

Année 2017/2018

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Dior MARONE

Née le 26/06/1988 à PARIS XIV^{ème} (75)

Cohorte de surveillance des porteurs inactifs de l'Ag HBs (PIBAC) : Description de la population à l'inclusion

Présentée et soutenue publiquement le 05 septembre 2018 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Stanislas POL , Hépatologie , Hôpital COCHIN- Paris

Membres du Jury : Professeur Francis BARIN, Virologie, Faculté de Pharmacie – Tours

Professeur Thierry LECOMTE, Gastro-entérologie, Faculté de Médecine Tours

Docteur Pascal POTIER, Hépatologie, PH, CHR Orléans

Docteur Louis D'ALTEROCHE, Hépatologie, PH, CHU-TOURS

Directeur de thèse : Docteur Xavier CAUSSE, Hépatologie, PH, CHR Orléans

Cohorte de surveillance des porteurs inactifs de l'AgHbs (PIBAC) : Description de la population à l'inclusion.

Résumé

INTRODUCTION

L'objectif de cette étude était de décrire la population de la cohorte « PIBAC » de surveillance des porteurs inactifs de l'AgHbs, à l'inclusion.

MATERIEL ET METHODES

Inclusion prospective de tous les porteurs inactifs vus en consultation dans les centres participants, puis suivis pendant 5 ans. A l'inclusion les variables binaires et quantitatives ont été recueillies et après normalisation des variables symétriques, des groupes homogènes de malades ont été recherchés par analyse en clusters, suivie d'une analyse en composante principale.

RESULTATS

De septembre 2014 à juin 2016, 665 adultes ont été recrutés. 595 dossiers suffisamment documentés ont été analysés : 54% de femmes, 46% d'hommes, âge moyen 42 ans. Origine : Afrique sub-saharienne (47%), Europe occidentale et Amérique du nord (23%), Maghreb ou Moyen Orient (13%), Asie (12%). La charge virale à l'inclusion était indétectable chez 10,3%, quantifiable et < 2000 UI/ml chez 71,6%, entre 2000 et 20000 UI/ml chez 18,1%. L'AgHbsQ était < 100 UI/ml chez 17,3% d'entre eux, entre 100 et 999 UI/ml chez 23,9% et > 1000 UI/ML chez 58,9%. Le génotype a pu être déterminé chez 426 patients : A (27%), B (6%), C (5%), D (24%), E (37%), F (2). L'analyse en composantes principales permettait de mettre en évidence une population féminine à charge virale faible et une population infectée par un génotype E caractérisée par un AgHbs et à un moindre degré une charge virale B élevés

CONCLUSION

Ces 595 patients porteurs inactifs de l'AgHbs constituaient une population jeune, majoritairement originaires d'Afrique, infectés principalement par les génotypes E, A et D avec des antigénémies élevées. Les importantes fractions de génotypes E (37%) et de patients à charge virale > 2000 (18,1%) donneront un intérêt particulier aux 5 ans de suivi, ce d'autant plus qu'il existe en cluster comme en analyse en composante principale un lien étroit entre génotype E et antigénémie quantitative.

Mots clés : Porteur inactif, IC du HB à AgHBe négatif, HC du VHB à Ag HBe négatif, cirrhose, CHC, Ag Hbs quantitatif, Ag HBcr, charge virale B .

Inactive AgHBs Carriers Cohort (PIBAC): Description of the Population on Inclusion

Abstract

INTRODUCTION

The Aim of the study was to describe on inclusion the cohort's population PIBAC of inactive AgHBs carriers.

METHODS

Prospective inclusion of all inactive carriers beeing examined in all the centers involves and followed during five years. At inclusion, Binary and quantitative variables were collected and after standardization of the symmetric variables, homogeneous group were formed by clusters analysis followed by principal component analysis.

RESULTS

From September 2014 to June 2016, 665 adults were enrolled. 595 files well documented were analysed: 54% of women, 46% of men, median age 42 years. Geographical origin: Sub Saharan Africa (47%) , Western Europe and North America (23%), Maghreb and Middle-East (13%), Asia (12%).Viral load at inclusion was undetectable in 10,3%, quantifiable and lower than 2000 UI/ml in 71,6% , between 2000 and 20 000 UI/l in 18,1%. Ag HBs serum levels was lower than 100UI/ml in 17, 3%, between 100 and 999UI/ml in 23, 9% and higher than 1000UI/ml in 58, 9%.426 patients have had their genotypes identified: A (27%), B (6%), C (5%), D (24%), D (37%), E (2). The principal component analysis show a female predominance with low viral load and Genotype E infected patient's population with high Ag HBs serum level and to a smaller extend high viral load.

CONCLUSION

This cohort of 595 patients had a youthful population, predominantly African character, mainly infected by genotype E, A and D, with high viral load. A large proportion of genotype E (37%) and patients with high viral load (> 2000 UI/l) are of special interest for the five years of follow- up all the more so since there is a strong link in our principle component and cluster analyses between genotype E and high viral load.

Keywords: Inactive carrier, VHB chronic infection with negative Ag HBe, VHB chronic hepatitis with negative Ag HBe , cirrhosis, hepatocellular carcinoma , Core related Ag HBs, AgHBs serum level , viral load.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

PR. PATRICE DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie

MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERHOUET Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAULT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DESOUBEUX Guillaume Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON Antoine Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille Immunologie
IVANES Fabrice Physiologie
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille Médecine légale
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

ZEMMOURA Ilyess Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia Neurosciences
BOREL Stéphanie Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse Médecine Générale
LEMOINE Maël Philosophie
MONJAUZE Cécile Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A mon directeur de Thèse, Monsieur le Docteur Xavier CAUSSE :

Tout d'abord, merci de m'avoir proposé ce sujet qui me tenait à cœur. Cela a été un réel plaisir de travailler à vos côtés. Votre disponibilité, gentillesse, rigueur et grande expertise ont été de mise tout au long de cette expérience. Je n'aurai espéré mieux comme directeur de thèse. Recevez ma sincère et profonde gratitude.

A mon président du Jury, Monsieur le Professeur Stanislas POL :

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je n'ai pas eu l'occasion de travailler avec vous mais j'admire l'étendue de vos connaissances sur ce sujet.
Recevez ma profonde considération.

A monsieur le Docteur Pascal POTIER :

Merci pour votre aide et vos conseils tout au long de ce travail ainsi que votre relecture. C'est un grand plaisir et honneur de vous compter parmi les membres du jury.

A monsieur le Docteur Louis D'ALTEROCHE :

Ton sens de l'organisation, de la rigueur ainsi que ta grande pédagogie m'ont incité à choisir une thématique de thèse en Hépatologie. Merci infiniment de faire partie de ce jury et d'apporter ton esprit critique (toujours louables) à ce travail. Enfin, merci de faire vivre l'hépatologie à Tours avec autant de dynamisme et de sympathie.

A monsieur le Professeur Thierry LECOMTE :

Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury. Je vous remercie pour le temps consacré à la lecture de ce travail.

A monsieur le Professeur Francis BARIN :

Mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail. Acceptez ma respectueuse considération.

Merci également à Madame Barbara DE –DIEULEVEULT, attachée de recherche clinique au centre Hospitalier d'Orléans et au Docteur Antoine Valéry , médecin responsable de l'information médicale GHT Loiret.

A ma famille :

A maman,

Mon petit, toi qui as su me soutenir toutes ces années durant, ces quelques mots ne suffiront pour exprimer ma gratitude mais merci infiniment pour tout ce que tu as fait. C'est grâce à toi que « Roudoudou » termine enfin ses études.. Je suis fière aujourd'hui d'avoir suivi tes pas.

A mes sœurs,

Lati, merci pour ton soutien sans faille et tes conseils toujours avisés. Cette thèse est pour toi et j'espère te rendre fièvre au travers de ce travail.

M'bissine, merci de m'avoir transmis ta force, le courage de se battre quand cela en vaut la peine. Vive le pouvoir du mignon.

A Ben,

Ces derniers mois n'ont pas été de tout repos mais même à près de 10 000 km tu m'épaules, m'encourages et me rassures. Ton côté positif a su me faire avancer et estomper les doutes de dernières minutes, Merci pour ton amour ,hâte de te retrouver pour continuer notre belle aventure .

A papa,

Merci pour l'aide (sous toute forme qu'elle soit) dont tu as su faire preuve depuis le début.

A mes amis

Tous en Or , vous m'avez permis de murir au fil des années , votre amitié n'a pas de prix.

Dim et Marilyn mes plus anciens et fidèles amis rencontrés sur les bancs de la prépa, puisse notre amitié se prolongeait vers l'infini et au-delà.

Sonia, Mylène , Maelle, Anne so et Julia mes copines de l'externat les best avec qui la médecine à Clermont Ferrand a rimé avec douces expériences, entraide et soirée de folie : je vous aime mes copines, que celle belle amitié dure aussi longtemps que possible.

Et je n'oublie pas bien sur Céline, Labé, Pilou, Marie, Etienne, Lionel, Sarah, Marc, Antoine et Thibaut : Merci les copains pour ces années clermontoises passées ensemble.

Aux belles rencontres durant ces années d'internat :

Camille ma coloc préférée merci pour ces moments partagés.

Mérodie, mon compère durant ces 4 années, un exemple de l'élégance ! Merci pour tes histoires toujours drôles et ton sens du réconfort, tu pourras toujours compter sur ton suricate des îles.

Astrid, merci pour ta spontanéité joie de vivre et grande générosité.

Jess, un grand cœur doté d'un sens de l'humour inégalable et d'un professionnalisme remarquable.

Merci ma Clarisse, toujours motivée, de bonne humeur, à l'écoute avec un sens du travail exemplaire.

« The last but not the least », Gabriel et ton petit accent du sud-Ouest, solitaire dans l'âme mais toujours présent à l'appel merci pour ton soutien.

A mes chers collègues

A mes co-internes :

Merci pour votre bonne humeur, sympathie et entraide .

A Mérodie, Anaïs et Hortense, ravie d'avoir partagé ces 4 années à vos côtés, je vous

souhaite que le meilleur pour la suite. Merci également à Hortense, Widad, Julie, Déborah , Céline ; aux plus jeunes : Clarisse, Anna, Olivia, Jeremy , Pauline , Eva , Laura, Romain, Benoît et aux tous petits : Théo, Coralie, Vittoria et Thomas.

A mes chefs de clinique :

Merci à Clémence et Clémentine.

Benjamin et David telles Catherine et Liliane de vrais copains inséparables, vous êtes nos pépites en or du 10ème, un grand merci pour votre disponibilité, écoute, gentillesse et surtout grande rigueur.

Aux PH de Tours :

Madame PICON, Alexandre, Louis, Bruno, Charlotte, Morgane, Driffa et Jean Pierre : Chacun dans vos domaines, merci de m'avoir guidé durant ces semestres passés à Tours.

Aux IDE et aide soignantes : Hôpital de jour comme Hospitalisation complète

(hépatologie++) et semaine comme Endoscopie : merci pour votre bonne humeur, aide très précieuse et côté réconfortant à tous moments.

Je tiens également à remercier tous les hôpitaux généraux dans lesquels j'ai pu faire une bonne partie de mon apprentissage de l'hépatogastro-entérologie à savoir Bourges, Orléans, Dreux : des équipes médicales et paramédicales toujours à l'écoute et d'une grande bienveillance et merci également à toute l'équipe du service de réanimation de Chartres .

Enfin, un grand Merci à toute l'équipe de gastro-entérologie du CHU de Saint Pierre (Réunion), cet Interchu a été le rayon de soleil de mon internat.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure
d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans
l'exercice de la Médecine.

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle
à mes promesses. **Que je sois couvert d'opprobre et**
méprisé de mes confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	1
REMERCIEMENTS	5
SERMENT D'HIPPOCRATE	10
TABLE DES MATIERES	11
ABREVIATIONS	13
I- « PORTEUR INACTIF » DE L'HEPATITE B	15
HEPATITE B	15
A-1 EPIDEMIOLOGIE	15
A-1-1 PREVALENCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE	15
A-1-1-1 DANS LE MONDE	15
A-1-1-2 EN FRANCE	17
A-1-2 MODES DE TRANSMISSION	18
A-2 VIROLOGIE.....	18
A-2-1 INTRODUCTION	18
A-2-2 STRUCTURE DU GENOME	19
A-2-3 MULTIPLICATION DU VHB/ CYCLE VIRAL DU VHB.....	21
A-2-4 MUTATIONS DU VIRUS ET GENOTYPES.....	23
A-2-4-1 MUTATIONS DU VIRUS	23
A-2-4-2 GENOTYPES DU VHB.....	24
A-3 DIAGNOSTIC ET HISTOIRE NATURELLE	26
A-3-1 DIAGNOSTIC	26
A-3-1-1 MARQUEURS VIROLOGIQUES DE L'HEPATITE B.....	26
A-3-2 HISTOIRE NATURELLE.....	26
A-4 TRAITEMENT	31
A-4-1 INDICATIONS.....	31
A-4-2 MOLECULES ANTI-VIRALES.....	32
A-4-2-1 INTERFERON A-PEGYLE	32
A-4-2-2 ANALOGUES NUCLEOS(T)IDIQUES	34
A-4-3 PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	35
PORTEUR INACTIF (Infection chronique du VHB à Ag HBe négatif).....	38
B-1 HISTOIRE NATURELLE	38

B-2 MODALITES DE SURVEILLANCE	38
B-2-1 EVALUATION DE LA FIBROSE	39
B-2-2 QUANTIFICATION de l'Ag HBs	40
B-2-2-1 CONTEXTE ET METHODE DE DOSAGE	40
B-2-2-2 AgHBs QUANTITATIF ET HISTOIRE NATURELLE	41
B-2-3 Ag HBcr	43
B-2-3-1 DEFINITION	43
B-2-3-2 HBcr ET HISTOIRE NATURELLE	44
B-3 TRAITEMENT	45
II- ETUDE PIBAC – DESCRIPTION DE LA POPULATION A L'INCLUSION	47
A INTRODUCTION	47
B METHODE	49
B-1 SCHEMA DE L'ETUDE.....	49
B-2 POPULATION ETUDIEE A L'INCLUSION	49
B-2-1 CRITERES D'INCLUSION	49
B-2-2 CRITERES D'EXCLUSION	49
B-3 RECUEIL DE DONNEES.....	50
B-3-1 METHODE DE RECUEIL	50
B-3-2 RECUEIL DES DONNES A L'INCLUSION.....	50
B-3-3 ANALYSE STATISTIQUE	51
C RESULTATS	52
D DISCUSSION.....	62
E CONCLUSION	65
BIBIOGRAPHIE.....	66
RESUME.....	70

ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADN ccc : Acide désoxyribonucléique circulaire clos de façon covalente

AFP : Alpha foeto protéine

Ag HBe : Antigène e de l'hépatite B

Ag HBc : Antigène core de l'hépatite B

Ag HBs : Antigène de surface de l'hépatite B

Ag HBs Q : Quantification de l'antigène de surface de l'hépatite B

ALAT : Alanine aminotransférase

ARN pg : Acide ribonucléique pré génomique

ANGH : Association nationale des hépato-gastro-entérologues des hôpitaux généraux

BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire

CHC : Carcinome hépato cellulaire

CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastro-entérologues

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DHBV : Virus de l'hépatite B du canard

EASL : European association for the study of the liver

ETV : Entecavir

HC : Hépatite chronique

HTA : hypertension artérielle

HTP: Hypertension portale

IC : infection chronique

IC : Inactive carrier

Ig : Immunoglobulines

IMC : indice de masse corporelle

InVS : Institut nationale de veille sanitaire

NTPC : Sodium/Taurocholate cotransporting polypeptide

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

Peg IFN α : Interféron pégylé alpha

TDF : Tenofovir disoproxil fumarate

TAF : Tenofovir alafenamide fumarate

VIH : Virus de l'immunodéficience

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

WHBV : Virus de l'hépatite B de la marmotte

I- « PORTEUR INACTIF » DE L'HEPATITE B

A- HEPATITE B

A-1 EPIDEMIOLOGIE

A-1-1 PREVALENCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE

A-1-1-1 DANS LE MONDE

L'infection chronique par le virus B est un problème majeur de santé public du fait du risque d'évolution vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire.(1)

On estime que 257 millions de personnes vivent avec une infection chronique virale B.

