

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N° 91

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Victor HARDILLIER

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 OCTOBRE 2025

**Suivi de l'AgHBs quantitatif chez les porteurs chroniques de l'hépatite B
Etude rétrospective chez des patients consultants au CHRU de Tours
et analyse des habitudes de prescription**

JURY

Président : Pr. LANOTTE Philippe, PU-PH, Bactériologie, CHRU Tours

Directrice : Pre. GAUDY-GRAFFIN Catherine, PU-PH, Virologie, CHRU Tours

Membres : Pre. ELKRIEF Laure, PU-PH, Hépto-Gastro-Entérologie, CHRU Tours

Dr. D'ALTEROCHE Louis, PH, Hépto-Gastro-Entérologie, CHRU Tours

Dre. HANDALA Lynda, Assistante spécialiste, Virologie, CHRU Tours

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD

MEVELEC

MOIRE

Mathieu

Marie-Noëlle

Nathalie

INRAE

INRAE

INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

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

Date : 30/10/2025

L'étudiant

Victor HARDILLIER

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe Lanotte, merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse et de m'avoir donné goût à la microbiologie depuis les bancs de la faculté.

A Madame la Professeure Catherine Gaudy-Graffin, merci de m'avoir accueilli dans l'unité de Virologie pour ce semestre. Je vous remercie pour votre bienveillance et la confiance que vous m'avez accordé pour la réalisation de cette thèse.

A Madame Docteure Lynda Handala, merci pour ton encadrement, tes conseils et tes réponses à toutes mes questions durant ce semestre.

A Monsieur Docteur Louis D'Alteroche, merci pour votre implication dans ce travail et pour l'intérêt que vous y portez.

A Madame la Professeure Laure Elkrief, merci de m'avoir fait l'honneur de participer à la composition des membres du jury.

A Monsieur Docteur Marc-Florent Tassi, merci pour ton aide précieuse dans la réalisation des graphiques de données de cette thèse.

Je remercie toute l'équipe de l'unité de Virologie qui m'a accueilli durant ces six mois de stage dans une ambiance chaleureuse et amicale.

A la Meute : Raph, Thib, Paulo, Jeannot. Parce que 23 ans d'amitié nous lient et que rien n'a changé. Je vous remercie de m'avoir toujours soutenu malgré la distance. Merci d'être là dans les bons moments comme les mauvais. Je sais que je peux toujours compter sur vous et qu'on restera soudé à jamais.

A mon frère, Paul, merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir été présent dans les moments de doute. C'est grâce à toi que j'ai choisi de me lancer dans les études de Pharmacie et dans le concours de l'internat. Je ne serais pas là où je suis sans ton soutien indéfectible.

A ma sœur, Charlotte, merci d'avoir toujours été là et de m'avoir protégé toutes ces années. Je te suis reconnaissant pour toutes les valeurs et leçons de vie que tu m'as transmis.

A mes parents, Marie-Christine et Rémi, que je remercie pour m'avoir toujours encouragé durant ces longues années d'études. Merci de m'avoir transmis la persévérance et la détermination à toujours aller plus loin. Cette réussite n'aurait pas été possible sans vous.

A mes co-internes, Louis, Tuteur, July, Jul et tous les autres, merci d'avoir rendu ces années d'internat si agréables et si faciles à vivre. Merci pour tous ces fous rires, nos sorties et tous les potins.

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux	8
Abréviations.....	9
Résumé	10
I. Etat des lieux actuels de l'hépatite B	11
I.1. Aspects épidémiologiques, transmission et prévention	11
I.2. Particularités du virus de l'hépatite B	13
II. Aspects cliniques de l'infection par le VHB	19
II.1. Tableau clinique de l'hépatite aiguë B	19
II.2. L'hépatite B chronique	20
II.3. Co-infection virale par le VHD	21
III. Histoire naturelle de l'infection par le VHB.....	22
III.1. Evolution des marqueurs virologiques usuels de l'hépatite B.....	22
III.2. Autres biomarqueurs, reflet du réservoir hépatique	24
III.3. Phases de l'hépatite B chronique	29
IV. Recommandations pour le traitement et le suivi de l'hépatite B chronique	31
V. Objectifs	36
VI. Méthodes et critères de sélection	37
VI.1. Population de l'étude	37
VI.2. Recueil des données démographiques et biologiques	38
VI.3. Enquête auprès des prescripteurs	38
VI.4. Analyse statistique	39
VII. Résultats	39
VII.1. Analyse descriptive selon le genre et les paramètres biologiques	39
VII.1.1. Groupe des patients mono-infectés par le VHB	39
VII.1.2. Groupe des patients co-infectés VHB/VHD	42
VII.2. Suivi longitudinal rétrospectif de l'AgHBs quantitatif.....	43
VII.2.1. Fréquence de suivi de l'AgHBs quantitatif	43
VII.2.2. Evolution de l'AgHBs au cours du suivi	44
VII.3. Résultats de l'enquête auprès des prescripteurs	47
VIII. Discussion	52
IX. Conclusion	56
X. Références bibliographiques	57
XI. Annexes.....	66
Annexe 1 : Questionnaire AgHBs quantitatif	66
Annexe 2 : Modèle statistique de l'évolution de l'AgHBs.....	68
Annexe 3 : Comparaison des patients mono-infectés selon le statut AgHBe	68
Annexe 4 : Fréquence de suivi de l'AgHBs chez les patients traités	69
Annexe 5 : Fréquence de suivi de l'AgHBs chez les patients non traités	70

Liste des figures

Figure 1 : Distribution géographique de la prévalence de l'AgHBs en 2019	11
Figure 2 : Nombre de personnes diagnostiquées positives pour l'AgHBs pour 100 000 habitants par département en France.....	13
Figure 3 : Arbre phylogénétique des différents genres et espèces de la famille des Hepadnaviridae.....	14
Figure 4 : Représentation schématique des particules virales du VHB.....	15
Figure 5 : Cycle de multiplication virale du VHB	18
Figure 6 : Evolutions possibles d'une infection par le VHB	21
Figure 7 : Cinétique des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une hépatite aiguë (A) et d'une hépatite chronique (B).....	24
Figure 8 : Voies de production de l'AgHBs au cours d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B	25
Figure 9 : Comparaison de la concentration en AgHBs entre les techniques Abbott®, Diasorin®, Biorad® et Roche®.....	26
Figure 10 : Schéma simplifié du dosage de l'AgHBs quantitatif par CMIA avec la technique HBs Quant Alinity Abbott®	27
Figure 11 : Evolution des marqueurs durant les différentes phases de l'hépatite B chronique	31
Figure 12 : Logigramme des patients sélectionnés au sein des consultants du CHRU de Tours	37
Figure 13 : Répartition des concentrations de l'AgHBs en fonction de la phase de l'hépatite B	42
Figure 14 : Evolution de l'AgHBs en fonction du temps chez les patients traités (n=19) et non traités (n=40) ...	45
Figure 15 : Evolution de l'effet du traitement sur l'AgHBs quantitatif chez les patients traités et non traités	46
Figure 16 : Evolution de l'AgHBs en fonction du temps chez les patients traités et non traités après exclusion des patients avec de faibles concentrations d'AgHBs.....	46
Figure 17 : Évolution de l'effet du traitement sur l'AgHBs quantitatif chez les patients traités et non traités après exclusion des patients avec de faibles concentrations d'AgHBs	47
Figure 18 : Répartition des prescriptions d'AgHBs quantitatif auprès des prescripteurs.....	48
Figure 19 : Fréquence de prescription de l'AgHBs quantitatif chez les patients mono-infectés VHB non traités	49
Figure 20 : Fréquence de prescription de l'AgHBs quantitatif chez les patients mono-infectés VHB traités.....	50
Figure 21 : Fréquence de prescription de l'AgHBs quantitatif chez les patients co-infectés VHD traités.....	50
Figure 22 : Utilité de l'AgHBs quantitatif pour renseigner le stade de l'infection	51
Figure 23 : Utilité de l'AgHBs quantitatif pour guider la prise en charge des patients traités	52

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des recommandations pour le traitement des porteurs chroniques de l'hépatite B	33
Tableau 2 : Fréquence de suivi des marqueurs chez les patients porteurs chroniques d'hépatite B	35
Tableau 3 : Analyse descriptive des patients mono-infectés par le VHB en fonction du genre (n=177)	40
Tableau 4 : Comparaison par genre des différents paramètres étudiés chez les patients mono-infectés	40
Tableau 5 : Analyse descriptive des patients mono-infectés par le VHB en fonction du genre et du statut AgHBe	41
Tableau 6 : Concentrations de l'AgHBs selon la phase de l'hépatite B chronique.....	41
Tableau 7 : Analyse descriptive des patients mono-infectés par le VHB en fonction du genre (n=13)	42

Abréviations

AcMo = anticorps monoclonaux

ADN = acide désoxyribonucléique

ADNccc = acide désoxyribonucléique covalent circulaire clos

ADNrc = acide désoxyribonucléique circulaire relâché

ALAT = alanine amino-transférase

ARN = acide ribonucléique

CHC = carcinome hépato-cellulaire

CV = charge virale

DPP = dossier patient partagé

ELISA = enzyme linked immunosorbent assay

HBIG = immunoglobulines anti-HBs

IgG = immunoglobuline de type G

IgM = immunoglobuline de type M

IPP = identifiant patient permanent

kb = kilobases

NK = natural killer

NUC = analogues nucléotidiques

OMS = organisation mondiale de la santé

PCR = polymerase chain reaction

RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction

VHB = virus de l'hépatite B

VHD = virus de l'hépatite delta

Résumé

L'hépatite B chronique constitue un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Elle est l'une des principales causes de carcinome hépatocellulaire et de cirrhose, pouvant conduire, dans certains cas, à une transplantation hépatique. L'antigène de surface (AgHBs) est le principal marqueur sérologique utilisé pour diagnostiquer l'infection par le virus de l'hépatite B ; sa persistance au-delà de six mois définit le caractère chronique de l'infection. Les techniques récentes permettent désormais une quantification précise de l'AgHBs, reflet indirect de l'activité du réservoir viral dans les hépatocytes. Toutefois, en pratique de laboratoire, la prescription de ce dosage soulève des interrogations quant à son intérêt clinique réel et à son interprétation biologique, limitant ainsi les possibilités de conseil du biologiste médical auprès des prescripteurs. Ce travail a pour objectif d'évaluer l'évolution de l'AgHBs quantitatif chez des patients atteints d'hépatite B chronique, traités ou non par antiviraux, et d'analyser les pratiques de prescription, dans le but d'élaborer une interprétation adaptée. Une étude rétrospective a été menée auprès de 229 patients suivis par le service d'Hépatogastroentérologie du CHRU de Tours, ayant bénéficié d'au moins un dosage quantitatif de l'AgHBs entre 2019 et 2025. En parallèle, un questionnaire anonyme a été adressé à une trentaine d'hépatologues afin de mieux comprendre les contextes et habitudes de prescription de ce marqueur. Les concentrations varient selon les différentes phases de l'hépatite B. La comparaison des cinétiques entre patients traités par analogues nucléotidiques et patients non traités n'a pas révélé de différence significative en termes de décroissance de l'AgHBs. L'analyse individuelle de ce marqueur chez les patients montre que la probabilité de perte de l'AgHBs est plus élevée chez ceux présentant des concentrations initiales inférieures à 1000 UI/mL. Ces compilations de données associées aux résultats de l'enquête auprès des hépatologues prescripteurs mettent en lumière l'intérêt du dosage quantitatif de l'AgHBs pour mieux situer les patients dans l'histoire naturelle de l'infection, pour prédire la probabilité de guérison fonctionnelle, et potentiellement guider la décision d'arrêt du traitement antiviral.

Mots-clés : hépatite B chronique, marqueurs, AgHBs quantitatif, suivi, prescriptions

I. Etat des lieux actuels de l'hépatite B

I.1. Aspects épidémiologiques, transmission et prévention

L'infection par le virus de l'hépatite B représente la principale cause de décès par carcinome hépatocellulaire et la 3^e cause de décès par cirrhose. En 2019, l'OMS estimait que le nombre de patients infectés chroniquement était d'environ 316 millions avec près de 820 000 décès liés aux maladies associées au VHB (*GBD 2019 Hepatitis B Collaborators, 2022*). La prévalence de l'AgHBs est estimée à 4,1% dans le monde avec une variabilité importante en fonction des différentes zones géographiques. Les régions où la prévalence est la plus élevée sont l'Afrique (entre 8 et 13%) et le Pacifique Occidental (4% à 7,9%) (*Lampertico et al., 2017*)(Figure 1).

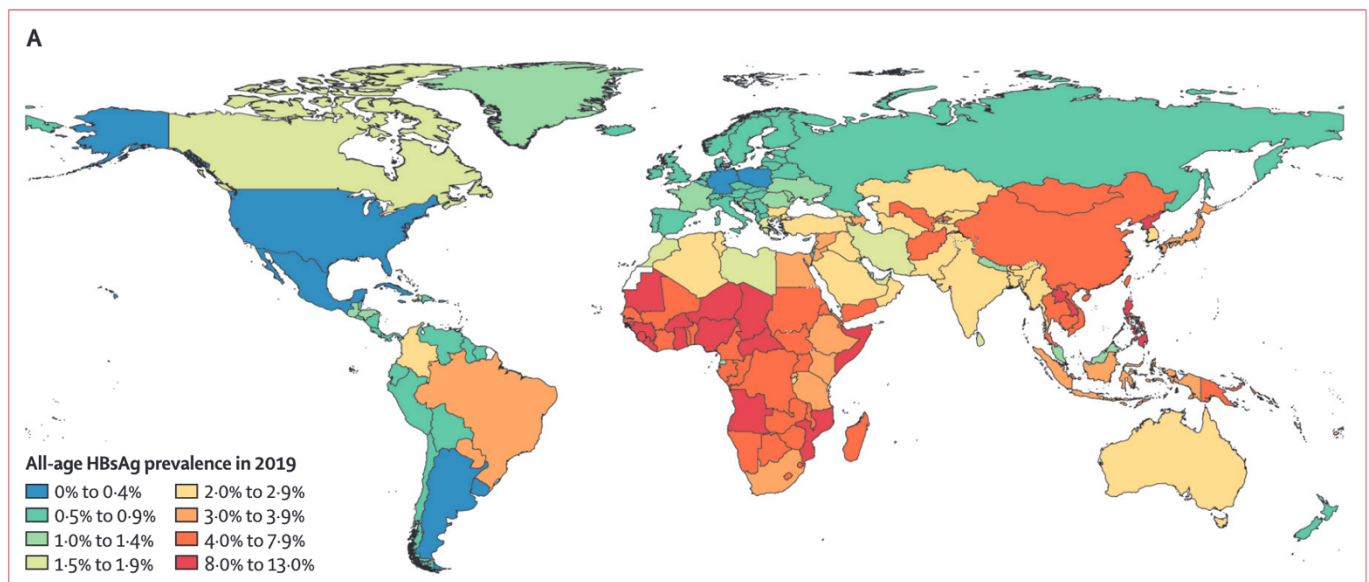


Figure 1 : Distribution géographique de la prévalence de l'AgHBs en 2019
(*GBD 2019 Hepatitis B Collaborators, 2022*)

Ce contraste entre les régions concernant la prévalence de l'AgHBs s'explique par une différence dans les principaux modes de transmission. Dans les régions à forte prévalence comme l'Afrique subsaharienne, l'Amérique du Sud et l'Asie du Sud, la transmission mère-enfant et la transmission intra-familiale sont majoritaires. A l'inverse, dans les régions à faible prévalence comme l'Australie, l'Europe du Nord et de l'Ouest, le Japon et l'Amérique du Nord, la majorité des infections causées par l'hépatite B sont transmises par les rapports sexuels à risque, la toxicomanie intraveineuse et l'exposition parentérale. Les adultes incarcérés, les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), les travailleurs du sexe et les personnes sans domicile fixe constituent une population à risque d'exposition (*Patel et al., 2024*).

Le virus de l'hépatite B est transmis par le sang ou d'autres fluides corporels comme le liquide séminal, les sécrétions vaginales et le lait maternel.

Plusieurs modes de transmissions sont actuellement décrits :

- La **transmission mère-enfant** appelée « transmission verticale » qui a lieu principalement lors du travail, de l'accouchement et dans de rares cas lors de l'allaitement ou du maternage. L'infection chez les nouveau-nés de mère infectée se définit par la positivité de l'AgHBs ou de l'ADN VHB à 6 et 12 mois de vie. Ce passage de la mère à l'enfant est favorisé par une virémie importante et un statut AgHBe positif chez la mère. Plusieurs stratégies de prévention peuvent être mises en places pour prévenir l'infection du nouveau-né comme le dépistage de l'AgHBs chez la femme enceinte, la vaccination des femmes enceintes, la prophylaxie antivirale en cas de forte répllication virale en cours de grossesse ainsi que la sérovaccination chez le nouveau-né dans les 24h suivant la naissance, idéalement dans les 12h (*Borgia et al., 2012; Veronese et al., 2021*). La vaccination des nourrissons est obligatoire en France depuis janvier 2018 avec un schéma en 3 doses à 2 mois, 4 mois et 11 mois *d'après le calendrier vaccinal du Ministère de la Santé*.
- La **transmission percutanée** qui désigne toute transmission du virus par le sang. Elle concerne le partage de matériel d'injection (usagers de drogues intraveineuses, tatouages, piercings, acupunctures), la transfusion et l'usage de produits dérivés du sang, le partage d'objets contaminés (brosses à dents, rasoirs, coupe-ongles, actes de soins dentaires). En 2015, l'OMS a émis des recommandations pour faciliter la vaccination et la distribution de seringues à faible espace mort aux usagers de drogue intraveineuse. Chez les professionnels de santé, la vaccination contre l'hépatite B est obligatoire pour prévenir les risques d'accident d'exposition au sang (AES) (*Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2024*).
- La **transmission sexuelle** qui est liée à la contagiosité des fluides corporels. Elle concerne les rapports anogénitaux et buccogénitaux (*Alter, 2003*). L'hépatite B fait partie des infections sexuellement transmissibles (IST). Le multipartenariat et les HSH représentent un groupe à haut risque. L'usage systématique du préservatif et la

vaccination sont les meilleurs moyens pour prévenir une transmission sexuelle de l'hépatite B (*Vautrin et al. 2024; Santé Publique France 2024*).

En France, la prévalence de l'AgHBs chez les 18-75 ans était de 0,3% en 2016 représentant 135 706 personnes infectées chroniquement par le virus de l'hépatite B. Parmi ces porteurs chroniques, seulement 17,5% était au courant de leur séropositivité. Cette prévalence était beaucoup plus importante chez les personnes nées dans des régions comme l'Afrique subsaharienne (5,81%) ou chez les HSH (3,39%) (*Santé Publique France 2024*). En 2021, 37 462 personnes étaient diagnostiquées positives pour l'AgHBs représentant une augmentation de 10% par rapport aux données de 2016. Ces données rapportées à la population française montrent des disparités entre les régions et les départements. En effet, le taux de personnes diagnostiquées positives était plus important en région Ile de France, dans les départements d'Outre Mer, les Alpes maritimes et le Loiret (*Figure 2*).

Source : LaboHEP 2021

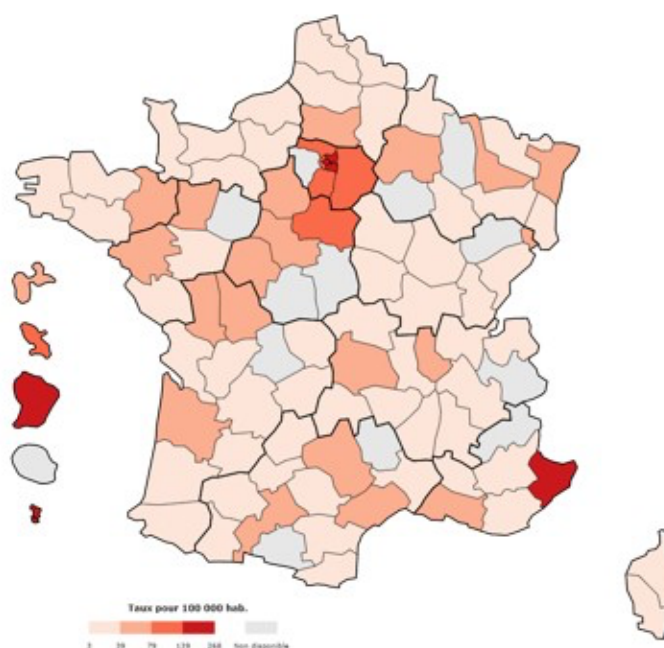


Figure 2 : Nombre de personnes diagnostiquées positives pour l'AgHBs pour 100 000 habitants par département en France

Source : LaboHEP 2021, Santé Publique France

I.2. Particularités du virus de l'hépatite B

L'hépatite B appartient à la famille des *Hepadnaviridae* qui sont des virus hépatotropes. Cette famille se divise en deux genres : *Orthohepadnavirus* et *Avihepadnavirus* (*Littlejohn et al.,*

2016). Les *Orthohepadnavirus* infectent les mammifères comme les primates (l'Homme, les singes), les rongeurs (marmotte, écureuil) et les chauve-souris. Quant aux *Avihepadnavirus*, ils infectent uniquement les oiseaux comme le canard, le héron, le perroquet, la cigogne. (Figure 3).

