nausées, douleurs abdominales et plus rarement des manifestations cutanées à type d'urticaire. [14]

-La phase pré-ictérique est suivie de la phase d'état, symptomatique dans 20 à 30% des cas et caractérisée par un ictère d'intensité variable, des urines peu abondantes et foncées, des selles normales ou décolorées, un prurit inconstant, un foie de taille normal ou légèrement augmenté. L'ictère décroît progressivement, durant 2 à 6 semaines. Il existe également un taux augmenté des transaminases sériques prédominant sur les ALAT. [14]

-Après la phase aiguë 90 à 95 % des adultes se rétablissent de l'hépatite aiguë et acquièrent une immunité protectrice. Cependant, une proportion de patients seront infectés de manière chronique et environ 1% développeront une hépatite fulminante. [23]

Hépatite chronique :

-Après la phase aiguë, la persistance depuis plus de 6 mois de l'Ag HBs dans le sérum du sujet infecté définit l'infection chronique, les chances d'éliminer spontanément le virus deviennent alors faibles. [9]

-En dehors d'une asthénie chronique, l'hépatite chronique reste en générale asymptomatique (jusqu'au stade de complication : cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire), cela explique le retard diagnostique et thérapeutique chez les porteurs chroniques du VHB. Ainsi, la maladie évolue le plus souvent silencieusement et est découverte tardivement soit de manière fortuite soit au stade de cirrhose à l'occasion d'une complication. [24]

-L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB a été schématiquement divisée en cinq phases, définies en fonction de la présence ou non de l'Ag HBe, le niveau de répllication virale, l'activité sérique des transaminases, et la présence ou non d'une inflammation hépatique. [25]

→ Phase 1 : Infection chronique par le VHB à Ag HBe positif : anciennement appelée phase d'immunotolérance

-Caractérisée par la présence d'Ag HBe sérique, une réplication virale élevée reflétée par un niveau très élevé d'ADN viral et taux sérique normal de l'ALAT. Sur le plan histologique, le niveau de nécro-inflammation et de fibrose est minime voire nul. C'est une phase fréquente et prolongée qui caractérise les sujets infectés durant la période périnatale.

→ Phase 2 : Hépatite chronique B à Ag HBe positif : anciennement appelée phase de clairance immunitaire

-Caractérisée par la présence d'Ag HBe sérique, une réplication virale plus faible par rapport à la phase d'immunotolérance et une élévation du taux sérique de l'ALAT. Dans le foie, on observe une activité nécrotico-inflammatoire modérée ou sévère et une progression rapide de la fibrose. C'est une phase qui peut se produire plusieurs années après la phase précédente et concerne surtout les sujets infectés à l'âge adulte.

→ Phase 3 : Infection chronique par le VHB à Ag HBe négatif : auparavant appelée portage inactif du VHB

-Dans cette phase, l'Ag HBe est négatif, les Anticorps anti-HBe sont positifs, le taux sérique de l'ALAT est normal et la réplication virale est faible voire nulle.

-La perte d'Ag HBs et/ou la séroconversion peut se produire spontanément dans 1 à 3 % des cas par année avec ou sans apparition des Anticorps anti-HBs.

→ Phase 4 : Hépatite chronique B à Ag HBe négatif :

-Caractérisée par l'absence d'Ag HBe, la présence d'Anticorps anti-HBe, un taux d'ADN viral persistant ou fluctuant ainsi qu'un taux sérique de l'ALAT fluctuant ou élevé. Sur le plan histologique, le foie présente une activité nécrotico-inflammatoire associée à une fibrose.

-Cette phase est associée à un faible taux de rémission spontanée de la maladie.

→ Phase 5 : Phase d'Ag HBs négatif :

-Caractérisée par la perte de l'Ag HBs, la présence d'Anticorps anti-HBc, avec ou sans Anticorps anti-HBs détectable, un taux d'ADN viral indétectable et un taux sérique de l'ALAT normal. Cette phase est également connue sous le nom d'infection occulte par le VHB.

-En raison de la perte de l'Ag HBs, les patients restent exposés au risque de CHC, d'où l'importance de la surveillance. [25]

	Ag HBe Positive		Ag HBe Négative	
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique
Ag HBs	Elevé	Elevé/Intermédiaire	Faible	Intermédiaire
Ag HBe	Positive	Positive	Négative	Négative
ADN VHB	$>10^7$ UI/ml	$10^4 - 10^7$ UI/ml	<2000 UI/ml*	> 2000 UI/ml
ALAT	Normal**	Elevé	Normal	Elevé
Maladie du foie	Non existante à minime	Modérée à sévère	Non existante	Modérée à sévère

* Les taux d'ADN du VHB peuvent être compris entre 2 000 et 20 000 UI / ml chez certains patients sans signes d'hépatite chronique.

**ALAT dans la plage normale selon les valeurs limites traditionnelles [limite supérieure de la normale (LSN), environ 40 UI / L].

Tableau 7: Evaluation des patients infectés chroniquement par le VHB en fonction des marqueurs du VHB et de la maladie hépatique [25]

5. Diagnostic et suivi de l'infection par le VHB :

-L'infection par le VHB est à l'origine d'un large spectre de maladies hépatiques allant de l'hépatite aiguë (y compris l'hépatite fulminante) à l'hépatite chronique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

-Le diagnostic de l'infection au VHB et des maladies qui lui sont associées se base sur un faisceau d'arguments cliniques, biochimiques et sérologiques.

-Un certain nombre d'antigènes viraux et leurs anticorps respectifs peuvent être détectés dans le sérum après infection par le VHB et une bonne interprétation des résultats est essentielle pour poser le diagnostic des différentes formes cliniques de l'infection au VHB.

[12]

a. Circonstances du diagnostic virologique :

-Parmi les circonstances du diagnostic virologique, les principales sont :

- La découverte fortuite lors d'un dépistage, en l'absence de symptomatologie évocatrice.
- La découverte lors d'un dépistage systématique (don de sang/organes, bilan de surveillance lors d'une grossesse) ou lors d'un dépistage orienté par des critères épidémiologiques (population à risque d'exposition au VHB).
- L'existence de signes cliniques évocateurs.
- La constatation d'une élévation de l'activité sérique des transaminases dans le cadre d'un bilan biologique systématique. [26]

b. Diagnostic biologique non spécifique :

-Le diagnostic biologique non spécifique repose sur le dosage des transaminases (Alanine-aminotransférase (ALAT), Aspartate aminotransférase (ASAT)), le dosage des Gamma-glutamyl transpeptidases (GGT), des phosphatases alcalines (PAL) et de la bilirubine conjuguée (BC) pour rechercher des perturbations du bilan hépatique.