En 2017, le VHB est responsable de plus de 887 000 décès/an.

3 grandes zones d'endémie sont différenciées en fonction du niveau de prévalence du portage de l'AgHBs correspondant à des modes de transmission et niveaux de risque différents.

- Zone de forte endémie : prévalence de l'AgHBs $\geq 8\%$ (45% de la population mondiale) : Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Chine méridionale, Bassin Amazonien.
 - L'infection est acquise à la naissance ou pendant les premières années de vie.
- Zone d'endémie intermédiaire : prévalence de l'AgHBs entre 2% et 8% (: pays du Proche Orient, Amérique Centrale et du Sud, Asie Centrale, sous-continent Indien, certains pays d'Europe du Sud et de l'Est.
 - Le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est compris entre 20 et 60%.
 - La contamination est possible à tous les âges.

- Zone de faible endémie : prévalence de l'AgHBs < 2% (12% de la population mondiale) : Pays industrialisés : Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie .
 - Le risque d'acquérir l'infection au cours de la vie est inférieur à 20%.
 - La contamination a lieu le plus souvent à l'âge adulte.

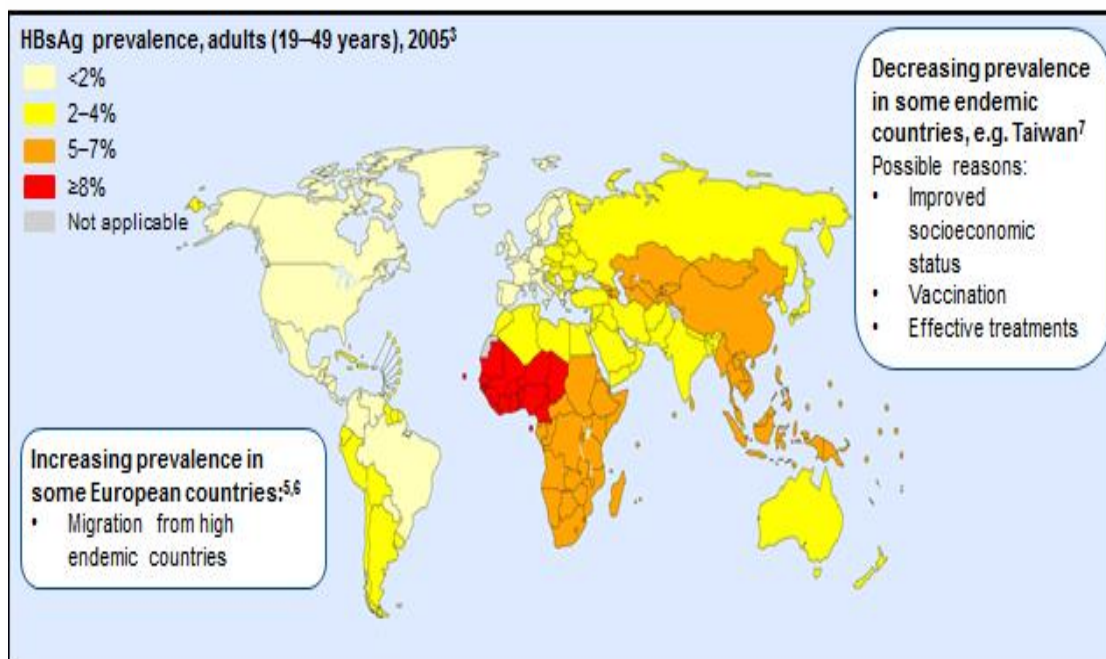


Figure 1 : Prévalence de l'Ag HBs dans le monde, EASL 2017

A-1-1-2 EN FRANCE

En France, pays de faible endémie, la prévalence de l'AgHBs est estimée à 0,65% dans la population adulte.

Près de 280 000 adultes sont porteurs chroniques du VHB constituant un réservoir important pour la transmission de l'infection et l'apparition de nouveaux cas. Les nouvelles contaminations surviennent dans 90% des cas après l'âge de 20 ans.

D'après une étude publiée dans le BEH et l'InVs en 2008, le nombre de décès associés à l'hépatite B en 2001 était de 1500 soit 2.5/100 000 habitants. Ces patients étaient porteurs dans 93% d'une cirrhose et dans 35% des cas d'un carcinome hépatocellulaire.(2)

Une proportion importante de personnes infectées ne connaissent pas leur statut vis-à-vis du VHB (estimée à 55% des porteurs chroniques de l'AgHBs en 2004 soit environ 160 000 personnes

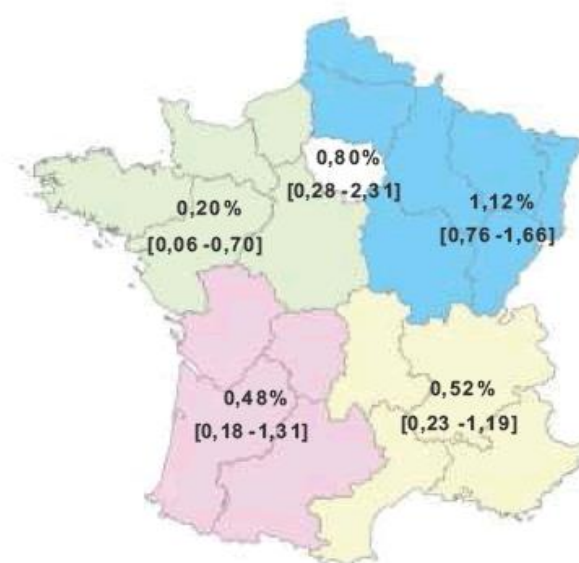


Figure 2 : Prévalence de l'AgHBs en France en 2005

A 1-2 MODE DE TRANSMISSION

La contagiosité du virus B est liée à sa présence dans la plupart des liquides biologiques de sujets infectés : le sang (10^8 à 10^9 virions par ml), le sperme et les sécrétions vaginales (10^6 à 10^7 par ml), la salive (10^5 à 10^7 par ml).

Selon, l'OMS, le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus contaminant que le VIH.

Quatre modes de contamination sont identifiés (3):

- La voie sexuelle : rapports sexuels non protégés
- La voie verticale : de la mère à l'enfant pendant l'accouchement ou par allaitement dans des régions où la prévention de l'infection chez le nouveau-né par vaccination à la naissance n'est pas faite (Afrique et Asie)
- La voie horizontale : transmission de la personne contaminée à son entourage proche (contacts intrafamiliaux) par l'intermédiaire de petites plaies ou objets de toilettes coupants ou piquants coupe-ongle, rasoir, ciseaux, brosse à dents)
- La voie percutanée : la toxicomanie intraveineuse (piques avec des seringues contaminées, partage de matériel), tatouages, piercing.

Dans les zones de forte endémie, les modes de propagation les plus courants de l'hépatite B sont la transmission périnatale (mère à l'enfant) et horizontale.

En France les transmissions par voie sexuelle et percutanée sont majoritaires.

Dans 25-30% des cas, le mode de contamination reste inconnu.(4), (5)

A-2 VIROLOGIE

A-2-1 INTRODUCTION

En microscopie électronique, le virus de l'Hépatite B se présente sous trois formes (6):

- Les particules de Dane de 47 nanomètre de diamètre
- Les sphérules
- Les tubules de 22nm de diamètre

Strictement humain, le virus est classé parmi les HépaDNAvirus (HEP pour le tropisme hépatique et DNA pour la nature du génome) aux côtés du WHB et du DVHB virus infectant respectivement la marmotte (woodchuck) et le canard (duck).

La particule de Dane correspond au virus entier, infectieux associant :

- L'ADN polymérase et le génome du virus
- La capside : coque permettant de protéger le virus de l'extérieur et contenant les Ag HBc et HBe
- L'enveloppe sur laquelle on retrouve l'AgHBs

Les sphérules et tubules sont constitués de matériel d'enveloppe produit en excès

A-2-2 STRUTURE DU GENOME

C'est le plus petit virus à ADN humain connu, avec ses 3200 paires de base . Il code seulement pour 4 gènes (6).

Les produits de ces gènes (C avec une zone pré-C pour la capside ou core ; S avec une zone pré-S1 et une zone pré-S2 pour l'enveloppe ; P pour la polymérase et X) génèrent 7 protéines virales

- Les 3 protéines d'enveloppe S, M, L correspondant aux 3 formes de l'Ag HBs.
- La polymérase virale P correspondant à l'ADN polymérase : elle fonctionne comme une ADN polymérase à la fois ADN-dépendante et ARN-dépendante , c'est donc une rétro-transcriptase. Elle intervient dans la multiplication du virus.
- La protéine core C correspondant à l'AgHBc , exprimé à la surface des hépatocytes où il induit des réactions de cytolyse de la part des lymphocytes TCD8+, il n'apparaît pas dans le sérum.
- La protéine pré-core correspondant au précurseur de l'Ag HBe. L'Ag HBe est tout comme l'Ag HBc codé par le gène C. Sa séquence supplémentaire de 10 acides aminés dans la région pré-C comparée à l'AgHBc rend compte du passage de l'Ag HBe dans le système réticulo-endothélial et de son excrétion dans le sérum.
- La protéine X : implication dans la cancérogénèse

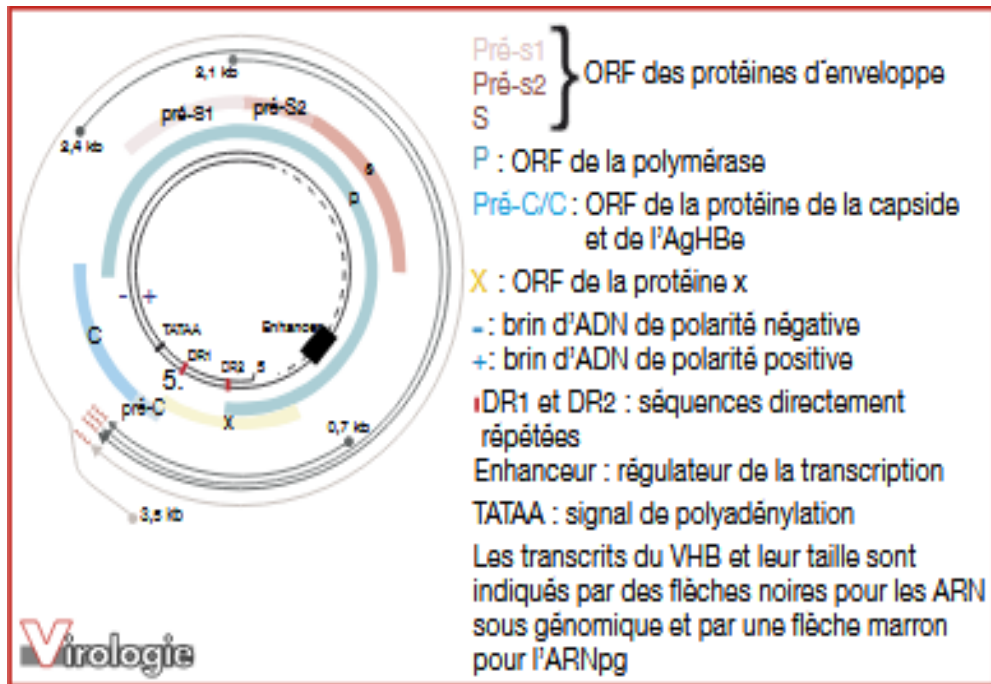


Figure 3 : Structure du génome du VHB et de ses transcrits

A-2-3 MULTIPLICATION DU VHB/ CYCLE VIRAL DU VHB

En l'absence de modèles d'étude in vitro , l'étude du cycle de réplication du VHB a été difficile à mettre en œuvre.(7)

Le cycle complet de réplication du VHB a pu être décrit grâce à l'étude de 2 virus proches du VHB appartenant à la famille des HépaDNAvirus : le VHB du canard (DVHB) et le VHB de la marmotte (WHB).

La forme infectieuse circulante du VHB est la particule de Dane . Pour rappel, elle comporte une enveloppe et une nucléocapside. (8)

L'enveloppe est composée de la protéine virale de surface HBs et de lipides. La nucléocapside est formée par les protéines core (HBc) du virus et contient l'ADN viral lié à la polymérase virale.

L' ADN du VHB est présent sous une forme relâchée circulaire et partiellement double brin.

La cellule cible du virus est l'hépatocyte.

Les données disponibles suggèrent l'implication majeure de la protéine d'enveloppe L dans l'attachement à l'hépatocyte.

Après interaction avec la membrane, le virus pénètre dans la cellule par des mécanismes d'endocytose et/ou de fusion membranaire.(7)

Après relargage de la capsid, le génome viral est ensuite transporté vers le noyau cellulaire où l'ADN, partiellement double brin relâché circulaire, de la particule virale est transformé en ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc) sous l'action de l'ADN polymérase virale.

L'ADNccc du VHB peut être comparé à un mini chromosome viral intra-hépatocytaire servant de matrice à la transcription virale.

Puis a lieu une transcription en ARN pré génomique (ARN pg) et plusieurs autres ARN messagers viraux.

L'ARN pg permet la traduction de la polymérase virale et des protéines core. Il sert aussi de matrice par la synthèse d'ADN du VHB.

Après encapsidation de l'ARN pg, la polymérase virale, du fait de son activité transcriptase inverse, synthétise le premier brin d'ADN viral à partir de l'ARN pg.

Les autres ARN codent les protéines virales dont la protéine soluble HBc, les protéines de surface HBs, et la protéine X.

La protéine HBs s'associe au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique aux nucléocapsides contenant l'ADN viral et la polymérase afin de former de nouvelles particules de Dane qui seront alors sécrétées par la cellule.

Les nucléocapsides virales peuvent aussi être redirigées vers le noyau pour amplifier ou maintenir le pool d'ADNccc intra-hépatocytaire.

L'origine de l'ADNccc est donc double :

- Synthèse initiale lors de l'infection de l'hépatocyte par un virion.
- Synthèse par recyclage intra nucléaire des nucléocapsides d'une cellule déjà infectée de façon chronique.

L'hépatocyte infecté sécrète aussi, de façon indépendante de la réplication virale proprement dite des protéines HBs associées à des phospholipides sous forme de sphères ou de filaments sans potentiel infectieux ainsi que l'Ag HBe.