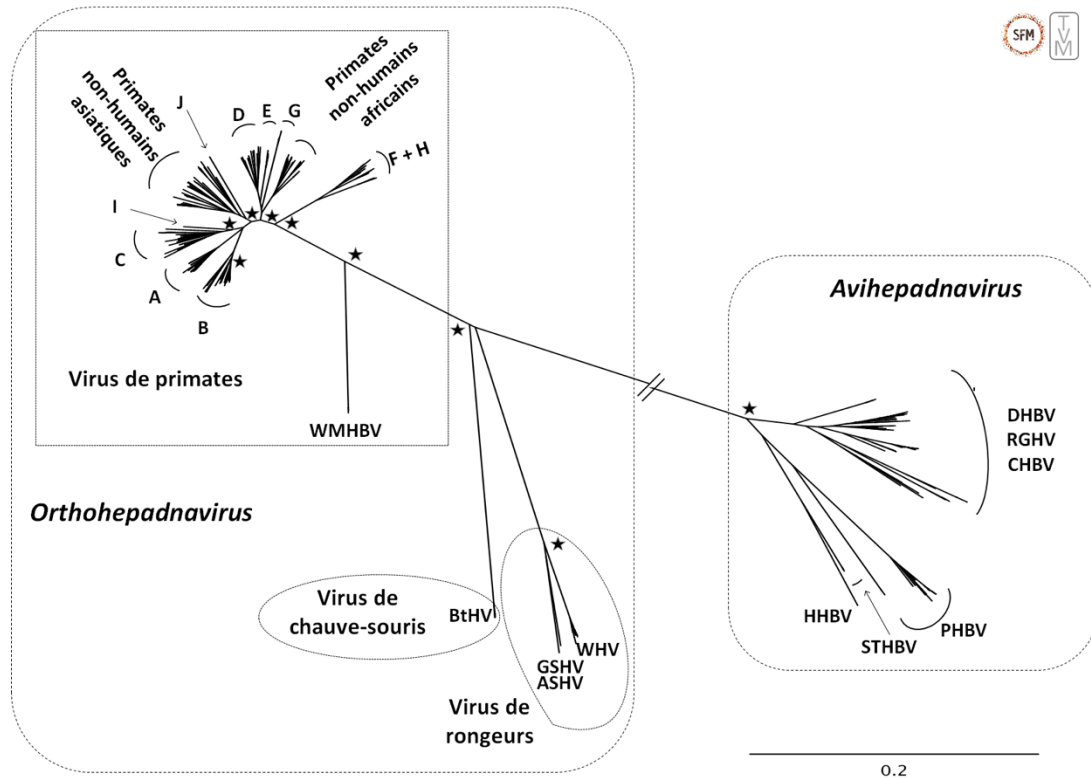


Figure 3 : Arbre phylogénétique des différents genres et espèces de la famille des Hepadnaviridae
Source : *Traité de Virologie médicale, SFM 2019*

Abréviations : Virus de primates : génotype A à J de l'Homme, primates non humains asiatiques et africains, virus du singe laineux (woolly monkey hepatitis B virus = WMHBV), virus de chauve-souris (bat hepatitis B virus = BtHV), virus de rongeurs : écureuil terrestre (ground squirrel hepatitis virus = GSHV) et écureuil arctique (artic squirrel hepatitis virus = ASHV), virus aviaires : canard (duck hepatitis b virus = DHBV), olette à tête rousse (ross goose hepatitis virus = RGHV), grue (crane hepatitis B virus = CHBV), héron (heron hepatitis B virus = HHBV), cigogne (stork hepatitis B virus = STHBV), perroquet (parrot hepatitis B virus = PHBV)

Le virus de l'hépatite B est un virus enveloppé disposant d'un génome à ADN circulaire relâché partiellement bicaténaire d'une longueur de 3,2 kb avec un brin complet négatif où la polymérase virale est liée de façon covalente sur l'extrémité 5' et un brin incomplet positif. L'enveloppe virale est une membrane lipidique composée de trois glycoprotéines de surfaces (HBs) : la grande (L-HBs), la moyenne (M-HBs) et la petite (S-HBs). La capside virale est de forme icosaédrique et résulte de l'assemblage de dimères de protéines de capside (HBc) (Harrison, 2008).

Plusieurs formes de particules virales sont sécrétées (*Figure 4*) :

- **Particules de Dane** : particules sphériques infectieuses de 42 nm composées de l'enveloppe, de la nucléocapside et du génome viral. Chez un patient infecté, leur sécrétion représenterait 10^8 - 10^9 particules/mL de sang (*Chevaliez S, SFM 2019*).
- **Particules sous-virales ou incomplètes (SVP)** : particules non infectieuses sphériques ou sous forme de filaments de 22nm composées uniquement de l'enveloppe virale et ne disposant pas de l'information génétique. La sécrétion de ces particules sous-virales seraient plus importantes que celles des particules infectieuses entre 10^{12} - 10^{13} particules/mL de sang. Par ailleurs, elles auraient un rôle dans la séquestration des anticorps anti-HBs produit par le système immunitaire et bloquant de ce fait leur action de neutralisation (*Chevaliez S, SFM 2019*).
- **Particules non infectieuses** composées de la **nucléocapside « nue »** (*naked nucleocapsid*) pouvant contenir pour certaines de l'ARN viral immature.
- **Particules non infectieuses « enveloppées »** (*envelopped nucleocapsid*) composées de la nucléocapside seule ou avec de l'ARN viral immature.

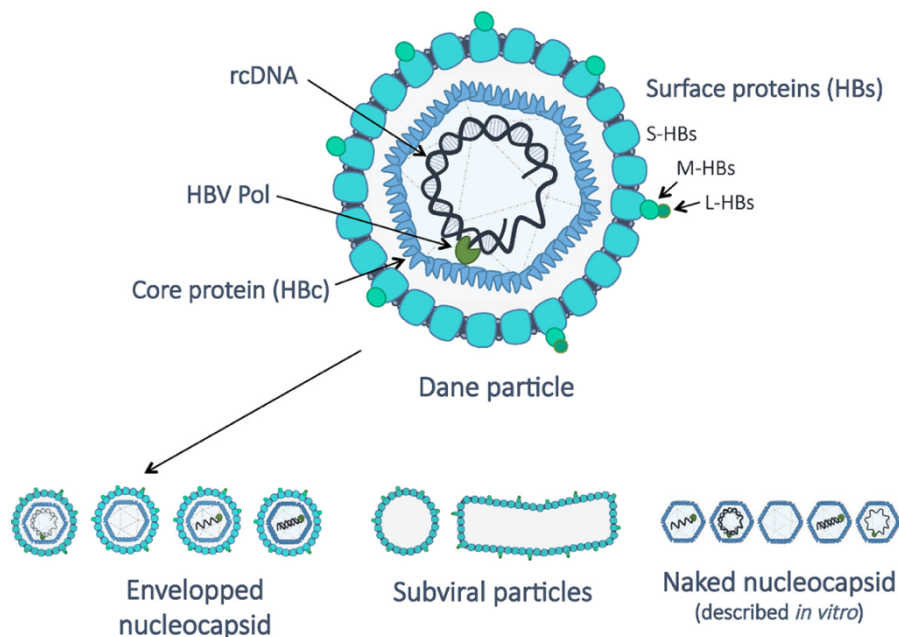


Figure 4 : Représentation schématique des particules virales du VHB
(*Tsukuda & Watashi, 2020*)

Cette représentation montre la particule de Dane avec ses protéines d'enveloppe (S-HBs, M-HBs, et L-HBs), les dimères de protéines HBc formant la capsid, l'ADN circulaire relâché double brin (rcDNA) associé à la polymérase virale (HBV Pol) et les différentes autres formes de particules virales sécrétées (envelopped nucleocapsid, subviral particles, naked nucleocapsid).

Le génome viral de l'hépatite B est formé de quatre cadres de lecture ouvert (ORF) qui codent pour sept protéines :

- **L'ORF P** : codant l'ADN polymérase qui possède une activité de transcriptase inverse, de RNase H et agit comme protéine terminale.
- **L'ORF préS1/S2/S** : codant les 3 protéines d'enveloppe qui sont L-HBs, M-HBs et S-HBs. L'ensemble formant l'AgHBs.
- **L'ORF préC/C** : codant la protéine de capsid HBc (AgHBc) et la protéine HBe (AgHBe)
- **L'ORF X** : codant la protéine HBx

La réplication virale a lieu dans le cytoplasme et dans le noyau des hépatocytes infectés. Dans un premier temps, les particules virales interagissent à la surface cellulaire des hépatocytes en se liant avec faible affinité aux protéoglycanes à héparanes sulfates (HSPG) ce qui leur permet par la suite de se lier de façon affine au récepteur NTCP (*sodium taurocholate cotransporting polypeptide*, transporteur d'acides biliaires) grâce à la protéine L-HBs. Récemment, il a été découvert que le récepteur EGFR (*epidermal growth factor receptor*) participait aussi à l'endocytose virale (Iwamoto et al., 2020). Après l'attachement à ces récepteurs spécifiques, le virus rentre par fusion de son enveloppe avec la membrane cellulaire et délivre sa nucléocapside qui migrera le long des microtubules vers le noyau en y entrant grâce un signal de localisation nucléaire (NLS) porté par la protéine de capsid. Arrivé dans le noyau, l'ADNrc est très vite converti en sa forme superenroulée ADNccc qui persistera à vie chez l'individu infecté. Cette forme épisomale peut s'intégrer dans l'ADN chromosomique de l'hôte ce qui peut contribuer à la production de protéines virales et avoir un rôle dans la carcinogénèse ou servir de matrice transcriptionnelle à l'ARN polymérase II pour la synthèse des ARN messagers.

Plusieurs ARN messagers de longueurs différentes seront produits :

- Un **ARN prégénomique** (ARNpg) de 3,5 kb qui code pour les protéines HBc et Pol
- Un **ARN messenger** (ARNm) **précore** de 3,5 kb qui code pour la protéine HBe
- Un **ARNm préS1** de 2,4 kb qui code pour la protéine L-HBs

- Un **ARNm préS2/S** de 2,1 kb qui code pour la protéine M-HBs et S-HBs
- Un **ARNm** de 0,7 kb qui code pour la protéine HBx

Les différents ARN messagers sont traduits au niveau du réticulum endoplasmique par les ribosomes pour donner les différentes protéines structurales. L'ARNpg qui a servi à la production des deux protéines HBc et Pol se retrouve encapsidé avec la polymérase virale liée à son extrémité. Ensuite, lors de l'étape de transcription inverse réalisée par l'ADN polymérase virale, l'ARNpg est rétrotranscrit en ADN monocaténaire de polarité négative qui lui-même servira de matrice à la synthèse du brin complémentaire de polarité positive. Enfin, la nucléocapside néoformée se dirige vers les corps multivésiculaires (*multivesicular bodies*, MVB) où elle acquiert sa bicouche lipidique avec les protéines de surface HBs pour ensuite être libérée par bourgeonnement cellulaire. Lors de cette réplication virale, certaines nucléocapsides néoformées vont subir un recyclage pour permettre d'enrichir le pool d'ADNccc au niveau du noyau. Comme vu précédemment, les protéines de surface produites à partir des ARNm peuvent être adressées vers le réticulum endoplasmique et le compartiment intermédiaire de l'appareil de Golgi (*endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment*, ERGIC) où elles seront transformées en particules sous-virales non infectieuses (SVP) et sortiront vers le milieu extracellulaire comme la protéine HBe (*Figure 5*).

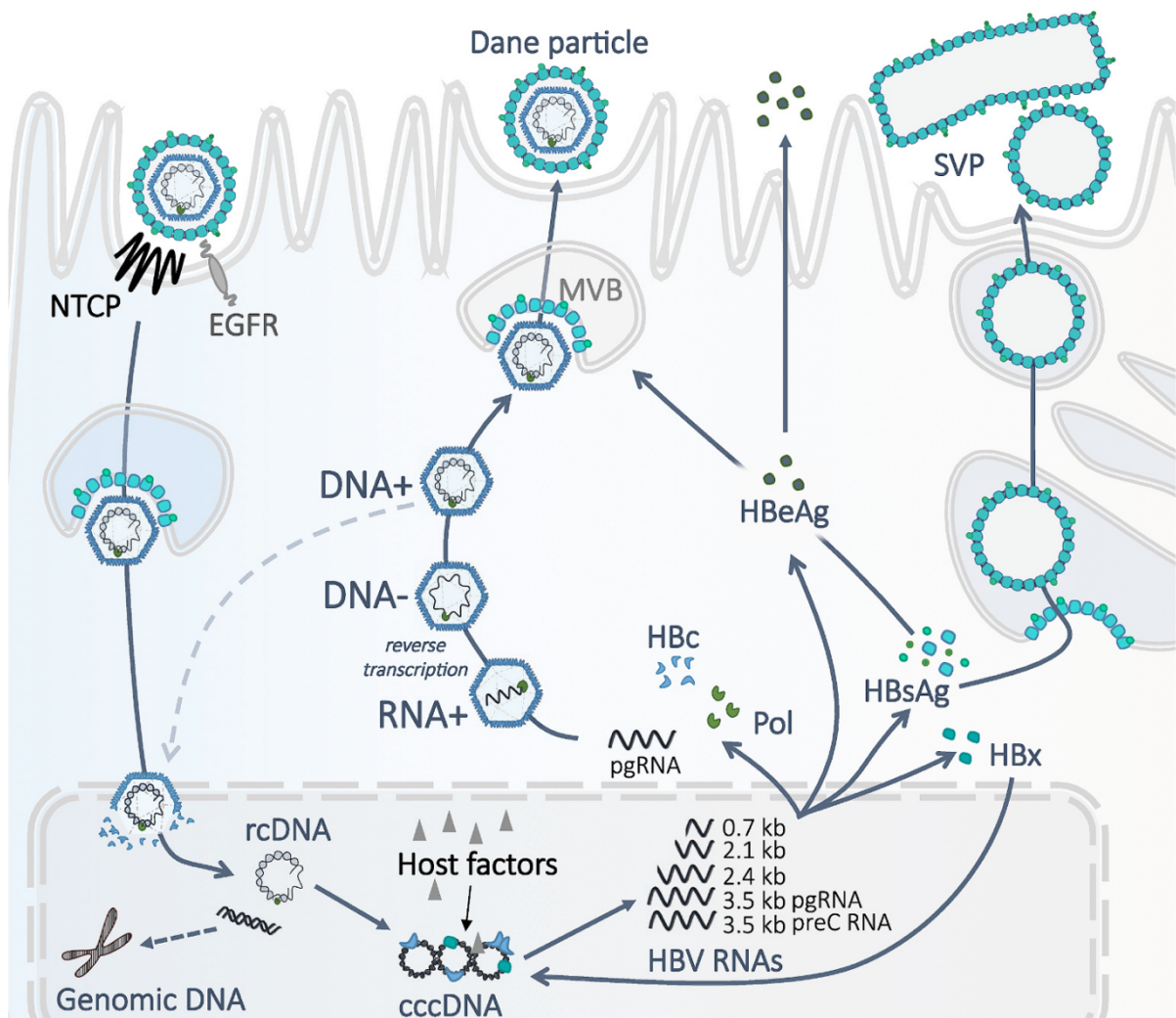


Figure 5 : Cycle de multiplication virale du VHB
(Tsukuda & Watashi, 2020)

La variabilité génomique de l'hépatite B s'explique par :

- L'absence d'activité 3'-5' exonucléase de l'ADN polymérase virale qui entraîne des erreurs non corrigées lors de la rétrotranscription
- La forte réplication virale du VHB de l'ordre de 10^{11} virions produits par jour
- La présence de la forme persistante ADNccc dans les hépatocytes (Kidd-Ljunggren et al., 2002).

Deux types de variants ont été décrits pour l'hépatite B :

- Variants génotypiques/sous-génotypiques : variants stables issus de l'évolution naturelle de l'hépatite B, ce sont les 10 génotypes actuels connus qui eux-mêmes peuvent présenter des sous-génotypes. Parmi ces variants génotypiques, il peut exister des phénomènes de recombinaisons intergénotypiques (*Kramvis, 2014; Velkov et al., 2018*).
- Variants phénotypiques : variants instables issus d'une pression de sélection comme la vaccination, l'usage d'immunoglobulines anti-HBs ou d'antiviraux (*Ducancelle et al., 2011*).

II. Aspects cliniques de l'infection par le VHB

Le virus de l'hépatite B est un virus non cytopathogène. Les lésions hépatiques induites dépendent de la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection (*Ferrari et al., 2003*). La période d'incubation suite à la contamination est en moyenne de 10 semaines mais peut être plus longue entre 1 et 6 mois (*Jeng et al., 2023*). L'infection périnatale de mère infectée est le plus souvent asymptomatique et va évoluer dans 90% des cas vers la chronicité. En comparaison chez l'adulte, 30% des cas seront symptomatiques. Dans 95% des cas, l'infection chez l'adulte aboutira à une infection résolutive avec présence d'anticorps anti-HBs et moins de 5% d'entre eux évolueront vers la chronicité (*Figure 6*).

II.1. Tableau clinique de l'hépatite aiguë B

Il se déroule en deux phases :

- **Phase pré-ictérique ou prodromale** (inconstante) : caractérisée par un syndrome pseudo-grippal (fièvre, asthénie, céphalées, arthro-myalgies) et des troubles digestifs (anorexie, nausées, douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, diarrhées ou constipation) avec dans de rares cas un érythème maculo-papuleux ou un urticaire.
- **Phase ictérique** : caractérisée par un ictère cutanéomuqueux d'installation progressive, des urines peu abondantes et foncées, des selles décolorées et un prurit.

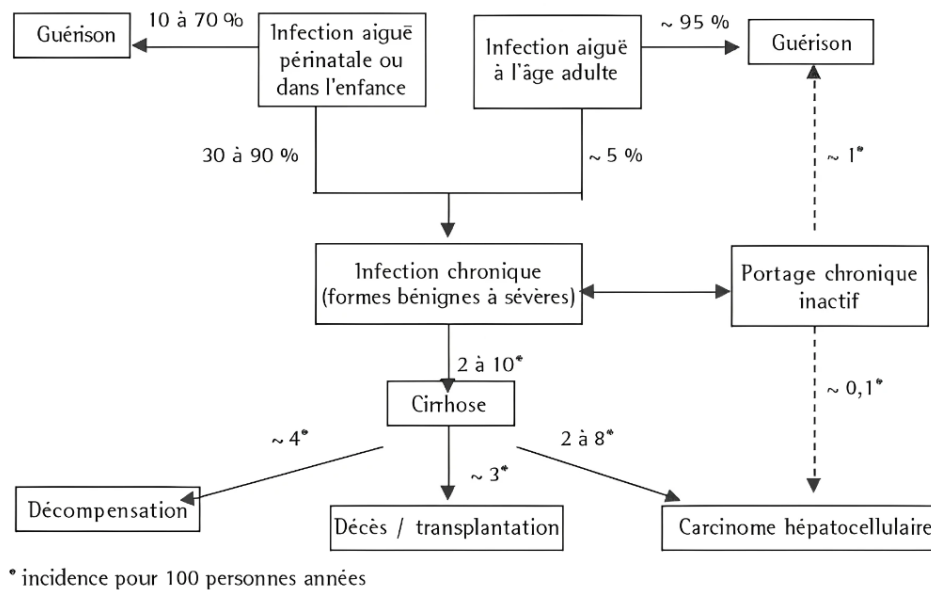
Au niveau biochimique, on retrouve une cytolysé hépatique prédominant sur les ALAT avec des concentrations pouvant être supérieures à dix fois la valeur normale ainsi qu'une élévation de la bilirubinémie (*Burns & Thompson, 2014*).