-Au cours d'une hépatite aigue symptomatique, on retrouve une cytolysé hépatique prédominant sur les ALAT (ALAT > 10 N), une cholestase avec une augmentation de la bilirubinémie conjuguée (BC) est fréquente. Une NFS- PLT (Numération formule sanguine-Plaquettes) à la recherche d'une anémie hémolytique et une surveillance du TP (Temps de prothrombine) et du facteur V sont nécessaires.

-Le plus souvent au cours de l'hépatite chronique, la cytolysé est < 10 N, (Si > 10 N, suspecter une réactivation virale B, une réactivation par virus delta ou autre virus). Dans ce cas, il est nécessaire de rechercher des signes biologiques de cirrhose (NFS, PLT, TP). [27]

c. Méthodes du diagnostic virologique :

-Les outils virologiques à la fois sérologiques et moléculaires sont nécessaires pour poser le diagnostic, la mise en place d'un traitement antiviral et le suivi de la réponse virologique du traitement administré.

-A côté des tests classiques de détection des antigènes viraux et des anticorps dirigés contre eux, les techniques de biologie moléculaire permettent une quantification sensible et plus précise de l'ADN viral. [28]

Marqueurs sérologiques :

-Les méthodes utilisées pour la détection sont basées sur des tests immuno-enzymatiques de type ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Assay*) et apparentées qui sont peu coûteuses, faciles à utiliser et automatisables permettant ainsi de traiter un nombre important d'échantillons. [29]

-Les marqueurs sérologiques qui peuvent être recherchés par les méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA sont : Ag HBs, Anticorps anti-HBc totaux et IgM, Anticorps anti-HBs, Ag HBe, Anticorps anti-HBe.

-Le diagnostic de portage aigu ou chronique du VHB repose sur la recherche de l'Ag HBs dans le sérum des patients, sa présence témoigne d'une infection récente ou ancienne par le VHB selon la présence ou l'absence des autres marqueurs sérologiques mais ne nous renseigne pas sur l'état de la répllication virale. [13]

-La sensibilité et la spécificité de la détection de l'Ag HBs ont été récemment améliorées. Les résultats faussement positifs sont devenus rares grâce à la confirmation de la 1^{ère} détection de l'Ag HBs par le test de séroneutralisation. [29]

-Il existe également un test sérologique permettant la quantification de l'Ag HBs, Ag HBs monitoring qui permet le suivi des patients porteurs d'une hépatite chronique.

Recherche d'ADN du VHB :

-La détection et la quantification de l'ADN du VHB dans le plasma, se fait le plus souvent par des techniques d'amplification génique : PCR (*Polymerase Chain Reaction*) en temps réel quantitative.

-Les techniques d'amplification sont les plus sensibles pour détecter une infection par le VHB et bénéficient d'un intervalle de quantification linéaire plus large, permettant ainsi une quantification plus précise des charges virales élevées et des charges virales basses observées sous traitement. De plus, elles n'exposent pas au risque de faux positifs et sont partiellement ou entièrement automatisées. [30]

d. Cinétique des marqueurs virologiques du VHB :

Hépatite aigue résolutive :

-Après un délai de 1 à 3 mois en moyenne après le contage, le 1^{er} marqueur sérique détectable est l'Ag HBs. Sa détection précède parfois de 2 à 4 semaines les signes clinico-biologiques de l'hépatite aigue (Ictère, Elévation des transaminases).

-Les anticorps anti-HBc apparaissent après l'Ag HBs, initialement, ce sont des Anticorps anti-HBc de type IgM qui apparaissent durant la primo-infection et peuvent persister longtemps après le contage.

-La présence d'Ag HBe signe la multiplication virale, il disparaît avant l'Ag HBs.

-Une évolution favorable est caractérisée par la normalisation du taux de transaminases, la disparition de l'Ag HBe, de l'Ag HBs, l'apparition successive de l'Anticorps anti-HBe et Anticorps anti-HBs ainsi que la négativation de la charge virale. [9]