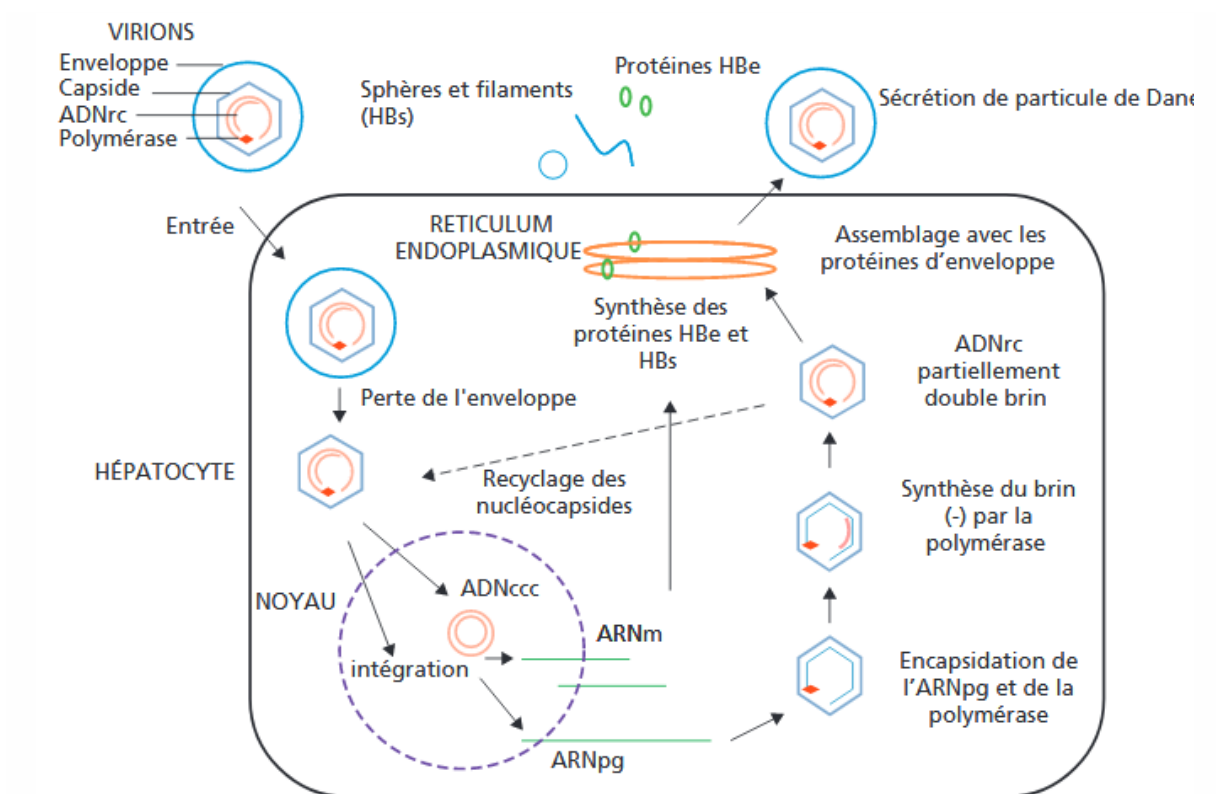


Figure 4 : Cycle de répllication virale intra-hépatocytaire du VHB

A-2-4 MUTATION DU VIRUS ET GENOTYPES

A-2-4-1 MUTATIONS DU VIRUS

L'ADN polymérase du VHB à activité rétro transcriptase est dépourvue de mécanisme de correction d'erreurs comme la rétro transcriptase du VIH ce qui favorise l'apparition de mutations.(6)

Cependant, par le caractère chevauchant des 4 gènes sur les 3 cadres de lecture de l'ADN viral les mutations restent limitées.

3 types de mutations sont à distinguer :

- Mutation de résistance à la LAMIVUDINE :
 - Apparaît après 6 mois de traitement par la LAMIVUDINE
 - Porte sur le gène P de l'ADN polymérase

- Mutation d'échappement à la sérothérapie par Ig riches en Ac anti-HBs et échappement à la vaccination :
 - Lié à une mutation au niveau du gène S
 - Apparaissent lors du traitement préventif de la transmission mère-enfant ou lors de la sérothérapie préventive pour éviter l'infection du greffon chez les patients transplantés hépatique

- Mutations précore ou pré-C au niveau du gène C :
 - Incapacité à synthétiser l'AgHBe
 - Conserve sa capacité de multiplication et son caractère pathogène
 - Hépatite à un stade toujours actif

L'infection par un mutant pré-C est souvent marquée par des fluctuations importantes de la multiplication virale, de l'activité de l'hépatite chronique avec des phases de poussée de la maladie suivies de rémission transitoire.

Le virus mutant pré-C entraîne des hépatites chroniques d'évolution plus sévère secondaire à une durée plus longue de la maladie.

A-2-4-2 GENOTYPES DU VHB

10 génotypes sont reconnus dont la prévalence varie selon le pays .La répartition des 10 génotypes varie de façon marquée à la fois dans et entre les continents, par influence probable de l'immigration.(9),

On distingue donc :

- Le génotype A : très répandu en Amérique du Nord, Afrique sub-saharienne, Europe du Nord et de l'Ouest et en Australie.
- Les génotypes B et C : principalement en Asie.

.Le génotype B est majoritairement associé au développement du CHC chez les asiatiques porteurs chroniques de l'Ag HBs.

Le génotype C est associé à une maladie hépatique plus sévère.

- Le génotype D : très répandu dans toutes les régions d'Europe, d'Afrique du Nord et du moyen Orient et dans certaines régions du sud Est asiatique.
- Le génotype E : principalement en Afrique occidentale
- Le génotype F : répandu en Afrique Centrale et Amérique du Sud, Polynésie
- Le génotype G : rarement détecté dans la plupart des régions.
- Le génotype H : surtout en Amérique centrale.
- Le génotype I et J sont de découverte récente : le I est surtout répandu au Vietnam et Laos alors que le J est localisé au Japon.

En France, la prédominance des génotypes A et D a été rapporté.

Les différences pathogéniques entre les différents génotypes du VHB influencent l'intensité de la maladie, la rapidité de progression vers la cirrhose et/ou le CHC.

Le génotype, trop peu utilisé jusque-là en pratique clinique, est donc important pour estimer la progression de la maladie et choisir le meilleur traitement.(10)

A-3 DIAGNOSTIC ET HISTOIRE NATURELLE

A-3-1 DIAGNOSTIC

A-3-1-1 MARQUEURS VIROLOGIQUES DE L'HEPATITE B

- AgHBs : signe la présence du VHB dans l'organisme.
- Ac anti-HBc (IgM et IgG) : marqueurs de contact avec le VHB. Les IgM anti-HBc sont les marqueurs biologiques de primo –infection si les titres sont élevés ou de réactivation si les titres sont faibles.
- Ac anti-HBs : anticorps protecteurs, marqueurs biologiques de « guérison » ou présents en cas de vaccination (dans ce dernier cas, les Ac anti-HBc sont négatifs). Ils persistent en moyenne dix ans après guérison mais peuvent parfois disparaître rapidement.
- AgHBe : marqueur de réplication active sauf en cas de mutant pré C (la PCR devient alors le seul témoin de la réplication).
- Ac anti HBe : signe l'arrêt de la réplication virale avec la séroconversion HBe.
- PCR ADN-VHB : Mesure de la charge virale avec un seuil de détection désormais à 12, 15 ou 20UI/ml, selon les kits de détection, permet de quantifier la réplication virale.

3-2 HISTOIRE NATURELLE

L'infection chronique par le VHB est un processus dynamique reflétant les interactions entre la réplication virale B et la réponse immune de l'hôte. (11)

L'histoire naturelle de l'infection chronique virale B a été schématiquement divisée en phases prenant en compte la présence de l'Ag HBe, le taux d'ADN du VHB, les transaminases, la présence ou l'absence d'inflammation hépatique.

D'après les dernières recommandations de l'EASL (2017), une nouvelle nomenclature a été définie pour différencier les différentes phases de l'hépatite B chronique.

La nouvelle nomenclature est basée sur la description de deux grands principes de l'infection chronique : l'infection versus l'hépatite.

Des monitorages répétés des taux d'AgHBe, d'ADN du VHB et des ALAT dans le sérum sont nécessaires pour classer les patients dans les différentes phases.

Les phases de l'infection chronique par le VHB ne sont pas séquentielles (tableau 1)

- Phase 1 : Infection chronique du VHB à HBe positif, anciennement dénommée phase de tolérance immunitaire caractérisé par :
 - AgHBs positif
 - AgHBe positif
 - Taux très élevés d'ADN du VHB ($> 10^7$ UI/ml)
 - transaminase ALAT normale (<40 UI/ml)
 - Peu ou pas de nécrose, d'inflammation, de fibrose dans le foie

Cette phase est plus fréquente et prolongée chez le sujet infecté dans la période périnatale.

Le taux de séroconversion HBs est très faible dans cette phase et les patients sont très contagieux du fait d'un taux très élevé d'ADN du VHB.

- Phase 2 : Hépatite chronique du VHB à AgHBe positif, anciennement dénommée phase immuno-active caractérisé par :
 - AgHBs positif
 - AgHBe positif
 - Taux élevés d'ADN du VHB (10^4 à 10^7 UI/ml)
 - Taux élevé de transaminases
 - Inflammation et nécrose modérée à sévère pouvant accélérer la progression vers la fibrose.

Cette phase est plus fréquente et rapidement atteinte chez les sujets infectés à l'âge adulte .

L'issue de cette phase est variable, certains patients vont achever leur séroconversion et entrer dans la phase d'infection chronique du VHB à AgHBe négatif, d'autres échoueront à contrôler la charge virale B et progresseront vers la phase d'hépatite chronique du VHB à AgHBe négatif.

- Phase 3 : Infection chronique du VHB à AgHBe négatif, anciennement résumée par l'état de porteur inactif de l'AgHBs, caractérisé par :
 - Ag HBs positif
 - AgHBe négatif
 - Ac anti-HBe positif
 - Taux faible d'ADN du VHB ($< 2000\text{UI/ml}$) de façon répétée
 - Taux normal de transaminase ALAT ($< 40\text{UI/ml}$) de façon répétée
 - Lésions minimales de nécrose ou d'inflammation et peu de fibrose.

Dans cette phase, certains patients peuvent avoir des taux d'ADN du VHB $> 2000\text{UI/ml}$, en général $< 20\,000\text{UI/ml}$ associés à des taux constamment normaux de transaminase.

Il existe un risque faible de progression vers la cirrhose ou le CHC mais la progression vers l'hépatite chronique du VHB à AgHBe négatif est possible.

La perte de l'Ag HBs est d'environ 1-3% par an, après qu'un taux bas d'Ag HBs dans le sérum ait été repéré ($< 1000\text{UI/ml}$ en général).

- Phase 4 : Hépatite chronique à Ag HBe négatif
 - Ag HBs positif
 - Perte de l'Ag HBe et taux détectable d'Ac anti HBe
 - Taux d'ADN du VHB modérément élevé ($> 2000\text{UI/ml}$)
 - Taux élevés de façon persistante ou intermittente des transaminases ALAT ($> 40\text{UI/L}$)
 - Lésions de nécrose, d'inflammation et de fibrose hépatique
- Phase 5 : Infection occulte à HBV
 - Ag HBs négatif, Ac anti HBs positif

- Taux normal de transaminases
- ADN du VHB indétectable dans le sérum, mais le cccDNA reste détectable dans le foie.

Chronic hepatitis B Chronic HBV infection	HBeAg positive		HBeAg negative		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5
	Chronic HBV infection	Chronic hepatitis B	Chronic HBV infection	Chronic hepatitis B	Resolved HBV infection
HBsAg	High	High/ intermediate	Low	Intermediate	Negative
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ –10 ⁷ IU/mL	<2,000 IU/mL*	>2,000 IU/mL	<10 IU/mL‡
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated†	Normal
Liver disease	None/minimal	Moderate/ severe	None	Moderate/ severe	None§
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis	HBsAg negative /anti-HBc positive

* Les taux d'ADN du VHB peuvent être compris entre 2000 et 20 000 IU/mL chez certains patients sans signe d'hépatite chronique.

† De façon persistente ou intermittente, limite supérieur de la normale : ~40 IU/L.

‡ Le cccDNA peut être fréquemment détecté dans le foie

§Risque résiduel de CHC uniquement si une cirrhose s'est développée avant la perte de l'Ag HBs.

Tableau 1 : Histoire naturelle de l'infection chronique du VHB

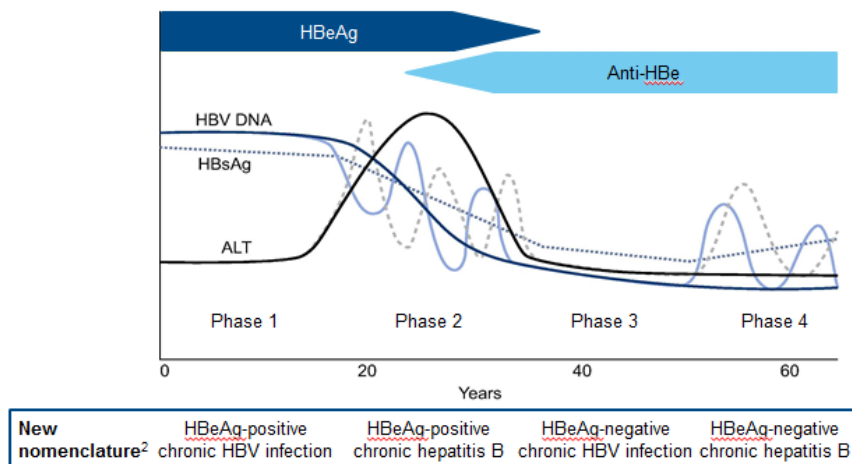


Figure 5 : Phases de l'infection chronique du VHB

La perte de l'Ag HBs avant apparition de la cirrhose est associée à un risque minime d'évolution vers la cirrhose, la décompensation hépatique et le CHC, sauf en cas de comorbidité.

Si une cirrhose se constitue avant la perte de l'Ag HBs, le risque de CHC demeure et la surveillance doit être de rigueur.

A-4 TRAITEMENT

A-4-1 INDICATIONS

L'indication de traiter est basée sur la combinaison de 3 critères (11) :

- Le taux d'ADN du VHB
- Le taux d'ALAT
- La sévérité de la maladie hépatique

Un traitement antiviral est donc à initier dans les situations suivantes :

- Hépatite chronique à Ag HBe positif ou Ag HBe négatif défini par une charge virale DNA VHB > 2000UI/ml, un taux d'ALAT élevé et au moins une nécro-inflammation ou une fibrose hépatique modérée.
- Cirrhose compensée ou décompensée avec taux détectable d'ADN du VHB, indépendamment du taux d'ALAT.
- ADN du VHB > 20 000 UI /ml et ALAT> 2 fois la normale indépendamment du degré de fibrose (recours à une méthode non invasive pour évaluer le degré de fibrose)
- Infection chronique du VHB à Ag HBe positif chez les patients de plus de 30 ans indépendamment de la sévérité des lésions histologiques hépatiques. Cette recommandation récente a pour but de diminuer le risque d'évolution vers le CHC, qui semble favorisée par une multiplication virale longtemps forte.
- Infection chronique du VHB à Ag HBe positif ou négatif présentant un antécédent familial de CHC ou de cirrhose, de manifestations extra hépatiques.

A-4-2 MOLECULES ANTI VIRALES

A-4-2-1 INTERFERON ALPHA PEGYLE

- Activité anti-virale directe
- Stimulation de la réponse immune innée et adaptative
- Effet anti prolifératif, anti fibrinolytique.

Son mécanisme d'action consiste en une dégradation post-transcriptionnelle des ARN viraux et une diminution de la protéine core aboutissant à une inhibition de l'assemblage de la nucléocapside et à une diminution de l'export nucléaire des ARN.(7)

Le PegIFN α peut être utilisé en traitement de première ligne dans les formes légères à modérées d'hépatite du VHB à Ag HBe négatif ou positif (11). Il semble toutefois moins souvent efficace dans les hépatites liées aux génotypes D et E, chez les patients AgHBe négatifs.