La présence d'IgM anti-HBc permet d'affirmer le caractère aiguë de l'hépatite (*Jury, 2003*). L'hépatite aiguë B fait partie des maladies à déclaration obligatoire (MDO) auprès de l'agence régionale de santé (ARS) (*Santé Publique France 2024*). Dans moins de 1% des cas, l'hépatite aiguë peut se compliquer d'une hépatite fulminante. Elle est caractérisée par une encéphalopathie hépatique (flapping tremor, confusion, désorientation, coma) et une insuffisance hépatocellulaire avec une diminution du TP et un facteur V inférieur à 50% survenant dans les 15 premiers jours de l'ictère. Elle est dite « subfulminante » si le délai entre l'ictère et l'encéphalopathie est supérieure à 15 jours. Elle peut mener au décès en l'absence de transplantation hépatique (*Bernuau et al., 1986*). En Europe, l'hépatite B représente entre 5 à 10% des transplantations hépatiques. L'association d'antiviraux et d'immunoglobulines anti-HBs permet d'obtenir un taux de récurrence inférieur à 10% en post greffe. La survie à 5 ans d'une transplantation hépatique post cirrhose virale B est de 85% (*Samuel, 2008*). En 2021, le nombre de nouveaux inscrits en attente de greffe hépatique post hépatite B en France représentait 2% parmi les autres étiologies selon le rapport de l'Agence de la Biomédecine.

II.2. L'hépatite B chronique

Elle se caractérise par la persistance de lésions inflammatoires hépatiques avec la persistance de l'AgHBs au-delà de 6 mois (*Jury, 2003*). Les différentes phases ainsi que les différents marqueurs pour le suivi seront décrites prochainement. La chronicité de l'hépatite B est un facteur déterminant dans l'évolution vers une cirrhose ou un cancer hépatocellulaire. Chez des patients non traités porteurs chroniques, le risque cumulé de développer une cirrhose est de 8-20% sur 5 ans. Chez les patients cirrhotiques, le risque annuel de décompensation hépatique est de 20% et le risque de développer un CHC est situé entre 1 et 5% (*World Health Organization (WHO), 2024*).

Au cours de l'infection par le VHB, plusieurs manifestations extra-hépatiques ont été décrites comme la glomérulonéphrite, la périartérite noueuse, l'acrodermatite papuleuse infantile. L'hypothèse principale pour la survenue de ces manifestations serait une maladie à dépôts de complexes immuns constituée des antigènes HBs ou HBe à l'origine d'une activation du complément par la voie classique et du recrutement des cellules de l'inflammation (Terrier & Cacoub, 2011).



Source : 2002 EASL international consensus conference on hepatitis B

Figure 6 : Evolutions possibles d'une infection par le VHB (Jury, 2003)

II.3. Co-infection virale par le VHD

L'hépatite delta fait partie des principales co-infections chez le patient infecté par le VHB avec environ près de 70 millions de personnes infectés dans le monde. Le virus de l'hépatite delta a pour particularité d'utiliser la réplication virale du VHB pour devenir infectieux, ce qui en fait un virus défectif et satellite du VHB. Les modes de transmission sont similaires à ceux de l'hépatite B. Les deux types d'infection possible sont la co-infection initiale simultanée d'un patient sain par le VHB et le VHD évoluant dans la majorité des cas vers une infection résolutive, ou une surinfection VHD chez un patient porteur chronique du VHB à l'origine d'une co-infection virale chronique (Turon-Lagot et al., 2019). Le diagnostic biologique de l'hépatite D repose sur la détection des anticorps anti-VHD et la quantification de l'ARN VHD qui permet de définir si l'infection est active ou non. D'un point de vue clinique, l'infection

aiguë de l'hépatite D ne peut pas être distinguée de celle de l'hépatite B lors d'une co-infection concomitante. Lors d'une surinfection, l'infection aiguë de l'hépatite D entraîne une insuffisance hépatique aiguë responsable d'une nécrose massive au niveau des hépatocytes pouvant entraîner la mort en l'absence de transplantation hépatique (Sureau & Negro, 2016). Au niveau des complications hépatiques, le risque de développer une cirrhose et un CHC à 5 ans est 3 fois plus important chez les patients co-infectés VHB/VHD que chez les patients mono-infectés VHB (Fattovich, 2000; Fattovich et al., 1987). Les deux antiviraux majoritairement utilisés à ce jour dans le traitement de l'hépatite D sont le bulévirtide (inhibiteur du récepteur NTCP) et l'interféron alpha pégylé plus ou moins associés à un analogue nucléos(t)idique en cas de répllication virale B active. L'objectif étant de diminuer la répllication VHD afin de diminuer le risque de progression de la fibrose vers la cirrhose ainsi que le CHC (Loureiro et al., 2022).

III. Histoire naturelle de l'infection par le VHB

III.1. Evolution des marqueurs virologiques usuels de l'hépatite B

Le premier marqueur à apparaître suivant le contage infectieux est **l'ADN du VHB** (Figure 7). Il devient détectable environ un mois après la contamination. La recherche de ce marqueur se fait principalement par des techniques de PCR en temps réel. Ces techniques permettent d'avoir une sensibilité très faible inférieure à 10 UI/mL soit 1 log UI/mL (Pawlotsky, 2008). La quantification du génome du VHB permet d'identifier les patients susceptibles d'être mis sous traitement, d'évaluer la réponse virologique sous antiviraux, et d'estimer le risque de progression vers la cirrhose ou le CHC. La virémie est étroitement liée au risque de développer un CHC avec une augmentation de risque chez des patients ayant de fortes charges virales ($> 10^5$ UI/mL) (Chen et al., 2007).

L'**antigène HBs** (AgHBs) devient détectable quelques jours après la charge virale VHB. C'est le principal marqueur de l'hépatite B témoignant d'une infection en cours. Il disparaît dans un délai inférieur à 6 mois si l'infection aiguë est « résolutive » mais dans certaines infections, il persiste au-delà de 6 mois entraînant le passage à la chronicité. Sa détection comme pour les autres antigènes viraux et anticorps repose sur l'utilisation de tests immuno-enzymatiques de type ELISA sandwich. En cas d'urgence diagnostique, la recherche d'AgHBs peut se réaliser via des tests d'orientation diagnostiques (TROD) par immunochromatographie, mais ces tests doivent toujours être confirmés par un dosage ELISA. Dans certaines circonstances, l'AgHBs

peut ne peut pas être détecté en cas de présence d'un mutant de l'AgHBs, d'une très faible réplication virale ou d'une co-infection par le VHD qui empêche sa réplication (*Pawlotsky, 2008*). Malgré une très bonne spécificité des tests ELISA, il existe de rares cas de résultats faussement positifs (prélèvements héparinés, prélèvements hémolysés ou ictériques, femme enceinte, patients atteints d'une maladie auto-immune, patients vaccinés récemment) ce qui nécessite l'utilisation d'un test de neutralisation pour confirmer la positivité de l'AgHBs (*R. A. de A. Pondé, 2011*).

Les **anticorps anti-HBs** sont dirigés contre la protéine d'enveloppe HBs, ils sont le témoin d'une immunisation contre le VHB. Leur cinétique d'apparition est concomitante à la diminution de l'AgHBs. Ils peuvent parfois co-exister avec l'AgHBs dans certaines infections traduisant une séroconversion HBs en cours. Ces anticorps persistent tout au long de la vie du patient infecté mais peuvent devenir indétectables plusieurs années après l'infection aiguë résolutive (*R. A. A. Pondé, 2013*). Les anticorps anti-HBs sont les seuls anticorps produits suite à la vaccination contre l'hépatite B. Leur titre doit être supérieur à 10 UI/L 1 à 3 mois après la dernière injection pour être retenu comme seuil d'immunisation protecteur selon le Code de la Santé Publique.

Les **anti-HBc totaux** (IgG et IgM) sont dirigés contre la protéine de capsid HBc, ils sont le témoin d'un contact avec le virus de l'hépatite B. Les IgM anti-HBc sont les premières à apparaître signant l'infection aiguë puis elles disparaîtront en 6 mois pour laisser place aux IgG anti-HBc. Néanmoins, les IgM anti-HBc peuvent réapparaître lors de réactivation virale chez des patients immunodéprimés avec une antériorité d'infection ancienne par le VHB (*Dény & Zoulim, 2010*). Seules les IgG anti-HBc persisteront à vie chez le patient infecté mais dans certains contextes comme l'immunodépression, elles peuvent être non détectées (*R. A. A. Pondé, 2013*).

L'**antigène HBe** (AgHBe) est le témoin d'une réplication virale importante et d'une infectiosité élevée. Sa cinétique d'apparition est très proche de l'AgHBs durant la phase aiguë. Il présente un intérêt pour définir les différentes phases d'évolution de l'hépatite B chronique. La disparition de cet antigène est liée à une séroconversion HBe avec apparition d'anticorps anti-HBe qui témoignent d'une réplication virale faible sauf dans le cas d'un mutant précore (*R. A. A. Pondé, 2013*).

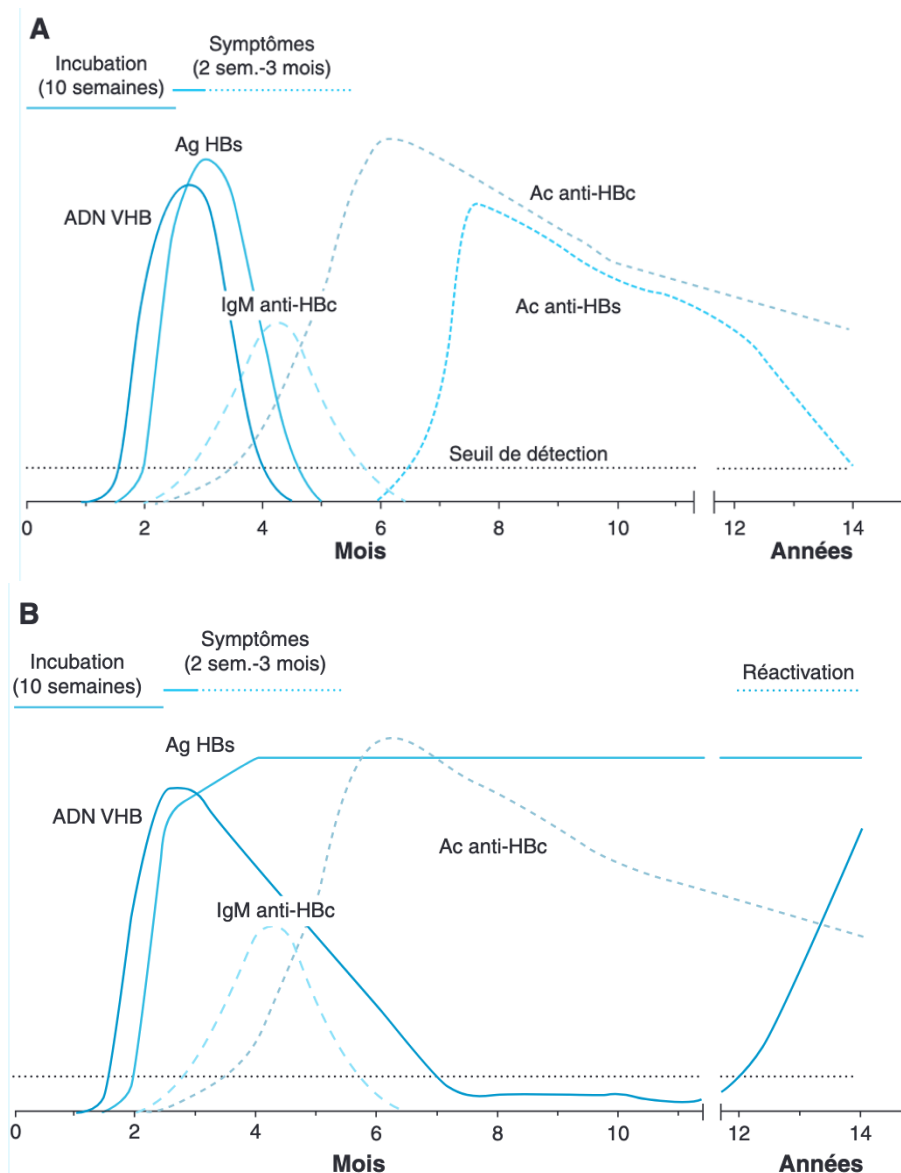


Figure 7: Cinétique des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une hépatite aiguë (A) et d'une hépatite chronique (B)
(Cachinho et al., 2019)

III.2. Autres biomarqueurs, reflet du réservoir hépatique

L'**AgHBs** est la principale glycoprotéine d'enveloppe des particules virales infectieuses et non infectieuses du VHB. Elle est majoritairement produite via la traduction de l'ARNm issue de la transcription de l'ADNccc au niveau des hépatocytes infectés. Cependant, une forme tronquée de l'AgHBs peut être aussi produite via la traduction des gènes viraux issus de la transcription des séquences d'ADN VHB intégrées au génome de l'hôte (*Figure 8*). Ce marqueur est le reflet

de l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc et des hépatocytes infectés par le virus de l'hépatite B (Cornberg *et al.*, 2017; Liaw, 2011).

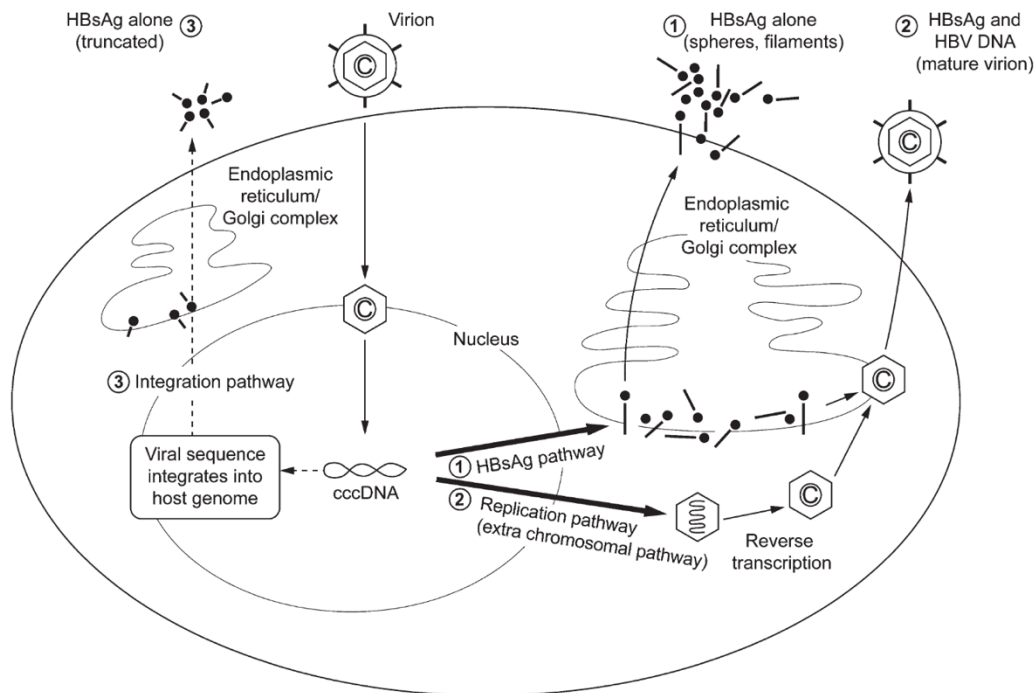


Figure 8 : Voies de production de l'AgHBs au cours d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (Liaw, 2011)

La quantification de l'AgHBs a été rendue possible grâce aux nouvelles techniques de dosage de l'AgHBs. Actuellement, il existe près d'une dizaine de fournisseurs de tests de **l'AgHBs quantitatif** sur le marché. Les variations dans le dosage de l'AgHBs quantitatif entre les différents fournisseurs seraient probablement liées à une différence dans la détection des génotypes nécessitant une meilleure standardisation entre les techniques à l'avenir (Momose *et al.*, 2023). Néanmoins, une étude française a montré qu'il existait des corrélations significatives fortes entre les techniques les plus utilisées (Biorad®, Diasorin®, Abbott®, Roche® (Figure9).

La moyenne des différences est faible ($-0,23 \log_{10} \text{ UI/mL}$) entre la technique de Abbott® et celle de Roche® (Tuailon *et al.*, 2012).

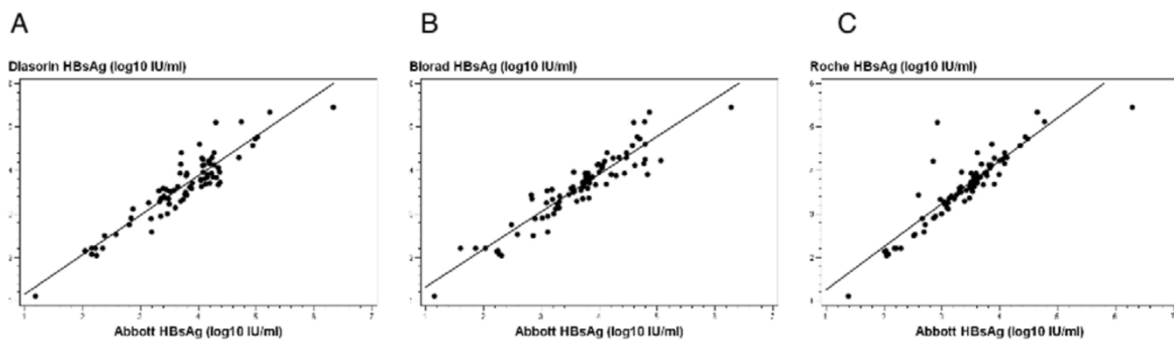


Figure 9 : Comparaison de la concentration en AgHBs entre les techniques Abbott®, Diasorin®, Biorad® et Roche® (Tuailon *et al.*, 2012)

Corrélation significative ($p < 0,001$) entre la technique de référence Abbott et les autres fournisseurs : Diasorin ($r = 0,88$), Biorad ($r = 0,93$), Roche ($r = 0,88$).

Malgré de bonnes corrélations entre les techniques, il est préférable d'utiliser toujours la même technique pour le suivi d'un patient. Aujourd'hui, de nouvelles techniques dites « ultrasensibles » sont commercialisées permettant de détecter de faibles concentrations d'AgHBs (avec une limite de quantification = $0,005 \text{ UI/mL}$), utiles pour reclasser les patients qui présentent des faibles concentrations d'AgHBs et prédire le risque de réactivation (Bourdin *et al.*, 2024).

Au laboratoire de virologie du CHRU de Tours, l'automate utilisé pour le dosage de l'AgHBs quantitatif est l'*Alinity Abbott®*. Sa technique repose sur un dosage immunologique microparticulaire chimiluminescent de type sandwich (CMIA) (Figure 10). Le sérum du patient est mélangé à des microparticules coâtés d'anticorps monoclonaux murins anti-HBs (IgM, IgG) ainsi que des anticorps monoclonaux caprins anti-HBs (IgG) conjugués marqués à l'acridinium. Si l'AgHBs est présent dans le mélange, il se liera aux microparticules recouvertes d'anti-HBs ainsi qu'aux anticorps conjugués. Après des étapes de lavages et l'ajout du tampon, des solutions pré-déclencheuses (pré-trigger) et déclencheuses (trigger) sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités de lumière relatives (RLU). La quantité d'AgHBs est proportionnelle aux RLU détectées. Grâce à une calibration faite au préalable, la concentration en AgHBs du mélange réactionnel pourra être déterminée. Le domaine de linéarité de la technique s'étend de $0,02$ à 250 UI/mL . Au-delà de 250 UI/mL , une dilution automatique au $1/500^{\text{ème}}$ ou manuelle au $1/999^{\text{ème}}$ peut être réalisée pour quantifier en dehors de la limite de linéarité. La technique quantifie toutes les formes et sources d'AgHBs sans distinction (*Alinity i HBsAg Reagent Kit (=HbsAg Quant)*, Abbott

diagnostics). La quantification de l'AgHBs est répertoriée dans la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) avec une cotation B150 (coût équivalent à 37,50 euros).