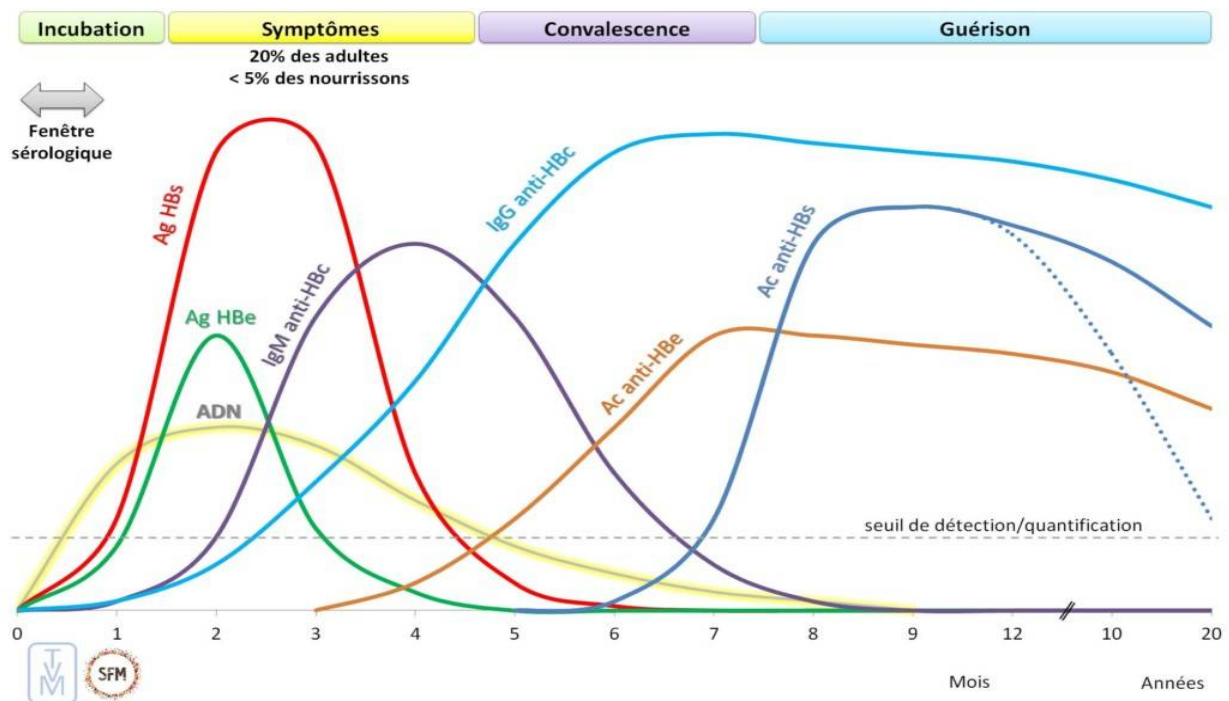


Figure 15: Cinétique de l'évolution des marqueurs virologiques au décours d'une infection aigue par le virus de l'hépatite B d'évolution favorable [9]

Hépatite chronique :

-Le profil sérologique de l'hépatite chronique est caractérisé par la persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois, de l'Ag HBe et des anticorps anti-HBc. L'Ag HBe peut rester détectable plusieurs années. Sa disparition associée à la détection de l'Anticorps anti-HBe définit la séroconversion HBe. Cette séroconversion du système HBe est un marqueur de diminution voire d'arrêt de la réplication virale et par ailleurs un des objectifs du traitement. [9]

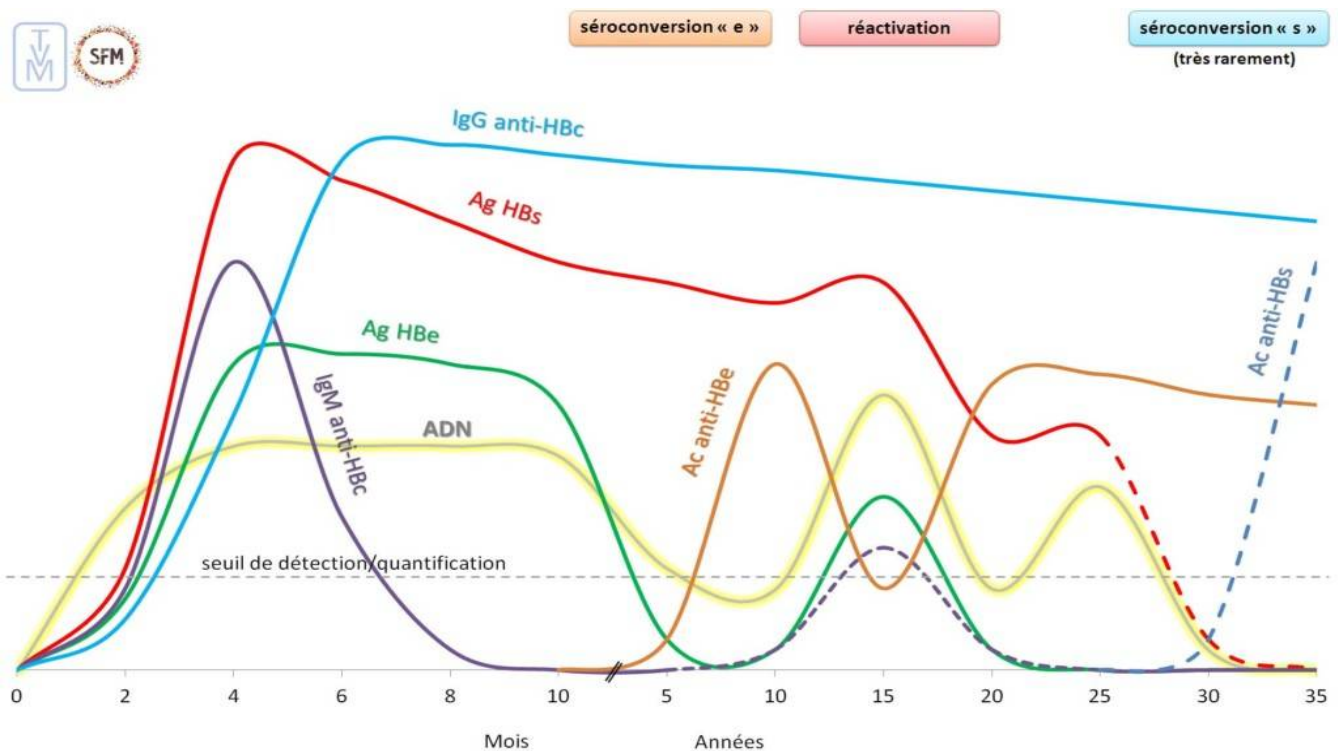


Figure 16: Cinétique de l'évolution des marqueurs virologiques au cours d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B [9]

e. Interprétation des différents profils diagnostic et cinétique des marqueurs :

Interprétation des résultats sérologiques :

Ag HBs	Ac anti HBc (totaux)	Ac anti-HBs	Interprétation
-	-	-	Sérologie virale B négative.
+	+	-	-Sérologie virale B positive -Profil sérologique en faveur d'une hépatite virale B aiguë ou chronique. -A compléter par la recherche des Anticorps anti-HBc IgM, l'Ag HBe, l'Anticorps anti-HBe et la PCR VHB. -A compléter par une sérologie du virus Delta.
-	+	+	Immunisation par contact avec le virus de l'hépatite B.
-	-	+	Immunisation par vaccination contre le virus de l'hépatite B.
-	+	-	-Contact antérieur avec le virus de l'hépatite B. -Patient(e) non immunisé(e). -Sérologie à contrôler sur un second prélèvement après 3 semaines et à compléter par une PCR VHB.
+	+	+	-Séroconversion HBs en cours. -Profil ne pouvant exclure une infection chronique avec présence d'Anticorps anti-HBs (situation exceptionnelle).