La durée standard de traitement est de 48 semaines. Des essais conduits avec des traitements de 72 à 96 semaines ont toutefois montré un taux plus élevé de réponses virologiques soutenues. La réponse au traitement doit être monitorée et on a défini des règles d'arrêt à 12 et 24 semaines de traitement, en cas de réponse insuffisante (figure 7)

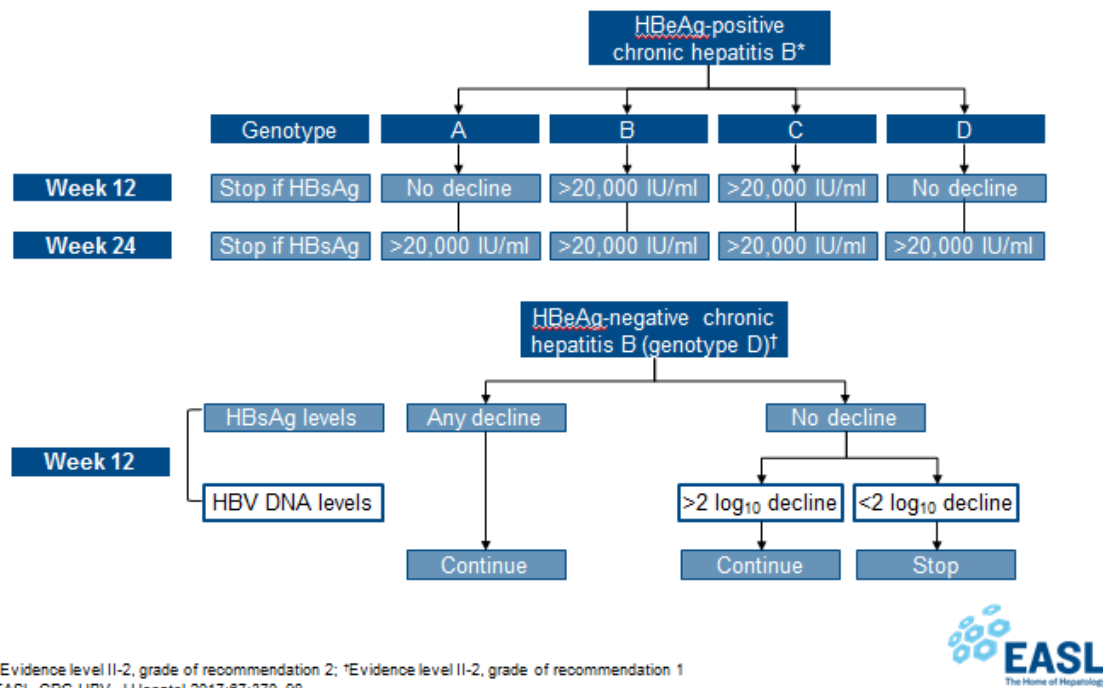


Diagramme 1 : Prédiction de réponse à l'Interféron Pégylé et règles d'arrêt

Ses nombreux effets secondaires : dépression, perte pondérale, alopecie, asthénie, céphalées, myalgies, syndrome pseudo-grippal en limitent l'utilisation aux patients plus jeunes, dépourvus de lourde comorbidité..

Il est contre indiqué en cas de cirrhose.

La séroconversion anti-HBe après traitement est observée chez 30% des patients environ.

Pour les patients Ag HBe positifs , des valeurs élevées de transaminases, une faible virémie et certains génotypes du VHB (A et B) sont des facteurs pronostiques favorables de réponse au traitement par interferon alpha pégylé.

Une élimination de l'Ag HBs est observée chez environ 10% des patients 5 ans après l'arrêt du traitement

A-4-2-2 ANALOGUES NUCLEOS(T)IDIQUES

Ils inhibent l'étape de la transcription inverse par compétition avec les désoxyribonucléotides, empêchant l'élongation des brins d'ADN viraux, en particulier l'activité ADN polymérase dépendant de l'ADN et par inhibition de la transcriptase inverse.

Ces molécules inhibent très efficacement la réplication virale mais ne parviennent pas à éliminer totalement le pool d'ADNccc présent dans le noyau des hépatocytes infectés.

Un rebond de la charge virale peut être observé après l'arrêt du traitement impliquant une administration prolongée de ces médicaments.

Au regard de la sévérité de la maladie, les analogues nucléos(t)idiques avec une haute barrière de résistance sont le traitement de premier ligne à savoir l'ENTECAVIR (ETV) le TENOFOVIR (TDF) et le TENOFOVIR ALAFENAMIDE (TAF). Ce dernier n'a toutefois pas d'AMM en France, à ce jour, dans cette indication.

Le TAF est une prodrogue du TDF. Il induit une inhibition de la réplication virale à faible doses tout en ayant des concentrations intracellulaires élevées. La concentration systémique du TAF est au moins 90% moins importante que celle du TDF.

Dans certaines circonstances l'ETV et le TAF doivent être préférés au TDF (11):

- Age > 60 ans
- Atteinte osseuse : utilisation prolongée des corticostéroïdes ou autres médicaments altérant la densité minérale osseuse, histoire de fragilité osseuse, ostéoporose
- Fonction rénale altérée : DFG < 60ml/min/1.73m², albuminurie > 30mg/24h, hypophosphorémie (< 2.5mg/dl) , hémodialysés

Le TAF doit être préféré à l'ETV en cas d'exposition préalable aux analogues nucléos(t)idiques.

L'ETV doit être ajusté en cas de DFG < 50ml/min.

Pas d'ajustement nécessaire pour le TAF chez les adultes ou adolescents (> 12ans) avec DFG > 15ml/min ou chez les patients ayant un DFG < 15ml/min hémodialysés.

Les analogues nucléos(t)idiques à faible barrière de résistance (LAMIVUDINE , ADEFOVIR, TELBIVUDINE) ne sont plus recommandés, des résistances virales se développant avec le temps en cas d'utilisation prolongée.

Le traitement par analogue est arrêté après disparition confirmée de l'AgHBs. Il peut être interrompu plus d'un an après séroconversion anti-HBe, si la charge virale reste constamment indétectable. Une surveillance rapprochée est alors nécessaire, du fait du risque de rechute. Il peut être interrompu chez des patients sélectionnés négatifs pour l'AgHBe, après plus de 3 ans de charge virale indétectable ; là encore avec une surveillance rapprochée.(11)

A-4-3 PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

La virosuppression est atteinte chez la majorité des patients traités par analogues nucléos(t)idiques de nouvelle génération (haute barrière de résistance : entecavir et tenofovir) ; mais la perte de l'Ag HBs n'est atteinte que chez 10% des patients traités par analogues ou PEGINF- α après 5 ans de suivi. (12)

La combinaison de deux analogues ou d'un analogue et du PEGINF- α n'a pas prouvé d'efficacité dans l'amélioration de la réponse au traitement aboutissant seulement à la perte de l'Ag HBe et non à l'élimination du réservoir d'ADNccc.

Les nouveaux objectifs des traitements anti viraux sont l'obtention d'une viro-suppression prolongée mais aussi l'obtention d'une réponse immunitaire anti VHB associé à l'élimination du contingent de cccDNA . (13)

2 types d'objectifs thérapeutiques pour la prise en charge future du VHB :

- La guérison fonctionnelle : reflet d'un contrôle durable de l'activité de réplication de l'ADNccc intra hépatique
- La guérison virologique : éradication totale du réservoir d'ADNccc.

Il existe donc actuellement un regain d'intérêt en ce qui concerne le cycle de réplication du Virus B ainsi que les interactions spécifiques avec les cellules hôtes du virus afin de définir de nouvelles cibles thérapeutiques et ainsi développer de nouvelles molécules anti virales afin d'améliorer la prise en charge du VHB (meilleure réponse au traitement, réduction de la résistance au traitement et réduction de l'incidence de la cirrhose et du CHC) (14) :

- Inhibition directe de la réplication : inhibiteurs d'entrée via la protéine NTPC (Myrcludex, ezetimibe..)
- Molécules ciblant l'HBV polymérase (TAF, Besifovir , CMX157..)
- Molécules ciblant le cccDNA (IFN- α , inhibiteurs HDAC..)
- Molécules ciblant l'assemblage de la capsid (CpAM : NVR 3-778 , REP-2139)
- Molécules ciblant les ARN transcrits (siARN)
- Molécules ciblant la sécrétion des protéines d'enveloppe du virus (Rep 2129)
- Restauration de la réponse innée (agonistes TLR..)
- Restauration de la réponse adaptative : agonistes PPR (TLR8-L..) ; inhibiteurs des checkpoint régulateurs PD1/PDL1 ou inhibiteurs de CTLA4 ; vaccins

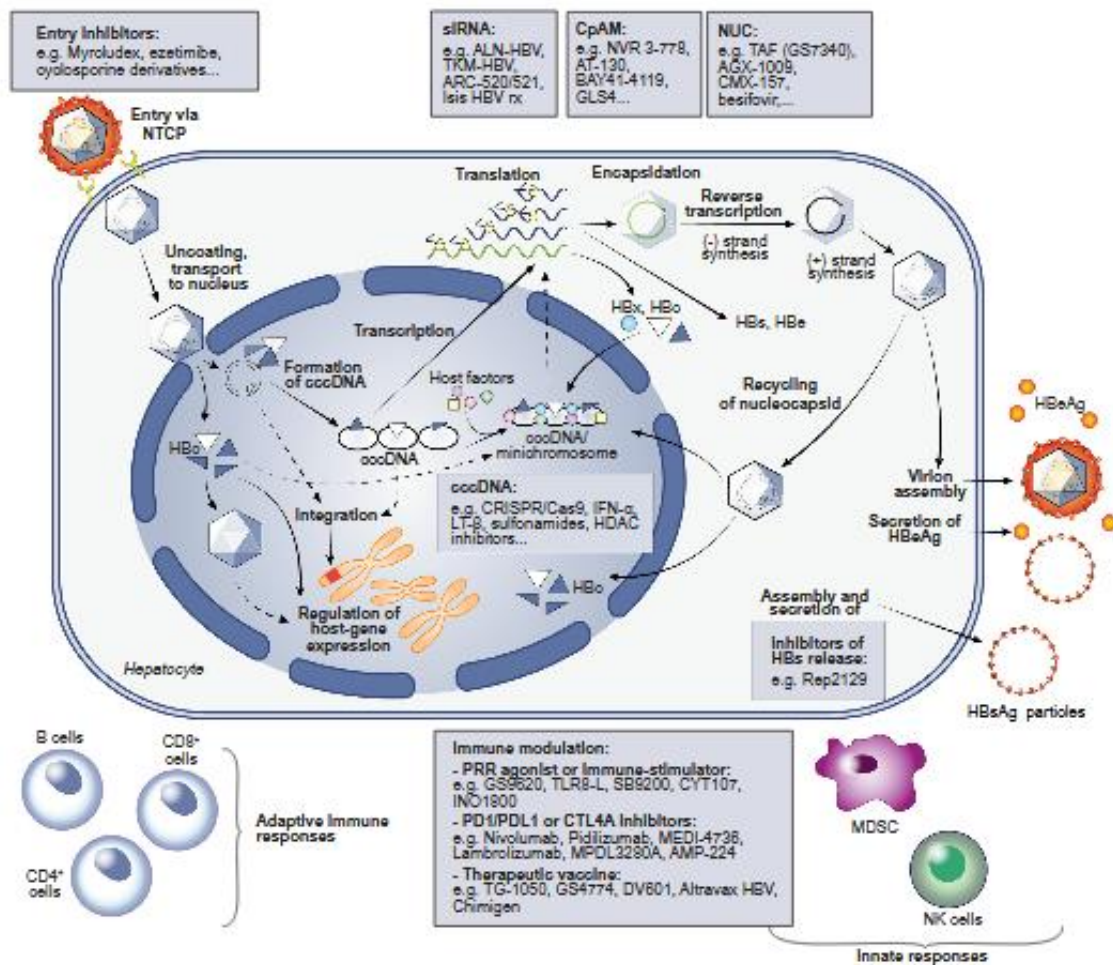


Figure 6 : Cycle de réplication virale et nouvelles molécules anti virales

B PORTEUR INACTIF (INFECTION CHRONIQUE DU VHB à AgHBe NEGATIF)

B-1 HISTOIRE NATURELLE

Comme précédent décrit et selon la nouvelle nomenclature le porteur inactif du VHB est caractérisé par la présence sérique d'Ag HBs, mais est Ag HBe négatif, Ac anti-HBe positif, a des transaminases normales, un ADN du VHB < 2000 UI/ml (mais pouvant aller jusqu'à 20 000UI/ml) sans lésions hépatique histologique .(11)

Par conséquent (15) :

- Peu de progression vers la fibrose en l'absence de comorbidité hépatique (risque de développer une cirrhose < 0,5 par 100 personne/année)
- Peu de risque de CHC (incidence CHC : 0 ,05 par 100 personne/année)
- Mortalité faible (incidence : 0,03 par 100 personne/année)
- Réactivation rare (0-10%)
- Perte de l'Ag HBs : 0,7- 1,9% par an

B-2 MODALITES DE SURVEILLANCE

- Initiale :
 - Surveillance des transaminases et de l'ADN VHB tous les 3 mois la première année
- Puis selon la charge virale
 - ADN VHB < 2000UI/ml
 - Transaminases tous les 6 – 12 mois
 - ADN VHB et évaluation de la fibrose selon titre d'Ag HBs (au moins tous les 2ans si titre Ag HBs > 1000UI/ml ou 3 ans si titre AgHBs < 1000UI/ml)
 - ADN VHB > 2000UI/ml
 - Transaminases tous les 6 mois

- ADN VHB et évaluation de la fibrose annuelle pendant 3 ans puis idem à celle des patients ADN VHB < 2000ui/ml si pas d'indication à un traitement.

B-2-1 EVALUATION DE LA FIBROSE

L'évaluation de la fibrose est importante pour différencier l'infection chronique à VHB Ag HBe négatif de l'hépatite chronique à VHB Ag HBe négatif.

L'utilisation des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose (Fibroscan, fibrotest, score APRI) est recommandée par l'EASL. (16).

Les trois méthodes d'évaluation de la fibrose (Fibroscan, APRI et fibrotest) ont une bonne performance diagnostique pour définir le porteur inactif mais l'élastographie impulsionnelle présente moins de variations au cours du temps comparé aux deux autres tests.

Il a été montré que l'élasticité hépatique moyenne des patients ayant une infection chronique VHB Ag HBe négatif est significativement plus basse que celle observée chez les patients ayant une hépatite chronique Ag HBe négatif.(17,18)

Une élasticité hépatique < 5-6 kPA correspond à une fibrose nulle ou minime, chez ces patients infectés par le VHB.

La ponction biopsie hépatique n'est pas recommandée pour évaluer la fibrose dans le cas du porteur inactif.

En cas d'élasticité hépatique > 7,2 kPA chez des patients ayant des transaminases normales et un ADN-VHB < 2000UI/ml, une surveillance rapprochée est indiquée. En cas de persistance d'un chiffre d'élasticité élevé, il doit être recherché une autre cause d'hépatopathie en réalisant une ponction biopsie hépatique. (16)

B-2-2 QUANTIFICATION DE L'Ag HBS

B-2-2-1 CONTEXTE ET METHODE DE DOSAGE

B-2-2-1-1 CONTEXTE

L'ADNccc réside dans le noyau des hépatocytes infectés et agit comme matrice pour la transcription du génome viral. Il est donc le reflet exact du nombre d'hépatocytes infectés. Sa quantification nécessite cependant la réalisation d'une ponction biopsie hépatique.(19)

L'intérêt de la quantification de l'Ag HBs est fondé sur des études montrant une association entre le titre d'Ag HBs et la quantité d'ADNccc présent dans l'hépatocyte (20).