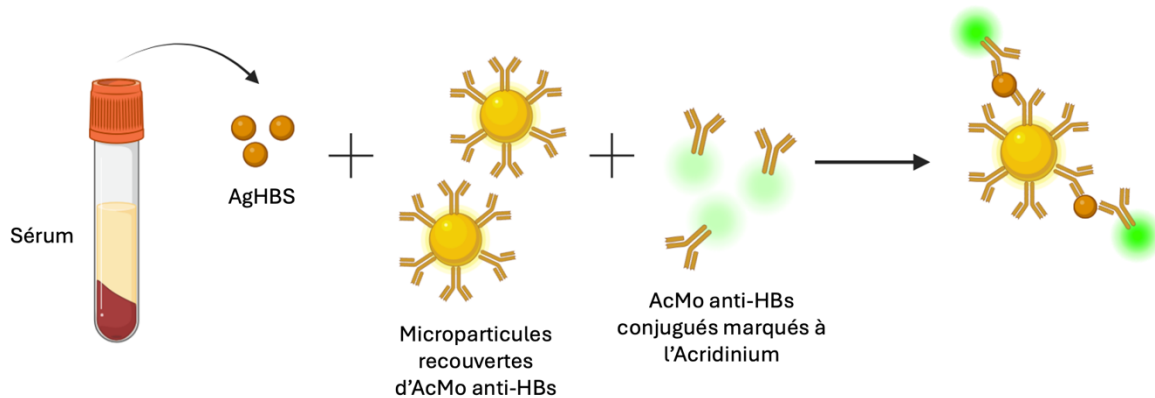


Figure 10 : Schéma simplifié du dosage de l'AgHBs quantitatif par CMIA avec la technique HBs Quant Alinity Abbott®

L'AgHBs quantitatif est un marqueur assez récent dont le recul ne permet pas encore d'établir tout son intérêt pratique dans la prise en charge de l'hépatite B chronique. Il représenterait un marqueur important pour définir la réponse virologique sous traitement antiviral et pour définir la phase de l'infection. Il existe une corrélation entre la concentration sérique d'AgHBs et l'ADNccc intrahépatique chez les porteurs chroniques d'AgHBe (*Chan et al., 2007*). La concentration d'AgHBs varie en fonction des phases de l'hépatite B chronique avec des concentrations plus importantes chez les patients AgHBe (+) que chez les patients AgHBe (-) (*Jaroszewicz et al., 2010*). D'après l'EASL, les concentrations AgHBs associées à l'ADN VHB permettent de définir la guérison fonctionnelle (AgHBs négatif et charge virale VHB inférieure à la limite de quantification au moins 24 semaines sans traitement) et la guérison partielle (AgHBs < 100 UI/mL avec charge virale VHB inférieure à la limite de quantification au moins 24 semaines sans traitement) (*Cornberg et al., 2025*). La cinétique de décroissance de l'AgHBs est plus importante chez les patients sous interféron pégylé alpha par rapport aux patients sous analogues nucléotidiques indépendamment du statut AgHBe (*Reijnders et al., 2011*). En effet, le déclin annuel de l'AgHBs sous analogues nucléotidiques est estimé à $-0,102 \log \text{ UI/mL}$ avec un temps médian de perte de l'AgHBs estimé à 6,04 années (*Broquetas et al., 2017*). Plusieurs études montrent qu'un dosage d'AgHBs < 1000 UI/mL associé à une charge virale VHB < 2000 UI/mL permettrait de classer les patients en « infection chronique AgHBe (-) » ou appelé communément « portage inactif ». Enfin, une concentration en AgHBs inférieure à 200 ou 100 UI/mL serait prédictive d'une perte accélérée de l'AgHBs et permettrait chez les patients sous

NUC de potentiellement arrêter le traitement avec des taux de rechutes très bas (*Mak et al. 2020; Liaw 2019*).

L'**HBcrAg** est un nouveau marqueur composé de l'AgHBe, l'AgHBc et de la protéine p22cr (protéine core tronquée de 22kDa) du VHB. Actuellement, ce dosage n'est utilisé qu'en recherche et repose principalement sur des techniques de dosage immunoenzymatique chimiluminescente (CLEIA) (*Lumipulse® G HbrAg, Fujirebio*). Il a été montré qu'il était corrélé à l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc intrahépatique (*Suzuki et al., 2009*). A l'inverse de l'AgHBs, l'intégration génomique du VHB n'interfère pas sur la quantité d'HBcrAg. Ce marqueur varie en fonction des différentes phases naturelles de l'évolution de l'hépatite B avec des concentrations significativement plus élevées chez les patients AgHBe (+) par rapport aux patients AgHBe (-) indépendamment du génotype (*Maasoumy et al., 2015*). Toutefois, les mutations dans la région précore entraînent une diminution de l'expression de l'AgHBe laissant supposer une potentielle influence sur les concentrations de ce marqueur. Les patients ayant une amélioration histologique hépatique suite à 48 semaines de traitement par analogues nucléotidiques ont une décroissance de leur HBcrAg. L'HBcrAg pourrait être un marqueur intéressant pour évaluer la nécrotico-inflammation et la fibrose hépatique (*Wong et al., 2007*).

L'**ARN VHB** peut être détecté dans le sérum des patients atteint de l'hépatite B en raison de la sécrétion de particules non infectieuses « nues » ou « enveloppées » composées d'ARNpg. L'ARNpg est issue de la transcription de l'ADNccc. Le dosage de l'ARN VHB est encore en cours d'étude mais les principales techniques de dosage reposent sur une RT-PCR avec une étape d'extraction et de digestion de l'ADN suivie d'une transcription inverse des régions spécifiques (précore, X, C ou S) du gène du VHB (*Kramvis et al., 2022; Mak et al., 2019*). Chez les patients naïfs de traitement, les concentrations en ARN VHB diffèrent de -1 à -2 log10 UI/mL par rapport à celles de l'ADN VHB. A l'inverse, chez les patients traités par analogues nucléo(s)tidiques, la concentration en ARN VHB est toujours supérieure à celle de l'ADN du VHB même en cas d'indétectabilité. En inhibant l'activité de rétrotranscription et l'ADN polymérase, les NUC entraînent une augmentation de la sécrétion de particules composées d'ARNpg. De ce fait, l'ARN VHB pourrait être un marqueur intéressant pour prédire le risque de rechute virologique après arrêt du traitement (*Wang et al., 2016*).

III.3. Phases de l'hépatite B chronique

L'évolution d'une hépatite B vers la chronicité est inversement proportionnelle à l'âge de la contamination. En effet, les nouveau-nés de mère infectée et la transmission intra-familiale dans l'enfance représente la population la plus à risque d'évolution vers une forme chronique de l'hépatite B. L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB se divise en 5 phases classées à l'aide de la quantification de l'AgHBs et de l'ADN VHB, du statut AgHBe, des concentrations en ALAT et du niveau de fibrose hépatique (Bourdin et al., 2024; Jeng et al., 2023; Lampertico et al., 2017; Pouteau, 2023)(Figure 11). L'évaluation du niveau de fibrose hépatique peut être réalisée à l'aide de tests biochimiques Fibrotest® (comporte 5 biomarqueurs : gamma-glutamyltransférase, bilirubine totale, alpha-2-microglobuline, apolipoprotéine A1, haptoglobine), par élastométrie impulsionnelle Fibroscan® ou par analyse anatomo-pathologique de la ponction biopsie hépatique (PBH).

La première phase de l'hépatite B correspond à la phase « **d'infection chronique AgHBe positive** » ou phase « **d'immuno-tolérance** ». Elle se caractérise par la présence de l'AgHBe, une virémie VHB très élevée supérieure à $7 \log_{10}$ UI/mL et un AgHBs élevé entre 4 et $5 \log_{10}$ UI/mL. Au niveau biochimique, les concentrations d'ALAT sont normales (inférieur à 40 UI/mL). A l'histologie, les lésions nécrotico-inflammatoires hépatiques sont absentes ou minimales. Elle concerne plus fréquemment les sujets jeunes infectés en période périnatale ou dans l'enfance. Pendant cette phase, les patients sont très contagieux en raison de la charge virale VHB très élevée.

Cette première phase va évoluer vers la deuxième phase appelée phase « **d'hépatite chronique AgHBe positive** » ou phase « **d'immuno-clairance** ». Elle se caractérise par la présence de l'AgHBe, une virémie élevée entre $5-7 \log_{10}$ UI/mL, des concentrations en ALAT élevées (>40 UI/mL), et un AgHBs élevé supérieure à $3 \log_{10}$ UI/mL. Au niveau hépatique, des lésions nécrotico-inflammatoires modérées à sévères sont retrouvées avec une progression plus rapide vers la fibrose. La majorité des patients vont évoluer vers la troisième phase avec une séroconversion AgHBe et une virémie négative ou faiblement détectable.

La troisième phase correspond à « **l'infection chronique AgHBe négative** » ou « **portage inactif** ». Elle est définie par une séroconversion HBe (présence des anticorps anti-HBe et absence de l'AgHBe), une virémie indétectable ou positive inférieure à 2000 UI/mL ou entre

2000 et 20000 UI/mL, des concentrations en ALAT normales et des concentrations en AgHBs autour de $3 \log_{10}$ UI/mL. Au niveau hépatique, les lésions nécrotico-inflammatoires sont absentes ou minimales. Ces patients ont un faible risque d'évolution vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. La perte de l'AgHBs et/ou la séroconversion HBs peut se produire de façon spontanée dans 1 à 3 % des cas par an.

La 4^{ème} phase est secondaire à l'absence de contrôle de l'hépatite B. Elle correspond à « **l'hépatite chronique AgHBe négatif** » qui se caractérise par une séroconversion HBe, une virémie fluctuante modérément élevée supérieure à 2000 UI/mL, des concentrations fluctuantes ou élevées d'ALAT, des lésions nécrotico-inflammatoires et de la fibrose hépatique. La majorité de ces patients sont des variants précore et/ou variants des régions du promoteur basal core ce qui explique l'absence d'expression de l'AgHBe. Cette phase est associée à un faible taux de rémission spontanée.

Enfin, la dernière phase est caractérisée par une absence d'AgHBs et une positivité des anticorps anti-HBc avec ou sans anticorps anti-HBs détectables. Elle est appelée phase « **d'infection occulte** ». Dans cette phase, les patients ont des concentrations normales en ALAT ; le plus souvent l'ADN VHB est non détectable. Néanmoins, l'absence de détection de l'AgHBs peut être liée à la présence d'un variant mutant de l'AgHBs ou bien d'un manque de sensibilité des différentes techniques de laboratoire. Les patients ayant perdu l'AgHBs après la constitution de la cirrhose ou âgés de plus de 50 ans restent à risque de développement de CHC. Du fait de la persistance de l'ADNccc au niveau hépatique, une réactivation de l'hépatite B est possible en cas d'immunodépression nécessitant la mise en place d'une prophylaxie antivirale.

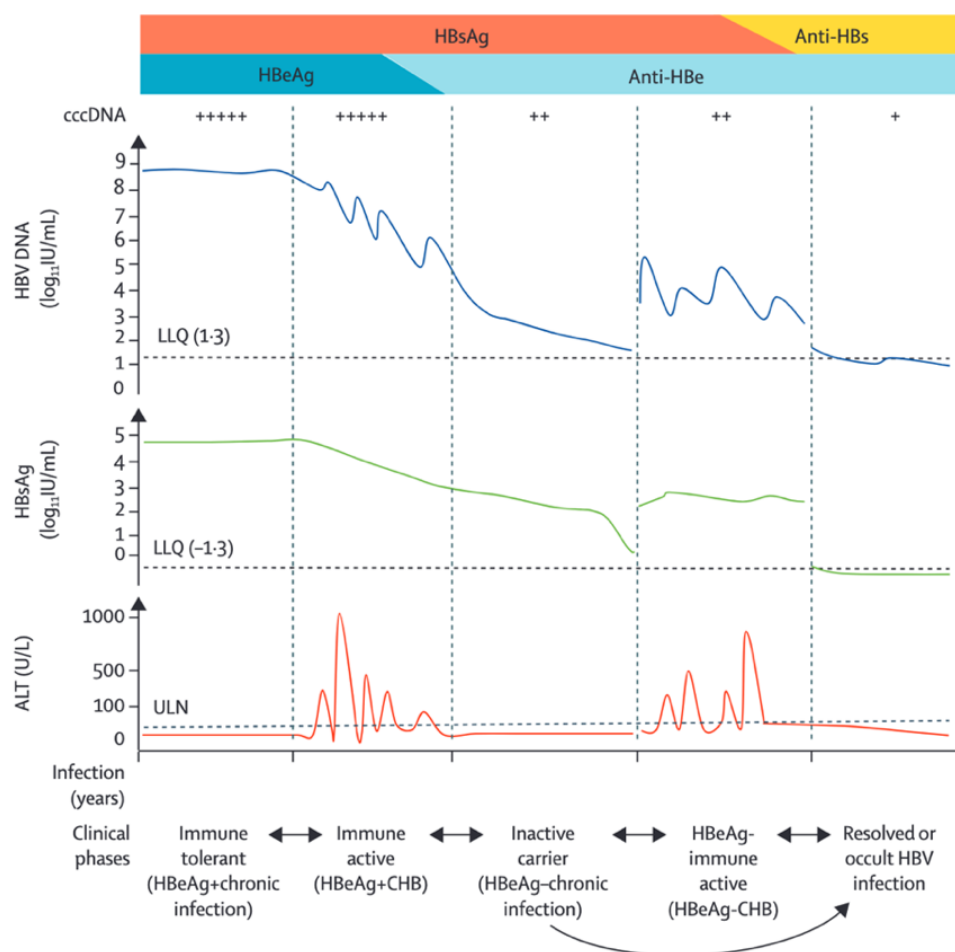


Figure 11 : Evolution des marqueurs durant les différentes phases de l'hépatite B chronique (Jeng et al., 2023)

IV. Recommandations pour le traitement et le suivi de l'hépatite B chronique

Le traitement des patients porteurs de l'hépatite B chronique permet de prévenir la progression de la maladie vers la cirrhose et le CHC, de prévenir la transmission mère-enfant et d'empêcher la réactivation du VHB chez les patients immunodéprimés.

Les objectifs de la mise sous traitement sont d'obtenir une réponse virologique définie par un ADN VHB indétectable, une perte de l'AgHBs (guérison fonctionnelle), une normalisation des ALAT ainsi qu'une séroconversion HBe. A l'heure actuelle, les principaux antiviraux utilisés sont les analogues nucléotidiques à haute barrière génétique en 1^{ère} ligne et l'interféron alpha pégylée (IFN α peg) (Cornberg et al., 2025). Les NUC utilisées sont le ténofovir alafénamide (TAF), le ténofovir disoproxil (TDF) et l'entécavir. Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'activité de l'ADN polymérase du VHB en ciblant plusieurs étapes

de la réplication. Elles inhibent l'amorçage de la polymérase du VHB et agissent comme terminateurs de chaîne après incorporation compétitive avec le nucléotide endogène nécessaire à la synthèse du brin d'ADN (-) à partir de l'ARNpg. L'entécavir dispose d'une activité supplémentaire, il est capable d'inhiber la synthèse du brin d'ADN (+) à partir du brin d'ADN (-). Ces molécules n'ont pas d'impact direct sur l'ADNccc présent au niveau des hépatocytes infectés. L'interféron alpha pégylé présente une activité antivirale et immunomodulatrice. Son mécanisme d'action précis n'a pas encore été élucidé mais plusieurs actions ont été décrites comme l'activation des cellules de l'immunité innée NK, l'inhibition de la transcription de l'ADNccc par régulation épigénétique, la dégradation de l'ADNccc par action sur des enzymes impliquées dans la restriction de la réplication virale (*De Clercq et al., 2010; Zoulim et al., 2016*).

Très récemment, l'European Association for the Study of the Liver (EASL) ainsi que l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ont émis de nouvelles recommandations sur les critères d'éligibilité à un traitement antiviral chez les patients porteurs chroniques de l'hépatite B. Ces recommandations se basent sur plusieurs paramètres comme la phase de l'hépatite B (statut AgHBe), le niveau de réplication virale (ADN VHB), l'atteinte hépatique, les concentrations d'ALAT, et les antécédents médicaux (immunodépression, greffe, grossesse...) (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Synthèse des recommandations pour le traitement des porteurs chroniques de l'hépatite B
(d'après World Health Organization (WHO) 2024; Cornberg et al. 2025)

Critères d'éligibilité selon l'EASL 2025	Critères d'éligibilité selon les lignes directrices de l'OMS
▪ Patients avec une hépatite chronique AgHBe (+) ou (-) avec ADN VHB ≥ 2000 UI/mL et ALAT élevés ($>LSN$) et/ou une fibrose significative ▪ Patients avec cirrhose indépendamment du taux d'ADN VHB et des ALAT ▪ Patients avec une maladie hépatique avancée (Metavir $\geq F3$ ou élastométrie impulsionnelle > 8 kPa) indépendamment du taux d'ADN VHB et des ALAT ▪ Patients avec une charge virale VHB faible (< 2000 UI/mL) et ALAT élevés de façon persistante ▪ Patients avec infection chronique AgHBe (+) avec risque de CHC ou ayant des manifestations extrahépatiques ▪ Patients immunodéprimés ou greffés (associés aux HBIG) ▪ Professionnels de santé ▪ Femme enceinte AgHBe (+) avec charge virale VHB élevée $\geq 200\,000$ UI/mL ▪ Patients co-infectés VIH ou VHD	▪ Fibrose significative (Métavir $\geq F2$) ou cirrhose (Métavir F4) indépendamment du taux d'ADN VHB et d'ALAT ou tests non invasifs (APRI $> 0,5$ ou élastométrie impulsionnelle > 7 kPa) ▪ ADN VHB > 2000 UI/mL et taux d'ALAT $> LSN$ ▪ Co-infection virale (VIH, VHC, VHD), antécédents familiaux de CHC ou cirrhose, immunodépression, comorbidités hépatiques, manifestations extrahépatiques indépendamment du score APRI, des taux d'ADN VHB ou d'ALAT ▪ Persistance d'ALAT augmentés sans autre signe (en cas d'absence d'accès à la PCR VHB)

Les analogues nucléotidiques sont des traitements pris sur le long terme nécessitant l'évaluation de la réponse virologique à l'aide d'une quantification de la charge virale VHB. L'arrêt d'un traitement par analogue nucléotidique peut être entrepris à condition d'avoir une guérison fonctionnelle ou partielle en fonction du contexte clinique.

A l'inverse, l'interféron alpha pégylé est un traitement à court terme puisque la durée de traitement est limitée à 48 semaines.

En cas de non-réponse, le traitement antiviral devra être arrêté pour être remplacé par des analogues nucléotidiques. Les règles d'arrêt de l'interféron pégylé dépendent du statut AgHBe, du génotype viral ainsi que de la quantification de l'AgHBs (> 20000 UI/mL) à 12 et 24 semaines de traitement.

La surveillance de l'hépatite B chronique est réalisée chez tous les patients qu'ils soient traités ou non traités par antiviral (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Fréquence de suivi des marqueurs chez les patients porteurs chroniques d'hépatite B

(d'après Cornberg et al., 2025)

*Après le diagnostic initial, une surveillance doit être effectuée tous les 3 à 6 mois au cours de la première année afin de définir la phase de l'infection.

	Infection AgHBe (+)*	Infection AgHBe (-) avec ADN VHB < 2000 UI/mL	Infection AgHBe (-) avec ADN VHB entre 2000-20000 UI/mL	Infection AgHBe (-) avec cirrhose compensée, ADN VHB indétectable et ALAT normaux
ALAT	6 mois	12 mois	6 mois	6 mois
ADN VHB	6 mois	12 mois	6 mois	6 mois
AgHBs quantitatif	12 mois	12 mois	12 mois	12 mois
AgHBe/Anti- HBe	6-12 mois	×	×	×
Fibrose	12-24 mois	2-3 ans	12-24 mois, possibilité d'espacer si stable > 3 ans	
CHC	×	×	×	6 mois

La surveillance chez les patients traités dépend de l'antiviral utilisé. Pour les analogues nucléotidiques, la quantification de la charge virale VHB ainsi que le dosage d'ALAT doit être réalisé tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois. La quantification de l'AgHBs doit être pratiquée tous les 12 mois et une recherche d'anticorps anti-HBs doit être faite en cas de perte de l'AgHBs tous les 6 mois. Tous les 12 mois, une évaluation de la fibrose doit être réalisée à l'aide de tests non invasifs. En cas de cirrhose ou d'antécédents familiaux de CHC ou de cirrhose, une surveillance du risque de CHC doit être réalisée tous les 6 mois par dosage de l'alpha foeto-protéine et par la réalisation d'une échographie hépatique. Dans le cas du traitement par interféron alpha pégylé, une surveillance de la charge virale VHB et de l'AgHBs quantitatif doit être réalisée à 3 mois, 6 mois et 12 mois pendant le traitement puis à 6 et 12 mois suivant l'arrêt du traitement (*Lampertico et al. 2017; World Health Organization (WHO) 2024*).