Tableau 8: Tableau d'interprétation des profils sérologiques du VHB au LCV

Marqueurs	Signification
Ag HBs+; Ac anti-HBs-; IgM anti-HBc+	Hépatite virale B aigue (ou dans certains cas particuliers réactivation virale B)
Ag HBs-; Ac anti-HBs-; IgM anti-HBc+	Hépatite virale B aigue en voie de guérison (avant l'apparition des Ac anti-HBs)
Ag HBs-; Ac anti-HBs+; Ac anti-HBc +	Hépatite virale B ancienne et guérie
Ag HBs-; Ac anti-HBs+; Ac anti-HBc -	Sujet vacciné contre l'hépatite B (ou hépatite B guérie très ancienne)
Ag HBs+; Ag HBe+; Ac anti-HBe-; IgM anti-HBc-; ADN VHB + > 2000 UI/ml	Hépatite chronique B en phase de réplication
Ag HBs+; Ag HBe-; Ac anti-HBe+; IgM anti-HBc-; ADN VHB - (ou < 2000 UI/ml)	Porteur inactif de l'Ag HBs
Ag HBs+; Ag HBe-; Ac anti-HBe+; IgM anti-HBc-; ADN VHB +	Hépatite chronique B en phase de réplication à virus mutant
NB : il est important de déterminer s'il existe une surinfection par le virus Delta ; l'Ag Delta est rarement retrouvé et l'infection est donc affirmée par la présence d'Ac anti-Delta	
Ag Delta + ou Ac anti-Delta + ; IgM anti-HBc +	Co-infection VHB et virus Delta
Ag Delta + ou Ac anti-Delta + ; IgM anti-HBc -	Surinfection à virus Delta chez un porteur chronique du VHB

Tableau 9: Signification des résultats sérologiques de l'hépatite B [31]

f. Suivi des hépatites chroniques :

-Les patients diagnostiqués pour une hépatite B chronique doivent bénéficier d'une surveillance régulière notamment un suivi biologique, qu'ils soient sous traitement ou non.

-Chez les patients non traités, le suivi comporte une mesure quantitative de l'ADN du VHB, tous les 6 mois chez les porteurs inactifs et tous les 6-12 mois chez les patients qui présentent une hépatite chronique de faible activité et une fibrose minime.

-Chez les patients sous interféron pégylé :

→ Ag HBe positif : le suivi repose sur la détermination de la charge virale du VHB avant le traitement puis à 12, 24 et 48 semaines du traitement puis 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement et sur le dosage des transaminases.

→ Ag HBe négatif : le suivi repose sur la détermination de la charge virale 6 et 12 mois du traitement et 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement et sur le dosage des transaminases.

-Chez les patients sous antiviraux (analogues nucléosidiques ou analogues nucléotidiques)

→ Ag HBe positif : le suivi repose sur l'évaluation au cours du traitement, du statut Ag HBe et des transaminases tous les six mois et le suivi trimestriel lors de la 1^{ère} année de traitement puis tous les 3 à 6 mois de l'ADN du VHB.

→ Ag HBe négatif : le suivi se base la mesure de la charge virale du VHB tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année du traitement puis tous les 3 à 6 mois. [32]

6. Traitement :

-A ce jour, aucune thérapeutique antivirale n'est indiquée dans les hépatites aiguës. La transplantation hépatique reste indiquée dans les hépatites aiguës fulminantes engageant le pronostic vital, comme traitement de dernier recours. [33]

-Le traitement antiviral est en général indiqué chez les porteurs chroniques avec réplication virale (recherche d'ADN viral positive). Pour poser l'indication du traitement, il est essentiel d'évaluer avec précision la phase de l'infection, l'activité des transaminases, la réplication virale et le degré d'activité et de fibrose (atteinte histologique hépatique). [9]

-Il est évident que l'âge du malade, l'état général, l'existence de tares associées sont à prendre en considération.

-Le principal objectif de ce traitement est d'améliorer la survie et la qualité de vie en prévenant la progression de l'atteinte hépatique vers les stades les plus avancés notamment le développement du carcinome hépatocellulaire (CHC). [25]

-Les objectifs supplémentaires du traitement antiviral chez les porteurs chroniques reposent sur la prévention de la transmission mère-enfant, de la réactivation de l'hépatite B ainsi que la prévention et le traitement des manifestations extra-hépatiques associées au VHB. [25]

-Deux options thérapeutiques sont actuellement disponibles : [28]

-La 1^{ère} se base sur l'utilisation de l'interféron pégylé qui a un mode d'action double : antiviral et immunomodulateur. Ce traitement est de durée limitée (1an) et vise à atteindre une réponse virologique soutenue après arrêt du traitement.

-La 2^{ème} option se base sur les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, les 2 molécules les plus récentes sont l'entécavir et le ténofovir qui agissent sur la réplication virale et sont administrés sur une longue durée.

-Les analogues nucléos(t)idiques sont mieux tolérés que l'interféron pégylé et ne sélectionnent que rarement des variants résistants.

-La réponse thérapeutique est évaluée sur les critères suivants : [9]

- Virologiques : contrôle de la réplication virale, la perte de l'Ag HBe et acquisition des Anticorps anti-HBe, disparition de l'Ag HBs, voire acquisition des Anticorps anti-HBs
- Biochimiques : retour à la normale du taux de transaminases sériques
- Histologiques : amélioration des scores de fibrose et/ou d'inflammation

7. Prévention :

-Mesures de prévention générales non vaccinales :

-Pour prévenir efficacement l'infection par le VHB, il est primordial de connaître ses différentes voies de transmission [34]

-Immunothérapie passive par les immunoglobines spécifiques anti-HBs :

-Les immunoglobulines spécifiques anti-HBs issues des donneurs immunisés contre le VHB, confèrent une immunité passive si elles sont administrées rapidement en post-exposition, notamment : [35]

-En cas d'exposition accidentelle (piqûre, blessure) à du sang ou des produits sanguins d'individus non vaccinés, sources d'Ag HBs positifs.

-Chez les nouveaux nés de mère porteuse de l'Ag HBs, associé à la vaccination.

-Après transplantation hépatique chez un porteur du VHB afin de prévenir la réinfection du greffon.

-Chez les sujets non répondeurs à la vaccination, les immunoglobines spécifiques anti-HBs sont la seule prophylaxie possible. [35]

-La protection est transitoire, ces immunoglobines sont généralement administrées en association à la vaccination pour une protection prolongée.

