

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Amie CEESAY**

Titre de la thèse : Profil virologique et immunologique des patients atteints d'hépatite chronique B et D en Gambie

Résumé



L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème de santé publique. Actuellement, plus de 254 millions de personnes sont chroniquement infectées, dont 65 % vivent en Afrique subsaharienne où seulement 5 % ont été diagnostiquées. De même, une infection simultanée par le VHB et le virus de l'hépatite delta, VHD (superinfection), entraîne une inflammation hépatique sévère multipliée par deux, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. L'HBsAg dérègle le TLR9, entravant l'élimination des infections virales par le système immunitaire. La compréhension des rôles des sous-ensembles de cellules B et des niveaux d'expression de TLR9 pendant les phases d'infection est limitée. Nous visons à simplifier le diagnostic de l'HBV/HDV dans des contextes à ressources limitées comme la Gambie et à explorer l'altération de TLR9 dans les sous-ensembles de cellules B, en évaluant la précision diagnostique de l'Xpert HBV pour estimer la prévalence des superinfections HBV/HDV et des variants de l'HDV en Gambie. Ensuite, nous avons exploré le criblage CRISPR Cas9 pour des voies alternatives de dérégulation de TLR9 et mis en place des marqueurs pour la caractérisation des cellules B. Dans notre sous-étude intégrée dans l'étude sur la gestion et le traitement de l'hépatite B chronique (MATCH-B), les résultats montrent une forte corrélation entre le plasma fraîchement collecté et les échantillons de sang séché (DBS) avec $r=0,88$ et un biais moyen de $-1,4$. Le test Xpert HBV a montré la viremie quantifiable en ADN du VHB la plus élevée ($n=249$) et la plus basse a été détectée par qPCR interne ($n=116$) pour les échantillons de plasma conservés. Le graphique Bland-Atman pour Xpert par rapport à Abbott, et Xpert par rapport à la méthode interne, présente un biais moyen de $+0,316$ et $-1,173 \log_{10}$ IU/mL, respectivement, montrant une forte corrélation entre les tests. Cependant, les échantillons de plasma stocké appariés et les échantillons DBS appariés avaient un biais moyen de $1,831 \log_{10}$ IU/mL, ce qui est presque significatif (limites d'accord à 95 % : $0,66-3,001$). Le xpert HBV a une grande précision

diagnostique pour détecter la virémie HBV inférieure à 10 UI/mL. À la lumière de la séoprévalence de la superinfection par le HDV, 26/705 ont été détectés comme positifs à l'anti-HDAg par le test DiaSorin. La moitié de ceux-ci (13/26) ont des concentrations d'anticorps HDV plus faibles (1,0 à 6,45 AU/mL) et des niveaux d'anticorps élevés entre 8,4 et 16,4 AU/mL. Le résultat pourrait indiquer à la fois une infection passée et active, avec une prévalence d'anticorps HDV/HBV de 3,4 % chez ces sujets. Surprenamment, 28/675 séropositifs (tests DiaSorin et POC) ont révélé une ARN du VHD détectable. Les résultats suggèrent une prévalence d'une super-infection par le HDV active de 4,14 % malgré une négativité sérologique. Pour le prototype HDV, le test de dépistage pan-génotypique au point de soin a identifié 11 cas positifs à l'HDV sur 705. Ce test montre une prévalence de superinfection HDV/HBV plus faible de 1,6 % par rapport à Diasorin. Parmi ces résultats positifs, 4,5 % (5/11) ont été considérés comme inactifs ou comme une infection passée. L'analyse de la séquence et de l'arbre phylogénétique a identifié un isolat de génotype 1b, un 5a et quatre génotypes HDV 5b, ce qui révèle l'existence de génotypes HDV africains majeurs dans la cohorte gambienne. Nous avons validé avec succès la technologie CRISPR Cas9 RNP (ciseaux moléculaires) pour l'élimination du gène régulateur TLR9 et développé un ensemble de marqueurs pour la caractérisation des cellules B. Le test de charge virale Xpert HBV et le prototype de POC pan-génotype pourraient être utilisés comme outils de diagnostic de routine dans des contextes à ressources limitées pour les patients atteints d'hépatite B, prévenant ainsi les diagnostics tardifs et améliorant l'inscription précoce au traitement, en particulier chez les patients présentant des génotypes HDV associés à la cirrhose et au CHC.

Mots-clés : Immunologie,Hépatite D,Hépatite B,Cellules B,Hépatite chronique,Gambie