V. Objectifs

L'AgHBs est la principale glycoprotéine d'enveloppe des particules virales du virus de l'hépatite B. Sa détection dans le sérum des patients est le témoin d'une infection en cours par ce virus. Il est acquis que les concentrations d'AgHBs sériques sont indirectement liées à l'activité de l'ADNccc intrahépatique. Cette quantification de l'AgHBs permet de suivre l'évolution de l'infection chez les porteurs chroniques de l'hépatite B et de prédire la « résolution » de l'infection. En effet, la perte de l'AgHBs représente le principal objectif de l'hépatite B chronique, elle se définit par la guérison fonctionnelle du patient. Bien que de nombreux travaux aient été publiés sur l'AgHBs quantitatif, peu d'études se sont intéressées à l'intérêt en pratique de l'utilisation de ce marqueur dans le suivi des porteurs chroniques de l'hépatite B. De plus, il est pertinent de mieux comprendre les habitudes de prescription pour ce marqueur afin que le biologiste ait un regard critique lors de la validation et puisse aussi guider le clinicien.

Les objectifs de ce travail sont :

- Étudier la répartition des concentrations d'AgHBs selon le stade de l'infection et la présence de co-infection virale delta
- Évaluer la cinétique de l'AgHBs quantitatif au cours du suivi chez les porteurs chroniques de l'hépatite B traités et non traités

- Recueillir les habitudes de prescription auprès d'hépatologues prescripteurs
- Formuler des propositions sur la fréquence du suivi de ce marqueur en fonction de concentration « seuil »
- Proposer une interprétation biologique adaptée pour ce marqueur

VI. Méthodes et critères de sélection

VI.1. Population de l'étude

Une étude monocentrique rétrospective a été menée auprès de patients porteurs chroniques de l'hépatite B traités et non traités suivis au sein du service d'Hépto-Gastro-Entérologie du CHRU de Tours (*Figure 12*). Les dosages d'AgHBs quantitatifs réalisés dans l'unité de Virologie de ce même établissement sur la période janvier 2019 à juin 2025 ont été extraits via le logiciel de laboratoire DxLab. Tous les patients inclus dans cette étude étaient des adultes (≥ 18 ans) et avaient au moins un prélèvement avec un résultat de dosage d'AgHBs quantitatif. Les principaux critères d'exclusion étaient un statut AgHBe non connu, une absence de dosage quantitatif (erreur d'extraction), patients ayant eu une transplantation hépatique, patients avec une évolution favorable d'une infection par le VHB, patients présentant une co-infection VIH/VHB. Sur les 229 patients obtenus via l'extraction de données, 39 patients ont été exclus de l'analyse. Pour certains patients, des résultats d'AgHBs quantitatifs réalisés dans les

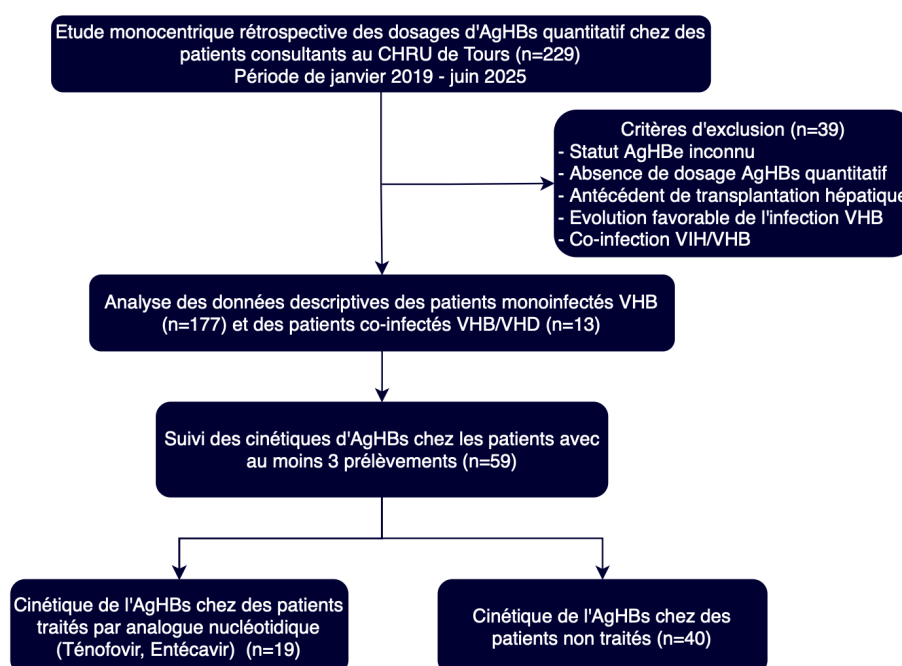


Figure 12 : Logigramme des patients sélectionnés au sein des consultants du CHRU de Tours

laboratoires de biologie médicale de ville ont pu être récupérés à l'aide du DPP. Un suivi longitudinal rétrospectif de l'évolution de l'AgHBs quantitatif a pu être réalisé chez les patients traités (n=19) et non traités par analogues nucléotidiques (n=40) disposant d'au moins 3 prélèvements. Cette étude s'inscrit dans un travail de recherche n'impliquant pas la personne humaine car seuls les résultats de prélèvements déjà réalisés dans le cadre du suivi de l'hépatite B ont été recueillis et aucune analyse supplémentaire a été réalisée sur les fonds de tube.

VI.2. Recueil des données démographiques et biologiques

L'ensemble des données démographiques (date du prélèvement, IPP, numéro de demande, genre, âge, sexe, date de naissance) et clinico-biologiques (AgHBe, AgHBs, ALAT, Fibrotest®, élastométrie impulsométrique, charge virale VHB et VHD, traitements) du patient ont été collectés via le DPP et le logiciel de laboratoire DxLab. Pour chaque patient, la phase de l'hépatite B chronique a été déterminée à l'aide des différents paramètres (référence au chapitre III.3.) et informations cliniques issus des comptes rendus de consultation. Les dosages d'AgHBs quantitatif du CHRU de Tours ont été réalisés avec la technique *AgHBs Quant, Alinity Abbott®*. Certains patients ayant été suivis aussi en laboratoire de ville, les principales techniques utilisées pour le dosage de l'AgHBs quantitatif étaient la technique *AgHBs Quant, Architect Abbott®* et *Elecsys HBsAg II quant, Cobas Roche®*.

VI.3. Enquête auprès des prescripteurs

Parallèlement à la compilation des résultats biologiques, un questionnaire électronique anonyme a été adressé à différents centres hospitaliers (CHRU Tours, CHRU Poitiers, CHRU Orléans, CH Blois, CHRU Clermont-Ferrand, CHRU Limoges) représentant une trentaine d'hépatologues prescripteurs exerçant dans ces établissements hospitaliers publics. Ce questionnaire était composé de 9 questions avec 6 sous-questions portant sur l'intérêt pratique et les indications de prescription du dosage d'AgHBs quantitatif (*Annexe 1*). Toutes les questions ont été revues et validées avant leur diffusion par un praticien hospitalier exerçant dans le service d'Hépatogastro-Entérologie du CHRU de Tours afin de s'adapter au mieux au public répondant. Ce questionnaire a été diffusé via un formulaire google forms sur la période mi-juin 2025 à fin août 2025. A l'issue de cette enquête, 22 réponses individuelles (avec réponse à toutes les questions) ont pu être recueillies et analysées sur 30 hépatologues interrogés.

VI.4. Analyse statistique

Les variables quantitatives (AgHBs, âge, ALAT, CV VHB, CV VHD) ont été exprimées en médiane, écart-type, minimum et maximum. Les variables qualitatives (AgHBe, genre) sont principalement décrites en termes d'effectifs et de proportions. Les charges virales VHB inférieures à la limite de quantification ($<1 \log_{10}$ UI/mL) ont été considérées négatives pour l'analyse statistique. A l'inverse, les charges virales VHD inférieures à la limite de quantification ($<1,7 \log_{10}$ UI/mL) ont été considérées positives en raison du faible nombre de patients. Concernant la comparaison des cinétiques de l'AgHBs chez les patients traités et non traités, un intervalle de crédibilité (IC 95%) de l'effet du traitement en fonction du temps a été réalisé avec l'expertise et les conseils de l'UEME du CHRU de Tours (Unité d'Évaluation Médico-Économique) selon le modèle statistique décrit en *Annexe 2*. Les tests statistiques (test t de *Mann-Whitney* pour échantillons indépendants, test de *Kruskal-Wallis*, *comparaison pair-à-pair de Dwass*) avec une p-value $< 0,05$ seront considérés comme significatifs. Les statistiques descriptives incluant les box plots ont été réalisées à l'aide du logiciel Jamovi (*jamovi - open statistical software*).

VII. Résultats

VII.1. Analyse descriptive selon le genre et les paramètres biologiques

VII.1.1. Groupe des patients mono-infectés par le VHB

Les patients mono-infectés par le VHB représentaient 177 patients dans notre cohorte. La proportion d'hommes et de femmes était équilibrée avec 55,4% d'hommes (n=98) et 44,6% de femmes (n=79). L'âge médian était un peu plus élevé chez les femmes avec une médiane à 35 ans contre 31 ans chez les hommes (*Tableau 3*).

Tableau 3 : Analyse descriptive des patients mono-infectés par le VHB en fonction du genre (n=177)

	Genre	N	Médiane	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age	F	79	35	12.096	16	71
	M	98	31.00	12.945	15	78
AgHBs (log UI/mL)	F	79	3.69	1.202	-1.300	4.91
	M	98	3.87	0.837	0.130	4.90
CV VHB (log UI/mL)	F	72	2.21	1.812	0.000 ^a	8.28
	M	97	2.85	2.137	0.000 ^a	8.90
ALAT (UI/L)	F	71	17	19.229	9	142
	M	92	27.00	235.331	11	2267

a. charges virales VHB inférieures à la limite de quantification ($<1 \log_{10}$ UI/mL) considérées négatives

Seule l'âge et les concentrations d'ALAT sont significativement différentes entre les hommes et les femmes ($p=0,01$). Cette significativité est à nuancer devant une dispersion importante des données dans le groupe des hommes ($\sigma=235,331$). La quantification de l'AgHBs et de la charge virale VHB n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes (Tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison par genre des différents paramètres étudiés chez les patients mono-infectés

Test t pour échantillons indépendants			
		Statistique	p
Age	U de Mann-Whitney	3077	0.019
AgHBs (log UI/mL)	U de Mann-Whitney	3558	0.355
CV VHB (log UI/mL)	U de Mann-Whitney	2896	0.057
ALAT (UI/L)	U de Mann-Whitney	1584	<.001

Note. $H_a \mu_F \neq \mu_M$

Les femmes et les hommes avec un statut AgHBe positif sont plus jeunes que ceux ayant un statut AgHBe négatif. De plus, l'ensemble des paramètres AgHBs, charge virale VHB et concentrations d'ALAT est plus élevé chez les patients ayant un statut AgHBe positif (Annexe 3). Ces résultats sont en concordance avec ce qui est connu dans la littérature (Jeng et al., 2023). Les phases AgHBe positives de l'hépatite B se définissent par une charge virale VHB élevée, des concentrations d'AgHBs et d'ALAT importantes, retrouvées majoritairement chez des patients jeunes (Tableau 5)

Tableau 5 : Analyse descriptive des patients mono-infectés par le VHB en fonction du genre et du statut AgHBe

	Genre	AgHBe	N	Médiane	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age	F	Négatif	74	35.50	11.900	16	71
		Positif	5	26	14.741	19	57
	M	Négatif	89	32	13.073	15	78
		Positif	9	25	8.671	17	40
AgHBs (log UI/mL)	F	Négatif	74	3.60	1.198	-1.300	4.60
		Positif	5	4.50	1.087	2.290	4.91
	M	Négatif	89	3.82	0.834	0.130	4.60
		Positif	9	4.20	0.596	3.400	4.90
CV VHB (log UI/mL)	F	Négatif	68	2.15	1.401	0.000 ^a	6.65
		Positif	4	7.61	3.928	0.000 ^a	8.28
	M	Négatif	88	2.71	1.582	0.000 ^a	7.20
		Positif	9	7.75	3.592	0.000 ^a	8.90
ALAT (UI/L)	F	Négatif	66	16.00	18.816	9	142
		Positif	5	26	21.599	17	71
	M	Négatif	83	27	247.664	11	2267
		Positif	9	33	24.570	14	87

a. charges virales VHB inférieures à la limite de quantification (<1 log₁₀ UI/mL) considérées négatives

La médiane des concentrations d'AgHBs est plus élevée chez les patients ayant une infection chronique AgHBe positive (4,80 log₁₀ UI/mL) par rapport aux autres phases de l'hépatite B chronique (3,70 log₁₀ UI/mL pour l'infection chronique AgHBe négative, 3,83 log₁₀ UI/mL pour l'hépatite chronique AgHBe négative et 3,85 log₁₀ UI/mL pour l'hépatite chronique à AgHBe positive). La répartition des concentrations de l'AgHBs des patients mono-infectés par le virus de l'hépatite B de cette étude est cohérente avec celle retrouvée dans la littérature (*Jeng et al., 2023*) malgré le peu de données pour les patients AgHBe positifs (*Figure 13, Tableau 6*).

Tableau 6 : Concentrations de l'AgHBs selon la phase de l'hépatite B chronique

	Phase de l'hépatite B	N	Médiane	Ecart-type	Minimum	Maximum
AgHBs (log UI/mL)	Infection AgHBe -	149	3.70	1.032	-1.30	4.60
	Hépatite AgHBe -	15	3.83	0.927	1.10	4.70
	Infection AgHBe +	9	4.80	0.877	2.29	4.91
	Hépatite AgHBe +	4	3.85	0.386	3.40	4.20

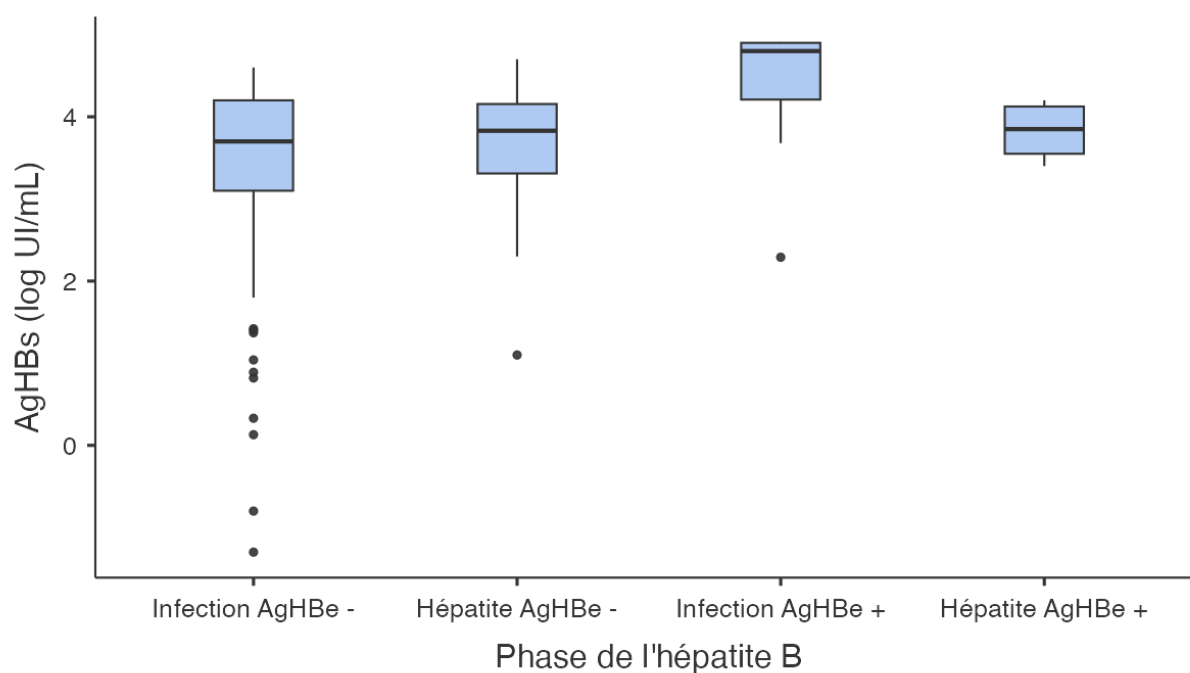


Figure 13 : Répartition des concentrations de l'AgHBs en fonction de la phase de l'hépatite B

VII.1.2. Groupe des patients co-infectés VHB/VHD

Seulement 13 patients co-infectés VHB/VHD ont pu être étudiés dans cette étude. Parmi ces 13 patients, 8 étaient des hommes et 5 étaient des femmes. L'âge médian était de 36,5 ans pour les hommes et 26 ans pour les femmes. La concentration en AgHBs et la charge virale VHD étaient plus importantes chez les femmes que chez les hommes (*Tableau 7*).

	Genre	N	Médiane	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age	M	8	36.50	13.730	19	62

	Genre	N	Médiane	Ecart-type	Minimum	Maximum
	F	5	26	9.576	24	45
AgHBs (log UI/mL)	M	8	3.40	1.453	-0.220	4.33
	F	5	4.20	0.489	3.100	4.28
CV VHB (log UI/mL)	M	7	2.20	1.787	0.000 ^a	4.68
	F	3	0.00	0.774	0.000 ^a	1.34
CV VHD (log UI/mL)	M	7	2.00	1.003	1.700 ^b	4.21
	F	4	3.97	1.613	1.700 ^b	5.62
ALAT (UI/mL)	M	8	30.00	122.841	15	377
	F	4	20.50	5.228	12	23

Tableau 7 : Analyse descriptive des patients mono-infectés par le VHB en fonction du genre (n=13)

a. charges virales VHB inférieures à la limite de quantification ($<1 \log_{10}$ UI/mL) considérées négatives

b. charges virales VHD considérées positives à la valeur de la limite de quantification ($1,7 \log_{10}$ UI/mL)

VII.2. Suivi longitudinal rétrospectif de l'AgHBs quantitatif

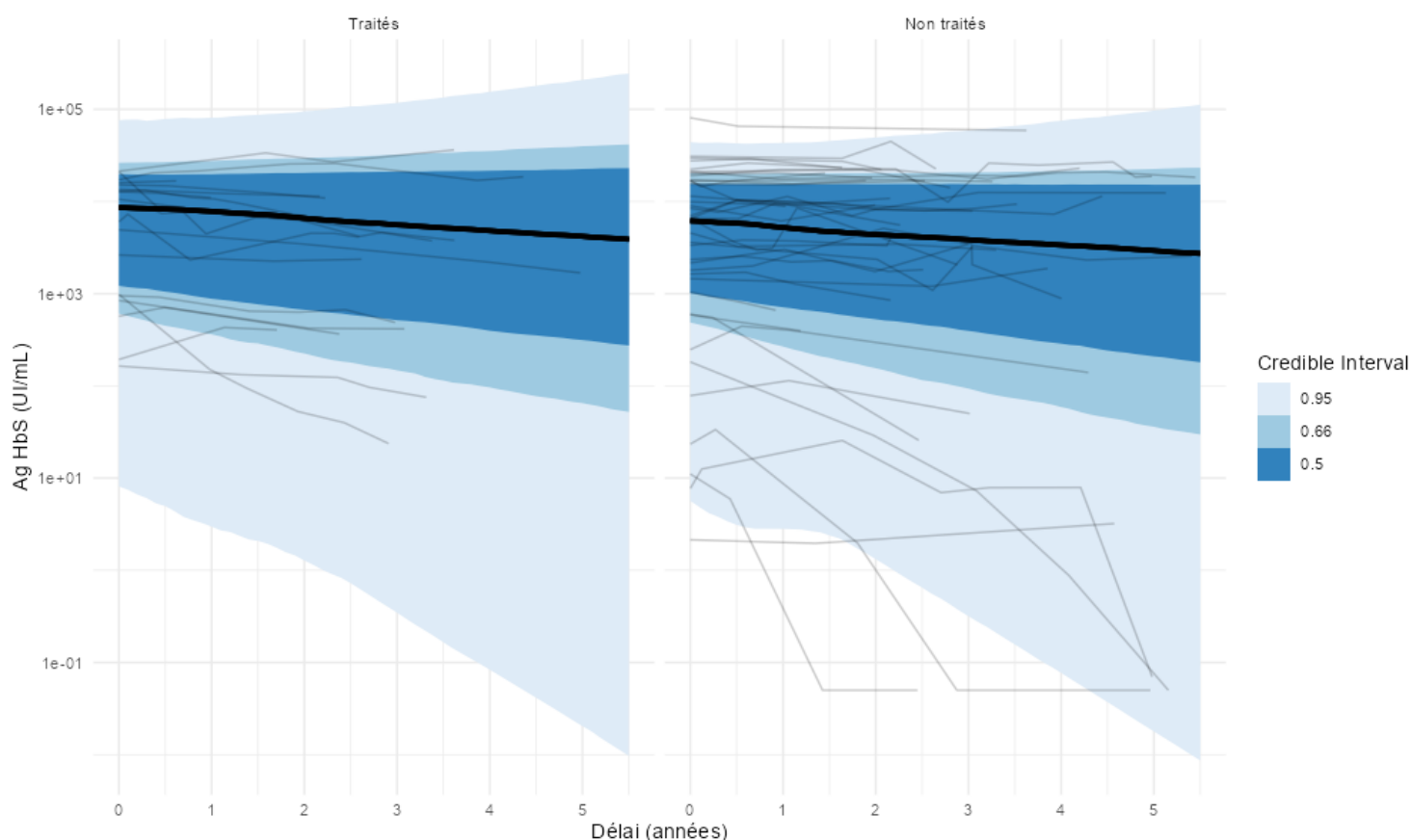
VII.2.1. Fréquence de suivi de l'AgHBs quantitatif

Chez les patients traités (n=19), la fréquence médiane de réalisation du dosage de l'AgHBs quantitatif était de 6 mois. La durée médiane de suivi était de 34 mois, avec des valeurs comprises entre 7 et 59 mois. Le nombre médian de prélèvements effectués par patient était de 4, variant de 3 à 9 prélèvements (*Annexe 3*).