-Vaccination :

-La vaccination reste toujours la seule mesure efficace pour se protéger contre l'infection par le VHB, contre une éventuelle infection par le VHD et contre la survenue d'un CHC.

-Les 1^{ers} vaccins d'origine plasmatique (Ag HBs purifié à partir du plasma de porteurs chroniques du VHB) ont été remplacés par des vaccins obtenus par génie génétique (Ag HBs synthétisé par des levures ou les cellules CHO : lignée cellulaire issue d'ovaires de hamster de Chine). [9]

-L'OMS recommande de vacciner systématiquement tous les nourrissons contre le VHB, en administrant la 1^{ère} dose le plus tôt possible après la naissance, de préférence dans les premières 24 heures, suivie de 2 ou 3 autres doses. [20]

-Au Maroc, le Programme National d'Immunisation (PNI) recommande d'administrer 4 doses du vaccin contre l'hépatite virale B : la 1^{ère} dose (HB1n) après la naissance dans les 24 heures par le vaccin monovalent, si non fait, il faut l'administrer avec le BCG au cours du 1er mois. Puis, 3 autres doses à base de vaccin pentavalent : avec une 2^{ème} dose à l'âge de 2 mois, une 3^{ème} dose à l'âge de 3 mois et enfin, une 4^{ème} dose à l'âge de 4 mois. [36]

II. Discussion des résultats :

-Bien que des programmes de vaccination contre l'hépatite B soient disponibles depuis 1982, l'hépatite B reste toujours un problème majeur de santé publique dans le monde.

-Malgré l'amélioration constante et la diversification des kits diagnostic pour le dépistage de l'Ag HBs, les résultats faussement positifs de l'Ag HBs sont toujours présents.

-L'objectif de notre étude est de déterminer un cut-off approprié de l'indice de l'Ag HBs du test Abbott HBs Ag Qualitative II à partir duquel une confirmation par un test de séroneutralisation est inutile, réduisant ainsi le coût et le temps au laboratoire et facilitant le processus du test.

-Dans notre étude, sur un total de 223 échantillons d'Ag HBs réactifs de façon répétable, contrôlés après centrifugation à une vitesse de 10.000 x g, qui ont été analysés par le dosage ARCHITECT ABBOTT HBs Ag Qualitative II selon la technique CMIA, 173 étaient confirmés positifs par le test de séroneutralisation soit 77,57% et 50 étaient des faux positifs soit 22,42%. En se basant sur la répartition des différentes valeurs d'Ag HBs par tranche, on a abouti au résultat selon lequel, tous les échantillons d'Ag HBs réactifs de façon répétable, contrôlés et dont le cut-off est supérieur ou égale à 15, auront un test de séroneutralisation positif dans tous les cas et une VPP de 100%.

-La valeur des médianes des faux positifs et des vrais positifs d'Ag HBs était de 1,45 versus 44, 46 respectivement, une différence statistiquement significative ($p < 0.001$).

-Dans l'étude faite par Soo-Kyung Kim *et al* sur la place du test de séroneutralisation dans la confirmation de l'Ag HBs, un total de 133 échantillons ont été analysés par le dosage ELECSYS HBs Ag II (Roche diagnostics), 94 (70.7%) étaient positifs avec le test de confirmation et 39 étaient non réactifs (29.3%), dans cette étude les auteurs ont proposé que seuls les échantillons d'Ag HBs dont le cut-off est inférieur à 6 nécessitent un test de séroneutralisation. [37]

-La valeur des médianes des faux positifs et des vrais positifs d'Ag HBs était de 1.45 versus 2.34 respectivement, montrant une différence statistiquement significative ($p < 0.001$). [37]

-Dans une autre étude faite par Sherly Purnamawaty *al*, tous les échantillons dont le résultat initial d'Ag HBs est supérieur à 0.17 (Cut-off > 0.17), ont été inclus et confirmés par un test de séroneutralisation. [39]

-Le nombre total d'échantillons analysé par la technique ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*) (VIDAS® HBs Ag Ultra Confirmation) dont le seuil de positivité est de 0.13 [39] et inclut dans l'étude était de 80, 51 (63.8%) échantillons étaient réactifs et 29 (36.2%) étaient non réactifs. Sur la base des résultats obtenus, les auteurs ont choisi un cut-off de 1.08 comme seuil d'Ag HBs nécessitant une confirmation par test de séroneutralisation. Il y avait une différence statistiquement significative entre la médiane des vrais positifs qui est de 2,76 et celle des faux positifs qui est de 0.32 ($p < 0.001$) [38]

-Certaines études se sont intéressées aux résultats faussement réactifs de l'Ag HBs. Rysgaard *et al* a conclu que l'une des causes des faux positifs de l'Ag HBs était la vaccination contre l'hépatite B, malgré que les résultats faussement réactifs n'apparaissent qu'après 14 jours en post-vaccination. [40] Fletcher *et al* a mentionné que les faux positifs d'Ag HBs peuvent être retrouvés chez les patients ayant reçu le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), [41] ou ayant reçu le vaccin trivalent contre la grippe saisonnière comme a reporté l'étude faite par Mark Bigham *et al*. [42]

-Après avoir déterminé la valeur seuil d'Ag HBs à partir de laquelle le test de confirmation par séroneutralisation est non nécessaire, on a évalué la place de l'Anticorps anti-HBc comme marqueur indirect dans la confirmation de l'Ag HBs.

-Sur les 223 échantillons d'Ag HBs analysés, seuls 204 échantillons ont été testés pour la recherche d'Anticorps anti-HBc, les résultats obtenus étaient de : 145 échantillons vrais positifs, 38 échantillons vrais négatifs, 18 échantillons faux négatifs et 3 échantillons faux positifs.

-Les échantillons faux négatifs peuvent être expliqués par une infection récente par le VHB, une vaccination récente contre le VHB ou une immunodépression majeure.

-Les échantillons faux positifs peuvent témoigner de :

- Un contact antérieur avec le VHB en cas d'Anticorps anti-HBc isolés avec perte des anti-HBs (Ag HBs et Ac anti-HBs négatifs) qui peut se compliquer d'une possible réactivation virale en situation d'immunodépression.
- Une immunisation par contact antérieur avec le VHB en cas de positivité des Anticorps anti-HBs, c'est le cas des 3 échantillons faux positifs obtenus.