En effet le titre de l'Ag HBs semble corrélé à l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc car il mesure la combinaison des protéines d'enveloppe AgHBs comprenant les particules complètes, filamenteuses et sphériques. (21) (figure 7)

Il reflète chez les malades AgHBe positifs la quantité d'ADNccc présent dans le noyau et chez ceux qui sont Ag HBe négatif l'activité transcriptionnelle d'ADNccc. (22)

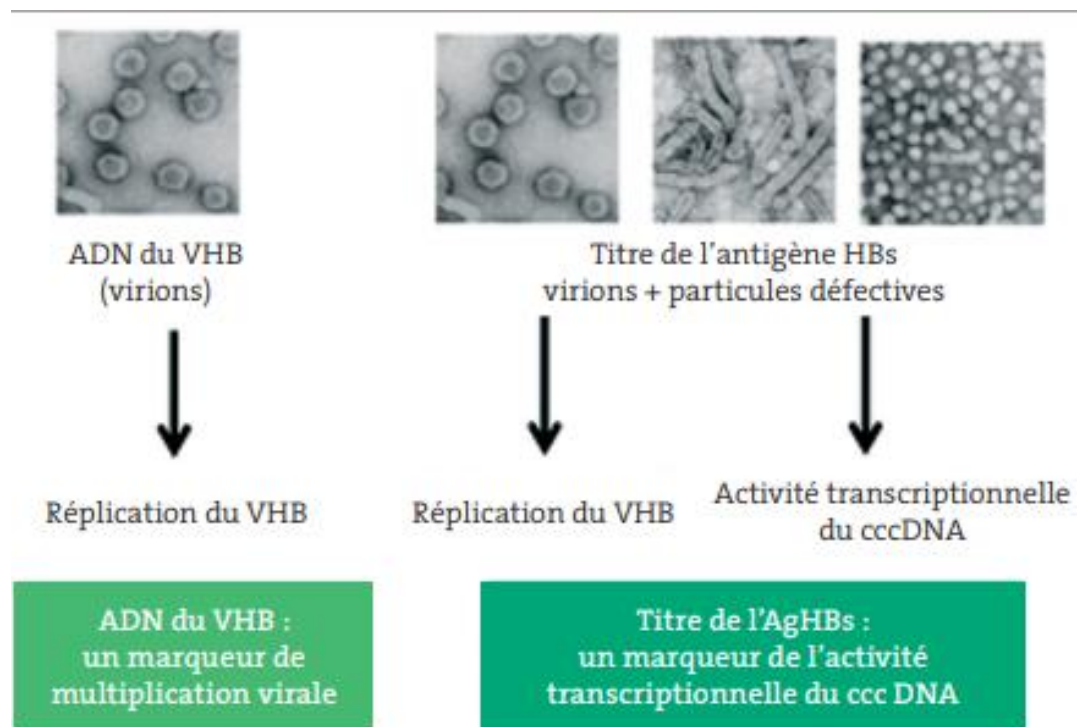


Figure :7 Signification clinique de la quantification de l'Ag HBs

B-2-2-1-2 METHODE DE DOSAGE

Plusieurs tests quantitatifs immuno-enzymatiques ont été commercialisés (19) :

- Le test Architect[®] quantitatif QT (laboratoire Abbott) : le plus utilisé, mesure des taux de 0,05 à 250 UI/ml, les taux supérieurs à 250 UI /ml sont mesurés après une ou plusieurs dilutions automatiques.
- Le test Elecsys[®] quantitatif (laboratoire Roche) : explore des taux compris entre 0,5 et 52 000UI/ml, les taux supérieurs à 52 000 nécessitent une dilution manuelle.

Il existe une très bonne corrélation entre ces deux test .Ils utilisent tous les deux une réaction chimio luminescente.

- Le test Diasorin Murex : explore des taux entre 0,3 et 250 UI/ml.

Chez un même patient il est souhaitable d'utiliser la même technique.

B-2-2-2 Ag HBS QUANTITATIF ET HISTOIRE NATURELLE

- Deux études (européenne et asiatique) ont suggéré que le titre de l'Ag HBs variait au cours de l'histoire naturelle du virus B (figure 8).

En effet le titre de l'Ag HBs est apparu plus élevé durant la phase d'infection chronique VHB Ag HBe positif (immuno-tolérance) que pendant la phase d'hépatite chronique VHB Ag HBe positif (immuno- clairance) et le titre est plus élevé chez les patients Ag HBe positif que chez les patients Ag HBe négatif (21)

Dans l'étude européenne (23), le titre de l'Ag HBs est de 4,96 versus 4,37 log UI/ml durant la phase d'immuno-tolérance versus d'immuno-clairance.

Dans l'étude asiatique (24), le titre de l'Ag HBs est de 4,53 versus 4,03 logUI/ml durant la phase d'immunotolérance versus d'immuno-clairance.

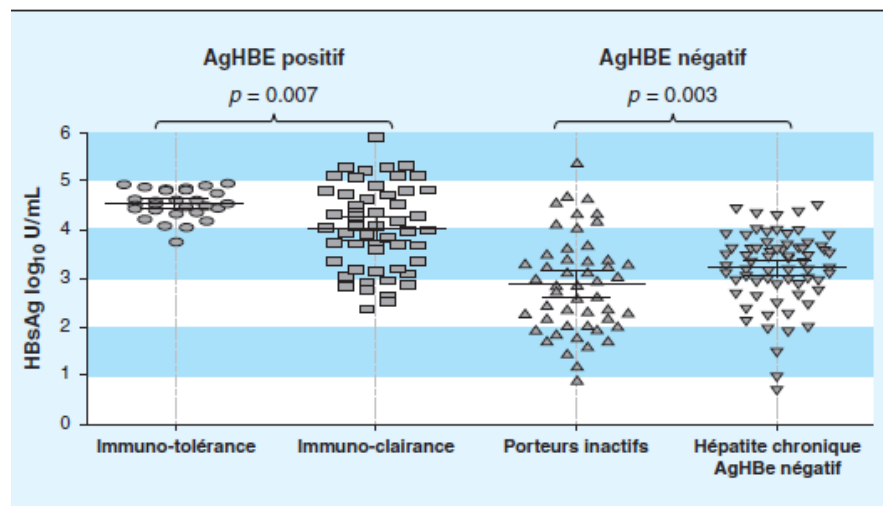


Figure 8 : Titre de l'Ag HBs au cours de l'histoire naturelle de l'hépatite B

- La quantification de l'Ag HBs a surtout permis l'identification des porteurs inactifs.

En effet, il est important de différencier l'infection chronique à VHB Ag HBe négatif (porteur inactif) de l'hépatite chronique à VHB Ag HBe négatif qui, elle, est à risque d'évoluer vers la cirrhose et nécessite un traitement anti viral.

Plusieurs études ont évalué l'intérêt du titre de l'Ag HBs pour le diagnostic de l'infection chronique à VHB Ag HBe négatif.

Dans une première étude italienne (25) puis française (26), chez des patients de génotype D (suivi mensuel des transaminases et de la charge virale), l'association d'un Ag HBs <

1000UI/ml et d'un ADN VHB < 2000UI/ml permet de définir le porteur inactif du VHB AgHBe négatif avec une performance diagnostique de 94,3% , une valeur prédictive positive de 87,3%, une valeur prédictive négative de 96 ,7% sur une seule détermination.

Dans la cohorte REVEAL , chez des patients de génotype B et C , cette association avait une performance diagnostique de 78% avec une VPP de 83%. (27)

Dans une étude rétrospective mondiale (8 centres) avec un suivi médian de 8 ans et chez des patients Ag HBe négatifs avec transaminases normales, taux ADN VHB <20 000UI/ml sans cirrhose , il a été montré que la combinaison Ag HBs < 100UI/ml et ADN VHB<1000UI/ml identifiait les porteurs inactifs pour toute la durée du suivi quel que soit le génotype avec une spécificité de 98% et une VPP de 97% (28)

:

- Concernant la séroconversion HBs , d'après Chen et al , la quantification de l'Ag HBs tous les 2 ans chez les patients Ag HBe (-) avec des taux normaux de transaminases de manière persistante permettait de prédire la perte de l'Ag HBs : un déclin de plus de 1 log₁₀ IU/ml pendant cette période ou la mesure unique d'un titre < 200 UI/ml étaient les meilleurs indices pour prédire la perte de l'Ag HBs (VPP : 100%) (29)

D'après l'étude de Martinot-Peignoux et al (26),chez les patients AgHBe (-) et ADN VHB< 1000UI/ml , une décroissance annuelle de l'Ag HBs de 0,3 log UI/ml permettrait d'identifier les patients avec forte probabilité de perte de l'Ag HBs. (VPN : 95%, VPP : 85%)

B-2-3 Ag HB CORE RELATED (Ag HBcr)

B-2-3-1 DEFINITION

Plus récemment plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'antigène associé au core (Ag HBcr) comme nouveau marqueur sérologique dans l'infection chronique virale B outre la quantification de l'Ag HBs et la charge virale.

L'AgHBcr détecte une séquence de 149 acides aminés commune à l'Ag HBe , l'AgHBc et une protéine précore de 22kDa.

Des études asiatiques ont montré que l'Ag HBcr est bien corrélé à l'ADNccc intrahépatique. (30,31).

B-2-3-2 AgHBcr ET HISTOIRE NATURELLE

Deux études , l'une asiatique (32), l'autre européenne (33) ont permis d'évaluer l'Ag HBcr au cours de l'histoire naturelle du virus B .

- Ainsi dans l'étude de Seto et al, il existe une bonne corrélation entre l'Ag HBcr et la charge virale à toutes les phases de l'infection chronique.

Chez les patients AgHBe (+) l'AgHBcr est plus élevé dans la phase d'immuno-tolérance (8,54 log U/ml) que dans la phase d'immuno-clairance (7,92 log U/ml) .

Il apparait également être dans cette étude un bon marqueur virologique pour distinguer chez les patients Ag HBe(-) l'infection chronique (porteur inactif) de l'hépatite chronique (2 ,60 log U/ml versus 4 ,92 log U/ml).

- Dans l'étude de Maassoumy et al, où prédominaient les génotypes A et D, le taux d'AgHBcr variait significativement entre les différentes phases de l'infection chronique à VHB.

En effet, les taux d'Ag HBcr étaient significativement plus élevés chez les patients Ag HBe(+), plus importants dans la phase d'immuno-tolérance comparée à la phase d'immuno-clairance (8,41 log U/ml versus 8,11 logU /ml .

Des taux significativement moins élevés étaient observés chez les patients Ag HBe (-) , plus importants chez les patients avec hépatite chronique que ceux avec une infection chronique (4 ,82 versus 2,00 log U/ml).

Le titre de l'Ag HBcr semble plus discriminant que le titre de l'Ag HBS pour identifier les patients ayant une infection chronique à VHB AgHBe(-), chez les patients avec un ADN-

VHB < 2000UI/ml quel que soit le génotype alors que la quantification de l'Ag HBs n'est, dans ce travail, apparue utile que chez les génotypes D. (34).

B-3 TRAITEMENT

- Le traitement antiviral n'est actuellement pas recommandé chez les patients ayant une infection chronique VHB AgHBe(-).

Deux études ont cependant évalué l'intérêt d'un traitement par PEGIFN α dans ce groupe de patients.

La première étude, européenne, comparant un traitement par PEGIFN α + analogues (adefovir ou tenofovir) à un groupe contrôle pendant 48 semaines chez des patients Ag HBe(-) à faible charge virale (ADN VHB< 2000UI/ml) n'a pas montré d'intérêt en terme de négativation de l'AgHBs . (35)

La deuxième étude, asiatique, comparant un traitement par PEGIFN α , PEGIFN α + adefovir à un groupe contrôle a révélé des taux élevés de perte de l'Ag HBs à la semaine 48 (29,8% et 20.2%), puis 96 (44,7% et 38,3%) sans effet secondaire notable, suggérant son utilisation.

Le bénéfice à long terme de la perte de l'Ag HBs n'est par ailleurs pas clairement défini dans l'infection chronique à VHB AgHBe (-).

- Cependant peuvent être traités par analogues les patients ayant une infection chronique à VHB Ag HBs (-) et (11) :
 - Un antécédent familial de cirrhose ou CHC
 - Des manifestations extra- hépatiques d'infection à VHB
 - Co infectés VIH/VHB et transplantés d'organes
 - Co infectés VHC/VHB

Et les professionnels pratiquant des gestes à risque avec une charge virale > 200 UI/ml.

- Les patients recevant une chimiothérapie, ou un traitement immunosuppresseur, des corticoïdes durant plus de un mois, une immunothérapie par Ac ciblés doivent être traités par ENTECAVIR ou TENOFOVIR .

Le traitement est alors débuté avant ou en même temps que le traitement immunosuppresseur et poursuivi 12 à 18 mois après l'arrêt du traitement.

Une surveillance de l'ADN-VHB et des tests hépatiques sera effectuée tous les 3 mois pendant le traitement et 12 mois après l'arrêt du traitement préemptif.

II ETUDE PIBAC - DESCRIPTION DE LA POPULATION A L'INCLUSION

A- INTRODUCTION

Malgré l'accès au vaccin depuis plus de 30 ans et le développement des analogues nucléos(t)idiques de deuxième génération à haute barrière de résistance permettant une virosuppression durable, l'infection chronique par le virus de l'hépatite B reste un problème de santé publique, et le virus de l'hépatite B est responsable de plus de 1000 décès/ an en France.

Ces vingt dernières années, quelques études européennes se sont intéressées au suivi des porteurs inactifs de l'Ag HBs et la définition de cette situation n'a cessé d'évoluer : porteur sain, puis porteur asymptomatique, enfin porteur inactif, puis, à ce jour, infection chronique du VHB à Ag HBe négatif.

Cette catégorie de patients constitue, dans le monde, la majorité des patients infectés par le VHB, soit environ 300 millions de personnes.

Le pronostic de ces patients est habituellement bénin avec un faible risque de progression vers la cirrhose et le CHC. (36)

Cependant, plusieurs facteurs liés à l'hôte (âge, sexe masculin, histoire familiale de CHC), au terrain (hypertension artérielle, diabète, obésité, consommation chronique d'alcool, de tabac) au virus (génotype, co-infection virale par le VHC, ou le VIH) et à l'environnement contribuent à la progression de la maladie hépatique et selon l'étude HBV REVEAL(37), les patients ayant une charge virale $> 2000 \text{ UI/l}$ ont trois fois plus de risque de CHC que les patients dont la charge virale B est au-dessous de ce seuil.

D'après les recommandations de l'EASL 2017 et après au minimum un an de surveillance (dosage des transaminases tous les 3 à 4 mois), peuvent être considérés comme patients avec infection chronique à VHB AgHBe (-), ceux avec une virémie $< 2000 \text{ UI/ml}$ et ceux présentant une charge virale entre 2000 et 20 000 UI/ml, si leurs transaminases sont constamment normales et qu'ils ne présentent pas de signe de fibrose hépatique.

La distinction entre infection chronique (IC) à VHB AgHBe (-) et hépatite chronique (HC) à VHB AgHBe (-) n'est pas toujours aisée .

L'incidence annuelle de passage à l'HC VHB AgHBe(-) chez les « porteurs inactifs » est estimée à 0,37%. (38).

Plusieurs études européennes se sont intéressées à la quantification de l'Ag HBs afin de mieux identifier les « porteurs inactifs ».

Ainsi selon Brunetto et al, avec le génotype D , un titre d' AgHBs < 1000 UI/ml a été proposé pour identifier les porteurs inactifs.

Concernant les génotypes C un titre d'AgHBs < 50 UI/ml identifierait les porteurs inactifs avec 100% de spécificité .(39)

Pour les autres génotypes, il n'y a pas de recommandations clairement établie.

Plus récemment, il a été démontré que l'AgHBcr (core related) était corrélé à l'ADNccc intra-hépatique et qu'il permettait également de différencier l'IC à VHB Ag HBe (-) de l'HC à VHB Ag HBe (-) (33,40,41)

La stratégie de surveillance des patients IC à VHB AgHBe(-) dont la charge virale B est comprise entre 2000 et 20 000 UI /l reste mal définie.

L'objectif de l'étude PIBAC était de surveiller pendant 5 ans des porteurs inactifs de l'Ag HBs (définis selon les recommandations 2012 de l'EASL), de mesurer l'incidence de survenue d'évènements hépatologiques défavorables (passage à l'hépatite active, cirrhose, CHC) dans cette population, d'identifier les critères pronostiques indépendants de survenue de ces évènements, d'évaluer la quantification de l'Ag HBs à l'inclusion pour les prédire et pour prédire une séroconversion anti-HBs.

Cette étude étant encore en cours, nous nous intéressons ici à décrire cette population à l'inclusion.

B- METHODE

B-1 SCHEMA DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique analytique ayant inclus tous les patients IC à VHB Ag HBe(-) vus en consultation dans les centres participants de l'ANGH (centres hospitaliers généraux), du CREGG (secteur libéral), et d'un CHU.

B-2 POPULATION ETUDIEE

B-2-1 CRITERES D'INCLUSION

- Ag HBs positif depuis plus d'un an
- Ag HBe négatif, Anticorps anti-HBe positifs
- ADN VHB < 20000UI/ml à deux reprises au minimum au cours de l'année du diagnostic et régulièrement sous ce seuil depuis (PCR ultrasensible avec un seuil de détection $\leq 20\text{UI/ml}$)
- Transaminases ASAT et ALAT < à la limite supérieure de la normale (40IU/L) à trois reprises au moins au cours de l'année du diagnostic et régulièrement normales depuis.
- Age ≥ 18 ans et ≤ 70 ans

B-2-2 CRITERES D'EXCLUSION

- Anticorps anti VHC positif
- Anticorps anti VHD positif
- Anticorps anti VIH positif
- Hémochromatose génétique
- Cirrhose à la biopsie hépatique ou par des méthodes non invasives (Fibroscan, Fibrotest, Fibromètre, Hépascore, Fibroscore)
- Traitement anti-viral B antérieur ou en cours
- Hépatocarcinome ou signe d'hypertension portale à l'échographie
- Patient non compliant dont le suivi durant 5 ans semble incertain

B-3 RECUEIL DE DONNEES

B-3-1 METHODE DE RECUEIL

- Recueil à l'inclusion puis annuellement des données cliniques, échographiques, biologiques et fibroscan des patients vus en consultation.
- Génotypage du VHB à l'inclusion : réalisé par le centre de Virologie du centre Hospitalier Paul Brousse (Pr Anne Marie Roque- Afonso) : obtenu par séquençage (logiciel Seqscape, logiciel GREG, logiciel CLUSTAL, logiciel SMARTGENE, logiciel MEGA) du gène HBs (gène codant pour l'Ag HBs : protéine majeure de l'enveloppe) et du gène de la polymérase (gène codant pour la polymérase du VHB).
- Quantification de l'Ag HBs à l'inclusion puis annuellement : également réalisé et centralisé au CH Paul Brousse virologie :Test ECLIA Ag HBs II quanti COBA du laboratoire Roche
 - Sans dilution pur : $0,05 < \text{titre} < 20 \text{ UI/ml}$
 - Avec dilution au 1/400 : $20 < \text{titre} < 52\,000 \text{ UI/ml}$

B-3-2 RECUEIL DES DONNES A L'INCLUSION

Les données suivantes ont été recueillies à l'inclusion :

- Age
- Sexe
- Origine géographique : France métropolitaine, DOM TOM, Europe occidentale et Amérique du Nord, Europe de l'est, Maghreb et Méditerranée orientale, Afrique sub-saharienne, Moyen Orient, Asie du Sud Est, Pacifique
- Comorbidités : alcool, tabac, cannabis, taille, poids, IMC, tour de taille, Traitement contre l'hypertension artérielle, contre le diabète, contre la dyslipidémie

- Mode de contamination supposé : néonatal, nosocomial, sexuel, inconnu
- Vérification des critères d'inclusion
 - Ag HBs +
 - Anti HBe +, Ag HBe –
 - Absence d'anti VHC, d'anti VHD, d'anti VIH
 - 4 derniers taux de transaminases (ALAT)
 - 2 derniers ADN VHB quantitatifs
 - TP
 - Albumine
 - Plaquettes
 - AFP
 - Bilirubine totale et conjuguée
- Recherche de lésions hépatiques
 - Echographie abdominale : dysmorphie hépatique, signe d'HTP, suspicion de CHC
 - Fibroscan : élasticité (kPa), IQR
 - Fibrotest ou Fibromètre ou Hepascore
- Ag HBs quantitatif et géotypage (Paul Brousse)

B-3-3 ANALYSE STATISTIQUE

En analyse univariée, comparaison des variables qualitatives grâce au test de Chi².

En analyse multivariée, les variables binaires et quantitatives ont été recueillies et après normalisation des variables asymétriques, des groupes homogènes de malades ont été recherchés par une analyse en clusters, suivie d'une analyse en composantes principales.

L'analyse en cluster est une méthode qui analyse la distance entre les individus d'une population. Les clusters sont donc des sous-groupes de sujets qui ont en commun des caractéristiques qui les rapprochent entre eux et les distinguent du reste de la population

L'analyse en composante principale permet une approche graphique facilitant la compréhension des tendances. Elle recombine les variables entre elles pour créer des composantes ou axes. Les premiers axes sont les plus significatifs.

C-RESULTATS

De septembre 2014 à Juin 2016, 665 adultes ont été recrutés. 595 dossiers suffisamment documentés ont vérifié les critères d'inclusion.

70 dossiers ont été exclus :

- 10 dossiers écartés pour séroconversion HBs constatée à l'inclusion
- 3 pour charge virale > 20 000 UI/ml à l'inclusion
- 57 pour données manquantes.

On comptait 54% de femmes et 46% d'hommes d'un âge moyen de 42 +/- 12 (extrêmes 19-79).

Les patients étaient originaires d'Afrique sub-saharienne dans 46% des cas, d'Europe occidentale et Amérique du Nord dans 23% des cas, du Maghreb et Moyen Orient dans 13% des cas, d'Asie du Sud Est dans 12% des cas, de France métropolitaine dans 12% des cas. Ces données sont très proches de celle de l'INVS sur les patients infectés par le VHB et vivant en France métropolitaine.

Ils déclaraient une consommation d'alcool nulle dans 89% des cas, < 30g/j dans 9% des cas et > 30g/j dans 2% des cas.

90% avaient une consommation nulle de tabac, 9% < 20g/j et 1% > 20g/j .

Ils déclaraient une consommation de cannabis nulle dans 99% des cas, occasionnelle dans 0,4% des cas et quotidienne dans 0,6% des cas.

2,9% des patients avaient un IMC < 18,5 (maigreur) ; 43,1% un poids normal ($18,5 < \text{IMC} < 24,9$) ; 36,8% un surpoids ($25 < \text{IMC} < 29,9$) ; 12,8% une obésité de classe I ($30 < \text{IMC} < 34,9$) ; 3,6% une obésité de classe II ($35 < \text{IMC} < 39,9$) ; 0,8% une obésité de classe III ($\text{IMC} \geq 40$) ,ce qui est comparable aux données de population générale française d'OBEPI 2012 .

Le mode de contamination a pu être déterminé pour 584 patients : inconnu pour 50% (296) d'entre eux, d'origine néonatale pour 43% (257) d'entre eux, sexuel pour 2% (16) d'entre eux , nosocomial pour 2% (12) d'entre eux.

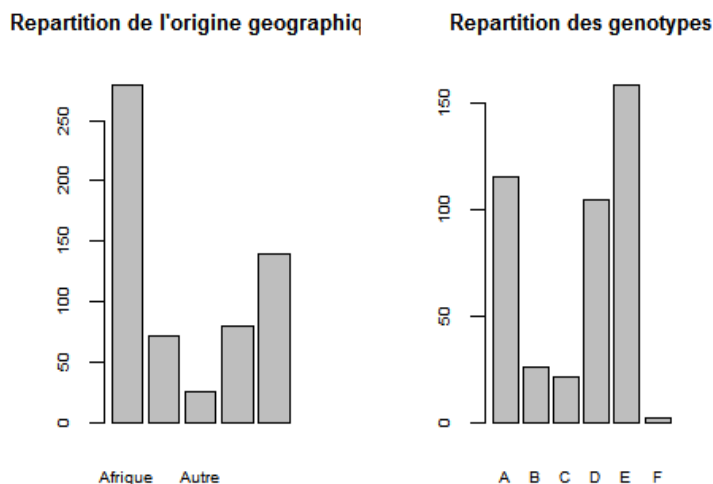
Dans 89% des cas ils ne recevaient aucun traitement pour HTA, aucun antidiabétique dans 95% des cas, aucun traitement pour dyslipidémie dans 95% des cas.

La charge virale à l'inclusion était indétectable chez 10,3% des patients, quantifiable et < 2000UI/ml chez 71,6% des patients et entre 2000 et 20 000 UI/ml chez 18,1% des patients.

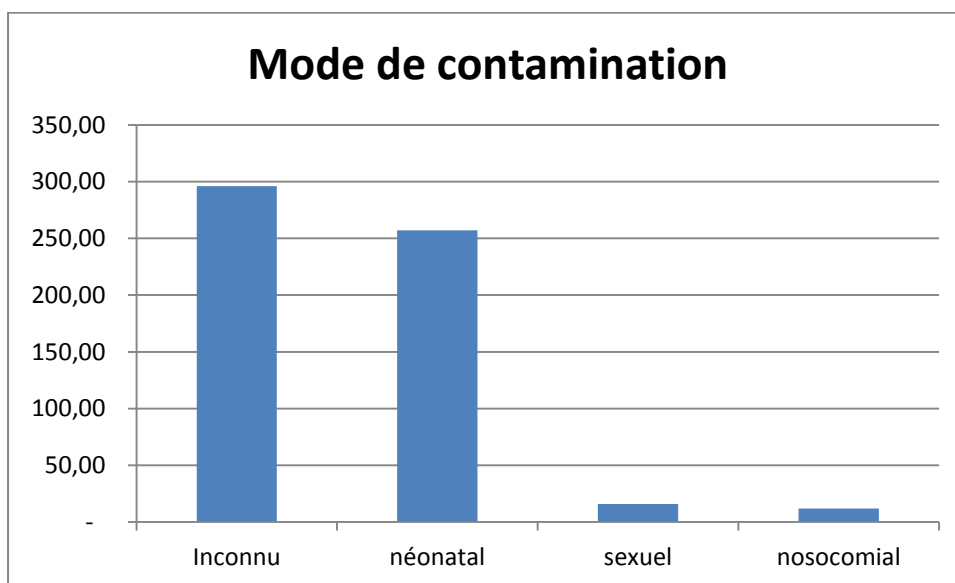
L'Ag HBs quantitatif était < 100UI/ml chez 17,3% des patients, entre 100 et 999 UI /ml chez 23,9% des patients et $\geq 1000\text{IU/ml}$ chez 58,9% des patients.

Le génotype n'a pas pu être déterminé chez 169 patients du fait d'une trop faible charge virale.

Les 426 génotypes déterminés se répartissaient en A (115, soit 27%), B (26, soit 6%), C (21, soit 5%), D (104, soit 24%), E (158, soit 37%) et F (2 patients).



Histogramme 1 : Répartition selon origine géographique et génotype



Histogramme 2 : Répartition selon le mode de contamination

En analyse univariée, la contamination néonatale étaient plus fréquente chez les patients originaires d'Afrique sub-Saharienne par rapport à ceux du Maghreb et du Moyen Orient (p=

0,015) et chez les sujets originaires d'Asie par rapport à ceux du Maghreb et du Moyen Orient ($p=0,1$).

Figure 9 : Contamination et origine géographique



1= contamination néonatal

L'analyse en clusters permet un découpage en 4 groupes. Dans le tableau des moyennes (cluster means), les variables caractérisent d'autant plus le groupe que leur moyenne s'éloigne de 0.

On sait exactement à quel cluster appartient chaque patient.

L'affectation des patients dans les clusters est donnée par la liste « Clustering vector »: en raison de données manquantes, seuls 370 patients ont pu être inclus dans l'analyse

On distingue donc 4 clusters de taille : 120, 83, 41, 23.

Le tableau « Cluster means » (figure 14) présente les moyennes des variables centrées (i.e. moyenne globale = 0) dans chaque cluster.

D'après les variables disponibles dans les données d'inclusion, un sous-groupe se détache plus nettement et correspond au cluster 2 : Génotype E, Ag HBs et charge virale élevées.

Cluster means:							
	sexe fem	age vis	alcool	tabac	imc	ttthta	tp
1	0.12892430	-0.14411991	-0.2814761	-0.3064462	-0.2812938	-0.3416373	0.007524767
2	0.08552207	-0.36452995	-0.2730587	-0.3064462	0.2236292	-0.2631371	-0.195639556
3	-0.29086579	1.20678950	1.2253550	-0.3064462	0.5089541	1.6447990	0.375405539
4	-0.46277174	-0.08382585	0.2696280	3.2509941	-0.2466558	-0.1999957	-0.002457219

	albu	geneE	AgHBs quanti	t afp	t adn vhb	pqt
1	-0.06000200	-0.7237025	-0.36867513	0.06941402	0.07954454	0.09077277
2	-0.04567201	1.3006932	0.66292058	-0.12686869	0.07320907	-0.09131117
3	0.07102756	-0.3138858	-0.25202819	0.23775934	-0.31097193	-0.01354635
4	0.35125594	-0.3584311	-0.01948855	-0.32816147	-0.12486299	-0.11993500

Figure 10: Cluster means

Le premier groupe n'a pas de caractéristique particulière : il représente l'effectif le plus important et les variables y sont peu éloignées de la moyenne globale de la population étudiée.

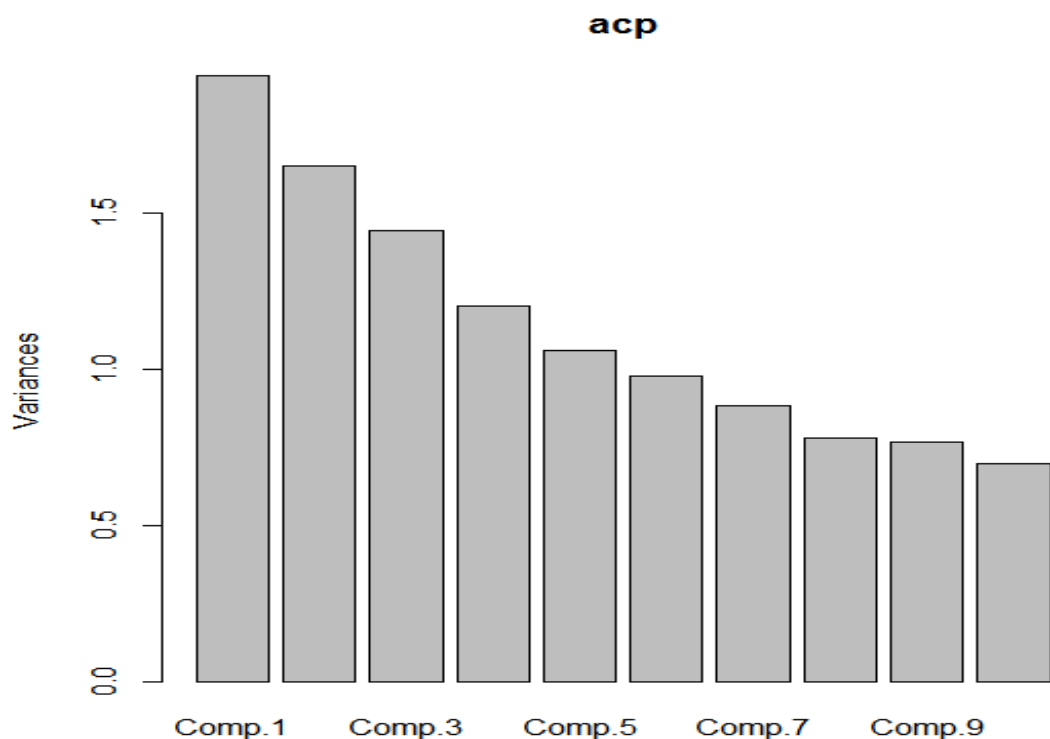
Le groupe 2 semble dominé par les patients au génotype E, avec une expression élevée de l'Ag HBS.

Le groupe 3 rassemble les patients les plus âgés, les IMC les plus hauts, et la prise d'un traitement antihypertenseur. L'expression moyenne de l'ag HBs et de la charge virale est basse dans ce groupe.

Le 4eme groupe est déterminé par la consommation de tabac..

Pour visualiser les sous-groupes on utilise une autre méthode : l'analyse en composantes principales : elle permet une approche graphique facilitant la compréhension des tendances.

Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5	Comp.6
1.3915542	1.2842185	1.2015966	1.0966871	1.0287980	0.9896705



Histogramme 3 : Composantes ou axes

5 composantes ont une variance supérieure à 1, mais nous limiterons notre étude aux 3 premières.

	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4	Comp. 5
sexe_fem	0.358	0.443	0.196		
age_vis	-0.489	0.282	-0.105		
alcool	-0.411		-0.170	-0.148	0.224
tabac	-0.109	-0.228	0.151	-0.517	0.106
imc		0.324	-0.481		-0.112
ttthta	-0.298	0.365	-0.287		
tp		0.283			0.641
pqt	0.188	0.405	0.261	-0.313	
albu	-0.165	-0.374		-0.374	
geneE	0.302		-0.564		
AgHBs_quant	0.361	-0.119	-0.431	-0.162	0.336
t_afp	-0.194	-0.137		0.622	
t_adn_vhb	0.176	-0.103		0.203	0.617

Tableau 2 : Composantes et variables binaires et quantitatives

La composante 1 est définie par la présence du génotype E et Hbs quantitatif, donc proche du cluster 2 (vert).

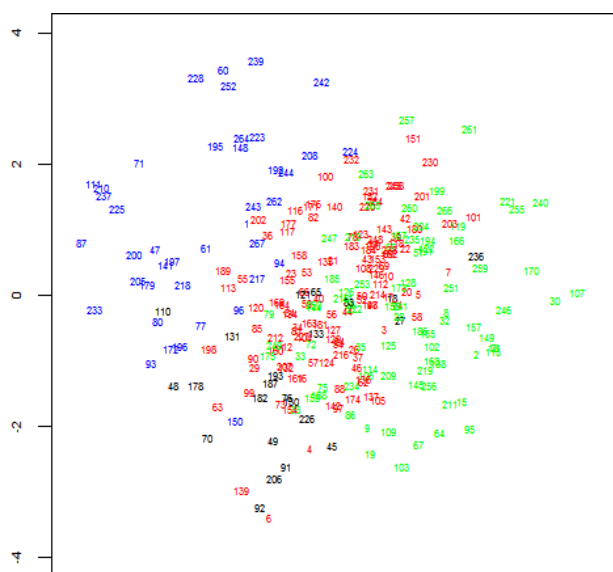
La composante 2 se distingue par un poids particulier des femmes, de l'IMC et l'âge, et du TTT antihypertenseur, similaire au cluster 3.

La composante 3 n'a pas de variable dominante, si ce n'est le tabac alors que les 4 et 5 sont dominées respectivement par l'AFP et charge virale + TP + AgHbs.

Les clusters sont représentés par 4 couleurs différentes et positionnés sur un plan à 2 dimensions (figure 17) dont les axes sont les composantes principales de l'analyse.

La représentation sphérique (figure 18) donne la position des variables en 3 dimensions selon les axes de l'ACP. Ceci permet de distinguer plus finement les positions des variables discriminantes dans un espace tridimensionnel, en éliminant les effets de projection plane (exemple : alcool et tabac).

Composantes principales 1 (abscisse) et 2



Composantes principales 1 (abscisses) et 3

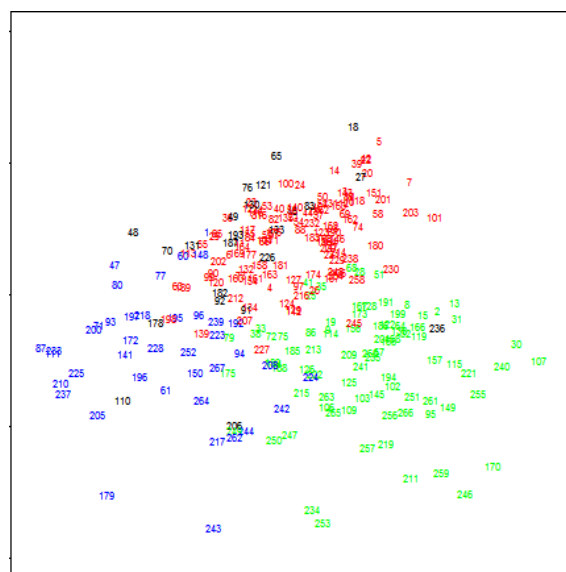


Figure 11 : Clusters sur un plan à deux dimensions

Cluster 1 **Cluster 2** **Cluster 3** **Cluster 4**

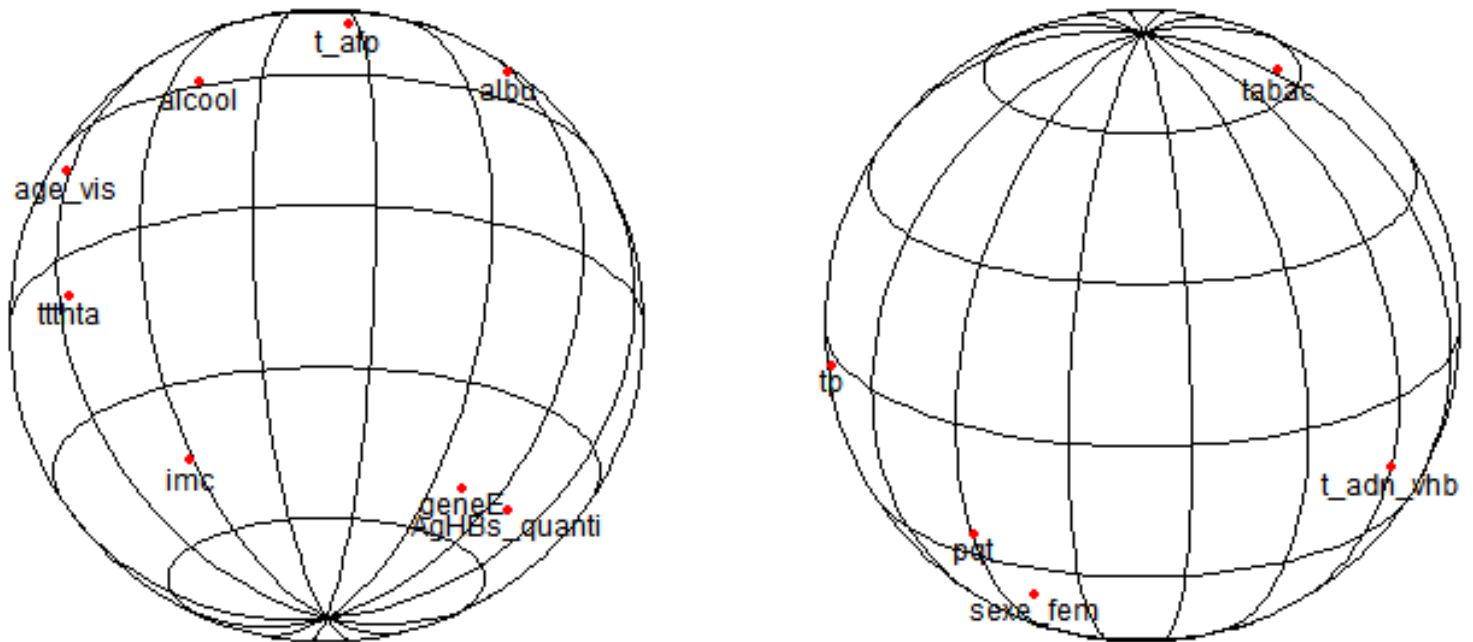


Figure 12 : Représentation sphérique des variables en 3 dimensions

Par superposition avec le graphique de couleur correspondant on observe ici que :

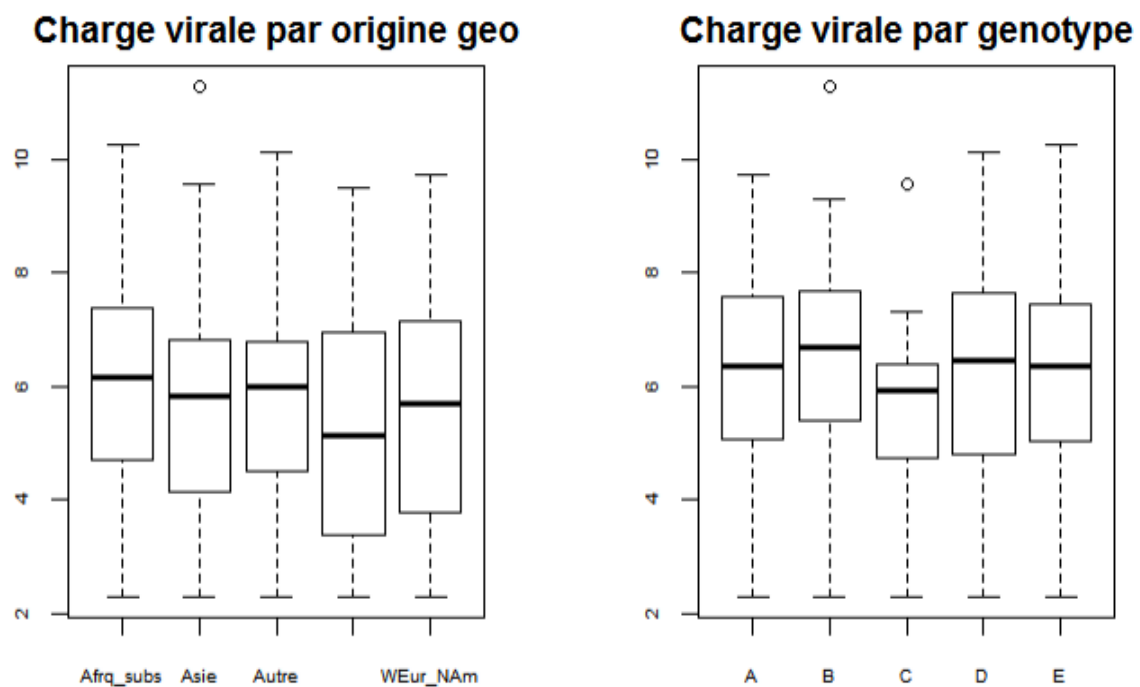
- le cluster 2 (vert) se superpose, au sud-est de la vue de gauche, sur les variables Gene E et Ag HBs
- le cluster 3 (bleu) coïncide avec les variables regroupées à gauche : âge, IMC et traitement anti HTA.
- le cluster 4 (noir) se distribue autour du tabac sur le plan ACP 1 & 3.
- Les patients en rouge qui sont regroupés autour de valeurs moyennes, figurent au centre des plans.

En s'intéressant à la relation entre génotype et origine géographique d'une part et marqueurs viraux d'autre part, l'analyse en cluster mettait en relief un lien fort.

Dans les box plots on compare les distributions des variables dans les différentes classes d'abscisse.

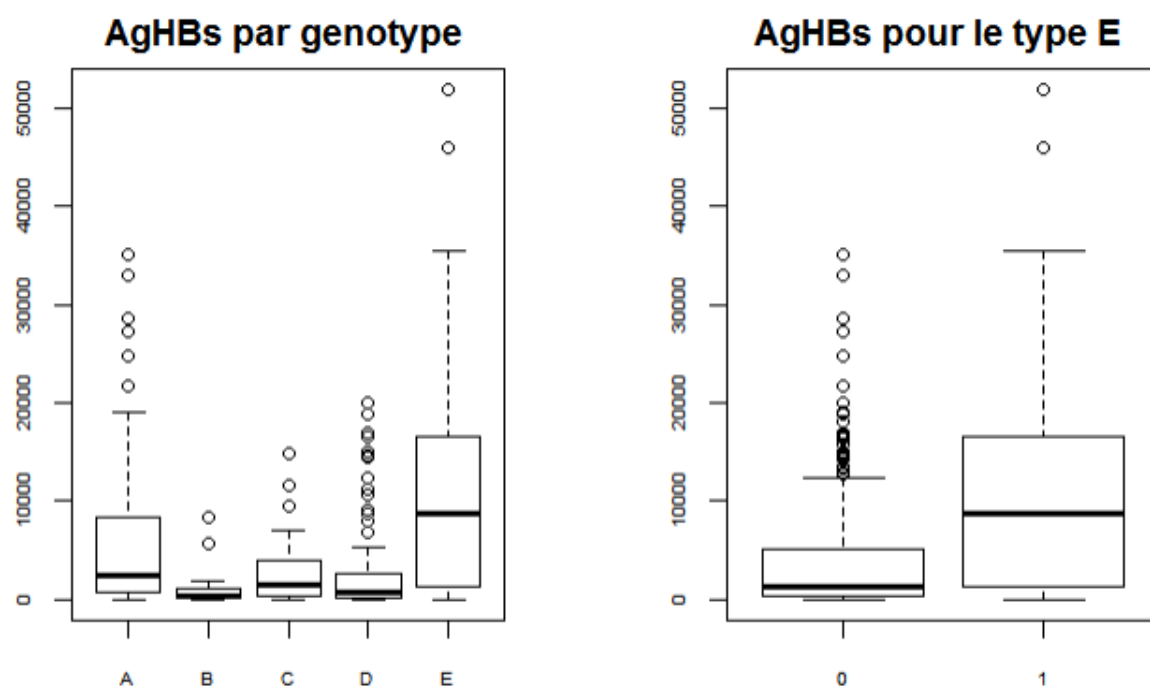
La barre noire est la médiane, la boîte représente l'écart interquartile, les pointillés l'intervalle de confiance à 95% et les points distants les valeurs extrêmes hors IC.

La charge virale est plus élevée dans les 3 premières classes géographiques mais semble peu influencée par le génotype.



Box plot 1 : Charge virale selon origine géographique et génotype

L'antigénémie HBs est nettement plus élevée et dispersée pour le génotype E que pour les autres génotypes.



Box plot 2 : Ag HBs et génotypes

D-DISCUSSION

- L'IC à VHB AgHBe négatif représente la majeure partie des patients infectés par le virus de l'hépatite B en France comme dans le monde, mais peu d'études ont permis un suivi de ces patients.

Author (Reference)	Country	Number of patients	Male (%)	Median age (years)	Follow-up (years)	HBsAg loss (%)	HBV reactivation (%)	HCC (%)
De Franchis (9)	Italy	68	81	31	10.8	15	4.4	0
Villeneuve (24)	Canada	200	81	29	16	0.7 per year	0.5	0
Martinot-Peignoux (12)	France	38	54	34	3.2	3.5	2.6	NA
Hsu (25)	Taiwan	189	79	32	8.2	4.8	NA	1.6
Manno (10)	Italy	296	78	36	30	32	2.1	0.7
Fattovich (26)	Italy	40	63	30	23	45	0	5
Habersetzer (27)	France	109	NA	NA	6	10	NA	NA

NA, not available.

Tableau 3: Natural History of inactive carriers in long term follow up cohort studies (42)

- Cette cohorte serait la plus nombreuse, elle ne présente pas la prédominance masculine des précédentes et a intégré des données virologiques dont l'impact reste à préciser (génotype du VHB, quantification de l'AgHBs).

Il a été montré que l'âge, le sexe masculin, la consommation d'alcool, de tabac, et les co-infections virales sont des facteurs associés à la progression de la maladie hépatique chez les porteurs chronique du VHB. (43)

La population à l'inclusion est jeune, comme dans la plupart des cohortes de porteurs inactifs, et ici à prédominance féminine avec peu de comorbidités et sans co-infections virales laissant suggérer que le risque d'évolution vers la progression hépatique est faible en tenant pas compte de la charge virale B.

Dans une méta analyse italienne récente (44), le risque de CHC chez les porteurs d'une infection chronique VHB et non traités étaient fortement associé à l'âge et au statut de la maladie hépatique. Une augmentation du taux d'incidence était observé pour une pris d'alcool > 60g, le génotype C comparé au génotype B et des taux d'ADN du VHB > 2000UI/ml chez les patients asiatiques.

- La majorité des patients ont une charge virale < 2000UI/ml mais près de 20% ont une charge virale comprise entre 2000 et 20 000UI/ml. Cette population, pour laquelle la stratégie de surveillance n'est pas clairement définie, est probablement plus à risque de réactivation virale, d'évolution vers la fibrose et le CHC. Il sera donc particulièrement intéressant de la suivre et de la comparer à la population dont la virémie est < 2000 UI/ml, qui était la population à laquelle était restreinte la définition de porteur inactif avant 2012.

Dans l'étude l'Oliveri et al (45) , 13.1% des « IC » avec une charge virale B entre 2000 et 20 000 passent à l'HC au cours de la première année, aucun au-delà. Il s'agissait probablement donc de mal classés et on peut se demander si, pour ces patients là il ne faudrait pas deux ans de surveillance avant de classer IC. En 5 ans de suivi, 43% d'entre eux passent à une charge virale < 2000UI/ml et 21.8% perdent l'Ag HBs. Il n'y a aucun passage à l'HC parmi les patients ayant à la fois un Ag HBs < 1000UI/ml et un ADN –VHB < 2000UI/ml.

- Le groupe de patients le plus nombreux dans cette cohorte présentait un génotype E et était originaire d'Afrique sub-saharienne. Ces patients n'ont guère été suivis jusqu'alors de façon prospective, ce qui constituera une originalité de cette cohorte. Dans la plupart des cohortes européennes prédomine le génotype D.
 - Dans notre étude et à l'inclusion, un titre d'Ag HBs quantitatif > 1000UI/ml a été majoritairement trouvé, ce qui était inattendu. Ceci est associé à l'importante population infectée par un génotype E dans cette étude, très majoritairement originaire d'Afrique sub-saharienne dont la surveillance devrait être particulièrement intéressante. Encore dans l'étude d'Oliveri et al (45), les patients infectés par un génotype non D étaient associés de façon indépendante à un titre d'Ag HBs > 1000 UI/ml en accord avec les études in vitro et in vivo montrant que le génotype affecte les taux d'Ag HBs.
- En effet l'étude de Riveiro et al ,(34) qui s'est intéressée au taux d'AgHBcr, d'Ag HBs quantitatif chez les porteurs inactifs au regard des génotypes a montré des variations

considérables dans le titre d'Ag HBs avec des taux très élevés chez les génotypes H et F suivis des génotypes E,A,D.

- Le dosage de l'Ag HBcr à l'inclusion puis annuellement est prévu dans l'analyse des résultats. Cet AgHBcr semble plus étroitement corrélé au cccDNA du VHB .

Encore dans l'étude de Riveiro et al , il est montré que le titre d'AgHBcr décroît au cours des différentes phases de l'infection chronique B et suggère qu'il serait un marqueur plus précis pour identifier les porteurs inactifs au regard des génotypes. Un seul dosage du titre d'AgHBcr $< 3\log\text{U/ml}$ associé à une charge virale $< 2000\text{UI/ml}$ ont montré des VPP $> 85\%$ pour l'identification de ces sujets.

Cependant il existe très peu de données concernant le génotype E qui prédomine dans notre étude.

- On espère que la combinaison de plusieurs marqueurs sérologiques nous aidera à mieux distinguer les IC à VHB Ag HBe(-) des HC à VHB Ag HBe(-)
- Ces patients étant asymptomatiques, ne recevant aucun traitement restent difficile à suivre et par conséquent nous nous attendons à des perdus de vue au cours de ces 5 années de suivi.

E-CONCLUSION

Cette cohorte de 595 patients constituait une population jeune, à discrète prédominance féminine, majoritairement originaire d'Afrique et infectée principalement par les génotypes E, A et D avec des antigénémies s élevées.

L'importante fraction de génotypes E et la part non négligeable de patients à charge virale > 2000 UI/ml donnera un intérêt particulier à cette surveillance durant 5 ans, ce d'autant plus que l'analyse statistique objective la proximité entre génotype E et antigénémie s quantitative.

L'étude d'Oliveri est al où la majorité des évolutions se font dans la première année de suivi reste à vérifier.

La combinaison ADN-VHB, AgHBs quantitatif et Ag HBcr apportera peut-être plus de précision quant à la définition du « porteur inactif », et permettra peut-être de discriminer les « vrais porteurs inactifs du VHB », dont la surveillance pourrait être allégée, des patients à risque de passage à l'hépatite active, nécessitant un traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hépatite B | VHB | Hépatites virales [Hépatites Info Service] [Internet]. [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.hepatites-info-service.org/?-Hepatitis-B->
2. épidémiologie de l'Hépatite B [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-B-epidemiologie.php>
3. INPES - L'hépatite B [Internet]. [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-B.asp>
4. transmission de l'Hépatite B [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-B-transmission.php>
5. Hépatite B [Internet]. World Health Organization. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
6. Structure et réplication du virus de l'hépatite B [Internet]. [cité 8 mars 2018]. Disponible sur: <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10909.html>
7. Billioud G, Aït- Goughoulte M, Zoulim F. Cycle de réplication du VHB et molécules antivirales. *Virologie*. juill 2010;14 (supplément 1):S57 S73.
8. Lebossé F, Zoulim F. Biologie moléculaire de l'ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc) du virus de l'hépatite B: impact physiopathologique et thérapeutique. *Hepato gastro*. juin 2012;437- 45.
9. HALFON P, POL S, BOURLIERE M, CACOUB P. Les génotypes du virus de l'hépatite B: implication cliniques , épidémiologiques et thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26:1005- 12.
10. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 14 mai 2014;20(18):5427- 34.
11. EASL CPG HBV. *J Hepatol*. 2017;67.
12. Zoulim F, Durantel D. Antiviral Therapies and Prospects for a Cure of Chronic Hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 avr 2015;5(4):a021501 -a021501.
13. Lebossé F, Zoulim F. Vers de nouveaux concepts thérapeutiques pour vaincre les hépatites B chroniques. *Presse Médicale*. janv 2016;45:1-3.
14. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol*. avr 2016;64(1 Suppl):S117- 31.

15. BOURLIERE M. Le portage inactif du VHB = infection chronique VHB Ag HBe négatif. POST'U 2018.
16. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63:237-64.
17. Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V, Ingiliz P, Munteanu M, Lebray P, et al. An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (FibroTest-ActiTest) and viral load. *PloS One.* 2 juill 2008;3(7):e2573.
18. Castera L, Bernard P-H, Lebaill B, Foucher J, Trimoulet P. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;
19. OUZAN D. Quantification de l'antigène HBs: un témoin du statut du patient et de la réponse au traitement. POST'U 2014. 2014;
20. Volz T, Lutgehetmann M, Wachtler P, Jacob A, Quaas A, Murray JM, et al. Impaired Intrahepatic Hepatitis B Virus Productivity Contributes to Low Viremia in Most HBeAg-Negative Patients. *Gastroenterology.* sept 2007;133:843-52.
21. Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Asselah T. [Hepatitis B: clinical application of HBsAg quantification]. *Ann Biol Clin (Paris).* nov 2013;71:19-26.
22. Chan HL-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol.* nov 2011;55(5):1121-31.
23. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wurstthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol.* avr 2010;52(4):514-22.
24. Nguyen T, Thompson AJV, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol.* avr 2010;52(4):508-13.
25. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology.* août 2010;139(2):483-90.
26. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Laouénan C, Lada O, Netto-Cardoso ACF, Boyer N, et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* oct 2013;58(2):401-7.

27. Liu J, Yang H-I, Lee M-H, Jen C-L, Batrla-Utermann R, Lu S-N, et al. Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen and DNA Can Predict Inactive Carriers With Low Risk of Disease Progression. *Hepatology* Baltimore Md. 2016;64(2):381-9.
28. Brouwer WP, Chan HL-Y, Brunetto MR, Martinot-Peignoux M, Arends P, Cornberg M, et al. Repeated Measurements of Hepatitis B Surface Antigen Identify Carriers of Inactive HBV During Long-term Follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* oct 2016;14(10):1481-1489.e5.
29. Chen Y-C, Jeng W-J, Chu C-M, Liaw Y-F. Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mars 2012;10(3):297-302.
30. Wong DK-H, Seto W-K, Cheung K-S, Chong C-K, Huang F-Y, Fung J, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2017;37(7):995-1001.
31. Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol.* janv 2009;81(1):27-33.
32. Seto W-K, Wong DK-H, Fung J, Huang F-Y, Liu KS-H, Lai C-L, et al. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2014;20(11):1173-80.
33. Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2015;21(6):606.e1-10.
34. Riveiro-Barciela M, Bes M, Rodríguez-Frías F, Tabernero D, Ruiz A, Casillas R, et al. Serum hepatitis B core-related antigen is more accurate than hepatitis B surface antigen to identify inactive carriers, regardless of hepatitis B virus genotype. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2017;23(11):860-7.
35. de Niet A, Jansen L, Stelma F, Willemse SB, Kuiken SD, Weijer S, et al. Peg-interferon plus nucleotide analogue treatment versus no treatment in patients with chronic hepatitis B with a low viral load: a randomised controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):576-84.
36. Taida T, Arai M, Kanda T, Hige S, Ueno Y, Imazeki F, et al. The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol.* janv 2017;52(1):113-22.

37. Chen C-J, Iloeje UH, Yang H-I. Long-Term Outcomes in Hepatitis B: The REVEAL-HBV Study. *Clin Liver Dis.* nov 2007;11(4):797-816.
38. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *J Hepatol.* oct 2017;67(4):847-61.
39. Yim SY, Um SH, Jung JY, Seo YS, Yim HJ, Ryu HS, et al. Role of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in identifying true inactive HBsAg carriers infected with genotype C hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol.* févr 2014;48(2):166-71.
40. Gou Y, Zhao Y, Rao C, Feng S, Wang T, Li D, et al. Predictive Value of Hepatitis B Core-Related Antigen (HBcrAg) During the Natural History of Hepatitis B Virus Infection. *Clin Lab.* 1 juill 2017;63(7):1063-70.
41. Mak L-Y, Wong DK-H, Cheung K-S, Seto W-K, Lai C-L, Yuen M-F. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2018;47(1):43-54.
42. Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* janv 2016;36 Suppl 1:100-4.
43. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology.* avr 1994;106(4):1000-5.
44. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2016;36(9):1239-51.
45. Oliveri F, Surace L, Cavallone D, Colombatto P, Ricco G, Salvati N, et al. Long-term outcome of inactive and active, low viraemic HBeAg-negative-hepatitis B virus infection: Benign course towards HBsAg clearance. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2017;37(11):1622-31.

RESUME

Cohorte de surveillance des porteurs inactifs de l'AgHbs (PIBAC) : Description de la population à l'inclusion.

Introduction

L'objectif de cette étude était de décrire la population de la cohorte « PIBAC » de surveillance des porteurs inactifs de l'AgHBs, à l'inclusion.

Matériel et Méthodes

Inclusion prospective de tous les porteurs inactifs vus en consultation dans les centres participants, puis suivis pendant 5 ans. A l'inclusion les variables binaires et quantitatives ont été recueillies et après normalisation des variables symétriques, des groupes homogènes de malades ont été recherchés par analyse en clusters, suivie d'une analyse en composante principale.

Résultats

De septembre 2014 à juin 2016, 665 adultes ont été recrutés. 595 dossiers suffisamment documentés ont été analysés : 54% de femmes, 46% d'hommes, âge moyen 42 ans. Origine : Afrique sub-saharienne (47%), Europe occidentale et Amérique du nord (23%), Maghreb ou Moyen Orient (13%), Asie (12%). La charge virale à l'inclusion était indétectable chez 10,3%, quantifiable et < 2000 UI/ml chez 71,6%, entre 2000 et 20000 UI/ml chez 18,1%. L'AgHBsQ était < 100 UI/ml chez 17,3% d'entre eux, entre 100 et 999 UI/ml chez 23,9% et > 1000 UI/ML chez 58,9%. Le génotype a pu être déterminé chez 426 patients : A (27%), B (6%), C (5%), D (24%), E (37%), F (2). L'analyse en composantes principales permettait de mettre en évidence une population féminine à charge virale faible et une population infectée par un génotype E caractérisée par un AgHBs et à un moindre degré une charge virale B élevés

Conclusion

Ces 595 patients porteurs inactifs de l'AgHBs constituaient une population jeune, majoritairement originaires d'Afrique, infectés principalement par les génotypes E, A et D avec des antigénémies élevées. Les importantes fractions de génotypes E (37%) et de patients à charge virale > 2000 (18,1%) donneront un intérêt particulier aux 5 ans de suivi, ce d'autant plus qu'il existe en cluster comme en analyse en composante principale un lien étroit entre génotype E et antigénémie quantitative.

Vu, le Directeur de Thèse



Centre Hospitalier Régional d'Orléans
Hépatogastro-entérologie
et Oncologie Digestive
Docteur Xavier CAUSSE
N° RPPS : 10003780805
N° FINESS : 450002613

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

Dior MARONE

72 pages – 12 figures – 3 tableaux – 1 diagramme – 3 histogrammes – 2 Box plot

Résumé :

Introduction

L'objectif de cette étude était de décrire la population de la cohorte « PIBAC » de surveillance des porteurs inactifs de l'Ag HBs, à l'inclusion.

Matériel et Méthode

Inclusion prospective de tous les porteurs inactifs vus en consultation dans les centres participants, puis suivis pendant 5 ans. A l'inclusion les variables binaires et quantitatives ont été recueillies et après normalisation des variables symétriques, des groupes homogènes de malades ont été recherchés par analyse en clusters, suivie d'une analyse en composante principale.

Résultats

De septembre 2014 à juin 2016, 665 adultes ont été recrutés. 595 dossiers suffisamment documentés ont été analysés : 54% de femmes, 46% d'hommes, âge moyen 42 ans. Origine : Afrique subsaharienne (47%), Europe occidentale et Amérique du nord (23%), Maghreb ou Moyen Orient (13%), Asie (12%). La charge virale à l'inclusion était indétectable chez 10,3%, quantifiable et < 2000 UI/ml chez 71,6%, entre 2000 et 20000 UI/ml chez 18,1%. L'AgHBsQ était < 100 UI/ml chez 17,3% d'entre eux, entre 100 et 999 UI/ml chez 23,9% et > 1000 UI/ML chez 58,9%. Le génotype a pu être déterminé chez 426 patients : A (27%), B (6%), C (5%), D (24%), E (37%), F (2). L'analyse en composantes principales permettait de mettre en évidence une population féminine à charge virale faible et une population infectée par un génotype E caractérisée par un AgHBs et à un moindre degré une charge virale B élevés

Conclusion

Ces 595 patients porteurs inactifs de l'AgHBs constituaient une population jeune, majoritairement originaires d'Afrique, infectés principalement par les génotypes E, A et D avec des antigénémies élevées. Les importantes fractions de génotypes E (37%) et de patients à charge virale > 2000 (18,1%) donneront un intérêt particulier aux 5 ans de suivi, ce d'autant plus qu'il existe en cluster comme en analyse en composante principale un lien étroit entre génotype E, antigénémie quantitative.

Mots clés : Porteur inactif, IC du VHB à AgHBe négatif, HC du VHB à Ag HBe négatif, cirrhose, CHC, Ag HBs quantitatif, Ag HBcr, Charge virale B.

Jury :

Président du Jury : Professeur Stanislas POL

Membres du Jury : Professeur Thierry LECOMTE

Professeur Francis BARIN

Docteur Xavier CAUSSE

Docteur Pascal POTIER

Docteur Louis D'ALTEROCHE

Date de soutenance : 05 septembre 2018