La réalisation du dosage de l'AgHBs quantitatif était moins fréquente chez les patients non traités (n=40) avec une médiane de 10,5 mois. La durée médiane de suivi était de 34,5 mois, allant de 11 à 65 mois. Le nombre médian de prélèvements par patient était similaire à celui des patients traités, avec une variation de 3 à 10 prélèvements (*Annexe 4*).

VII.2.2. Evolution de l'AgHBs au cours du suivi

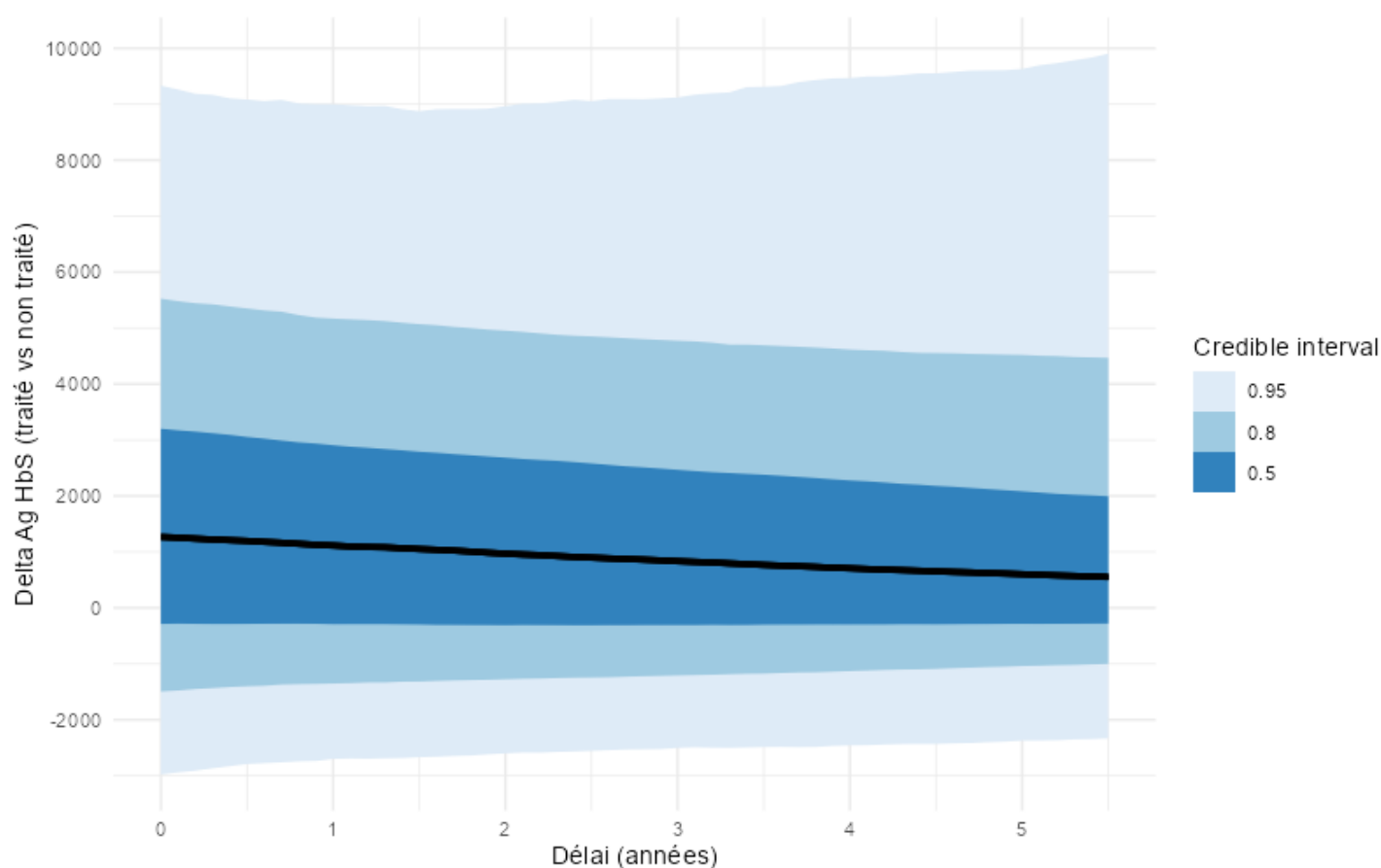
Dans un premier temps, l'évolution des valeurs de l'AgHBs quantitatif a été modélisée pour les deux groupes en présence ou en l'absence de traitement sur une période de 5 ans de suivi. La figure ci-dessous (*Figure 14*) représente la concentration d'AgHBs avec une distribution lognormale ajustée sur le temps et le traitement. Cette représentation a été conçue de manière à ce que chaque individu a une valeur initiale et une évolution qui lui est propre. Les patients avec des concentrations d'AgHBs ($> 3 \log_{10}$ UI/mL) ont une cinétique d'évolution plus lente que les patients avec des concentrations ($< 3 \log_{10}$ UI/mL) qu'ils soient traités ou non. Ces



résultats suggèrent que le seuil de 3 log₁₀ UI/mL est un critère important dans le suivi de ce marqueur chez les patients infectés chroniquement par le VHB.

Figure 14 : Evolution de l'AgHBs en fonction du temps chez les patients traités (n=19) et non traités (n=40)

Dans un second temps, nous nous sommes interrogés sur l'impact des analogues nucléotidiques sur les valeurs de l'AgHBs quantitatif. Un intervalle de crédibilité à 50%, 80% et 95% de l'effet du traitement en fonction du temps a été modélisé en fonction des deux groupes (*Figure 15*). La ligne noire représente la médiane de l'intervalle de crédibilité. Initialement, cette ligne est supérieure à 0 donc les patients traités ont une concentration en AgHBs plus élevée que les patients non traités. Au cours du temps, cette ligne se rapproche de 0 ce qui a tendance à dire



que les patients traités ont une clairance légèrement plus rapide que ceux non traités. Cependant, cette interprétation présente une incertitude importante car l'intervalle de crédibilité à 95% est autour de 0 ce qui fait qu'on ne peut pas réellement se prononcer sur l'effet réel du traitement au cours du temps.

Figure 15 : Evolution de l'effet du traitement sur l'AgHBs quantitatif chez les patients traités et non traités

Afin de s'affranchir d'une potentielle interférence liée aux patients avec de faibles concentrations d'AgHBs, une représentation a été réalisée en excluant 5 patients non traités qui à un moment donné ont présenté des concentrations d'AgHBs $< 1 \log_{10}$ UI/mL (Figure 16).

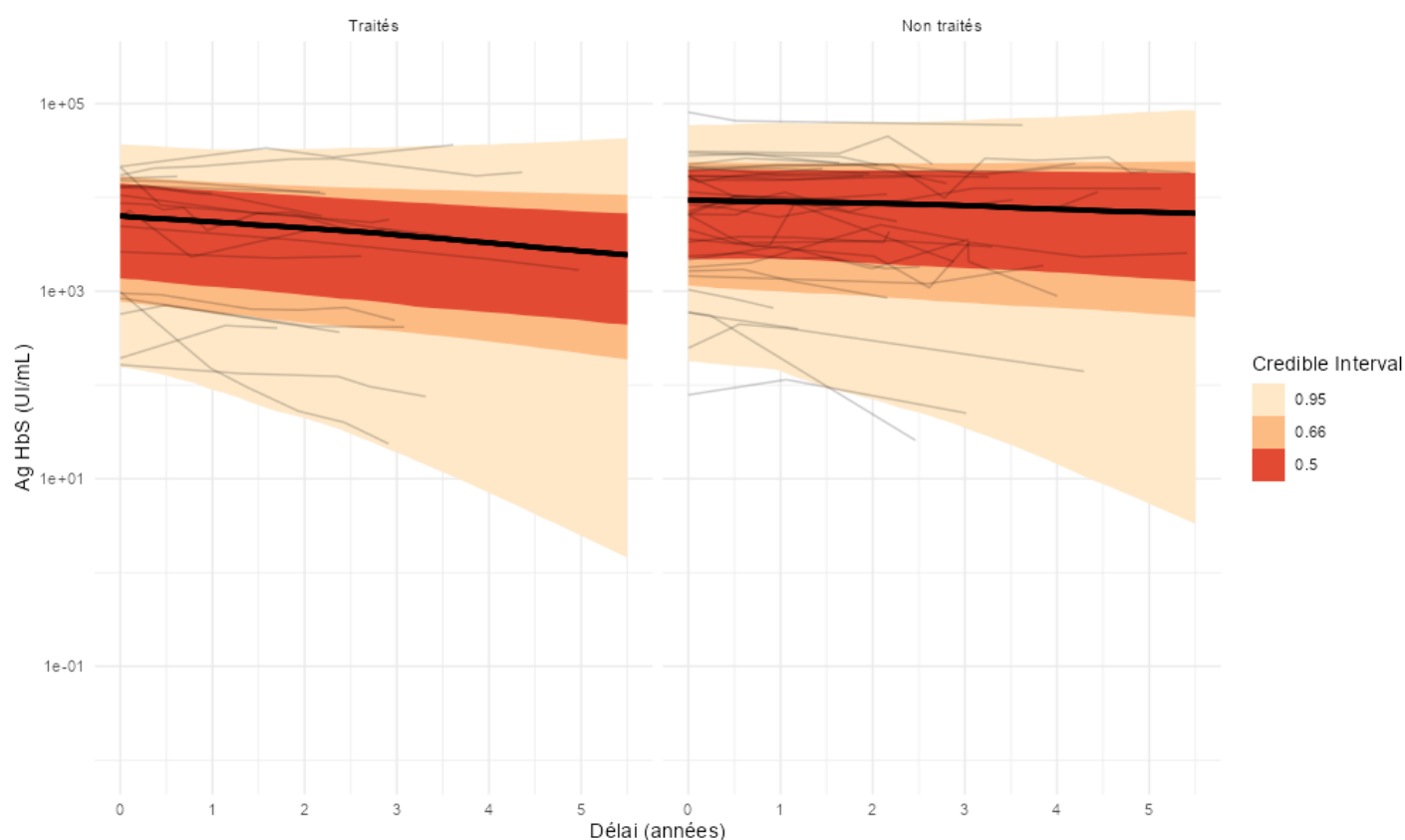


Figure 16 : Evolution de l'AgHBs en fonction du temps chez les patients traités et non traités après exclusion des patients avec de faibles concentrations d'AgHBs

L'exclusion des patients à faibles titres d'AgHBs a permis de mieux comparer les deux groupes. Notons que l'intervalle de crédibilité ne passe plus par 0 et que la médiane a tendance à former une courbe aplatie. Cette représentation montre que les patients traités n'ont pas tendance à avoir une clairance plus importante de l'AgHBs par rapport aux patients non traités (avec la limite inhérente au faible échantillonnage étudié) (Figure 17).

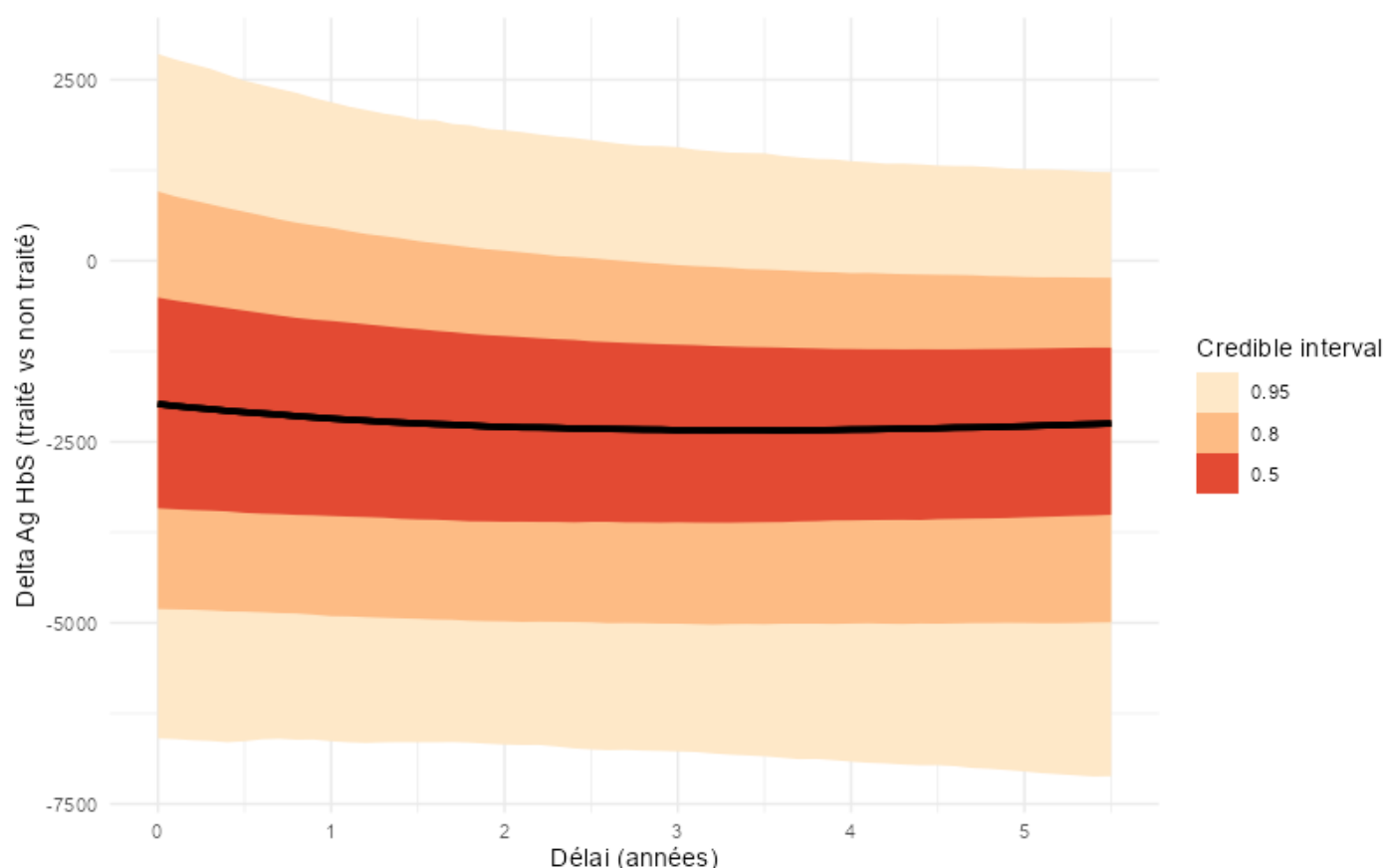


Figure 17 : Évolution de l'effet du traitement sur l'AgHBs quantitatif chez les patients traités et non traités après exclusion des patients avec de faibles concentrations d'AgHBs

VII.3. Résultats de l'enquête auprès des prescripteurs

Le taux de participation était de 73,3% à cette enquête (22 répondants sur les 30 interrogés).

- La **première question** consistait à **déterminer si la prescription d'AgHBs quantitatif faisait partie des pratiques des prescripteurs**. Au total, 81,8% des prescripteurs ont répondu « oui » et 18,2% ont répondu « non ».

Les raisons évoquées pour la réponse « non » étaient :

- L'absence d'adaptation de leur conduite à tenir en fonction du taux
- L'absence d'utilisation de l'AgHBs quantitatif pour différencier une infection chronique d'une hépatite chronique
- La non nécessité de ce dosage pour la mise en place d'un traitement par analogue nucléotidique (*Figure 18*)

La prescription de l'AgHBs quantitatif fait-elle partie de vos pratiques ?

22 réponses

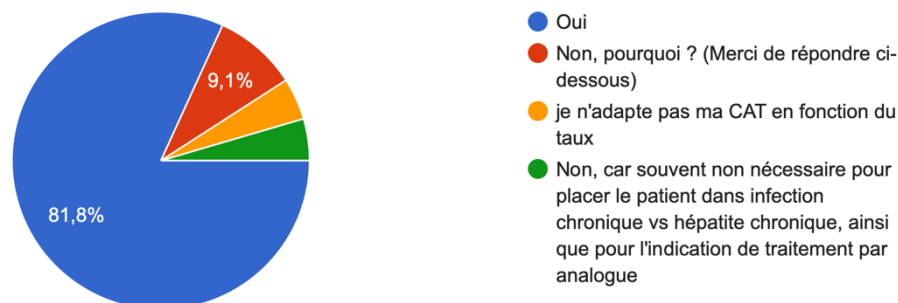


Figure 18: Répartition des prescriptions d'AgHBs quantitatif auprès des prescripteurs

- La **seconde question** s'intéressait à la **prescription du dosage de l'AgHBs quantitatif dans le bilan initial d'une découverte d'hépatite B**. Plus des $\frac{3}{4}$ des prescripteurs (77,8%) le prescrivent toujours dans le cadre d'un bilan initial de découverte d'une infection par le VHB et le dernier quart (22,2%) le prescrit, mais de façon non systématique.
- La **troisième question** faisait référence **aux indications de la prescription de l'AgHBs**. Cette question était découpée en 3 sous-questions en fonction de la population de patient ciblée : **patients mono-infectés par le VHB, patients porteurs chroniques du VHD et patients co-infectés VIH/VHB**.

Les principales indications de prescription retenues chez les patients mono-infectés par le VHB étaient :

- dans le cadre du bilan initial
- pour déterminer la phase de l'infection (infection chronique AgHBe)
- pour discuter les indications de traitement ainsi que la possibilité d'envisager l'arrêt du traitement antiviral
- prédire la probabilité de perte de l'AgHBs

Concernant les patients porteurs chroniques du VHD, la prescription de l'AgHBs quantitatif n'était pas systématique. L'indication de prescription retenue était le suivi annuel des patients répondeurs au Bulévirtide avec pour objectif d'arrêter le traitement en cas de perte de l'AgHBs. La majorité des prescripteurs interrogés ne suivait pas de patients co-infectés VIH/VHB limitant les réponses dans ce groupe de patients.