-Pour répondre à l'objectif sur la place de l'Anticorps anti-HBc, la courbe ROC (*The Receiver Operator Characteristic*) de l'Anticorps anti-HBc basée sur les résultats du test de séroneutralisation de l'Ag HBs, montre que l'aire sous la courbe (*ou Area Under the Curve, AUC*) est de 0.939 avec un intervalle de confiance [0.907 ; 0.971], statistiquement significatif.

-Les résultats de la courbe ROC ont montré que lorsque le cut-off de 7,94 d'Anticorps anti-HBc est utilisé comme seuil, la spécificité est de 100%. Ce qui signifie que tout échantillon d'Anticorps anti-HBc dont le cut-off est supérieur ou égal à 7.94, sera dans tous les cas, positif au test de confirmation par séroneutralisation.

Conclusion

-L'hépatite B est une maladie infectieuse à distribution mondiale : on estime 257 millions le nombre de porteurs chroniques du VHB. Ce dernier est directement responsable de près de 900.000 décès dans le monde. [9] L'hépatite B reste donc toujours un problème majeur de santé publique malgré l'existence d'un vaccin, seule mesure efficace pour prévenir l'infection par le VHB.

-Au laboratoire central de virologie (LCV), le dépistage de l'hépatite B repose dans un premier temps sur la recherche de l'Ag HBs par le dosage ARCHITECT HBs Ag Qualitative II selon la technique CMIA puis dans un deuxième temps sur la confirmation de la présence de l'Ag HBs par le test de séroneutralisation selon la même technique afin de détecter les résultats faussement positifs.

-Notre travail était une étude transversale rétrospective allant de mars 2015 à novembre 2020 dans le LCV de l'hôpital des spécialités-Rabat qui a concerné 223 échantillons. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la place du test de séroneutralisation dans la confirmation de l'Ag HBs qualitatif et ceci en déterminant une valeur seuil (ou cut-off) à partir de laquelle une confirmation était non nécessaire.

-Le 2^{ème} objectif de notre travail était d'évaluer l'intérêt de l'Anticorps anti-HBc comme marqueur indirect dans la confirmation de l'Ag HBs qualitatif pour les 204 échantillons analysés en se basant sur les résultats du test de séroneutralisation.

-Au terme de notre étude, on a conclu que :

→ Tous les échantillons dont la valeur d'Ag HBs est supérieure ou égale à 15 sont de vrais positifs et ne nécessitent pas le test de confirmation par séroneutralisation.

→ Tous les échantillons Ag HBs positifs avec des Anticorps anti-HBc supérieure ou égale à 7.94 sont positifs et ne nécessitent pas le test de confirmation par séroneutralisation.

Résumés

Résumé

Titre : Place du test de séroneutralisation dans la confirmation de l'AgHBs qualitatif (Etude transversale rétrospective au laboratoire central de virologie de l'Hôpital des Spécialités, Rabat de la période allant de 2015 à 2020)

Auteur : Hoda ZAHY

Encadrant : Pr KABBAJ HAKIMA

Mots clés : Virus de l'hépatite B (VHB), AgHBs qualitatif, Test de neutralisation, Valeur seuil

Introduction : L'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) est un marqueur sérique d'infectiosité précoce et sensible pour le dépistage de l'infection par le VHB. La disponibilité de méthodes sensibles pour sa détection entraîne une augmentation des faux positifs de sorte qu'un test de confirmation est nécessaire, mais il reste coûteux et non disponible dans tous les laboratoires.

Objectifs : Déterminer une valeur seuil à partir de laquelle l'AgHBs est considéré positif sans passer par un test de confirmation, puis évaluer la place de l'Anticorps anti-HBc comme marqueur indirect de la confirmation de l'AgHBs qualitatif.

Matériels et méthodes : Tous les échantillons avec un indice de l'AgHBs positif ($S/CO \geq 1$), répétable, contrôlé et < 1000 ont été confirmés par le dosage ABBOTT ARCHITECT selon la technique de chimiluminescence. Ont été inclus en plus des échantillons répondant aux critères d'inclusion, ceux ayant eu une neutralisation et une détection de l'Anticorps anti-HBc.

Résultats : 223 échantillons ont été confirmés par neutralisation. 173 (77.57%) étaient confirmés positifs et 50 (22.42%) étaient des faux positifs. Il y avait une différence statistiquement significative ($p < 0.001$) entre la valeur médiane de l'indice de l'AgHBs pour les faux positifs (1.45) et celle pour les vrais positifs (44.46). En répartissant les différentes valeurs d'AgHBs par tranche, la valeur seuil à partir de laquelle aucun faux positif n'est retrouvé était de 15 avec une valeur prédictive positive de 100%.

La recherche de l'Anticorps anti-HBc a été réalisée sur 204 des 223 échantillons. La courbe ROC a montré une aire sous la courbe de 0.939, statistiquement significative. Une spécificité de 100% a été obtenue à partir d'une valeur d'Anticorps anti-HBc de 7.94 et est considérée comme valeur seuil.

Conclusion : Tous les échantillons répétables dont la valeur d'AgHBs est ≥ 15 sont de vrais positifs et ne nécessitent pas de confirmation, de même pour tous les échantillons d'Ag HBs positifs avec des Ac anti-HBc dont la valeur est ≥ 7.94 .

Summary

Title: Place of the neutralization test in the confirmation of qualitative HBsAg (Retrospective cross-sectional study at the central laboratory of virology of the Hospital of Specialties, Rabat from 2015 to 2020)

Author: Hoda ZAHI

Supervisor: Pr KABBAJ HAKIMA

Keywords: Hepatitis B virus (HBV), Qualitative HBsAg, Neutralization test, Cut-off value

Introduction: Hepatitis B surface antigen (HBsAg) is an early and sensitive serum marker of infectivity for the detection of HBV infection. The availability of sensible methods for its detection leads to an increase in false positives so that a confirmatory test is needed, but it remains expensive and not available in all laboratories.

Objectives: To determine a cut-off value at which HBsAg is considered positive without a confirmatory test, and then to evaluate the place of anti-HBc Antibody as an indirect marker for qualitative HBsAg confirmation.