- La quatrième question portait sur la fréquence de prescription du dosage de l'AgHBs quantitatif chez les patients mono-infectés par le VHB non traités, traités et chez les patients co-infectés VHD traités. La moitié des prescripteurs réalisent un dosage d'AgHBs quantitatif de façon annuelle dans le cadre du suivi de leur patient mono-infecté par le VHB qu'ils soient traités ou non traités. Près d'un quart des prescripteurs réalisent un dosage plus fréquent chez leur patient de façon semestrielle. Le quart restant représente la prescription avec une fréquence mensuelle, trimestrielle ou en fonction du contexte. Certains répondants ont évoqué réaliser un dosage de l'AgHBs quantitatif de façon annuelle en cas de concentration inférieure à 1000 UI/mL et le réaliser de façon plus espacée en cas de concentration supérieure à 1000 UI/mL comme tous les 3 ans ou selon la probabilité de perte de l'AgHBs tous les 1 à 3 ans (Figure 19). D'après les résultats, les réponses qui concernent les patients traités sont superposables à celles des patients non traités (Figure 20). Chez les patients co-infectés VHD traités, la majorité des prescripteurs réalisent un suivi annuel (44,4%), semestriel (16,7%) et trimestriel (11,1%). Une minorité des prescripteurs interrogés ne surveillent pas l'AgHBs quantitatif chez les patients co-infectés VHD traités. En fonction du contexte et de la concentration d'AgHBs, les mêmes réponses sont retrouvées pour les patients mono-infectés par le VHB (Figure 21).

Chez les patients mono-infectés VHB non traités ?

18 réponses

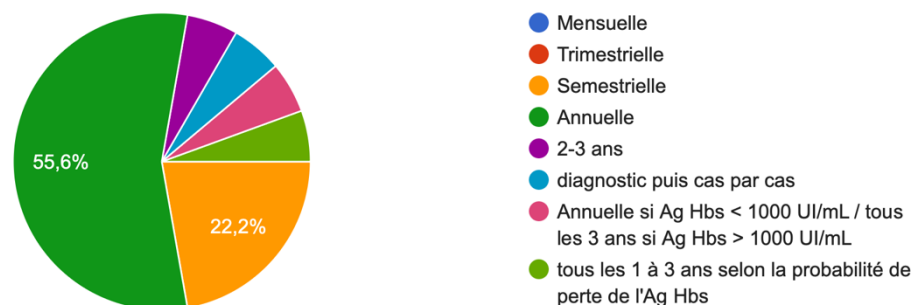


Figure 19 : Fréquence de prescription de l'AgHBs quantitatif chez les patients mono-infectés VHB non traités

Chez les patients mono-infectés VHB traités ?

18 réponses

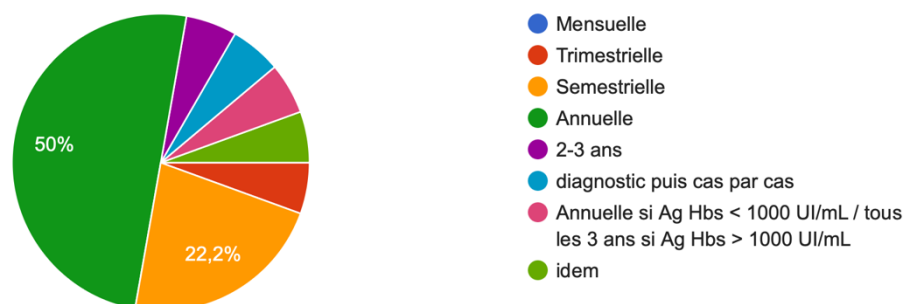


Figure 20 : Fréquence de prescription de l'AgHBs quantitatif chez les patients mono-infectés VHB traités

Chez les patients co-infectés VHD traités ?

18 réponses

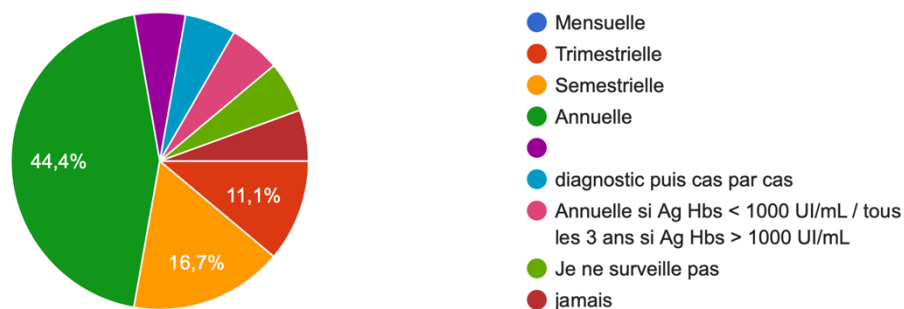


Figure 21 : Fréquence de prescription de l'AgHBs quantitatif chez les patients co-infectés VHD traités

- La **cinquième question** s'intéressait au **titre d'AgHBs quantitatif** que les **prescripteurs considèrent important pour leurs décisions thérapeutiques**. D'après la majorité des répondants, les seuils retenus étaient de 1000 UI/mL et 100 UI/mL. Les patients avec des concentrations d'AgHBs inférieures à 1000 UI/mL se classeraient dans la phase « d'infection sans hépatite » et le seuil de 100 UI/mL permettrait d'envisager l'arrêt du traitement par analogue nucléotidique.

- La **sixième question** portait sur **les éléments qui pourrait conditionner l'arrêt de la prescription de ce marqueur**. La réponse unanime était la « séroconversion HBs ». La séroconversion HBs correspond à l'apparition des anticorps anti-HBs qui est secondaire à la perte de l'AgHBs.
- La **septième question** s'intéressait à **l'utilité du marqueur pour renseigner le stade de l'infection**. Pour cela, les répondants avaient le choix entre 4 niveaux de réponses : « totalement d'accord », « plutôt en accord », « plutôt en désaccord », « totalement en désaccord ». Plus de la moitié (66,7%) des prescripteurs étaient « plutôt en accord » et 16,7% étaient « totalement d'accord » (*Figure 22*).

L'AgHBs quantitatif est un marqueur utile pour renseigner le stade de l'infection
18 réponses

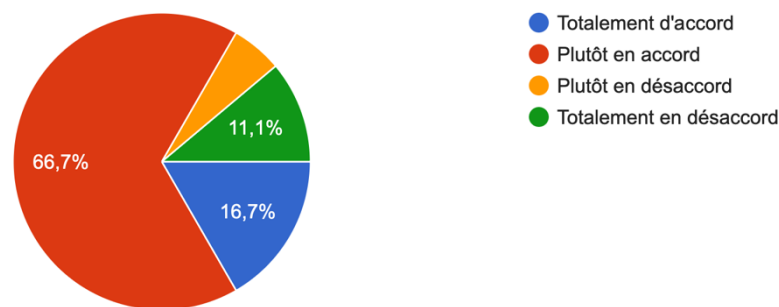


Figure 22 : Utilité de l'AgHBs quantitatif pour renseigner le stade de l'infection

- La **huitième question** concernait l'intérêt pratique du **dosage de l'AgHBs quantitatif pour guider la prise en charge des patients sous traitement antiviral**. Cette question a été proposée sous la même forme que la précédente dans le but d'évaluer l'accord des prescripteurs. Une fois de plus, une très grande majorité des prescripteurs (77,8%) ont répondu qu'ils étaient « plutôt en accord » et 11,1% « totalement d'accord ». L'un des répondants a précisé qu'il n'avait pas encore assez d'expérience sur le sujet du fait de son statut de docteur junior (*Figure 23*).

Le dosage d'AgHBs quantitatif vous guide dans la prise en charge de vos patients traités

18 réponses

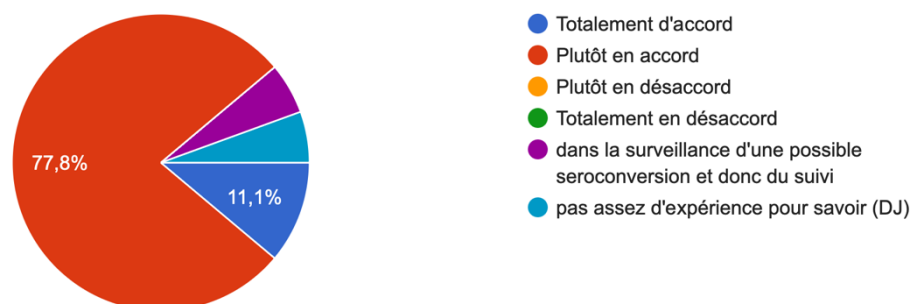


Figure 23 : Utilité de l'AgHBs quantitatif pour guider la prise en charge des patients traités

Enfin, la dernière question s'intéressait à **la prescription du dosage de l'AgHBs quantitatif dans les cinq années à venir**. La totalité des répondants a répondu « oui ».

VIII. Discussion

Parmi les virus responsables d'hépatite chronique, le VHB est le seul à avoir la capacité de persister au niveau des hépatocytes infectés sous forme épisomale appelée « ADNccc ». Cette persistance explique la chronicité chez certains patients mais aussi la possible réactivation de l'infection virale dans des contextes d'immunodépression. A l'heure actuelle, il reste impossible d'éliminer complètement cette forme de latence dans le foie des patients infectés et les champs de recherche actuels s'intéressent grandement à cette problématique (programme HBV cure). Chez le patient atteint d'hépatite B chronique, il a été montré que la production de particules virales elles-mêmes composées d'AgHBs étaient le reflet indirect de l'activité transcriptionnelle issue de cette forme de latence (*Cornberg et al., 2017; Liaw, 2011*). Très récemment, la capacité à pouvoir déterminer une concentration en AgHBs dans le sérum des patients infectés s'est montrée intéressante pour suivre l'activité virale de l'ADNccc de façon non invasive. Précédemment, il a été énoncé que l'objectif principal de l'hépatite B était la guérison fonctionnelle se traduisant par la perte de l'AgHBs, reflet d'une faible activité de l'ADNccc.

Notre étude rétrospective monocentrique contribue à enrichir les connaissances sur l'intérêt du dosage de l'AgHBs quantitatif pour le suivi et la prise en charge des patients infectés chroniquement par le virus de l'hépatite B.

La première partie des résultats de cette étude s'intéressait à l'analyse descriptive des deux cohortes de patients : patients mono-infectés VHB (n=177) et patients co-infectés VHB/VHD (n=13). L'analyse descriptive des patients mono-infectés par le VHB a montré que les concentrations en AgHBs variaient selon la phase de l'infection (infection, hépatite) et selon le statut AgHBe indépendamment du genre. En effet, les concentrations en AgHBs sont plus élevées chez les patients présentant un statut AgHBe positif et en particulier, chez les patients ayant une infection chronique AgHBe positive, cela est déjà décrit dans la littérature et nous l'avons confirmé (*Jeng et al., 2023*). Devant un faible effectif dans la cohorte des patients co-infectés VHB/VHD, l'analyse descriptive des données n'a pas permis de conclure.

La deuxième partie des résultats portait sur la comparaison des cinétiques de l'AgHBs chez les patients traités (n=19) par analogue nucléotidique (ténofovir, entécavir) par rapport aux patients non traités (n=40) sous surveillance clinico-biologique. La fréquence médiane de réalisation du dosage de l'AgHBs quantitatif était plus rapprochée chez les patients traités (6 mois) par rapport aux patients non traités (10,5 mois). Dans un premier temps, nous avons étudié la comparaison des cinétiques de l'AgHBs chez les patients traités et non traités.

La « clairance » de l'AgHBs apparaît plus rapide chez les patients avec des concentrations en AgHBs inférieures à 3 log₁₀ UI/mL (1000 UI/mL) indépendamment de la mise sous traitement. Ces résultats sont un argument pour rapprocher la fréquence de réalisation de l'AgHBs quantitatif chez les patients qui présentent des concentrations en AgHBs inférieures à 3 log₁₀ UI/mL (1000 UI/mL) devant une probabilité plus élevée de perte de l'AgHBs.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'effet du traitement par analogue nucléotidique sur la concentration en AgHBs.

La clairance de l'AgHBs chez les patients traités par analogue nucléotidique ne semble pas plus importante que celle des patients non traités. Cependant, ces résultats présentent des limites pouvant entraîner des biais d'interprétation. La première limite est liée au faible échantillonnage (n=59) qui peut ne pas être assez représentatif de la population cible. La deuxième limite concerne l'absence d'information sur l'ancienneté de l'infection. En effet, tous les résultats de dosage d'AgHBs quantitatif recueillis ne sont pas systématiquement issus d'un bilan initial de découverte de l'hépatite B mais plutôt réalisés dans le cadre du suivi de l'infection. Ces deux limites pourraient peut-être s'opposer à un effet réel du traitement potentiellement plus important sur la concentration en AgHBs. On note que la littérature scientifique a montré également que la mise sous analogue nucléotidique avait peu d'impact sur les concentrations

en AgHBs. En effet, leur mécanisme d'action agit spécifiquement sur les étapes de réplication virale et n'a pas d'impact sur l'ADNccc (*De Clercq et al., 2010; Zoulim et al., 2016*).

L'enquête auprès des prescripteurs a permis de mieux comprendre les pratiques sur la prescription du dosage d'AgHBs quantitatif.

La grande majorité des prescripteurs interrogés (81,8%) ont recours au dosage de l'AgHBs quantitatif pour le suivi de leur patient infecté par le virus de l'hépatite B. Plus des $\frac{3}{4}$ des prescripteurs prescrivent le dosage de l'AgHBs quantitatif dans le cadre d'un bilan initial de découverte d'une infection par le VHB. Ce marqueur est prescrit chez les patients mono-infectés par le VHB et les patients co-infectés VHB/VHD. La prescription chez les patients co-infectés VIH/VHB n'a pas pu être évaluée devant un grand nombre de prescripteurs ne suivant pas ce groupe de patient.

Chez les patients mono-infectés, le dosage d'AgHBs quantitatif permet d'évaluer la phase de l'infection de l'hépatite B chronique, de discuter des indications de mise sous traitement et d'arrêt du traitement pour les patients ayant de faibles titres d'AgHBs quantitatif.

Pour l'indication chez les patients co-infectés VHB/VHD, la prescription et le suivi de ce marqueur permet d'envisager un arrêt du traitement antiviral du VHD en cas de négativité du marqueur.

La fréquence de réalisation du dosage de l'AgHBs quantitatif était majoritairement réalisée tous les 6 à 12 mois. Les recommandations de l'EASL préconisent de réaliser chez tous les patients infectés par le VHB un dosage tous les 12 mois qu'ils soient traités ou non traités, ceci est en accord avec les pratiques recueillies dans notre enquête (*Cornberg et al., 2025*). Cette fréquence peut être discutée en fonction des résultats des concentrations d'AgHBs. En effet, il existe deux groupes de patients : les patients avec des antigénémies HBs élevées ($> 3 \log_{10}$ UI/mL) et ceux qui présentent des antigénémies HBs plus faibles ($< 3 \log_{10}$ UI/mL). Comme vu précédemment, il semblerait que cette antigénémie soit assez stable dans le temps pour les patients présentant des titres élevés et ne nécessiterait qu'un suivi annuel de ce marqueur. Cependant, les patients avec des antigénémies HBs inférieures à $3 \log_{10}$ UI/mL ont beaucoup plus de chances de présenter une perte de leurs AgHBs. Il semblerait pertinent de réaliser un dosage d'AgHBs quantitatif plus rapproché tous les 6 mois chez ces patients. De plus, on retrouve chez les prescripteurs interrogés une notion de seuil fixée à 1000 UI/mL et 100 UI/mL. Le seuil de 1000 UI/mL (en association à une charge virale VHB < 2000 UI/L) permet de différencier les patients en phase d'infection chronique AgHBe négatif par rapport à ceux ayant une hépatite chronique AgHBe négatif. Le seuil de 100 UI/mL permet d'arrêter le traitement antiviral avec des taux de

rechute à 2 ans inférieures à 20% (*Mak et al. 2020; Liaw 2019*). La majorité des prescripteurs s'intéressent à la présence d'une « séroconversion HBs » pour guider l'arrêt du traitement antiviral. Il pourrait être envisageable de proposer un arrêt du traitement en présence de guérison fonctionnelle (perte de l'AgHBs avec ou sans l'apparition d'anticorps anti-HBs) ou de guérison partielle (en présence de faibles concentrations d'AgHBs < 100 UI/mL en l'absence d'une charge virale indétectable ou détectable non quantifiable) en fonction du contexte clinique et des autres paramètres de suivi.

Du point de vue du biologiste médical, un des objectifs de cette thèse était de proposer une interprétation adaptée aux résultats des dosages d'AgHBs quantitatif en fonction des antécédents et des concentrations en AgHBs.

Plusieurs commentaires pourraient être proposés comme suit après concertation avec les hépatologues prescripteurs afin de faciliter le suivi :

- **Quantification de l'AgHBs > 1000 UI/mL** : « une surveillance annuelle de ce marqueur est recommandée »
- **Quantification de l'AgHBs < 1000 UI/mL** : « une surveillance semestrielle du marqueur est préconisée devant une probabilité plus importante de perte de l'AgHBs »
- **Quantification de l'AgHBs négative** : « profil en faveur d'une guérison fonctionnelle de l'hépatite B. A confirmer sur un deuxième prélèvement dans 6 mois »
- **Quantification de l'AgHBs < 100 UI/mL associée à une charge virale indétectable ou inférieure au seuil de quantification** : « profil en faveur d'une guérison partielle de l'hépatite B »

IX. Conclusion

L'AgHBs quantitatif représente un intérêt dans le suivi de l'hépatite B chronique comme le confirme notre enquête de pratique et les résultats de l'étude monocentrique. Ce marqueur quantitatif permet de définir les différentes phases de l'hépatite B chronique, de conditionner la mise sous traitement ou son arrêt potentiel, et de prédire la réactivation virale. La clairance de l'AgHBs étant plus importante chez les patients à partir du seuil de 1000 UI/mL, cela permettrait de discuter les fréquences de réalisation du dosage de l'AgHBs quantitatif et de l'adapter en fonction des concentrations de chaque patient. Les résultats de l'enquête auprès des hépatologues ont montré que la prescription de l'AgHBs quantitatif fait partie intégrante à ce jour de leurs pratiques et permet de guider leurs décisions dans la prise en charge de leurs patients infectés chroniquement par le virus de l'hépatite B.

Les biologistes doivent se saisir de l'importance des valeurs quantitatives de ce marqueur et des différents seuils afin d'améliorer le conseil auprès des prescripteurs au décours du suivi biologique.

X. Références bibliographiques

- Alter, M. J.** (2003). Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *Journal of Hepatology*, 39, 64-69.
- Bernuau, J., Rueff, B., & Benhamou, J.-P.** (1986). Fulminant and Subfulminant Liver Failure : Definitions and Causes. *Seminars in Liver Disease*, 6(2), 97-106.
- Borgia, G., Carleo, M. A., Gaeta, G. B., & Gentile, I.** (2012). Hepatitis B in pregnancy. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 18(34), 4677-4683.
- Bourdin, J., Sellier, P., Salmona, M., Lascoux-Combe, C., Delaugerre, C., & Maylin, S.** (2024). Does the ultrasensitive HBsAg Next assay enhance Hepatitis B diagnosis? An evaluation of analytical performances. *Journal of Clinical Virology*, 174, 105707.
- Broquetas, T., Garcia-Retortillo, M., Hernandez, J. J., Puigvehí, M., Cañete, N., Coll, S., Cabrero, B., Giménez, M. D., Solà, R., & Carrión, J. A.** (2017). Quantification of HBsAg to predict low levels and seroclearance in HBeAg-negative patients receiving nucleos(t)ide analogues. *PLoS ONE*, 12(11), e0188303.
- Burns, G. S., & Thompson, A. J.** (2014). Viral Hepatitis B : Clinical and Epidemiological Characteristics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(12), a024935.
- Cachinho, J. B., François, M., Stefic, K., & Marlet, J.** (2019). Positive HBs antigen in the absence of hepatitis B virus infection. *Annales de Biologie Clinique*, 77(5), 543-548.
- Chan, H. L., Wong, V. W., Tse, A. M., Tse, C., Chim, A. M., Chan, H., Wong, G. L., & Sung, J. J.** (2007). Serum Hepatitis B Surface Antigen Quantitation Can Reflect Hepatitis B

Virus in the Liver and Predict Treatment Response. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(12), 1462-1468.