Materials and methods: All samples with a positive ($S/CO \geq 1$), repeatable, controlled, <1000 HBsAg index were confirmed by the ABBOTT ARCHITECT assay using the chemiluminescence technique. In addition to the samples meeting the inclusion criteria, those with neutralization and detection of anti-HBc antibody were included.

Results: 223 samples were confirmed by neutralization. 173 (77.57%) were confirmed positive and 50 (22.42%) were false positive. There was a statistically significant difference ($p < 0.001$) between the median HBsAg index value for false positives (1.45) and for true positives (44.46). By classifying the different HBsAg values into groups, the cut-off value at which no false positives were found was 15 with a positive predictive value of 100%.

Anti-HBc antibody testing was performed on 204 of 223 samples. The ROC curve showed an area under curve of 0.939, statistically significant. A specificity of 100% was obtained from an anti-HBc antibody value of 7.94 and is considered a cut-off value.

Conclusion: All repeatable specimens with HBsAg values ≥ 15 are true positives and do not require confirmation, as do all HBsAg positive specimens with anti-HBc antibody values ≥ 7.94 .

ملخص

العنوان: مكان اختبار التحديد في تأكيد HBsAg النوعي (دراسة مقطعية بأثر رجعي في مختبر علم الفيروسات المركزي بمستشفى التخصصات بالرباط من الفترة 2015 إلى 2020)

المؤلف: هدى الزاهي

المشرف: الأستاذة حكيمة قباح

الكلمات الأساسية: فيروس التهاب الكبد B، اختبار HBsAg النوعي، اختبار التحديد، قيمة العتبة

مقدمة: مستضد التهاب الكبد B السطحي (HBsAg) هو علامة مبكرة وحساسة للعدوى في المصل للكشف عن عدوى فيروس التهاب الكبد B. يؤدي توافر الطرق الحساسة للكشف عنها إلى زيادة الإيجابيات الخاطئة بحيث يكون الاختبار التأكيدي ضرورياً، لكنه يظل مكلفاً وغير متوفر في جميع المختبرات

الأهداف: تحديد القيمة العتبة التي من خلالها يُعتبر HBsAg إيجابياً دون المرور باختبار تأكيد، ثم تقييم مكان الجسم المضاد لـ HBC كعلامة غير مباشرة لتأكيد HBsAg النوعي.

المواد والطرق: تم تأكيد جميع العينات ذات مؤشر HBsAg الإيجابي ($S / CO \geq 1$)، القابل للتكرار والتحكم و >1000 بواسطة اختبار ABBOTT ARCHITECT باستخدام تقنية التلألؤ الكيميائي. بالإضافة إلى العينات التي تفي بمعايير التضمن، تم أيضاً تضمين تلك التي تم تحييدها واكتشاف الأجسام المضادة لـ HBC.

النتائج: تم تأكيد 223 عينة بالتحديد. تم تأكيد 173 (77.57%) إيجابية و50 (22.42%) كانت إيجابية كاذبة. كان هناك فرق ذو دلالة إحصائية ($P > 0.001$) بين متوسط مؤشر HBsAg للإيجابيات الخاطئة (1.45) والإيجابيات الحقيقية (44.46). بتقسيم قيم HBsAg المختلفة على الشريحة، كانت القيمة الفاصلة التي لم يتم العثور على إيجابية خاطئة منها هي 15 مع قيمة تنبؤية إيجابية 100%.

تم إجراء فحص الأجسام المضادة لـ HBC على 204 عينة من 223 عينة. أظهر منحنى ROC وجود مساحة تحت منحنى 0.939، ذو دلالة إحصائية. تم الحصول على خصوصية بنسبة 100% من قيمة الجسم المضاد لـ HBC البالغة 7.94 وتعتبر قيمة العتبة

الخلاصة: جميع العينات القابلة للتكرار ذات قيمة $HBsAg \geq 15$ هي عينات إيجابية حقيقية ولا تتطلب تأكيداً، وكذلك جميع عينات HBsAg إيجابية مع مضاد لـ HBC بقيمة ≤ 7.94 .

Bibliographie

- [1] <https://www.sante.gov.ma/Pages/Education.aspx#:~:text=H%C3%A9patite%20B,-L'h%C3%A9patite%20B&text=Elle%20repr%C3%A9sente%20un%20probl%C3%A8me%20de,cirrhose%20ou%20cancer%20du%20foi>
- [2] Burns, G-S., Thompson, A-J. Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2014 Dec; 4(12): a024935
- [3] <https://www.corelaboratory.abbott/us/en/offerings/brands/architect/architect-i1000SR>
- [4] <https://www.corelaboratory.abbott/us/en/offerings/brands/architect/architect-i2000SR>
- [5] <https://www.menarinidiagnostics.fr/fr-fr/home/produits-de-laboratoire/autoimmunit%C3%A9/zenit-ra/caract%C3%A9ristiques/avantages>
- [6] Notice ABBOTT ARCHITECT HBs Ag Qualitative II. Disponible à l'URL : http://www.illexmedical.com/files/PDF/HBsAg_ARC
- [7] Popp, C., Krams, D., Beckert, C., Buenning, C., Queirós, L., Piro et al. HBsAg blood screening and diagnosis: performance evaluation of the ARCHITECT HBsAg qualitative and ARCHITECT HBsAg qualitative confirmatory assays. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2011 Aug; 70(4):479-85
- [8] Notice ABBOTT ARCHITECT HBs Ag Qualitative II Confirmatory. Disponible à l'URL : https://www.illexmedical.com/files/PDF/HBsAgConfirmatory_ARC
- [9] Mourez, T., Burrel, S., Boutolleau, D., Pillet, S. Traité de virologie médicale 2ème édition. Société française de microbiologie (SFM) : Chapitre 27A
- [10] Biomnis. Hépatite B. 2012. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Disponible à l'URL https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HEPATITE_B.pdf

- [11] Wagner, A., Denis, F., Ranger-Rogez, S., Loustaud-Ratti, V., Alain, S. Génotypes du virus de l'hépatite B. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 2004 ; 19(6): 330–342
- [12] Liang, T. J. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology*, 2009; 49(S5): S13–S21
- [13] Ayari, R., Gorgi, Y., Aouadi, H., Ayed-Jendoubi, S., Ayed, K. La PCR dans la détection de l'AND du virus de l'hépatite B : choix des amorces. *Immuno-Analyse et biologie spécialisée*, 2006 ; 21 (5) : 308-313
- [14] Bekondi, C. Aspects cliniques et épidémiologiques des infections à virus de l'hépatite B en république centrafricaine. Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies « Biologie-Santé ». Université Henri Poincaré – Nancy 1, 2008. 157p
- [15] Bahri, O., Ouneissa, R., Filali, N., Chouaïb, S., et al. Recherche des principales mutations dans le gène C du virus de l'hépatite B chez les sujets présentant une hépatite chronique en Tunisie. Société Nationale Française De Gastro-Entérologie. Disponible à l'URL : <https://www.snfge.org/content/recherche-des-principales-mutations-dans-le-gen>
- [16] Echevarría, J. M., Avellón, A. Hepatitis B virus genetic diversity. *Journal of Medical Virology*, 2006; 78(S1): S36–S42
- [17] Lin, C.-L., Kao, J.-H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2011; 26: 123–130
- [18] <https://afef.asso.fr/la-maladie/maladies/hepatite-b/>
- [19] Chliah, S., Hépatites B occultes. Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Université Mohammed V de Rabat, 2020, N°116, 40p
- [20] WHO, “Hepatitis B.” Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

- [21] Tang, H. Hepatitis B Virus Infection: Overview (Chapter 1). In: Hepatitis B Virus Infection: Molecular Virology to Antiviral Drugs. Springer, 2019
- [22] Velay-Rusch, A. Influence des protéines d'enveloppe du virus de l'hépatite B sur la disparition de l'antigène HBs circulant lors du traitement de l'hépatite chronique B par analogues nucléos(t)idiques : mécanismes moléculaires impliqués et développement d'un traitement immunomodulateur à base d'anticorps monoclonaux. Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, 2015. 184p
- [23] Fattovich, G. Natural history of hepatitis B. Journal of Hepatology 39 (2003) S50–S58
- [24] Item 83 : Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique. Université Médicale Virtuelle Francophone, 2008,2009. Disponible à l'URL : <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item83/site/html/cours.pdf>
- [25] Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H. L. A., Papatheodoridis, G. et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, 2017; 67(2): 370–398
- [26] Daouaji, H. La Réactivation du virus de l'hépatite B à propos d'un cas et revue de la littérature. Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie – Rabat. Université Mohammed V, 2020, N° 278, 74p
- [27] Zeitoun, J-D., Chryssostalis, A., Lefevre, J. iKB Hépatogastro-Entérologie, chirurgie viscérale – 6ème édition, VG éditions ; 2017, 606p
- [28] Virus de l'hépatite B (VHB). Société Française de Microbiologie. Disponible à l'URL : https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf
- [29] Oubella, A. Séroprévalence de l'hépatite virale B dans la province de Tiznit. Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie – Marrakech. Université Cadi Ayyad, 2019, N° 200, 93p

- [30] Pawlotsky, J.-M. Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2008 ; 32(1), S56–S63
- [31] Baadi, F. La séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région de Marrakech. Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie – Marrakech. Université Cadi Ayyad, 2016, N° 90, 74p
- [32] Argumentaire : Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. Haute Autorité de Santé (HAS), janvier 2017. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/argumentaire_hepatites-b-c-d_vd.pdf
- [33] CDU-HGE. Abrégé d'hépatogastro-entérologie – 2ème édition. Elsevier-Masson; 2012, Chapitre 4: Item 83 – Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique
- [34] Chang, M.-H., Chen, D.-S. Prevention of Hepatitis B. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015; 5(3): a021493–a021493
- [35] Guide pour l'immunisation en post-exposition : Vaccination et immunoglobulines. Haut Conseil de la Santé Publique, 2016. Disponible à l'URL : https://www.mesvaccins.net/textes/hcspr20160119_guideimmunisationpostexposition.pdf
- [36] Manuel Pratique sur la vaccination à l'intention des Professionnels de Santé, 2015. Disponible à l'URL : <https://www.sante.gov.ma/Publications/Guides-Manuels/Documents/manuel%20pratique%20sur%20la%20vaccination%202015%20compressed.pdf>
- [37] Soo-Kyung, K., Jungwon, H., Tae-Dong, J. Proposal of efficient workflows for confirmatory neutralization test for initial hepatitis B surface antigen positive samples. *Clin Lab*, 2019 Oct 1; 65(10)

- [38] Purnamawaty, S., Handayani, I., Nurulita, A., Bahrin, U., Determination of reactive HBsAg cut-off that need confirmatory test. Indonesian journal of clinical pathology and medical laboratory, 2018 Dec; 24(3):298
- [39] Cachinho, J,-B., François, M., Stefic, K, Marlet, J. Antigène HBs positif en l'absence de toute infection par le virus de l'hépatite B : la face cachée de l'Ag HBs. 1 Bactériologie-Virologie-Hygiène, CHU de Tours, France. Manuscrit abc190057 R1
- [40] Rysgaard, C. D., Morris, C. S., Drees, D., Bebbler, T., Davis, S. R., et al. Positive hepatitis B surface antigen tests due to recent vaccination: a persistent problem. BMC Clinical Pathology, 2012; 12(1)
- [41] Warren, K., Eastlund, T. False-reactive test for hepatitis B surface antigen following administration of granulocyte-colony-stimulating factor. Vox Sanguini, 2012; 83(3), 247–249
- [42] Bigham, M., Ponnampalam, A. Neutralization positive but apparent false-positive hepatitis B surface antigen in a blood donor following influenza vaccination. Transfusion and Apheresis Science, 2014; 50(1), 92–94

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 154

سنة : 2021

مكان اختبار التحييد في تأكيد HBsAg النوعي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيدة هدى الزاهي

المزودة في 26 يناير 1996 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فيروس التهاب الكبد B؛ اختبار HBsAg النوعي؛ اختبار التحييد؛
قيمة العتبة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة مريم الصفار

مشرف

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة حكيمه قباج

عضو

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد أدريس لحلو أمين

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد رشيد عبي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد هشام العناز

أستاذ في علم الفيروسات