Chen, C.-J., Iloeje, U. H., & Yang, H.-I. (2007). Long-Term Outcomes in Hepatitis B : The REVEAL-HBV Study. *Clinics in Liver Disease*, 11(4), 797-816.

Chevaliez S ,*SFM 2019.*

https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf

Cornberg, M., Sandmann, L., Jaroszewicz, J., Kennedy, P., Lampertico, P., Lemoine, M., Lens, S., Testoni, B., Wong, G. L.-H., & Russo, F. P. (2025). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 83(2), 502-583.

Cornberg, M., Wong, V. W.-S., Locarnini, S., Brunetto, M., Janssen, H. L. A., & Chan, H. L.-Y. (2017). The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *Journal of Hepatology*, 66(2), 398-411.

De Clercq, E., Férir, G., Kaptein, S., & Neyts, J. (2010). Antiviral Treatment of Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infections†. *Viruses*, 2(6), 1279-1305.

Dény, P., & Zoulim, F. (2010). Hepatitis B virus : From diagnosis to treatment. *Pathologie Biologie*, 58(4), 245-253.

Ducancelle, A., Pivert, A., & Lunel-Fabiani, F. (2011). Basic core promoter and precore mutations of hepatitis B virus. *Virologie*, 15(2), 100-114.

- Fattovich, G.** (2000). Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*, 46(3), 420-426.
- Fattovich, G., Boscaro, S., Noventa, F., Pornaro, E., Stenico, D., Alberti, A., Ruol, A., & Real di, G.** (1987). Influence of Hepatitis Delta Virus Infection on Progression to Cirrhosis in Chronic Hepatitis Type B. *Journal of Infectious Diseases*, 155(5), 931-935.
- Ferrari, C., Missale, G., Boni, C., & Urbani, S.** (2003). Immunopathogenesis of hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 39, 36-42.
- GBD 2019 Hepatitis B Collaborators.** (2022). Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019 : A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 7(9), 796-829.
- Harrison, T. J.** (2008). Hepatitis B Virus : Molecular Biology. In *Encyclopedia of Virology* (p. 350-360). Elsevier.
- Iwamoto, M., Saso, W., Nishioka, K., Ohashi, H., Sugiyama, R., Ryo, A., Ohki, M., Yun, J.-H., Park, S.-Y., Ohshima, T., Suzuki, R., Aizaki, H., Muramatsu, M., Matano, T., Iwami, S., Sureau, C., Wakita, T., & Watashi, K.** (2020). The machinery for endocytosis of epidermal growth factor receptor coordinates the transport of incoming hepatitis B virus to the endosomal network. *Journal of Biological Chemistry*, 295(3), 800-807.
- Jaroszewicz, J., Serrano, B. C., Wursthorn, K., Deterding, K., Schlue, J., Raupach, R., Flisiak, R., Bock, C.-T., Manns, M. P., Wedemeyer, H., & Cornberg, M.** (2010). Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection : A European perspective. *Journal of Hepatology*, 52(4), 514-522.

- Jeng, W.-J., Papatheodoridis, G. V., & Lok, A. S. F.** (2023). Hepatitis B. *The Lancet*, 401(10381), 1039-1052.
- Jury, T. E.** (2003). EASL INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON HEPATITIS B : 13–14 September, 2002 Geneva, Switzerland Consensus statement (Long version). *Journal of Hepatology*, 39, 3-25.
- Kidd-Ljunggren, K., Miyakawa, Y., & Kidd, A. H.** (2002). Genetic variability in hepatitis B viruses. *Journal of General Virology*, 83(6), 1267-1280.
- Kramvis, A.** (2014). Genotypes and Genetic Variability of Hepatitis B Virus. *Intervirology*, 57(3-4), 141-150.
- Kramvis, A., Chang, K.-M., Dandri, M., Farci, P., Glebe, D., Hu, J., Janssen, H. L. A., Lau, D. T. Y., Penicaud, C., Pollicino, T., Testoni, B., Van Bömmel, F., Andrisani, O., Beumont-Mauviel, M., Block, T. M., Chan, H. L. Y., Cloherty, G. A., Delaney, W. E., Geretti, A. M., Revill, P. A.** (2022). A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus : Current status and future outlook. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 19(11), 727-745.
- Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H. L. A., Papatheodoridis, G., Zoulim, F., & Tacke, F.** (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 67(2), 370-398.
- Liaw, Y.-F.** (2011). Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B : A review. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 54(2), E1-9.

- Liaw, Y.-F.** (2019). Clinical utility of HBV surface antigen quantification in HBV e antigen-negative chronic HBV infection. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), 631-641.
- Littlejohn, M., Locarnini, S., & Yuen, L.** (2016). Origins and Evolution of Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(1), a021360.
- Loureiro, D., Castelnau, C., Bed, C. M., & Asselah, T.** (2022). Hépatite Delta : Épidémiologie, diagnostic, histoire naturelle et traitements. *La Revue de Médecine Interne*, 43(3), 160-169.
- Maasoumy, B., Wiegand, S. B., Jaroszewicz, J., Bremer, B., Lehmann, P., Deterding, K., Taranta, A., Manns, M. P., Wedemeyer, H., Glebe, D., & Cornberg, M.** (2015). 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. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(6), 606.e1-606.e10.
- Mak, L.-Y., Seto, W.-K., Fung, J., & Yuen, M.-F.** (2019). New Biomarkers of Chronic Hepatitis B. *Gut and Liver*, 13(6), 589-595.
- Mak, L.-Y., Seto, W.-K., Fung, J., & Yuen, M.-F.** (2020). Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology International*, 14(1), 35-46.
- Momose, H., Murayama, A., Yamada, N., Matsubayashi, K., Matsuoka, S., Ikebe, E., Kuramitsu, M., Muramatsu, M., Kato, T., & Hamaguchi, I.** (2023). Performance evaluation of in vitro diagnostic kits for hepatitis B virus infection using the regional reference panel of Japan. *Virology Journal*, 20, 93.

Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2024). *Note d'orientation : Lignes directrices pour la prévention, le diagnostic, la prise en charge et le traitement des personnes atteintes d'une hépatite B chronique.*
<https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240091368>

Patel, A., Dossaji, Z., Gupta, K., Roma, K., Chandler, T.-M., Minacapelli, C. D., Catalano, K., Gish, R., & Rustgi, V. (2024). The Epidemiology, Transmission, Genotypes, Replication, Serologic and Nucleic Acid Testing, Immunotolerance, and Reactivation of Hepatitis B Virus. *Gastro Hep Advances*, 3(2), 139-150.

Pawlotsky, J.-M. (2008). Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 32(1, Part 2), S56-S63.

Pondé, R. A. A. (2013). Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 32(4), 461-476.

Pondé, R. A. de A. (2011). The underlying mechanisms for the “isolated positivity for the hepatitis B surface antigen (HBsAg)” serological profile. *Medical Microbiology and Immunology*, 200(1), 13-22.

Pouteau, M. (2023). *Hépatite virale B : rappel des fondamentaux.*

Reijnders, J. G. P., Rijckborst, V., Sonneveld, M. J., Scherbeijn, S. M. J., Boucher, C. A. B., Hansen, B. E., & Janssen, H. L. A. (2011). Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *Journal of Hepatology*, 54(3), 449-454.

Samuel, D. (2008). Transplantation hépatique pour hépatite chronique B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 32(1), S25-S33.

- Santé Publique France.** (2024). *Hépatites B et D*.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d>
- Santé Publique France.** (2024). *Liste des maladies à déclaration obligatoire*.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
- Santé Publique France.** (2024). *Surveillance de l'activité de dépistage et de diagnostic de l'hépatite B*. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/surveillance-de-l-activite-de-depistage-et-de-diagnostic-de-l-hepatite-b->
- Sureau, C., & Negro, F.** (2016). The hepatitis delta virus : Replication and pathogenesis. *Journal of Hepatology*, 64(1), S102-S116.
- Suzuki, F., Miyakoshi, H., Kobayashi, M., & Kumada, H.** (2009). Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *Journal of Medical Virology*, 81(1), 27-33.
- Terrier, B., & Cacoub, P.** (2011). Virus de l'hépatite B, manifestations extrahépatiques immunologiques et risque de réactivation virale. *La Revue de Médecine Interne*, 32(10), 622-627.
- Tsukuda, S., & Watashi, K.** (2020). Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Research*, 182, 104925.
- Tuillon, E., Mondain, A.-M., Nagot, N., Ottomani, L., Kania, D., Nogue, E., Rubbo, P.-A., Pageaux, G.-P., Van de Perre, P., & Ducos, J.** (2012). Comparison of Serum

HBsAg Quantitation by Four Immunoassays, and Relationships of HBsAg Level with HBV Replication and HBV Genotypes. *PLoS ONE*, 7(3), e32143.

Turon-Lagot, V., Saviano, A., Schuster, C., & Verrier, É. R. (2019). *Virus de l'hépatite D : cycle viral et nouvelles stratégies thérapeutiques.*

Vautrin, C., Le Maire, B., & Valletoux, F. (2024). Arrêté du 8 juillet 2024 fixant la liste des infections sexuellement transmissibles dépistées à la demande du patient en laboratoire de biologie médicale et les modalités de ces dépistages: *Revue de biologie médicale*, n° 381(6), 69-72.

Velkov, S., Ott, J. J., Protzer, U., & Michler, T. (2018). The Global Hepatitis B Virus Genotype Distribution Approximated from Available Genotyping Data. *Genes*, 9(10), 495.

Veronese, P., Dodi, I., Esposito, S., & Indolfi, G. (2021). Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 27(26), 4182-4193.

Wang, J., Shen, T., Huang, X., Kumar, G. R., Chen, X., Zeng, Z., Zhang, R., Chen, R., Li, T., Zhang, T., Yuan, Q., Li, P.-C., Huang, Q., Colonno, R., Jia, J., Hou, J., McCrae, M. A., Gao, Z., Ren, H., ... Lu, F. (2016). Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *Journal of Hepatology*, 65(4), 700-710.

Wong, D. K.-H., Tanaka, Y., Lai, C.-L., Mizokami, M., Fung, J., & Yuen, M.-F. (2007). Hepatitis B Virus Core-Related Antigens as Markers for Monitoring Chronic Hepatitis B Infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(12), 3942-3947.

World Health Organization (WHO). (2024). *Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection.*

World Health Organization (WHO). (2024). *Note d'orientation : Lignes directrices pour la prévention, le diagnostic, la prise en charge et le traitement des personnes atteintes d'une hépatite B chronique.*

Zoulim, F., Lebossé, F., & Levrero, M. (2016). Current treatments for chronic hepatitis B virus infections. *Current Opinion in Virology*, 18, 109-116.

XI. Annexes

Annexe 1 : Questionnaire AgHBs quantitatif

1) La prescription de l'Ag HBs quantitatif fait-elle partie de vos pratiques ?

- Oui
- Non, pourquoi ?

2) Prescrivez-vous le dosage d'AgHBs quantitatif dans le bilan initial d'une découverte d'hépatite B ?

- Toujours
- Parfois
- Jamais

3) Dans quelles indications prescrivez-vous l'AgHBs quantitatif ?

Chez les mono-infectés VHB ?

Chez les patients porteurs chroniques du VHD ?

Chez les co-infectés VIH-VHB ?

4) A quelle fréquence prescrivez-vous ce marqueur ?

Chez les patients mono-infectés VHB traités ?

- Mensuelle
- Trimestrielle
- Semestrielle
- Annuelle
- Autre

Chez les patients mono-infectés VHB non traités ?

- Mensuelle
- Trimestrielle
- Semestrielle
- Annuelle
- Autre

Chez les patients co-infectés VHD traités ?

- Mensuelle
- Trimestrielle
- Semestrielle
- Annuelle
- Autre

5) Quel titre seuil en Ag HBS quantitatif considérez-vous pour vos décisions thérapeutiques ?

6) Quels éléments dans votre pratique conditionnent l'arrêt de la prescription de ce marqueur ?

Au final, pour mieux estimer l'intérêt pratique globale de ce marqueur nous souhaitons recueillir votre avis sur plusieurs points.

7) L'AgHBs quantitatif est un marqueur utile pour renseigner le stade de l'infection

- Totalement d'accord
- Plutôt en accord
- Plutôt en désaccord
- Totalement en désaccord

8) Le dosage d'AgHBs quantitatif vous guide dans la prise en charge de vos patients traités

- Totalement d'accord
- Plutôt en accord
- Plutôt en désaccord
- Totalement en désaccord

9) Pensez-vous continuer à prescrire ce marqueur dans les cinq années à venir ?

- Oui
- Non
- Peut-être
- Ne sait pas

Annexe 2 : Modèle statistique de l'évolution de l'AgHBs

y_i : concentration d'Ag de l'individu i

t : temps de mesure

x : groupe traitement

$$\begin{aligned}
 y_i &\sim \text{Log-N}(\mu_i, \sigma^2) \\
 \mu_i &= \alpha_{0i} + \alpha_{ti}t + \beta_x x_i + \beta_{xt} x_i t \\
 \alpha_i &= \beta_0 + \gamma_{0i} \\
 \alpha_{ti} &= \beta_t + \gamma_{ti} \\
 \begin{bmatrix} \gamma_0 \\ \gamma_t \end{bmatrix} &\sim \text{MVN}(0, S) \\
 S &= \begin{pmatrix} \sigma_0 & 0 \\ 0 & \sigma_t \end{pmatrix} R \begin{pmatrix} \sigma_0 & 0 \\ 0 & \sigma_t \end{pmatrix} \\
 \beta_0 &\sim \text{Student-}t(3, 8.8, 2.5) \\
 (\beta_x, \beta_t, \beta_{xt}) &\sim \text{Normal}(0, 3) \\
 (\sigma_0, \sigma_t, \sigma) &\sim \text{Student-}t_+(3, 0, 2.5) \\
 R &\sim \text{LKJcorr}(1)
 \end{aligned}$$

Annexe 3 : Comparaison des patients mono-infectés selon le statut AgHBe

Test t pour échantillons indépendants

		Statistique	p
AgHBs (log UI/mL)	U de Mann-Whitney	549	0.001
CV VHB (log UI/mL)	U de Mann-Whitney	422	<.001
ALAT (UI/L)	U de Mann-Whitney	743	0.075
Age	U de Mann-Whitney	659	0.009

Note. $H_0: \mu_{\text{Négatif}} = \mu_{\text{Positif}}$

La comparaison des patients selon leur statut AgHBe montre que les concentrations en AgHBs, la charge virale VHB et l'âge sont significativement différents ($p < 0,01$).

Annexe 4 : Fréquence de suivi de l'AgHBs chez les patients traités

Patient	Nombre médian de dosage d'AgHBs (mois)	Délai de suivi (mois)	Nombre de prélèvements par patient
1	13,5	28	3
2	9,5	39	5
3	5,5	35	6
4	6	31	4
5	4	40	9
6	18	36	3
7	3	7	3
8	5	34	6
9	12,5	25	3
10	17	59	4
11	9,5	20	3
12	11,5	43	4
13	3	43	8
14	5,5	52	7
15	6,5	26	4
16	2,5	26	6
17	15,5	31	3
18	5,5	11	3
19	3,5	34	4
Médiane total	6	34	4

Annexe 5 : Fréquence de suivi de l'AgHBs chez les patients non traités

Patient	Nombre médian de dosage d'AgHBs (mois)	Délai de suivi (mois)	Nombre de prélèvements par patient
20	11,5	48	6
21	17,5	36	3
22	14	29	3
23	6	26	5
24	6	51	4
25	6	59	10
26	27	54	3
27	15	30	3
28	11	29	3
29	6,5	14	3
30	5	11	3
31	10	59	7
32	16,5	33	3
33	9	64	8
34	11,5	23	3
35	12	25	3
36	6	53	4
37	5,5	61	8
38	12	24	3
39	11	65	8
40	6	36	5
41	15	46	4
42	6,5	25	4
43	11,5	23	3
44	5	42	8
45	12	59	5
46	9	39	4
47	21,5	43	3
48	5,5	30	6
49	9,5	19	3
50	11	50	5
51	19	39	3
52	2,5	34	6
53	12	61	5
54	6	31	4
55	9,5	35	4
56	13	27	3
57	11	22	3
58	3	17	4
59	6	12	3
Médiane total	10,5	34,5	4

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Victor HARDILLIER

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature : 

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21703034

N° Thèse : 91

Nom et Prénom : HARDILLIER Victor

Sujet : Suivi de l'AgHBV quantitatif chez les porteurs chroniques
de l'hépatite B - Etude rétrospective des des patients consultants
au CHU de Tours et analyse des habitudes de prescription

Tours, le : 17/01/2016

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

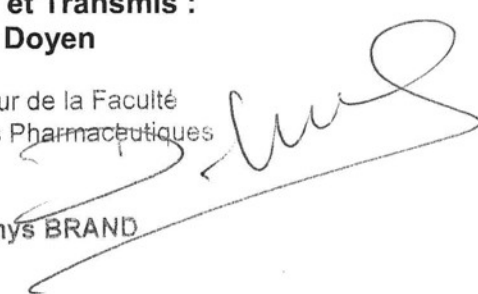
Nom(s) et signature(s)

 C. COMBY-GRAFFIN

Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques


Pr Denys BRAND

NOM, PRÉNOM de l'étudiant : HARDILLIER Victor

N° 91

TITRE DE LA THÈSE

Suivi de l'AgHBs quantitatif chez les porteurs chroniques de l'hépatite B
Etude rétrospective chez des patients consultants au CHRU de Tours et analyse des habitudes de prescription

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'hépatite B chronique constitue un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Elle est l'une des principales causes de carcinome hépatocellulaire et de cirrhose, pouvant conduire, dans certains cas, à une transplantation hépatique. L'antigène de surface (AgHBs) est le principal marqueur sérologique utilisé pour diagnostiquer l'infection par le virus de l'hépatite B ; sa persistance au-delà de six mois définit le caractère chronique de l'infection. Les techniques récentes permettent désormais une quantification précise de l'AgHBs, reflet indirect de l'activité du réservoir viral dans les hépatocytes. Toutefois, en pratique de laboratoire, la prescription de ce dosage soulève des interrogations quant à son intérêt clinique réel et à son interprétation biologique, limitant ainsi les possibilités de conseil du biologiste médical auprès des prescripteurs. Ce travail a pour objectif d'évaluer l'évolution de l'AgHBs quantitatif chez des patients atteints d'hépatite B chronique, traités ou non par antiviraux, et d'analyser les pratiques de prescription, dans le but d'élaborer une interprétation adaptée. Une étude rétrospective a été menée auprès de 229 patients suivis par le service d'Hépatogastroentérologie du CHRU de Tours, ayant bénéficié d'au moins un dosage quantitatif de l'AgHBs entre 2019 et 2025. En parallèle, un questionnaire anonyme a été adressé à une trentaine d'hépatologues afin de mieux comprendre les contextes et habitudes de prescription de ce marqueur. Les concentrations varient selon les différentes phases de l'hépatite B. La comparaison des cinétiques entre patients traités par analogues nucléotidiques et patients non traités n'a pas révélé de différence significative en termes de décroissance de l'AgHBs. L'analyse individuelle de ce marqueur chez les patients montre que la probabilité de perte de l'AgHBs est plus élevée chez ceux présentant des concentrations initiales inférieures à 1000 UI/mL. Ces compilations de données associées aux résultats de l'enquête auprès des hépatologues prescripteurs mettent en lumière l'intérêt du dosage quantitatif de l'AgHBs pour mieux situer les patients dans l'histoire naturelle de l'infection, pour prédire la probabilité de guérison fonctionnelle, et potentiellement guider la décision d'arrêt du traitement antiviral.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :
hépatite B chronique, marqueurs, AgHBs quantitatif, suivi, prescriptions

JURY

PRÉSIDENT : Pr. LANOTTE Philippe, PU-PH, Bactériologie, CHRU Tours

DIRECTRICE : Pre. GAUDY-GRAFFIN Catherine, PU-PH, Virologie, CHRU Tours

MEMBRES : Pre. ELKRIEF Laure, PU-PH, Hépatogastro-Entérologie, CHRU Tours

Dr. D'ALTEROCHE Louis, PH, Hépatogastro-Entérologie, CHRU Tours

Dre. HANDALA Lynda, Assistante spécialiste Virologie, CHRU Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 30 octobre 2025, UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours