

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1547

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Alice RONDOU

le 04 septembre 2015

**QUANTIFICATION DE L'ANTIGÈNE HB_s : IMPACT SUR L'HISTOIRE
NATURELLE DE L'HEPATITE B CHRONIQUE.
RESULTATS D'UNE COHORTE PROSPECTIVE MONOCENTRIQUE**

Directeur de thèse : Mr le Professeur Laurent ALRIC

JURY

Mr le Professeur	Louis BUSCAIL	Président
Mr le Professeur	Laurent ALRIC	Assesseur
Mr le Professeur	Jean-Pierre VINEL	Assesseur
Mr le Professeur	Jacques IZOPET	Assesseur
Mme le Docteur	Karine SAUNE	Suppléant



UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1547

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Alice RONDOU

le 04 septembre 2015

**QUANTIFICATION DE L'ANTIGÈNE HB_s : IMPACT SUR L'HISTOIRE
NATURELLE DE L'HEPATITE B CHRONIQUE.
RESULTATS D'UNE COHORTE PROSPECTIVE MONOCENTRIQUE**

Directeur de thèse : Mr le Professeur Laurent ALRIC

JURY

Mr le Professeur	Louis BUSCAIL	Président
Mr le Professeur	Laurent ALRIC	Assesseur
Mr le Professeur	Jean-Pierre VINEL	Assesseur
Mr le Professeur	Jacques IZOPET	Assesseur
Mme le Docteur	Karine SAUNE	Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FORTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAVAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. MESTHE P.

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. BIETH E.	Génétique	M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CONGY N.	Immunologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. GANTET P.	Biophysique	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. HAMDI S.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme GUYONNET S.	Nutrition
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. SOLER V.	Ophtalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
		M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Hépatogastroentérologie

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

J'ai fait mes premiers pas dans votre service et j'ai pu apprécier votre passion pour la gastroentérologie.

On ne se lasse pas d'entendre encore et encore vos histoires vécues à l'hôpital, parce que vous seul savez les raconter avec une telle fougue et parce qu'elles illustrent mieux que tous les polycopiés du monde les grands principes fondamentaux de notre spécialité.

Avec toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A notre Jury,

Monsieur le Professeur Laurent ALRIC

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Médecine Interne

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail.

Hépatogastroentérologue et interniste, j'admire l'étendue de vos connaissances et c'est un privilège de travailler à vos côtés.

Vous n'avez pas oublié pour autant votre sens clinique et votre pédagogie et vous nous en faites profiter lors de visites toujours aussi instructives.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre VINEL,
Doyen des universités
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Hépatogastroentérologue

Merci d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.

Je n'ai pas eu l'occasion de travailler avec vous mais votre rigueur et vos connaissances en hépatologie sont restées célèbres.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jacques IZOPET,
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Virologie

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury.

Grâce à vous et à toute votre équipe, nous avons la chance de pouvoir disposer d'un service de virologie dynamique, participant activement à la recherche et à l'innovation.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mes sincères remerciements.

Madame Karine SAUNE,
Praticien hospitalier
Virologie

Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide précieuse et ta disponibilité.

Tu m'as ouvert la porte du domaine des statistiques et tu as su me guider et m'éclairer dans ce vaste monde.

Merci pour ta grande patience, tes conseils avisés, et ta gentillesse inégalable.

A ma famille,

A ma mère : tu as beau avoir ton sale caractère, ta générosité et ton amour de mère sont sans égal et ceux qui te connaissent bien savent que ton amitié vaut tout l'or du monde.

A mon père : tu m'as toujours encouragé sur la voie des études de médecine, en me transmettant ton enthousiasme pour ton métier. Ton calme et ta mesure sont un modèle et un refuge pour moi et mon tempérament parfois électrique. Des foulées de Villers au marché de Noël, en passant par les rallyes vélo, tu n'as cessé de nous étonner et tu nous étonneras toujours !

A ma sœur Lucie : meilleures amies et meilleures ennemies, nos forces de caractère font des étincelles et tout est passionnel entre nous. Merci pour tous ces fous rires, ces petites attentions, ton réconfort dans les moments difficiles, merci pour toutes tes petites imperfections qui font que tu es toi et personne d'autre.

A mon frère César : mon petit frère qui a tout d'un grand : la sagesse, la tendresse, l'intelligence, celle qui ne s'apprend pas dans les livres mais qui se lit dans tes yeux et dans les lignes que tu écris à tes heures perdues.

A mes grandes sœurs Pascale, Hélène et Marie : votre personnalité et votre sens de l'humour pimentent nos réunions de famille depuis toujours ! A mes cousines Oriane et Coline.

A mon petit frère Ismaël : ton petit sourire malicieux et ton sens du rythme te mèneront loin mon garçon. Et à sa maman, Samina, qui lui a transmis ses beaux yeux et lui transmet chaque jour son amour.

A mes grands-parents : merci de m'avoir logé, nourri, chéri pendant cette dure année qu'a été la P1. Grâce à moi, la voisine du dessus a cessé de marcher en talons nuit et jour sur son parquet ciré !

A ma tante Marianne pour sa générosité sans limites et à mes cousins Chloé, David et Nicolas.

A Daniel et Dominique : mes supers nounous, qui m'ont accompagné dans toutes les petites étapes de ma vie d'enfant et qui continuent de me guider dans ma vie d'adulte.

A Solemel : pour m'apporter un peu soleil et de miel au quotidien, pour supporter mes humeurs, pour se lever le dimanche matin et m'accompagner dans de nombreuses escapades.

A mes amis,

A Anna : mon deuxième moi (mais brune et la peau mate !). On a plus besoin de parler pour se comprendre. A toutes ces années depuis le lycée, à notre amitié que rien n'ébranle, à tous ces souvenirs, à ces vacances en Guadeloupe qui nous attendent !

A Aña : on s'est connu à Montauban, tu t'es dit « oh non pas elle », et depuis on ne se quitte plus. Tu m'as fait découvrir la Pologne de ton enfance et ta famille à Lodz. J'admire ton courage et ta détermination dans les étapes qui t'ont conduit en France et je suis fière de t'avoir comme amie. Je vous souhaite plein de bonheur partagé avec Paul-Louis et le petit à venir.

A Cécile M. : heureusement que tu étais là pour ce premier semestre d'internat. On en a bu des bières pour essayer les coups durs ! Tu as cette fragilité qui te rend si attachante mais tu sais ce que tu veux et tu oses le dire, bravo !

A Alexis : mon acolyte en D4. Heureusement que tu étais là pour décompresser un peu et refaire le monde, autour d'un verre à la liberté. A notre amitié qui est née, à ton énergie débordante (parfois trop !), à ton petit grain de folie !

A Annouch : ma sous-colleuse, ma voisine, ma confidente, toujours partante pour un petit verre !

A Anne-Lise : j'ai connu mes plus grands fous rires avec toi et nos profs de collège s'en rappellent ! Même aux antipodes de la salle de classe, on continuait de s'envoyer des blagues dans des tubes de colle. Toute une époque !

A Adrien : tu n'as pas laissé les études de médecine anéantir ta créativité. Aux années fac, à St Nic, à Noirmout, aux WE piscines, à tous les films que tu as vu 2 fois (sans nous le dire), à toi !

A Clarisse, à Paul, à Damien, Flavie, Cyndi, Marco, Arnaud, Laura, Alexia, Boubou, Erwan, Karine, Marine et les autres, qu'on se le dise la fête se consomme sans modération !

A la team de première année d'internat : Marine et Seb, Camille, Julie, Cécile M, Marie, Oliv, Etienne mais aussi Juliette et les autres ! Aux heureuses années qui ont suivi et qui nous attendent.

Mais aussi à Francis : JCVD serait fier de toi, Crystel, Romain et Alex : merci pour tous ces apéros planchas, Jérôme et Kahina : promis on vient bientôt boire un pti Spritz dans votre maison du bonheur, sans oublier Hugues, Dimitri et Agnès, Martin et Anne-Sophie.

A Julie E : je ne sais pas si ma prochaine voisine sera aussi cool. Tu quittes ta blouse d'infirmière pour explorer le vaste monde. Plein de bonheur avec Paul dans les aventures qui vous attendent !

A mes chefs, à mes cointernes, à mes collègues :

A Nico : travailler avec toi, c'est apprendre en s'amusant ! Qui connaît mieux que toi les répliques du père Noël est une ordure ? Tu m'as initié à l'endoscopie, tu m'as apporté ton soutien dans les moments de doute, tu as été un chef et tu restes un ami, merci.

A Nassima : ça a été un plaisir de travailler à tes côtés. Au-delà de tes connaissances, j'ai eu le plaisir de découvrir ton énergie et ta spontanéité contagieuses.

A Gaëlle : Les talons aiguilles en toute circonstance, je dois dire que tu as la classe ! Douée, cool, pédagogue, tu es la chef dont tout le monde rêve !

A Jean Louis : Le roi de la CPRE ! J'admire votre passion pour l'hépatologie, votre sens de l'éthique et votre attitude exemplaire avec les patients.

A Mathieu D et Julie C : Tous les deux pédagogues et tellement complémentaires. Julie on aime ton manque de confiance en toi, ta spontanéité et ta façon de laisser libre cours à tes émotions. Mathieu (et ses girls !), on aime ton assurance à toute épreuve qui te rend si attachant.

A Marion et Virginie, pour vous aussi un nouveau chapitre démarre sur la colline !

Cyrielle, Jérémy, Martin, Claire et Félix : Merci pour ce semestre plein de bonne humeur sur la colline, vous avez été au top mes gars ! Cyrielle : je ne sais pas ce que tu racontes à tes interlocuteurs au bip mais ils te réclament tous ;), Martin : je crois que tu as épuisé le stock de palmiers de l'hôpital, Claire : tu mérites la palme des meilleures transmissions, Félix : premier semestre et déjà au fait des dernières publiés, un digne successeur de notre cher MD ?, Jérémy : spontané parfois déluré, tu nous fais bien rire, en tout cas chapeau pour cette thèse pondue en 6 mois !

Au service de médecine interne : A Delphine : écolo, bosseuse, et souriante ! Merci de nous enseigner chaque jour l'oncologie pour les nuls !, A Matthieu G : je te souhaite de belles années à venir avec Paulo et Marie. A Marie-Aimée et Sandrine : les reines de l'organisation ! A Audrey, Pierre, Dorie, Sandrine, Christelle, Perrine, Evelyne et toute l'équipe : efficacité et bonne humeur sont eu rendez-vous ! A Gene (qui tape plus vite que son ombre) et aux secrétaires du service ! A Nelly, Seb et Tiphaine : c'était le bonheur de vous avoir comme cointernes. On se remet un petit cidre en 1026 quand vous voulez !

A tous les autres gastroentéropodes !!! Et aux équipes de Ranguel, Purpan, Cahors et Montauban, aux infirmières (et infirmiers !), aux AS, aux cadres, aux petits soldats de l'endoscopie, sans qui l'hôpital serait perdu !!!!!

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	15
L'HEPATITE B : CONNAISSANCES ACTUELLES.....	16
I. EPIDEMIOLOGIE.....	17
II. VIROLOGIE.....	19
III. DIAGNOSTIC.....	21
IV. HISTOIRE NATURELLE.....	22
V. EVALUATION PRETHERAPEUTIQUE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES.....	24
VI. OBJECTIF ET REPONSE THERAPEUTIQUES.....	26
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	26
VIII. COINFECTION VIH et VHD.....	33
IX. L'ANTIGENE HBs QUANTITATIF.....	34
TRAVAIL PERSONNEL.....	46
I. INTRODUCTION.....	47
II. METHODES.....	47
1) Schéma de l'étude.....	47
2) Population étudiée.....	47
3) Recueil des données.....	48
4) Analyse statistique.....	50
III. RESULTATS.....	50
1) Description de la population.....	50
2) Corrélation AgHBs et ADN VHB.....	55
3) Taux d'AgHBs selon le statut du patient.....	55
4) Taux d'AgHBs et lésions hépatiques.....	58
5) Cinétique de l'AgHBs sous analogues.....	60
6) Cinétique de l'AgHBs sous IFN.....	63
7) Taux d'AgHBs et séroconversion HBe.....	64
8) Description des patients ayant perdu l'AgHBs.....	65
9) Description des patients coinfectés VHD et/ou VIH.....	67
IV. DISCUSSION.....	71
V. CONCLUSION.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	78

ABREVIATIONS

Ac : anticorps

ADV : adéfovir

ADN = DNA : acide désoxyribonucléique

Ag : antigène

ALAT : alanine amino-transférase

ANRS : agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites

AN : analogue nucléos(t)idique

ARN : acide ribonucléique

ASAT : aspartate amino-transférase

cccDNA = ADNccc : close circular covalent DNA

CHC : carcinome hépato-cellulaire

ETV : entécavir

HAS : haute autorité de santé

IFN : interféron

InVS : institut de veille sanitaire

Lam : lamivudine

Ldt : telbivudine

M3 : 3^{ème} mois

PCR : polymerase chain reaction

RVS : réponse virologique soutenue

TDF : ténofovir

UDIV : usagers de drogues par voie intraveineuse

VHB : virus de l'hépatite B

VHD : virus de l'hépatite delta

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

L'HEPATITE B : CONNAISSANCES ACTUELLES

I. EPIDEMIOLOGIE

1) Prévalence

L'infection par le virus de l'hépatite B est l'infection virale chronique la plus répandue au monde et la 10^{ème} cause de mortalité (786 000 décès par an) (1). La mortalité liée au cancer du foie est due pour moitié au VHB.

Approximativement, 30 % de la population mondiale a une sérologie positive pour l'hépatite B (2) et on identifie 350 millions de porteurs chroniques (3).

En France, selon les données de l'InVS 2004, on estime à 7,3 % le nombre d'individus séropositifs. Le nombre de porteurs chroniques est estimé à 0,65 % (soit 280 000 individus), avec une ignorance de leur statut pour la moitié d'entre eux, et un sex-ratio de 5 hommes pour 1 femme (4). Chez les migrants originaires d'Asie ou d'Afrique sub-saharienne, la prévalence des porteurs chroniques s'élève à 4% (4).

On classe habituellement les pays en trois zones selon le niveau d'endémicité (5) :

- Pays de forte endémicité (prévalence VHB \geq 8%)
 - o Asie, Moyen-Orient, Afrique sub-saharienne, bassin amazonien
 - o Représentent 45 % des individus infectés par le VHB
- Pays de moyenne endémicité (prévalence VHB= 2-7%)
 - o Europe de l'Est, Amérique centrale et australe, Russie
 - o Représentent 42 % des individus infectés
- Pays de faible endémicité (prévalence VHB \leq 2%)
 - o Europe de l'ouest, Amérique du Nord, Australie, Japon
 - o 12 % des individus infectés

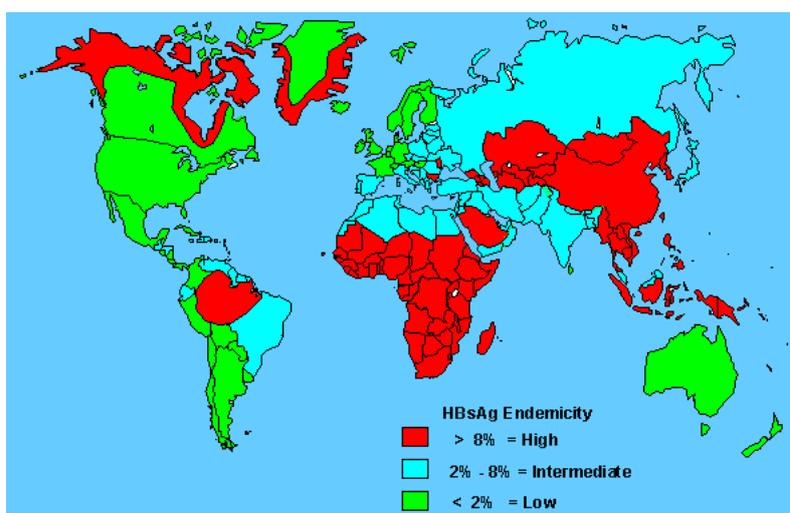


Figure 1 : Répartition mondiale du VHB selon le niveau d'endémicité

2) Incidence

En 2010, l'incidence de l'hépatite B aigue symptomatique en France a été estimée à 1,6 pour 100 000 habitants (soit 1021 cas) (6). Elle fait l'objet d'une déclaration obligatoire rendant le recueil des cas facilité.

L'incubation est de 3 mois en moyenne mais peut varier de 2 semaines à 6 mois.

Chez l'adulte, elle se manifeste par une hépatite anictérique dans environ 70% des cas et une hépatite ictérique dans 30% des cas. Chez l'enfant, elle est très fréquemment asymptomatique.

L'hépatite aigue fulminante survient dans moins de 1% des cas et est grevée d'une mortalité élevée, de l'ordre de 80%, en l'absence de transplantation hépatique en urgence.

Le passage à la chronicité (AgHBs persistant plus de 6 mois) dépend fortement de l'âge au moment de la contamination : le risque est de 90% en cas de transmission périnatale, de 20 à 30 % chez les enfants âgés de 1 à 5 ans, et de moins de 5% en cas de contamination à l'âge adulte (7).

3) Mode de transmission

La transmission du virus a lieu par contact muqueux avec du sang ou des liquides biologiques contaminés et peut se faire selon trois modalités principales :

- Sexuelle
 - o Mode prédominant dans les pays de faible endémicité
 - o Facteurs de risque : partenaires multiples, homosexualité, rapports traumatiques
- Sanguine
 - o Facteurs de risque : usagers de drogues intraveineuses, transfusions sanguines, hémodialysés, personnel de santé
- Périnatale (de la mère à l'enfant)
 - o Mode prédominant dans les pays de forte endémicité
 - o Risque de transmission au 3^{ème} trimestre, à l'accouchement et dans les 1ères semaines du post-partum

Un autre mode de transmission potentiel est la cohabitation ou le contact étroit avec un individu porteur du virus.

4) Prévention (en France)

- Grossesse

Le dépistage obligatoire depuis 1992 de l'AgHBs au 6^{ème} mois, la mesure de la charge virale en cas de positivité, la sérovaccination de tous les nouveaux nés de mère AgHBs positif et la mise sous traitement antiviral (ténofovir) au 3^{ème} trimestre en cas de charge virale élevée ($\geq 10^7$), ont permis d'obtenir un taux de transmission périnatale minime.

- Dons du sang

Grâce au dépistage de l'AgHBs systématique depuis 1971 et le dosage de la PCR VHB depuis 2010 au sein des donneurs de sang, le risque de transmission par transfusion est très faible, de l'ordre de 1 cas pour 3 millions dons de sang (8).

- Vaccination

Mis au point en 1981, le vaccin contre l'hépatite B, administré en 3 injections intramusculaires (M0, M1, M6) garantit un taux d'immunisation (taux d'Ac anti-HBs > 10 UI/ml) de 90% à 100% (9,10).

La politique vaccinale mise en œuvre en France en 1994 recommande une vaccination des nourrissons, un rattrapage chez les adolescents, une vaccination des groupes à risque et rend obligatoire la vaccination des professionnels de santé.

La suspicion d'un lien entre le vaccin et la survenue d'une sclérose en plaques, source de nombreuses polémiques, n'a jamais été confirmée au travers des études.

- UDIV : usagers de drogues par voie intraveineuse

La politique de réduction des risques passe par : la mise en place d'alternatives aux injections (opiacés de substitution, inhalations), le dépistage et l'information des UDIV sur le risque de transmission virale, la mise à disposition de kits d'injection, le développement d'unités communes de dépistage et d'accès aux soins.

II. VIROLOGIE

Le VHB appartient à la famille des Hepadnaviridae, pour son tropisme hépatique et la nature ADN de son génome. Le VHB n'a pas d'action cytopathogène. C'est la réponse immune de l'hôte qui est responsable des lésions hépatiques.

Il est constitué d'un ADN circulaire majoritairement double-brin comptant 3200 paires de bases, d'une ADN polymérase (ou reverse transcriptase), d'une capsidite faite d'AgHBc et d'une enveloppe faite d'AgHBs. Les protéines virales non constitutionnelles comprennent la protéine X trans-activatrice et l'AgHBe, sécrété dans le sérum.

Le génome viral est composé de 4 régions : la région S codant l'AgHBs, la région C codant l'AgHBc et l'AgHBe, la région P codant l'ADN polymérase et la région X codant la protéine HBX.

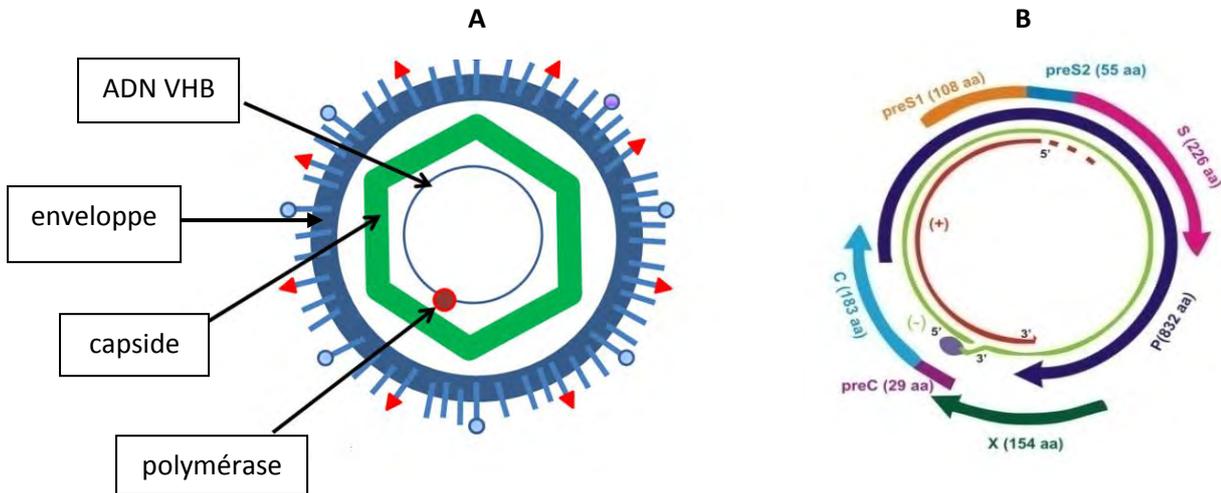


Figure 2 : A) Virus de l'hépatite B ; B) Génome du VHB

Le principal site de réplication est l'hépatocyte. Les lymphocytes constituent un réservoir accessoire, expliquant la recolonisation du foie par le VHB après transplantation hépatique.

Après intégration de la capside virale dans l'hépatocyte, l'ADN viral atteint le noyau où il forme l'ADN circulaire superenroulé (cccDNA). Il est alors transcrit en ARN, à partir duquel sont produits l'ARN pré-génomique et les protéines virales. L'ARN pré-génomique est transformé en ADN par l'ADN polymérase virale. L'assemblage des protéines virales et de l'ADN viral au niveau du réticulum endoplasmique permet la formation de virions infectants excrétés dans le sang (11). A noter qu'une partie du génome viral est intégrée au génome de l'hôte pouvant favoriser l'oncogenèse et le développement d'un carcinome hépatocellulaire (12-14).

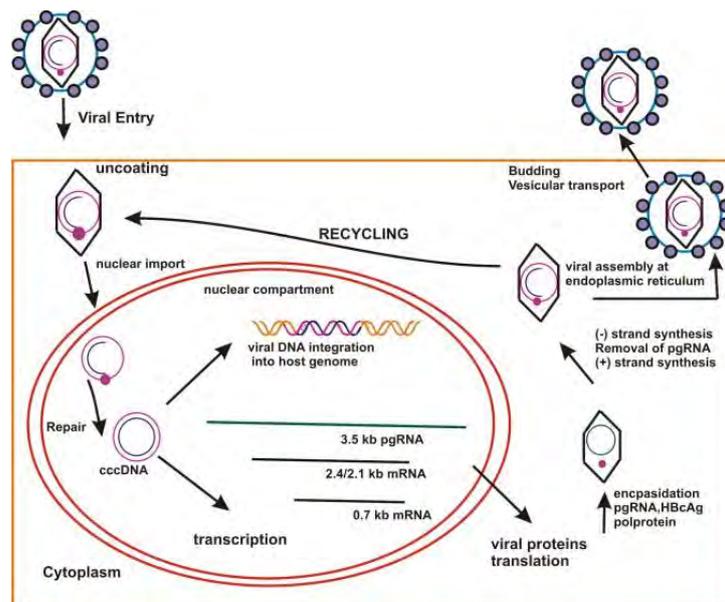


Figure 3 : le cycle répliatif du VHB

Par ailleurs, le virus de l'hépatite B est sujet à une instabilité génétique qui peut donner lieu à trois catégories de mutations :

- Mutations de résistance aux antiviraux, survenant essentiellement au niveau du gène de l'ADN polymérase,
- Mutations du gène S codant pour l'AgHBs, à l'origine d'un échappement à la sérothérapie et à la vaccination.
- Mutations « précocore » (les plus fréquentes), au niveau de la région pré-C, conduisant à une absence (en cas de codon stop) ou à une diminution d'excrétion sérique d'AgHBe chez des patients ayant une authentique hépatite B répliquative (appelés mutants pré-C) (15).

Enfin, on distingue 8 génotypes pour le VHB, de A à H, qui se différencient par une divergence nucléotidique d'au moins 8% (16). Les génotypes A et D sont majoritaires en Europe, en Afrique et en Inde, tandis que les génotypes B et C prédominent en Asie. Le génotype E est essentiellement présent en Afrique de l'Ouest, le génotype F en Amérique centrale et en Australie, les génotypes G et H en Amérique du Nord.

En France, selon les données de l'InVS, la répartition est la suivante : A 26%, B 6%, C7%, D 33%, E 27%, autres <1%.

III. DIAGNOSTIC

1) Les marqueurs sériques de l'hépatite B

Les marqueurs sériques de l'hépatite B incluent :

- l'AgHBs : marqueur de l'infection par le virus B
- les Ac anti-HBc (IgM et IgG) : témoins d'un contact avec le virus B. Les IgG persistent toute la vie tandis que les IgM ne sont détectées qu'en cas d'hépatite B aiguë ou de réactivation virale.
- Les Ac anti-HBs : Ac protecteurs, présents en cas de guérison (IgG HBc positifs) ou en cas de vaccination (IgG HBc négatifs)
- l'AgHBe : marqueur de la réplication virale excrété dans le sang, sauf en cas de mutant pré-C (AgHBe négatif) où la PCR devient le seul témoin de la réplication.
- les Ac anti-HBe : témoins de la séroconversion HBe
- la PCR VHB : mesure de la charge virale avec un taux de détection allant de 10-20 UI/ml à plus de 10⁹ UI/ml.

2) Les différents profils sérologiques

On distingue :

- Hépatite B aiguë :
 - AgHBs et PCR VHB positifs entre 2 et 10 semaines après le contage
 - Anti-HBc (IgM et IgG) d'apparition secondaire, en moyenne 3 mois après le contage, parallèlement à l'élévation des transaminases et à l'ictère
 - Négativation de l'AgHBs en moins de 6 mois et apparition des anti-HBs (guérison)
 - Persistance des anti-HBc
- Hépatite B chronique : persistance de l'AgHBs plus de 6 mois
(Plusieurs stades évolutifs développés plus bas)
- Vaccination : Ac anti-HBs isolés

	AgHBs	Anti-HBc	Anti-HBs	AgHBe	Anti-HBe	PCR VHB
Hépatite aiguë	+	+ (IgM)	-	+	-	+
Hépatite « guérie »	-	+ (IgG)	+	-	+	-
Vaccination	-	-	+	-	-	-
Hépatite chronique	+ (>6mois)	+ (IgG)	-	+/-	+/-	+

Tableau 1 : interprétation des profils sérologiques

IV. HISTOIRE NATURELLE

L'histoire naturelle de l'hépatite chronique B est un processus dynamique qui peut être schématisé en cinq phases, non nécessairement séquentielles (17).

1. La phase d'immunotolérance :

Elle se caractérise par une forte réplication virale, un taux d'ADN VHB sérique très élevé, une positivité de l'AgHBe, une normalité des transaminases et des lésions hépatiques nulles ou minimales (18,19). La contagiosité durant cette période est élevée. Le risque de CHC existe, même en l'absence de cirrhose et augmente avec l'âge et la charge virale. Cette phase est plus fréquemment observée et dure plus longtemps chez les individus infectés durant la période périnatale.

2. La phase de clairance immunitaire :

Elle se caractérise par une diminution de la charge virale VHB, une élévation ou une fluctuation des transaminases, une activité nécrotico-inflammatoire hépatique significative et une

progression vers la fibrose hépatique. Classiquement, elle est associée à la perte de l'AgHBe et à la séroconversion HBe. Elle correspond à la mise en place d'une réponse immune conduisant à la lyse des hépatocytes infectés. Elle peut durer de quelques semaines à quelques années. Elle est généralement plus tardive chez les patients de génotype C, ce qui accroît alors le risque d'évolution vers la cirrhose et le CHC (20,21).

3. La phase de portage inactif :

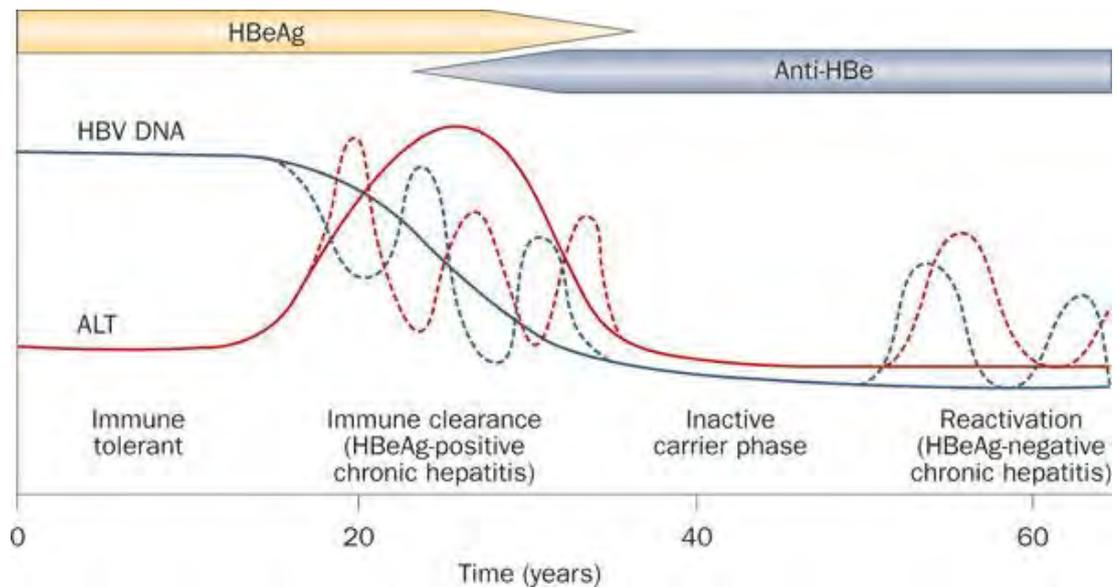
Conformément aux recommandations EASL 2012, le porteur inactif présente un AgHBe négatif, une charge virale faible (<2000 UI/ml, jusqu'à 20 000 UI/ml dans la définition la plus récente) ET un taux de transaminases strictement normal au cours du temps. Ces critères doivent être observés tous les 3 mois pendant un an en cas de charge virale <2000 UI/ml, et tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans en cas de charge virale entre 2000 et 20 000 UI/ml. Le suivi se poursuit annuellement à vie (22). Le taux de perte de l'AgHBs chez le porteur inactif est d'environ 0,5 à 1% par an (23–26).

4. La phase d'hépatite chronique active à AgHBe négatif :

Elle se caractérise par des réactivations virales avec fluctuations du taux d'ADN VHB et des transaminases, et des lésions histologiques d'hépatite chronique active. Ces patients présentent un AgHBe négatif du fait de la prédominance de virions porteurs d'une mutation dans la région précore ou promotrice du core, responsable d'une excrétion faible ou absente de l'AgHBe (27). On appelle mutants pré-C ce type de patients. En France, à l'heure actuelle, la grande majorité des hépatites chroniques actives sont à AgHBe négatifs (28). Cette phase est associée à un faible taux de rémission spontanée. Ces patients sont plus à risque de développer une fibrose sévère, une cirrhose ou un CHC (21).

5. La perte de l'AgHBs :

Elle peut être associée au développement des Ac anti-HBs qui confèrent une immunité protectrice contre le virus B. Cependant, les Ac anti-HBs peuvent ne jamais apparaître ou disparaître secondairement, ce qui correspond au statut « Ac anti-HBc isolés ». Dans ce cas, la présence d'une hépatite B occulte est fréquente, définie par la persistance d'ADNccc détectable dans le noyau hépatocytaire avec ou sans ADN VHB détectable dans le sérum. Le risque de développer une cirrhose ou un CHC est minime. En revanche, le risque de réactivation virale existe, notamment lors de l'initiation d'un traitement immunosuppresseur ou d'une chimiothérapie, pouvant justifier d'un traitement antiviral prophylactique (29–31).



H. Kwon, *Nature Reviews Gastroenterology and Hep* 2011

Figure 4 : Histoire naturelle de l'hépatite B chronique

V. EVALUATION PRETHERAPEUTIQUE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

1) Indication thérapeutique

En accord avec les recommandations EASL 2012, un patient avec des lésions hépatiques significatives en terme d'activité ou de fibrose (\geq A2 ou F2 selon le score METAVIR) ET un taux d'ADN VHB supérieur à 2000 UI/ml doit être traité, quelque soit le taux de transaminases. En cas de cirrhose avérée, le traitement doit être initié dès lors que le taux d'ADN VHB est détectable. Cela nécessite une évaluation de la maladie hépatique, le plus souvent par biopsie hépatique (17).

2) Chez qui évaluer les lésions hépatiques ? (recommandations EASL 2012)

- Une biopsie hépatique doit être réalisée :
 - Si ALAT > N ou PCR > 20 000 UI/ml (hors immunotolérant)
 - Chez le patient immunotolérant s'il est âgé de plus de 30 ans ou s'il possède des antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC
- Une évaluation de la fibrose par deux méthodes non invasives (élastométrie et biomarqueurs sériques) est recommandée :

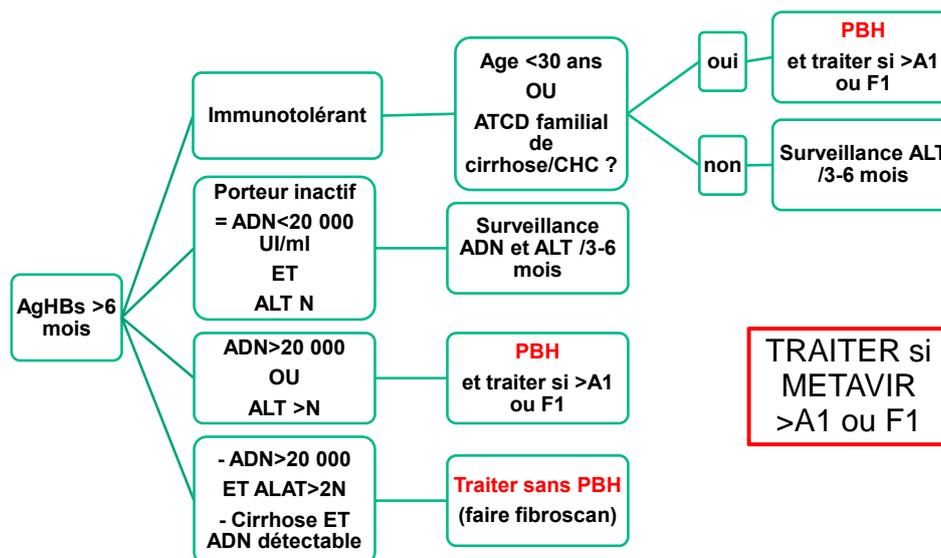
- Chez le porteur inactif dont la charge virale se situe entre 2000 et 20 000 UI/ml. En cas de discordance, en raison du risque de méconnaître une hépatite chronique active AgHBe négatif, une biopsie doit être réalisée (32–36).

A noter qu'un rapport d'évaluation des méthodes non invasives pour l'hépatite B, publié en juin 2014 par l'HAS, recommande l'utilisation du fibroscan® pour le diagnostic de cirrhose chez des patients non traités, sans signe évident de cirrhose (37).

- Une biopsie n'est pas indiquée :

- En cas de cirrhose avérée → traitement si ADN VHB détectable
- Si ADN VHB \geq 20 000 UI/ml ET ALAT \geq 2N → Fibroscan® puis traitement
- Chez le patient immunotolérant de moins de 30 ans sans antécédent familial de cirrhose ou de CHC → surveillance ALAT
- Chez le porteur inactif (comme défini précédemment) → surveillance PCR/ALAT

Qui biopsier, qui traiter ? recommandations EASL 2012



3) Indications particulières de traitement par analogues nucléos(t)idiques (17)

- Traitement préemptif du porteur inactif en cas de traitement immunosuppresseur ou de chimiothérapie.
- Femme enceinte au troisième trimestre de la grossesse en cas de charge virale élevée ($>10^7$ UI/ml) : le ténofovir est l'analogue nucléos(t)idique de référence.

- Personnel de santé en cas d'ADN VHB détectable, même s'il ne présente pas de fibrose et/ou d'activité hépatique significative.
- Manifestations extra-hépatiques du VHB.

VI. OBJECTIF ET REPONSE THERAPEUTIQUES

L'objectif du traitement est d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients en prévenant l'évolution de la maladie vers la cirrhose, le CHC ou la décompensation d'une cirrhose sous jacente.

La réponse thérapeutique peut être subdivisée en réponses :

- Virologique : abaissement de la charge virale en dessous d'un seuil variable selon la type de traitement
- Biochimique : normalisation des transaminases,
- Histologique : régression des lésions hépatiques,
- Sérologique : séroconversion dans le système HBe, voire dans le système HBs.

Les réponses virologiques et biochimiques sont un prérequis indispensable avant d'obtenir idéalement une réponse histologique voire sérologique. La réponse idéale, bien que rare, est la perte de l'AgHBs.

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Deux modalités de traitement existent : l'interféron alpha pégylé (IFN) et les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.

1) L'interféron pégylé

L'IFN standard, anciennement utilisé et administré en trois injections sous-cutanées par semaine, a été remplacé par une injection par semaine d'IFN pégylé α -2a (Pegasys® 180 ug) ou α -2b (viraferonpeg® 100 ug), pour une durée limitée à 48 semaines. Il possède des propriétés à la fois antivirales et immunomodulatrices.

Les contre-indications à rechercher sont : maladie auto-immune, cirrhose décompensée, grossesse, dépression ou troubles psychiatriques sévères.

Les effets secondaires fréquents incluent : syndrome pseudo-grippal, dépression, cytopénies, dysthyroïdie, désordres auto-immuns et décompensation de cirrhose.

2) Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques

On dispose actuellement de cinq molécules approuvées pour le traitement de l'hépatite B chronique :

- 3 analogues nucléosidiques : entécavir (ETV), telbivudine (Ldt), lamivudine (Lam)
- 2 analogues nucléotidiques : ténofovir (TDF) et adéfovir (ADV).

Les analogues nucléos(t)idiques, en inhibant l'ADN polymérase virale, ont un effet antiviral puissant.

En revanche, ils n'ont pas d'effet immunomodulateur et la perte de l'AgHBs est rare sous analogues nucléos(t)idiques (inférieure à 10% à 10 ans).

La posologie est de un comprimé par jour et ils sont le plus souvent poursuivis à vie. En effet, en l'absence d'effet sur l'ADNccc, il existe un risque élevé de réactivation à l'arrêt du traitement.

Les analogues nucléos(t)idiques de dernière génération, dotés d'un profil de résistance élevé, à savoir ETV (Baraclude[®]) et TDF (Viread[®]), sont actuellement recommandés en première ligne. Aucune résistance (à 6 ans de traitement) n'a été signalée avec le TDF et des taux très faibles (1,2%) ont été observés avec l'ETV (38). En raison d'une résistance croisée entre lamivudine et ETV, l'ETV ne doit pas être prescrit chez un patient en échec de traitement par lamivudine.

La posologie doit être adaptée si la clairance rénale est inférieure à 50 ml/min.

Les analogues nucléotidiques, à savoir TDF et ADV, comportent un risque de tubulopathie proximale. Une surveillance tous les 3 à 6 mois associant phosphorémie, créatininémie, glycosurie et protéinurie est nécessaire et un switch pour un autre analogue nucléos(t)idique doit être envisagé en cas de tubulopathie avérée.

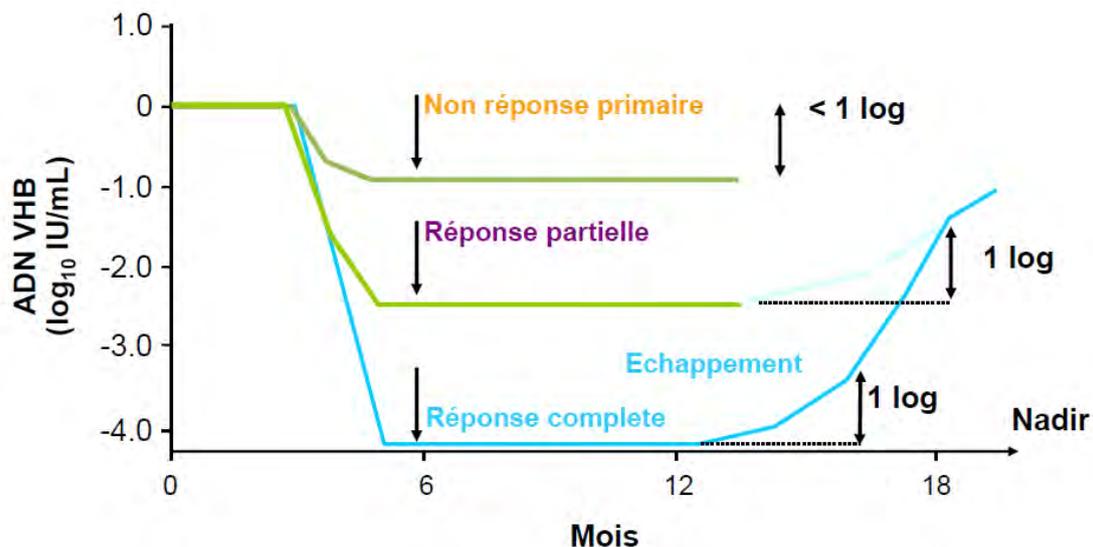
	INTERFERON	ANALOGUES NUCLÉOS(T)IDIQUES
AVANTAGES	<ul style="list-style-type: none"> • Une durée de traitement limitée à un an • Une probabilité accrue de séroconversion HBe et HBs • Une absence de résistance 	<ul style="list-style-type: none"> • Une prise orale • Une très bonne tolérance • Un effet antiviral puissant
INCONVENIENTS	<ul style="list-style-type: none"> • La présence d'éventuelles contre-indications et la fréquence des effets secondaires • Le mode d'administration sous cutané • Un moindre effet antiviral 	<ul style="list-style-type: none"> • Une durée de traitement indéfinie • Un risque de résistance potentiel • Une réponse sérologique moindre

Tableau 2 : avantages et inconvénients de l'IFN et des analogues nucléos(t)idiques

3) Définition de la réponse virologique (17)

- IFN
 - non répondeur : ADN VHB > 2000 UI/ml à 6 mois ou > 20 000 UI/ml à 3 mois
 - réponse virologique : ADN VHB < 2000 UI/ml
 - réponse virologique soutenue : ADN VHB < 2000 UI/ml au-delà de 12 mois après la fin du traitement.

- Analogues nucléos(t)idiques
 - non réponse primaire : diminution de la charge virale de moins de 1 log à 3 mois
 - réponse virologique partielle : diminution de la charge virale supérieure à 1 log mais toujours détectable à 6 mois
 - réponse virologique : charge virale indétectable
 - échappement : ré-ascension de la charge virale de plus de 1 log par rapport au nadir. Cela doit faire rechercher un manque d'observance ou une résistance acquise au traitement.



Lok AS, Hepatology 2007

Figure 5 : définition des profils de réponse sous analogues nucléos(t)idiques

4) Evaluation de l'efficacité dans les études

Plusieurs essais randomisés ont été menés permettant de juger de l'efficacité d'un an de traitement avec des résultats de suivi actuellement étendus à 6 ans pour les patients sous entécavir et ténofovir.

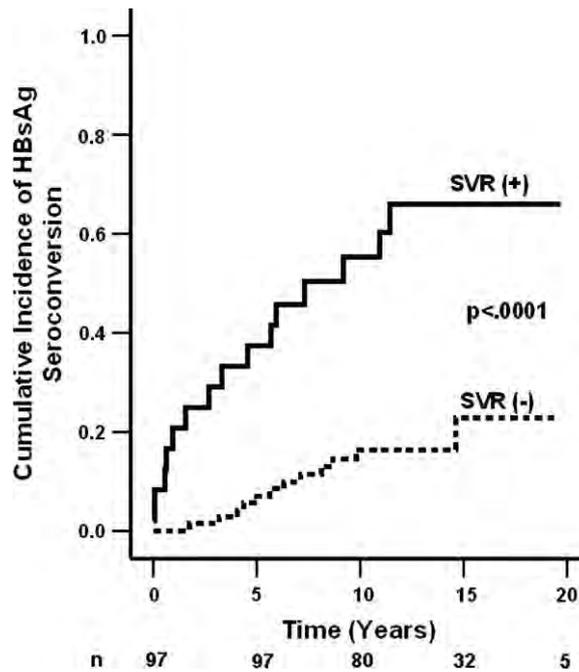
La réponse à l'IFN était évaluée 6 mois après la fin du traitement.

Les résultats des différentes études sont présentés dans les tableaux.

a) Chez les patients AgHBe positifs :

- Sous IFN

Pour les patients traités par IFN, on observe un taux de séroconversion HBe de 30% et une réponse virologique soutenue chez 7 à 14% des patients. La perte de l'AgHBs (à 6 mois post-traitement) est observée chez 3 à 7% des patients. Ce taux augmente avec le temps pour atteindre 11% à 5 ans post-traitement (39). Chez les patients avec réponse virologique soutenue, ce taux s'élève à 55% à 10 ans (40).



Moucari, J Hepatology 2009

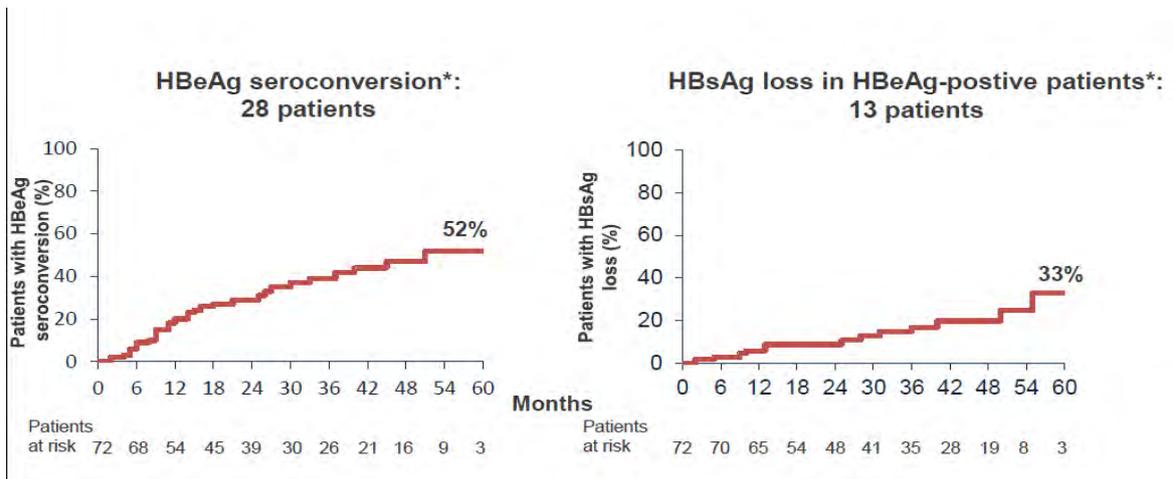
Figure 6 : Incidence cumulée de perte de l'AgHBs après IFN selon la présence ou non d'une RVS

- Sous analogues nucléos(t)idiques (ETV et TDF)

A un an, l'ADN du VHB est indétectable dans 70% des cas et une séroconversion HBe est retrouvée dans 20% des cas. Après 5 ans de traitement, on obtient des taux d'ADN VHB indétectable chez plus de 90% des patients (41–44). Le taux de séroconversion HBe augmente avec la durée du traitement (45,46).

La séroconversion HBe est moins durable après arrêt des analogues nucléos(t)idiques comparé à l'IFN (39,47).

Le taux de perte de l'AgHBs à un an est de 2% sous ETV et de 3% sous TDF. Il atteint 5% à 2 ans pour l'ETV et 8% à 3 ans pour le TDF(41–43,48).



Adapted from Lampertico et al., AASLD 2012, Poster 366

Figure 7 : taux cumulés de séroconversion HBe et de perte de l'AgHBs à 5 ans chez les patients AgHBe positif sous ETV

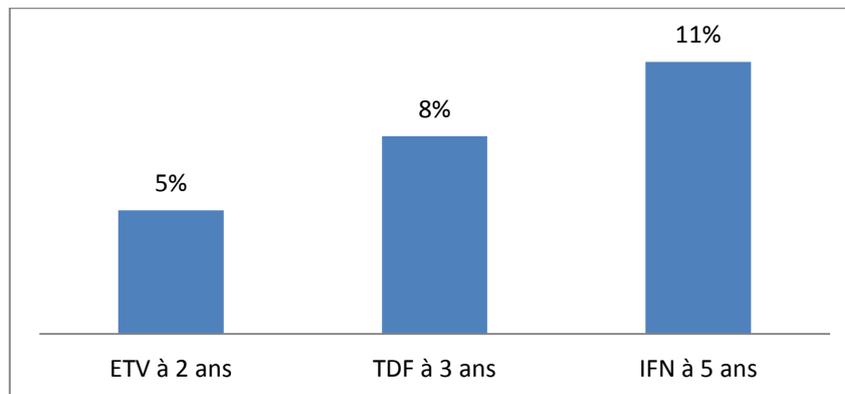


Figure 8 : Taux de perte de l'AgHBs chez les patients AgHBe positif

	Peg-IFN 2a	Peg-IFN 2b	Lam	Ldt	ETV	ADV	TDF
Dose	180 ug	100 ug	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg
(Bibliographie)	(49)	(50)	(49,51)	(52)	(51)	(53,54)	(53)
Séroconversion HBe (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
ADN HBV <60-80 UI/ml(%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
Perte AgHBs (%)	3	7	0-1	0,5	2	0	3

Tableau 3 : Résultats des principales études après un an de traitement par analogues nucléos(t)idiques ou IFN (patients AgHBe positifs)

b) Chez les patients AgHBe négatifs :

- Sous IFN

La réponse virologique soutenue est d'environ 20%. La perte de l'AgHBs est de 4% à 6 mois post-traitement, atteint 9% à 3 ans et 12% à 5 ans (55,56).

Dans l'étude de Marcellin et al., en cas réponse virologique soutenue (définie à un an post-traitement), le taux de perte d'AgHBs était de 39 % à 5 ans et s'élevait à 62 % à 5 ans en cas de RVS avec charge virale inférieure à 70 UI/ml (57).

- Sous Analogues nucléos(t)idiques (ETV et TDF)

90% des patients ont un ADN VHB indétectable à un an et plus de 95% sont indétectables après 3 à 5 ans de traitement (43). En revanche, moins de 5% des patients maintiennent une réponse virologique soutenue à un an si l'analogue nucléos(t)idique est stoppé (58,59). La perte de l'AgHBs chez les patients AgHBe négatifs traités par analogues nucléos(t)idiques est exceptionnelle durant les cinq premières années de traitement (43,60,61).

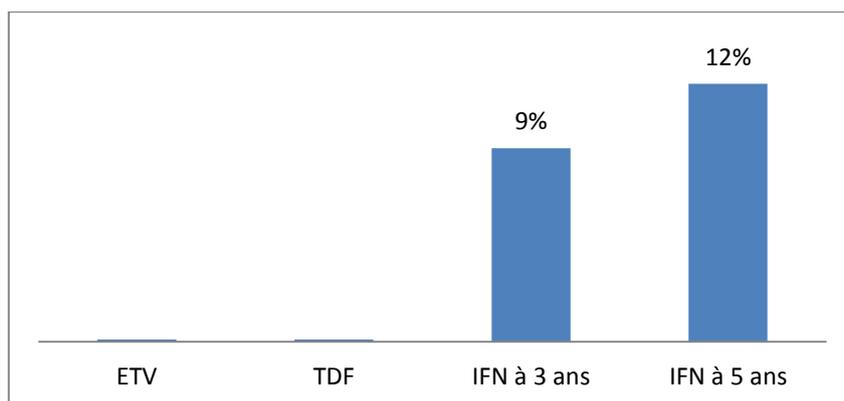


Figure 9 : Taux de perte de l'AgHBs chez les patients AgHBe négatif

	Peg-IFN 2a	Lam	Ldt	ETV	ADV	TDF
Dose	180 ug	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg
(Bibliographie)	(62)	(52,63)	(52)	(63)	(53,64)	(53)
ADN HBV <60-80 UI/ml(%)	19	72-73	88	90	51-63	93
Perte AgHBs (%)	4	0	0	0	0	0

Tableau 4 : Résultats des principales études pour les patients AgHBe négatif, 6 mois après l'arrêt de l'IFN et à 12 mois de traitement par analogues nucléos(t)idiques.

5) Comment choisir entre analogues nucléos(t)idiques et IFN ?

Chez les patients AgHBe positifs, des facteurs prédictifs de bonne réponse à l'IFN (associés à une séroconversion HBe accrue) ont été mis en évidence (49,50,65,66) :

- charge virale « basse » (ADN VHB $< 2.10^8$ UI/ml)
- élévation des ALAT ≥ 2 à 5 N
- activité hépatique $\geq A2$

Pour les patients traités par interféron, les génotypes A et B sont associés à des taux plus élevés de séroconversion HBe et de perte de l'AgHBs (67).

Chez les patients AgHBe négatifs, aucun facteur prédictif n'a été isolé.

Le choix entre analogues nucléos(t)idiques et IFN doit prendre en compte : le souhait du patient, son âge, ses comorbidités, les contre-indications éventuelles, les coinfections (VIH, VHD, VHC) éventuelles, la réponse aux traitements antérieurs et les facteurs prédictifs de réponse.

L'association de lamivudine et d'IFN pegylé n'a pas fourni de meilleurs résultats que l'IFN seul (49,62). Néanmoins, des études pilotes, actuellement en cours, évaluant l'association IFN et analogues nucléos(t)idiques de dernière génération, semblent montrer des résultats prometteurs.

Citons notamment l'étude PEGAN sous l'égide de l'ANRS, incluant 185 patients AgHBe négatifs sous analogues nucléos(t)idiques, avec ADN VHB indétectable depuis au moins un an et randomisés en deux groupes : analogue nucléos(t)idique (AN) + IFN pegylé (48 semaines) ou analogue nucléos(t)idique seul. Les résultats ont été présentés au congrès de l'EASL 2015. A la semaine 96, la perte de l'AgHBs était observée chez 9 patients du groupe bithérapie contre 1 patient du groupe « analogue nucléos(t)idique seul » ($p=0.03$). Un taux d'AgHBs initial bas ($< 3\log$) portait ce taux à 33% (68). Cette combinaison thérapeutique pourrait être proposée chez des patients sélectionnés.

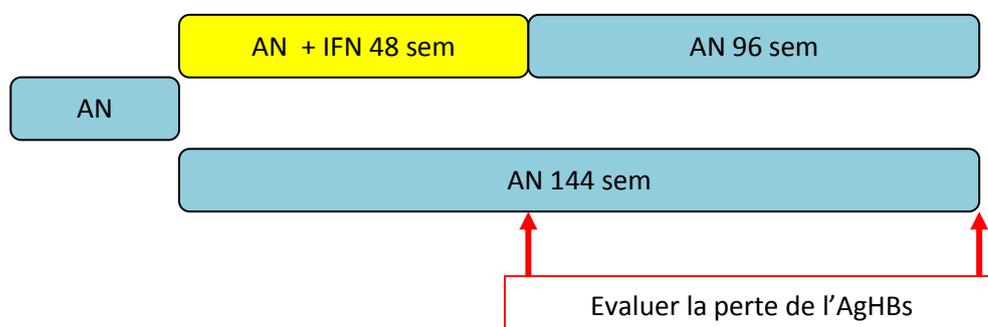


Schéma de l'étude PEGAN

6) Peut-on arrêter un traitement par analogues nucléos(t)idiques ?

Pour les patients AgHBe positif, prenons l'exemple d'une étude incluant 132 patients sous analogues nucléos(t)idiques chez qui une séroconversion HBe a eu lieu dans 38 % des cas au cours des 28 mois de suivi. Le traitement a été stoppé chez 9 d'entre eux après au moins 6 mois de consolidation. Au cours des 5 ans de suivi après l'arrêt du traitement, une séro-réversion HBe a eu lieu chez 71 % des cas et une récurrence virale a été observée chez 8 des 9 cas (47).

Pour les patients AgHBe négatif, citons le cas de 95 patients inclus et traités par ETV 2 ans avant de stopper le traitement. La rechute à un an, définie par un ADN VHB > 2000 UI/ml et des ALAT > 2N est survenue chez 45 % des patients, 29 % des patients avec ADN < 5 log à l'arrêt de l'ETV et 53% de ceux avec ADN > 5 log (69).

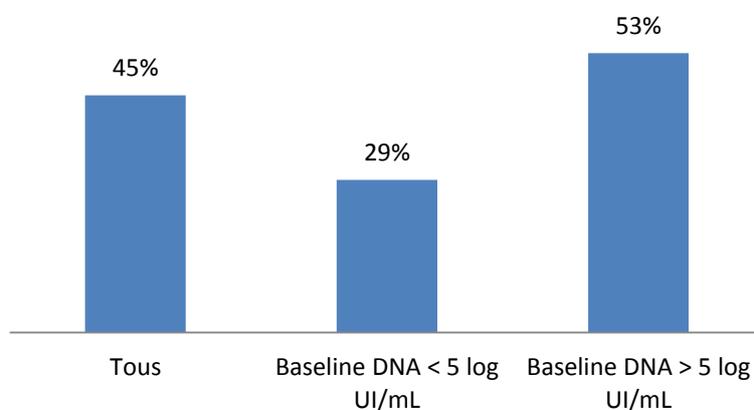


Figure 10 : taux de rechute à un an chez les patients AgHBe négatif après arrêt de l'ETV

- Au vu de ces résultats, les recommandations EASL 2012 préconisent :

Chez le patient AgHBe positif, sans cirrhose, sans fibrose sévère, ayant poursuivi le traitement antiviral au moins un an après la séroconversion HBe, le traitement par analogue nucléos(t)idique peut être arrêté. Une surveillance des ALAT et de la PCR VHB est bien sûr nécessaire. L'autre attitude peut être d'attendre une perte de l'AgHBs avant de stopper l'analogue nucléos(t)idique.

VIII. COINFECTION VIH et VHD

1) L'hépatite Delta

Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un virus à ARN défectif, nécessitant la présence du virus B pour se répliquer. La réplication a lieu dans le noyau de l'hépatocyte. Le VHD est composé d'une enveloppe faite d'AgHBs, d'un ARN viral et de l'antigène delta.

Le diagnostic repose sur la positivité des anticorps anti-VHD, de la PCR VHD et de l'AgHBs.

L'infection par le VHD touche en moyenne 5 à 20 % des porteurs du virus B. Elle est majoritaire sur le pourtour méditerranéen, en Afrique centrale, en Asie centrale, dans le bassin Amazonien et dans le Pacifique. Les modes de transmission sont les mêmes que pour le VHB.

On distingue la coinfection et la surinfection VHB-VHD. La coinfection se caractérise par une hépatite aiguë (IgM HBc +), résolutive dans plus de 95 % des cas. La surinfection par le VHD survient sur une hépatite chronique B et le passage à la chronicité delta avoisine les 95 %.

L'hépatite chronique B+D est marquée par un pronostic plus sévère du fait de lésions hépatiques précoces et sévères et un risque accru de CHC.

Classiquement, la réplication du VHB est très faible en raison d'une inhibition réciproque par le VHD.

Le traitement repose sur l'interféron pégylé et la guérison du VHD nécessite une négativation de l'antigène HBs. Une durée de traitement supérieure à un an est souvent nécessaire. En effet, les taux de RVS après un an d'IFN ne sont que de 20 % (70).

2) La coinfection VIH

Environ 10 % des patients VIH sont coinfectés par le VHB. La coinfection modifie l'histoire naturelle de l'hépatite B avec plus de passage à la chronicité, une progression plus rapide vers la cirrhose et le CHC. Initier un traitement antiviral anti-VIH et VHB est impératif chez tous les patients VHB quelque soit le taux de CD4. Il repose sur des molécules efficaces sur les deux virus, le plus souvent une trithérapie: TDF + Emtricitabine ou Lamivudine + un antirétroviral (71).

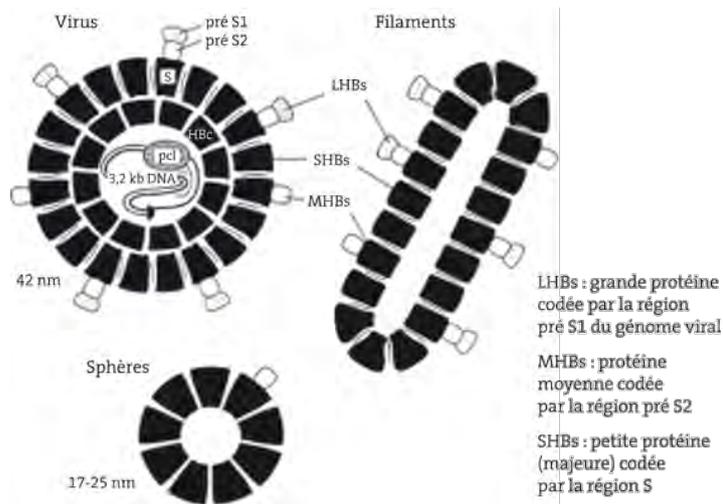
IX. L'ANTIGÈNE HBs QUANTITATIF

La commercialisation récente de tests mesurant le taux de l'AgHBs a relancé la recherche autour de ce marqueur vieux de 40 ans, afin de déterminer le rôle potentiel de sa quantification dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

1) L'antigène HBs

La protéine HBs est codée par la région S du génome viral et existe sous trois formes : petite (S, majoritaire), moyenne (M) et grande (G) (72,73). Elle est la protéine constitutive de l'enveloppe virale, la cible des anticorps anti-HBs neutralisants et le support du vaccin anti-VHB.

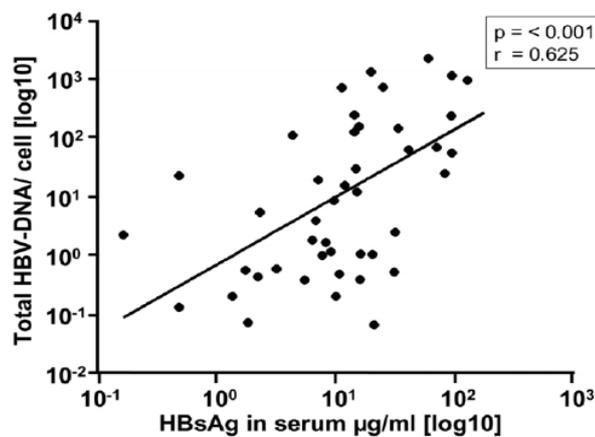
Du fait d'une synthèse excessive de la protéine HBs, on retrouve dans le sang du malade, des fractions d'AgHBs sous forme de sphères et de bâtonnets, en quantité largement dominante face à la proportion de virions infectants.



FMC-Gastro post-U 2015

Figure 11 : composition des trois formes de l'AgHBs

Les analogues nucléos(t)idiques, en inhibant l'ADN polymérase virale, limite la production de virions mais n'ont aucun effet sur la production des particules d'enveloppe (sphères et bâtonnets). L'interféron, en revanche, par son activité immunomodulatrice, fait baisser la quantité d'ADNccc, ce qui diminue la fabrication de particules et donc le taux d'AgHBs. Ainsi, contrairement à la charge virale qui reflète la quantité de virions infectants, l'AgHBs quantitatif nous renseigne sur l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc présent dans le noyau de l'hépatocyte(74).



H. Park, Liver Int 2012

Figure 12 : corrélation entre ADNccc et AgHBs

2) Tests commercialisés

Il s'agit de tests quantitatifs immuno-enzymatiques. On peut citer les plus utilisés (75) :

- Le test Architect® (laboratoire Abbott)
- Le test Elecsys® (laboratoire Roche)
- Le test Liaison XL Murex® (laboratoire Diasorin)

Le dosage de l'AgHBs comporte deux étapes : précipitation de l'AgHBs en présence d'Ac anti-HBs puis conjugaison du précipité avec un principe immunofluorescent, permettant de détecter des valeurs entre 0,05 et 250 UI/ml ; les taux supérieurs à 250 UI/ml étant obtenus par dilutions automatisées. Son coût est de 14,85 euros.

3) Quantification de l'AgHBs et histoire naturelle

Le taux d'AgHBs est plus élevé chez les malades AgHBe positif que chez ceux AgHBe négatif (4 à 5 log UI/ml versus 2,8 à 3,9 log UI/ml) (76–79).

Pour une même phase de l'infection, il est plus élevé chez les patients caucasiens que chez les patients asiatiques. Il est de façon similaire plus élevé en cas de génotype A et D qu'en cas de génotype B et C, ce qui est concordant avec la répartition mondiale des génotypes (56).

Chez les malades AgHBe positif, il est plus élevé durant la phase d'immunotolérance (4,5 à 5 log) que durant la phase de clairance immune au cours de laquelle il diminue (4 à 4,3 log).

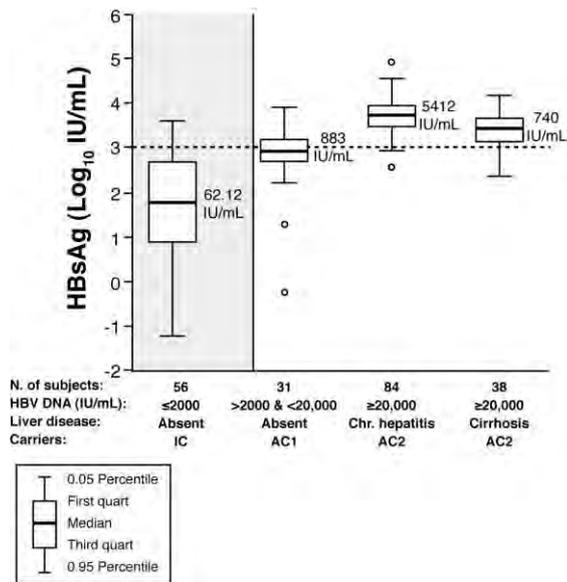
Chez les malades AgHBe négatif, il est plus élevé en cas d'hépatite chronique AgHBe négatif qu'en cas de portage inactif (3,3 à 3,8 versus 2,8 à 3 log).

	AgHBe positif		AgHBe négatif		p
	Immuno-tolérance	Clairance immune	Hépatite chronique HBe-	Porteur inactif	
AgHBs ASIE	4,53	4,03	3,35	2,86	0,001
effectif	32	55	83	50	
AgHBs EUROPE	4,96	4,37	3,89	3,09	<0,001
effectif	30	48	68	68	

Tableau 5 : valeur moyenne de l'AgHBs (log UI/ml) selon le continent d'origine et la phase de l'infection

L'AgHBs quantitatif pourrait être un outil utile pour aider à distinguer le porteur inactif de l'hépatite chronique active AgHBe négatif. En effet, il a été montré par une équipe italienne que l'association d'un ADN VHB < 2000 UI/ml à un taux d'AgHBs <1000 UI/ml chez les patients AgHBe négatif de génotype D, permet de définir le portage inactif du virus avec de très bonnes valeurs prédictives et négatives (VPP 88% et VPN 97%) (73,80).

Cette combinaison est également associée à un faible risque de CHC (82).

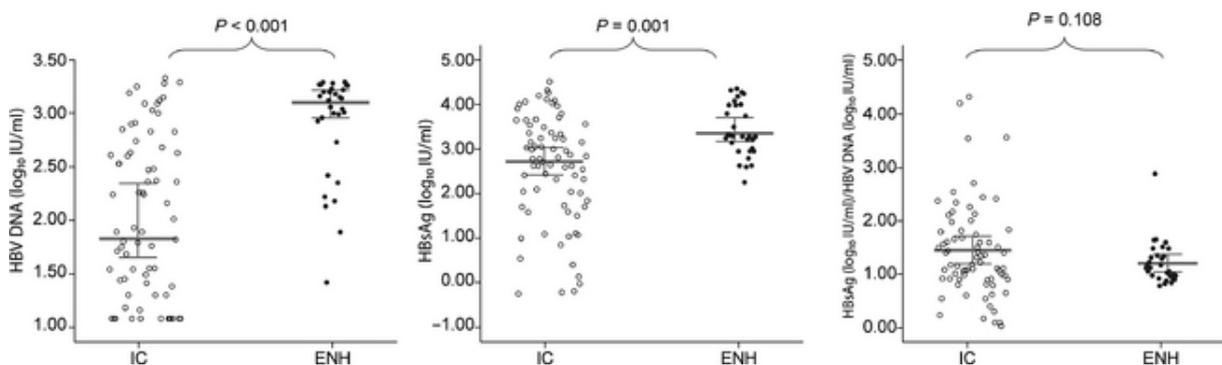


Brunetto, gastroenterology 2010

Figure 13 : taux d'AgHBs selon le statut du patient (IC et AC1 : porteurs inactifs vs AC2 : hépatite chronique active)

Une autre étude européenne incluant les génotypes A à E retrouvait des résultats similaires : la combinaison des deux marqueurs prédisait le portage inactif avec une VPP de 86%. Inversement dans la même étude, un taux d'AgHBs > 1000 UI/ml associé à un ADN VHB > 200 UI/ml était associé à un risque de réactivation élevé (81).

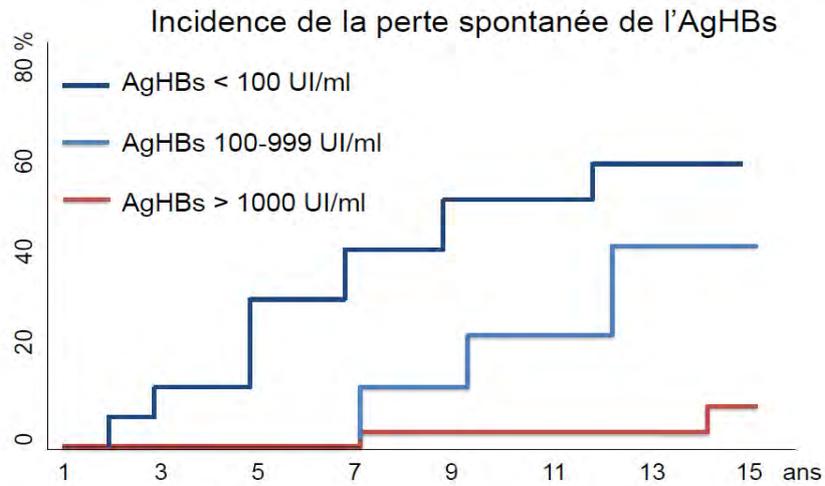
De même, dans l'étude de Park et al, chez des patients de génotype B et C, un taux d'AgHBs >850 UI/ml associé à un ADN VHB >850 UI/ml prédisait une réactivation virale avec une VPP de 80 % (83).



H. Park, liver int 2011

Figure 14 : distribution des taux d'ADN VHB, d'AgHBs et du ratio AgHBs/ADN VHB dans les groupes portage inactif (IC) et hépatite active AgHBe négatif (ENH) chez des patients de génotypes B et C

Inversement, un taux d'AgHBs < 100 UI/ml sous traitement est de bon pronostic puisqu'il prédit une perte de l'AgHBs dans la moitié des cas à 6 ans (73).



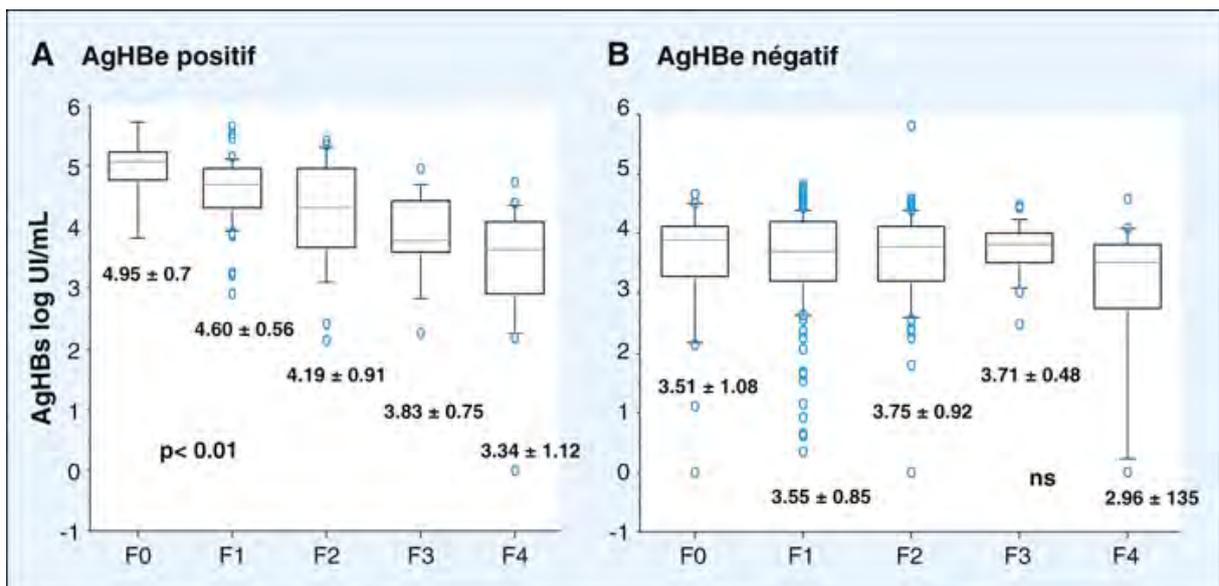
Chan, hepatol 2011

Figure 15 : Incidence de la perte de l'AgHBs selon le taux d'AgHBs initial

4) AgHBs et Fibrose

Chez les patients AgHBe positif, il a été montré une corrélation inverse entre le degré de fibrose hépatique et le taux d'AgHBs (84,85).

Chez les patients AgHBe négatif, cette corrélation n'a pas été retrouvée. En revanche, il a été montré qu'un taux d'AgHBs élevé était associé chez eux à une activité hépatique plus élevée (86).



Martinot, J hepatol 2013

Figure 16 : corrélation inverse entre degré de fibrose et taux d'AgHBs chez les patients AgHBe positif

5) AgHBs et suivi du traitement par IFN

L'importance de la diminution du taux de l'AgHBs permet de prédire l'efficacité du traitement (17).

a) Patients AgHBe positif

Dans l'étude NEPTUNE (Liaw et al, Hepatology 2011), un AgHBs < 1500 UI/ml à la 12^{ème} semaine de traitement (S12) s'accompagnait d'une séroconversion HBe à 6 mois post-traitement dans 57 % des cas. Inversement, en cas d'AgHBs > 20 000 UI/ml, aucune séroconversion n'avait lieu (87,88).

Il a également été démontré qu'en l'absence de diminution de l'AgHBs, la probabilité de non réponse durable était de 97% (89).

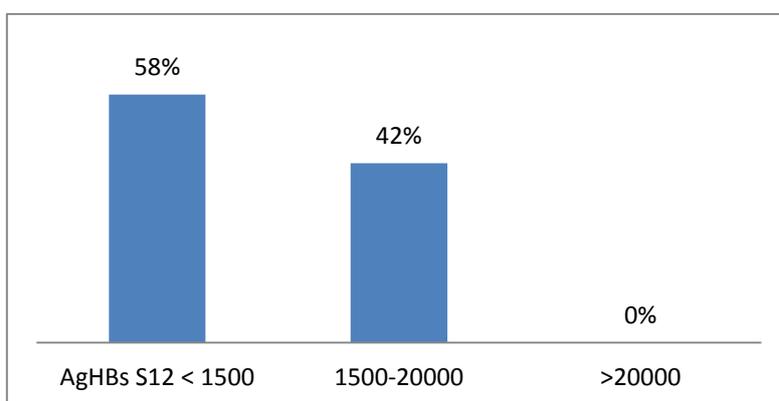
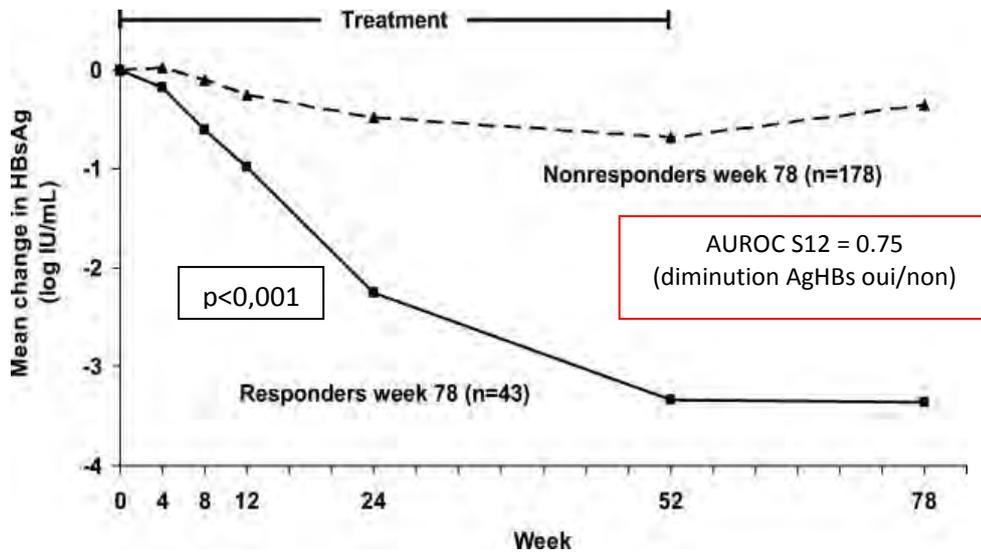


Figure 17 : Etude NEPTUNE : taux de séroconversion HBe 6 mois post-traitement selon le taux d'AgHBs à S12 (en UI/ml) chez les patients AgHBe positif traités par IFN

N = 114	AgHBs (UI/ml)	Séroconversion HBe (%)	ADN VHB <2000 UI/ml (%)	Perte AgHBs (%)
Semaine 12 (S12)	<1500	18/31 (58)	16/31 (52)	3/31 (10)
	1500-20000	26/62 (42)	19/62 (31)	0/62 (0)
	>20000	0/21 (0)	0/21 (0)	0/21 (0)
Semaine 24 (S24)	<1500	26/46 (57)	25/46 (54)	3/46 (7)
	1500-20000	18/52 (35)	10/52 (19)	0/52 (0)
	>20000	0/16 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)

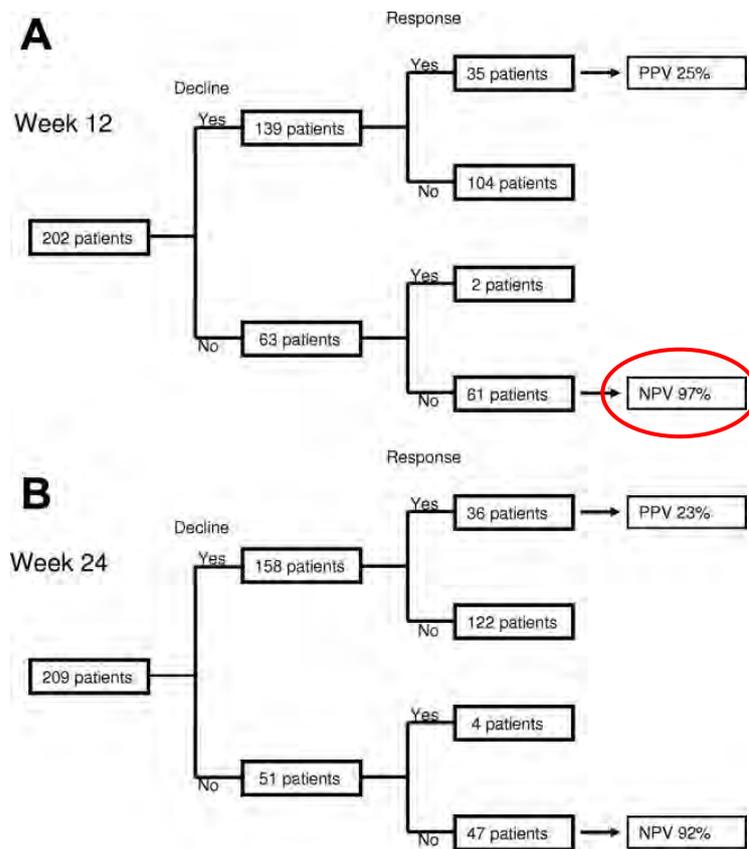
Liaw et al, hepatology 2011

Tableau 6 : Etude NEPTUNE : le taux d'AgHBs à S12 et S24 prédit la réponse à l'IFN 6 mois post-traitement chez les patients AgHBe positif



Sonneveld et al, hepatology 2010

Figure 18 : Cinétique du taux d'AgHBs selon le statut de réponse à l'IFN (patients AgHBe positif)

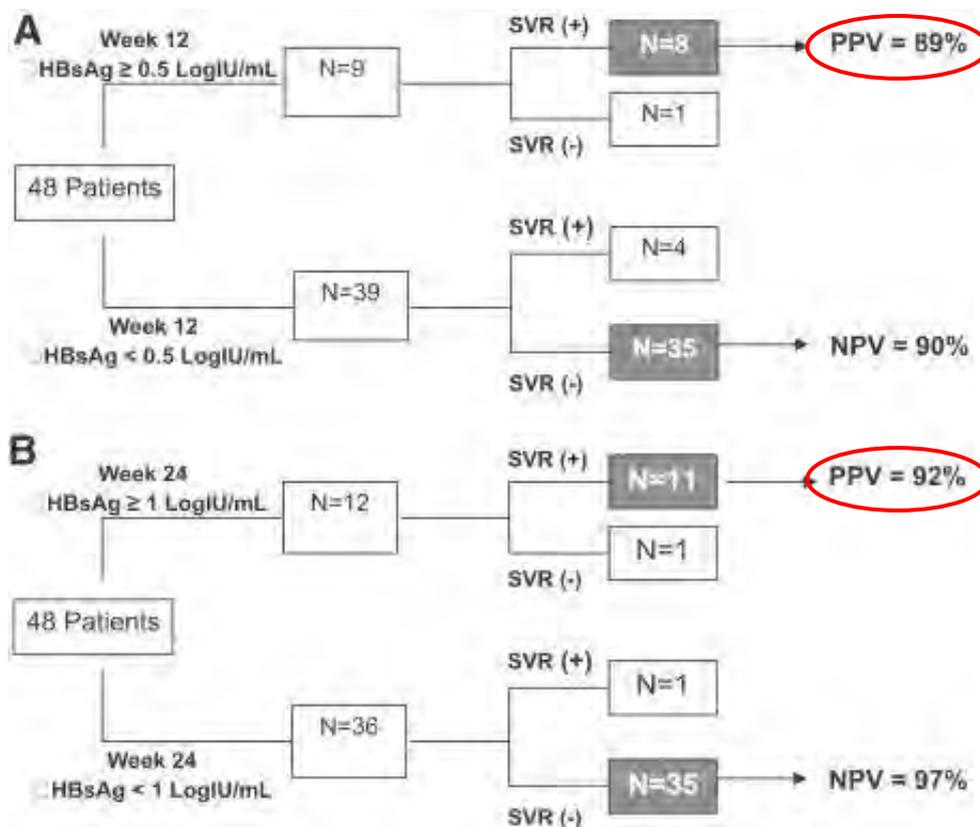


Sonneveld et al, hepatology 2010

Figure 19 : l'absence de diminution de l'AgHBs à S12 ou S24 prédit l'absence de RVS (définie 6 mois post-traitement) avec une VPN = 97%

b) Patients AgHBe négatif

Une étude incluant 48 patients traités par IFN, de génotypes A et D majoritairement, a permis de montrer qu'une décroissance de l'AgHBs $>0,5$ log UI/ml à S12 ou >1 log UI/ml à S24 était associée à une réponse virologique soutenue dans 90% des cas (90).



Moucari et al. Hepatology 2009

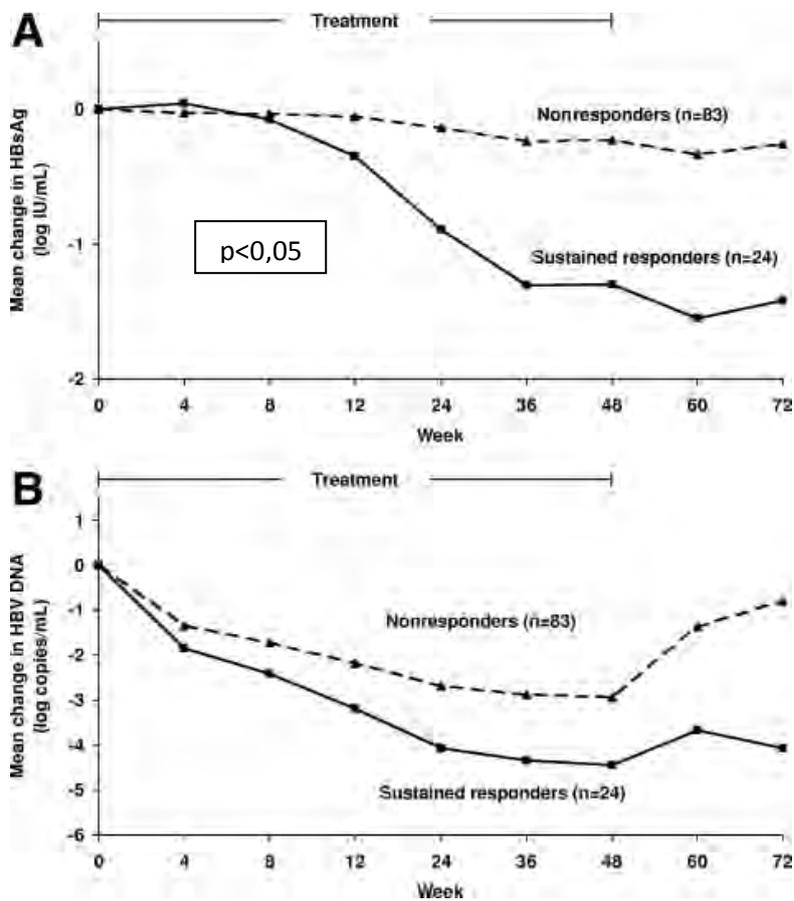
Figure 20 : Prédiction de la RVS sous IFN (patients AgHBe négatif) en fonction de la présence ou de l'absence de diminution significative de l'AgHBs (à S12 et S24)

De façon concordante, une réponse virologique soutenue est observée dans un cas sur deux en cas de diminution de l'AgHBs de plus de 10% à S12 (57).

Inversement, l'absence de diminution de l'AgHBs associée à une diminution de la charge virale de moins de 2 log prédit une absence de réponse virologique soutenue dans 100% des cas (91).

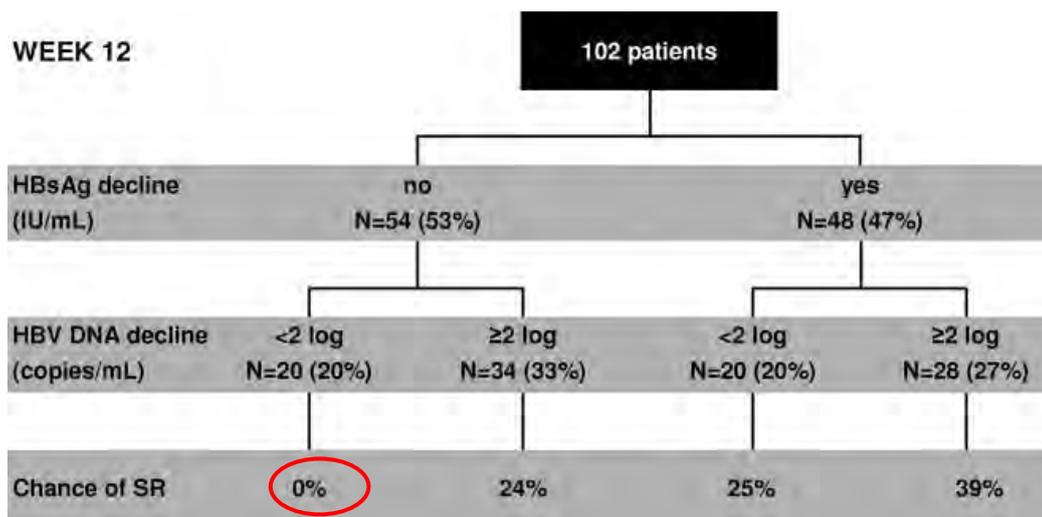
La combinaison des deux marqueurs à S12 permet de prédire la réponse à l'IFN avec une sensibilité et une spécificité élevées (courbe AUROC = 0,74), ayant conduit à la réalisation d'un algorithme décisionnel à S12 (figure) (91).

Mesurer la cinétique de décroissance de l'AgHBs permet d'identifier précocement les patients répondeurs à l'IFN, chez qui la poursuite du traitement est justifiée (91).



Rijckborst, hepatology 2010

Figure 21: Diminution de l'AgHBs (A) et de la charge virale (B) selon le statut de réponse à l'IFN



Rijckborst, hepatology 2010

Figure 22 : algorithme décisionnel à S12 chez les patients AgHBe négatif sous IFN

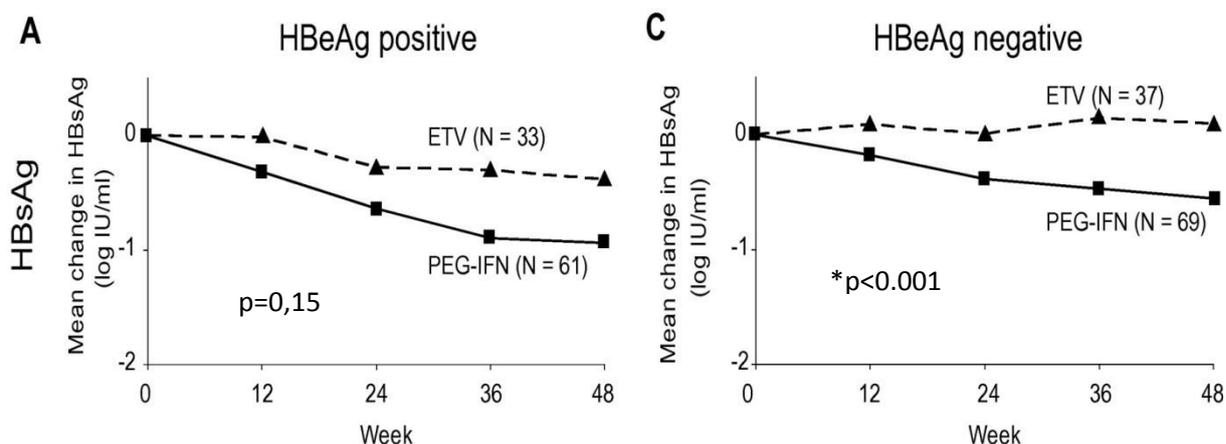
C'est pourquoi, les recommandations EASL 2012 préconisent des règles d'arrêt à S12 afin que le traitement par IFN ne soit poursuivi que chez les patients ayant une chance de réponse virologique soutenue.

Règles d'arrêt à S12 EASL 2012

- AgHBe positif : Pas de ↓ de l'AgHBs OU AgHBs > 20 000 UI/ml → **STOP IFN**
- AgHBe négatif : Pas de ↓AgHBs ET ↓ADN VHB < 2 log → **STOP IFN**

6) AgHBs sous analogues nucléos(t)idiques

Contrairement à l'IFN, la diminution de l'AgHBs sous analogues nucléos(t)idiques est très lente, en particulier chez les patients AgHBe négatif. Dans une étude incluant 200 patients (94 AgHBe positif, 106 AgHBe négatif) traités 48 semaines par ETV (n=70) ou IFN (n=130), la diminution de l'AgHBs était de 0,94 log UI/ml sous IFN et de 0,38 log UI/ml sous ETV chez les patients AgHBe positif (p=0,15). Elle était de 0,56 log UI/ml sous IFN et nulle sous ETV pour les patients AgHBe négatif, p<0,001(92). La diminution du taux d'AgHBs était plus importante en cas de séroconversion HBe et de perte de l'AgHBs.



Reinjnders j hepatol 2011

Figure 23 : diminution de l'AgHBs sous ETV et IFN chez les patients AgHBe positif (A) et négatif (C)

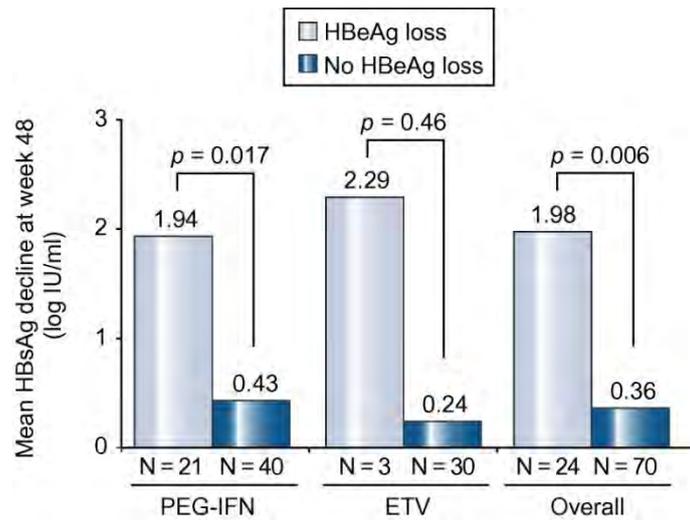
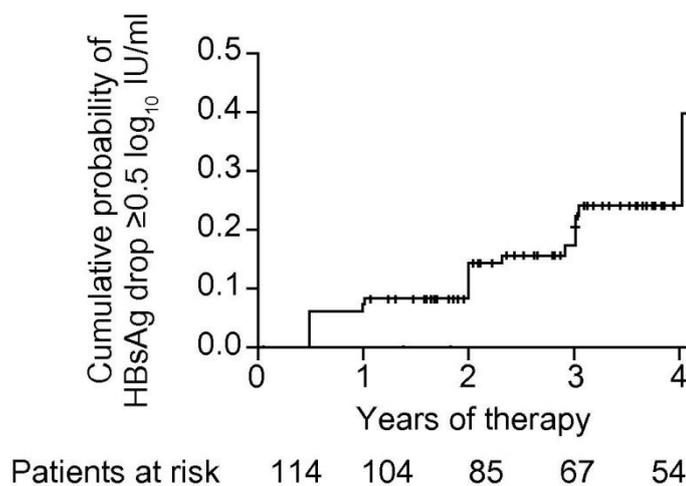


Figure 24 : diminution de l'AgHBs selon la survenue ou non d'une séroconversion HBe (sous IFN, sous ETV, chez tous)

Pour illustrer la lente diminution de l'AgHBs, on peut également citer une étude incluant 114 patients suivis 4 ans sous ETV. La diminution de l'AgHBs (en log UI/ml) était de : 0.13 log à 6 mois, 0.13 log à 1 an, 0.17 log à 2 ans, 0.22 log à 3 ans et de 0.32 log à 4 ans. 9 % des patients seulement présentent une diminution de l'AgHBs ≥ 0.5 log à 1 an, 21 % à 4 ans. 4 patients (3.5%) ont perdu l'AgHBs. Ils avaient tous un AgHBs initial < 1000 UI/ml. Aucun des patients avec AgHBs > 1000 UI/ml n'a perdu l'AgHBs (93).

Enfin, dans une étude incluant 266 patients AgHBe positif sous TDF et suivis 5 ans, dont 23 avec perte de l'AgHBs, la diminution de l'AgHBs > 1 log à S12 ou S24 était prédictive de la perte de l'AgHBs avec de bonnes valeurs prédictives (VPP 40%, VPN 95%) (94).



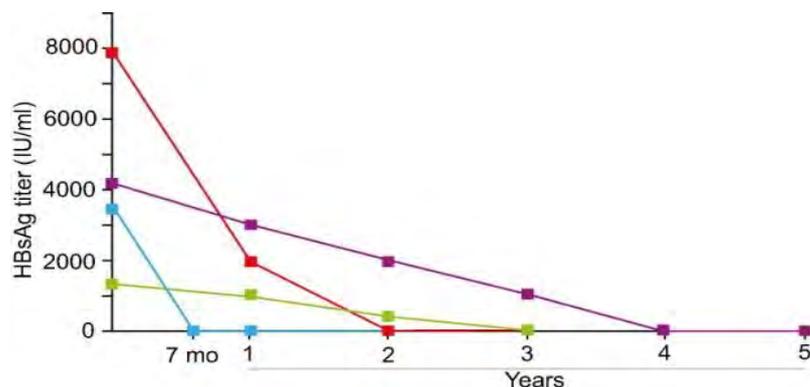
Papatheodoridis J hepatol 2011

Figure 25 : probabilité cumulée de diminution de l'AgHBs > 0.5 log UI/ml

7) AgHBs et VHD

Le taux d'AgHBs dans l'hépatite delta a fait l'objet de peu d'études. Une étude néanmoins a comparé 55 patients porteurs du VHD AgHBe négatif (23 sous IFN, 5 sous Lam et 27 non traités) à 54 patients contrôles AgHBe négatif non traités et sans infection par le VHD (95). Le taux d'AgHBs était significativement plus élevé chez les patients VHD non traités que chez les patients contrôle, alors qu'ils présentaient des taux d'ADN VHB plus bas. De façon attendue, il existait un déclin significatif de l'AgHBs sous IFN, ce qui n'était pas le cas sous lamivudine.

Le seul traitement efficace pour le virus de l'hépatite delta est l'interféron. Du fait de son caractère défectif, la guérison de l'hépatite delta passe par la guérison de l'hépatite B et donc par la négativation de l'AgHBs. L'IFN est habituellement prescrit pour un an mais les taux de réponse virologiques soutenues sont de 20 à 40 % (96). Il n'y a pas de supériorité à associer l'IFN à un analogue, sauf en cas de virus B dominant. Dans une étude récente, l'IFN pégylé était administré chez 4 patients et stoppé lorsque l'AgHBs était indétectable. La durée de traitement a été de 7, 24, 36 et 48 mois et la perte de l'AgHBs s'est maintenue 12 mois après l'arrêt du traitement (97). Ainsi, une durée de traitement par IFN adaptée à la cinétique de l'AgHBs semble être une solution prometteuse.



Ouzan, j hepatol 2013

Figure 26 : durée de traitement nécessaire pour négativer l'AgHBs chez 4 patients coinfectés delta

8) AgHBs et VIH

Une étude incluant 173 patients a comparé des patients co-infectés VIH-VHB traités, des patients VIH-VHB non traités et des patients monoinfectés VHB non traités. Les taux d'AgHBs étaient plus élevés en cas de CD4 bas et en l'absence de traitement pour le VHB. Parmi les patients sans traitement pour le VHB, les co-infectés VIH avaient un taux plus élevé, suggérant une corrélation entre le taux de l'AgHBs et le statut immunitaire (98). De façon similaire aux mono-infectés VHB, la perte de l'AgHBs est associée à un déclin important de celui-ci, non nécessairement au cours des 12 premiers mois de traitement par analogue nucléos(t)idique (ténofovir) (71).

TRAVAIL PERSONNEL

I. INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'antigène HBs par B.S. Blumberg en 1967, qui lui valut un prix Nobel 10 ans plus tard, des progrès majeurs dans la compréhension et la prise en charge de l'hépatite B ont été réalisés. Citons notamment l'avènement d'un vaccin efficace en 1981, le développement de la PCR ultra-sensible pour la quantification de l'ADN viral et la mise sur le marché d'antiviraux actuellement efficaces et bien tolérés. Plus récemment, la quantification de l'AgHBs a relancé la recherche autour de ce marqueur. Alors que la charge virale B correspond au pool de virions circulants, l'AgHBs quantitatif reflète l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc intra-hépatocytaire (74). De plus, l'objectif thérapeutique chez les patients porteurs du VHB n'est pas seulement de négativer la charge virale mais surtout d'obtenir une perte de l'AgHBs. D'où l'intérêt de suivre la cinétique de ce marqueur pour nous aider à caractériser le statut du patient et monitorer le traitement antiviral. Cependant, bien qu'il soit quantifié depuis quelques années, l'utilisation et l'interprétation de son taux en pratique clinique sont loin d'être définies.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'impact de la quantification de l'AgHBs sur l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique, en pratique clinique, à l'échelle du CHU de Toulouse. On a donc analysé son taux en fonction du statut du patient, du degré de fibrose hépatique, de la réponse au traitement et de la survenue éventuelle d'une séroconversion dans les systèmes HBe et HBs.

L'objectif secondaire était de comparer les patients coinfectés VHD ou VIH aux patients mono-infectés pour le VHB.

II. METHODES

1) Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une cohorte observationnelle, longitudinale, prospective, monocentrique, menée au CHU de Toulouse, incluant des patients porteurs d'une hépatite B chronique entre 2006 et 2014, chez qui on disposait d'au moins un dosage quantitatif de l'AgHBs, et suivis sur une durée maximale de 5 ans.

2) Population étudiée

a) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients porteurs d'une hépatite B chronique (AgHBs persistant au-delà de 6 mois)
- Enfants ou adultes
- Tous génotypes confondus (de A à F)
- AgHBe positif ou négatif
- Traités ou non traités. Le traitement pouvait être :

- un analogue nucléos(t)idique (lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir)
- l'interféron pégylé $\alpha 2a$ 180ug/semaine pour une durée de un an
- une bithérapie associant deux analogues nucléos(t)idiques (AN) ou l'interféron à un AN
- Pour chaque sujet non traité, on disposait d'au moins un AgHBs quantitatif et pour chaque sujet traité, on disposait d'au moins deux AgHBs quantitatifs (permettant d'établir une cinétique).
- Etaient également inclus les patients coinfectés VHB-VHD et VHB-VIH

b) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Antécédent d'hépatite C (active ou guérie)
- Hépatopathie d'autre nature associée (auto-immune, hémochromatose, éthyliste chronique, NASH certaine)
- Carcinome hépatocellulaire
- Femme enceinte
- Transplantation d'organe

3) Recueil des données

a) Méthodes de recueil des données et organisation du suivi

L'ADN VHB était quantifié par PCR ultrasensible avec une limite de détection de 20 UI/ml.

L'ARN VHD était quantifié par une technique de PCR développée au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse et mesuré en copies/ml.

Le dosage quantitatif de l'AgHBs était réalisé par le test immuno-enzymatique Architect® du laboratoire Abbott qui comporte deux étapes : précipitation de l'AgHBs en présence d'anticorps anti-HBs puis conjugaison du précipité avec un principe immunofluorescent. Cette technique permet de détecter des valeurs d'AgHBs comprises entre 0,05 et 250 UI/ml, les taux supérieurs à 250 UI/ml étant obtenus par dilutions automatisées (75).

Le dosage des paramètres biochimiques et sérologiques était réalisé par des tests standardisés.

Le génotypage du VHB était obtenu par séquençage d'une région du génome codant pour l'ADN polymérase virale.

L'évaluation de la fibrose hépatique pouvait être faite par :

- Biopsie hépatique, avec calcul du score METAVIR
- Elastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) : fibrose significative $\geq F2$ en cas de valeur $\geq 7,2$ kPa, F3 si $\geq 9,5$ kPa, F4 si ≥ 12 kPa
- Biomarqueurs sériques (Fibrotest® ou Fibromètre®)
- Absence d'examen spécifique en cas de cirrhose patente à l'examen clinique

Le suivi était réalisé en consultation par le praticien référent. Le rythme et les modalités de surveillance étaient conformes aux recommandations EASL 2012. Les analyses biochimiques et virologiques successives avaient lieu dans le même laboratoire au CHU de Toulouse.

Le statut du patient était défini au cours du suivi, conformément aux recommandations EASL 2012 (17), à savoir :

- Porteur inactif : AgHBe négatif, transaminases normales et ADN VHB <2000 UI/ml tous les 3 mois pendant un an ou ADN VHB <20 000 UI/ml tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, Fibrose <F2 selon le score METAVIR
- Immunotolérant : AgHBe positif, charge virale élevée et transaminases normales au cours du suivi de un an minimum
- Hépatite B active à AgHBe positif ou négatif : Fibrose ≥F2 ou Activité ≥A2 selon le score METAVIR

La réponse au traitement par analogues nucléos(t)idiques ou interféron était définie conformément aux recommandations EASL 2012. A noter pour les patients coinfectés VHB-VHD, un patient était considéré comme répondeur à l'IFN en cas de diminution de la charge virale VHD de plus de un log par an.

b) Recueil des données à l'inclusion et au cours du suivi

Les données suivantes étaient recueillies à l'inclusion :

- Sexe, âge, origine ethnique
- Eventuelle coinfection VIH ou VHD
- Génotype du VHB
- Traitement anti-VHB antérieur à l'inclusion (AN ou IFN ou les deux)
- Traitement à l'inclusion (lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir, interféron, bithérapie AN + IFN, bithérapie associant deux AN)
- Année de début du traitement
- Degré de fibrose (et éventuellement activité hépatique)
- Score de CHILD en cas de cirrhose
- Paramètres biochimiques : ASAT, ALAT, GGT, Créatininémie (en $\mu\text{mol/l}$), Phosphorémie (en mmol/ml) : en début de traitement, à l'inclusion, puis en fin de suivi
- Statut AgHBe initial
- ADN VHB : à l'inclusion, à 3 mois puis annuellement
- ARN VHD : à l'inclusion, à 3 mois puis annuellement
- AgHBs quantitatif : à l'inclusion, à 3 mois puis annuellement
- Statut du patient défini au cours du suivi :
 - Porteur inactif
 - Immunotolérant

- Hépatite active
- Réponse au traitement par AN (complète, partielle, échappement virologique)
- Réponse au traitement par IFN (non répondeur, répondeur, rechuteur)
- Survenue ou non d'une séroconversion HBe
- Survenue ou non d'une perte de l'AgHBs
- Survenue ou non d'une séroconversion HBs

4) Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées en valeurs moyennes ou médianes accompagnées de leur indice de dispersion. Les charges virales ont été converties en logarithme base 10 et analysées sous cette forme. Les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel STATA/SE vs 14.0.

Des tests de χ^2 , analyses de variance, tests de Student en séries non appariées, ou tests non paramétriques (Mann-Whitney, Spearman) ont été utilisés afin de rechercher des liens possibles entre l'AgHBs et les caractéristiques des patients incluant des données épidémiologiques (âge, sexe, origine), des paramètres virologiques (virémie HBV, génotype viral, coinfections), des paramètres cliniques, des paramètres biochimiques et histologiques. Une analyse par tracé de courbes ROC a été utilisée pour tenter de définir un seuil d'AgHBs permettant de discriminer les patients à risque d'évolution vers la cirrhose. Enfin, des analyses en régression logistique ont été menées afin de déterminer les facteurs indépendamment liés à la constitution d'une cirrhose et à la séroconversion HBe, en particulier l'AgHBs. Dans toutes les analyses, une valeur seuil de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide de Mme K. Saune, MCU-PH au service de virologie du CHU de Toulouse.

III. RESULTATS

1) Description de la population

a) A l'inclusion (T0)

Après examen de 706 dossiers, 317 patients répondaient aux critères d'inclusion. Les caractéristiques démographiques, clinico-biologiques et histologiques de ces patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1.

58 % étaient de sexe masculin. L'âge moyen était de $38,6 \pm 14,5$ ans. 239 patients (75,4%) étaient AgHBe négatif. L'origine ethnique était connue pour 298 d'entre eux : la majorité des patients venaient d'Europe ($n=161$, 54%) ou d'Afrique sub-saharienne ($n=94$, 32%). Le génotype était recensé

pour 58 d'entre eux et la distribution était concordante avec les données épidémiologiques connues. En effet, on retrouvait une majorité de génotypes A (53,4%) et D (17,2%) ; les génotypes B, C, E et F représentant respectivement 6,9%, 10,3%, 10,3% et 1,7%.

46 patients présentaient une coinfection : 13 une coinfection B+D, 27 une coinfection B+VIH, 6 une triple infection B+D+VIH.

La fibrose a pu être estimée chez 214 patients (67%). Le diagnostic de cirrhose était établi cliniquement pour 10 patients. Une évaluation objective des lésions hépatiques concernait les 204 patients restants : par biopsie hépatique dans 81% des cas (n=166), par fibroscan® dans 15% des cas (n=30) et par biomarqueurs dans 4% des cas (n=8). Les patients pour qui le degré de fibrose n'était pas déterminé étaient pour la grande majorité des patients présentant tous les critères du portage inactif. On retrouvait une fibrose minimale (F0-F1) chez 36% (n=77) des patients, une fibrose significative (F2) chez 30% (n=64) d'entre eux, sévère (F3-F4) dans 34% (n=73) des cas. 45 patients (21%) étaient cirrhotiques, avec un score de CHILD A pour 91% d'entre eux.

L'activité était recueillie pour 157 patients. Elle était nulle ou minimale (A0-A1) pour 51,6% (n=81) des patients, significative (A2) chez 37,6% (n=59) des patients et sévère (A3) chez 10,8% (n=17) des patients.

Dans cette étude, 147 patients (46,3%) recevaient un traitement pour l'hépatite B.

31% avaient reçu antérieurement un traitement anti-VHB (différent de celui reçu au cours de l'étude) avec la répartition suivante : analogue nucléos(t)idique (20%), IFN (7%), les deux (4%).

Parmi les patients traités, 10% (n=15) recevaient l'IFN et 90% (n=132) étaient sous analogues nucléos(t)idiques. Plus précisément, on comptabilisait : 9 patients sous IFN en monothérapie, 6 sous bithérapie AN/IFN, 66 patients sous TDF, 26 sous ETV, 21 sous AN en bithérapie, 13 sous lamivudine et 6 sous ADV.

Concernant les paramètres biologiques, les taux moyen d'ALAT et d'ASAT à l'inclusion étaient respectivement de $1,5 \pm 1,9$ N et $1,4 \pm 1,4$ N. La créatininémie était de $76 \pm 20,5$ $\mu\text{mol/l}$ et la phosphorémie de $1,02 \pm 0,19$ mmol/l . Le taux d'AgHBs moyen à l'inclusion était de 15710 ± 28211 UI/ml. La charge virale VHB médiane était de 211 UI/ml, IC95%[151-650].

On ne retrouvait pas de corrélation établie entre le taux d'AgHBs et les paramètres tels que le sexe, l'origine ethnique ou le génotype viral. En revanche, une corrélation inverse était retrouvée entre l'âge et le taux d'AgHBs (coefficient de Spearman=-0.44). L'âge médian était de 37 ans. Le taux moyen d'AgHBs était de 6978 ± 1051 UI/ml en cas d'âge supérieur à 37 ans contre 24037 ± 1752 UI/ml pour la tranche inférieure. Le taux d'AgHBs moyen (en UI/ml) selon le type de génotype était réparti comme suit : $20\,006 \pm 5959$ (génotype A), 14885 ± 6405 (B), 7400 ± 2900 (C), 9859 ± 3557 (D), 13510 ± 6982 (E), 31530 (F). La répartition des valeurs de l'AgHBs dans la population est schématisée sur la figure 1.

Variable qualitative	Effectif (%) / N=317
Sexe masculin	186 (58%)
Origine (n=298)	
- Europe	161 (54%)
- Afrique sub-saharienne	94 (31,5%)
- Maghreb	16 (5,4%)
- Asie	26 (8,7%)
- Amérique australe	1 (0,3%)
Coinfection VHD	13 (4,1%)
Coinfection VIH	27 (8,5%)
Coinfection VIH+VHD	6 (2%)
Génotype (n=58)	
- A	31 (53,4%)
- B	4 (6,9%)
- C	6 (10,3%)
- D	10 (17,2%)
- E	6 (10,3%)
- F	1 (1,7%)
AgHBe positif	78 (24,6%)
Fibrose (n=214)	
- F0-F1	77 (36%)
- F2	64 (29,9%)
- F3	28 (13,1%)
- F4	45 (21%)
Activité (n=157)	
- A0	14 (8,9%)
- A1	67 (42,7%)
- A2	59 (37,6%)
- A3	17 (10,8%)
Moyen d'évaluation	
- Aucun	113 (35,8%)
- Biopsie hépatique	166 (52,3%)
- Elastométrie	30 (9,4%)
- Biomarqueurs	8 (2,5%)
CHILD (n=43)	
- A	39 (91%)
- B	3 (7%)
- C	1 (2%)
Traitement VHB antérieur	
- Aucun	219 (69%)
- IFN	21 (7%)
- Analogue nucléos(t)idique	64 (20%)
- IFN puis analogue nucléos(t)idique	13 (4%)
Traitement VHB à l'inclusion	
- Aucun	170 (53,4%)

- IFN	9 (2,8%)
- ETV	26 (8,5%)
- TDF	66 (20,7%)
- Bithérapie d'analogues nucléos(t)idiques	21 (6,6%)
- Lamivudine	13 (4,1%)
- ADV	6 (1,9%)
- IFN + analogue nucléos(t)idique	6 (1,9%)
Variable quantitative	Moyenne (±écart type)
Age (années)	38,6 (±14,5)
ALAT (xN)	1,5 (±1,9)
ASAT (xN)	1,4 (±1,4)
GGT (xN)	1,2 (±0,8)
Créatininémie (umol/l)	76,1 (±20,5)
Phosphorémie (mmol/l)	1,02 (±0,19)
AgHBs T0 (UI/ml)	15561 (±28211)
ADN VHB T0 moyen (UI/ml)	1,44. 10 ⁷ (±5,37. 10 ⁷)
ADN VHB T0 médian (UI/ml)	211 (IC95%[151-650])

Tableau 1 : description des variables à l'inclusion

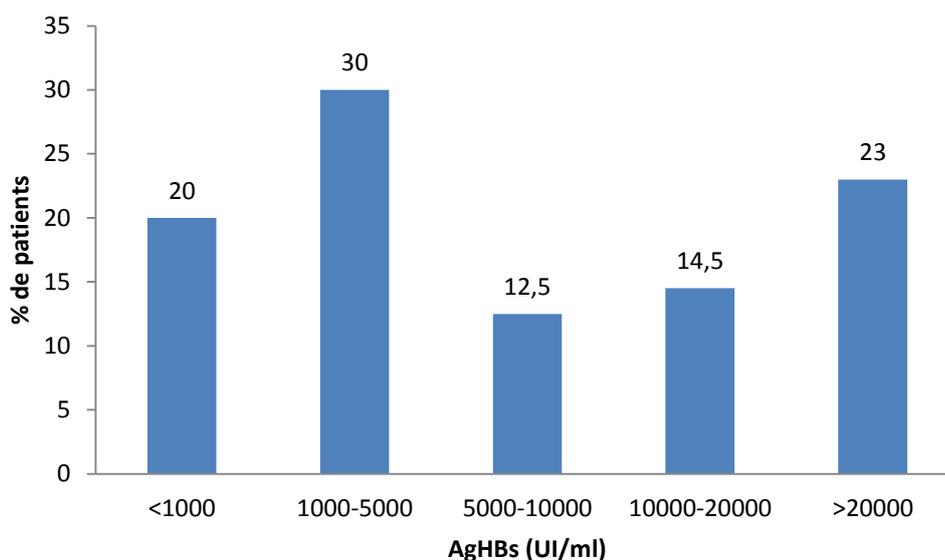


Figure 1 : distribution des valeurs de l'AgHBs dans la population

b) Au cours du suivi

Le suivi moyen a été de 2,3 ±1,3 ans. Le suivi maximal était de 5 ans.

Le statut du patient était défini au cours du suivi. On recensait : 131 porteurs inactifs (41%), 172 patients avec hépatite active (55%) et 14 immunotolérants (4%).

Sous analogues nucléos(t)idiques (n=138), 130 patients ont présenté une réponse virologique complète (94%), 7 une réponse partielle (5%) et 1 patient un échappement virologique (<1%). Sous IFN (n=15), 7 ont eu une réponse virologique (47%), 3 ont été répondeurs rechuteurs (20%) et 5 n'ont pas répondu à l'IFN (33%).

La séroconversion HBe était observée chez 19 des 78 patients AgHBe positif, soit 24,4%.

La perte de l'AgHBs a été observée chez 5 patients, soit 1,6% des cas. La séroconversion HBs est survenue chez 4 des 5 patients ayant perdu l'AgHBs.

Pour les patients sous analogues nucléos(t)idiques, on observait une augmentation très modérée mais significative de la créatininémie, de 76 ±20 umol/l à 82 ±48 umol/l (p=0,01). Sous ténofovir, la phosphorémie diminuait légèrement mais significativement, de 0,96 ±0,02 mmol/l à 0,89 ±0,02 mmol/l (p=0,02).

Variable	Effectif (%)
Transaminases en fin de suivi (n=287)	
- normales	237 (82,5%)
- anormales	50 (17,5%)
Statut du patient	
- porteur inactif	131 (41%)
- hépatite active	172 (55%)
- immunotolérant	14 (4%)
Réponse aux analogues nucléos(t)idiques (n=138)	
- répondeur complet	130 (94%)
- répondeur partiel	7 (5%)
- échappement	1 (0,7%)
Réponse à l'IFN (n=15)	
- réponse soutenue	7 (47%)
- rechuteur	3 (20%)
- non répondeur	5 (33%)
Séroconversion HBe (n=78 AgHBe+)	19 (24,4%)
Perte de l'AgHBs	5 (1,6%)
Séroconversion HBs	4 (1,3%)

Tableau 2 : description des variables recueillies au cours du suivi

2) Corrélation AgHBs et ADN VHB

La figure 1 représente la distribution des couples de valeurs AgHBs/ADN VHB en log UI/ml à l'inclusion et met en évidence une corrélation entre le taux d'AgHBs et la charge virale VHB. En effet, le taux d'AgHBs augmente avec l'élévation de la charge virale. On remarquera qu'il existe une dispersion plus importante des valeurs de l'AgHBs pour les charges virales basses, témoignant d'une plus faible corrélation AgHBs/ADN VHB aux stades d'infection peu répliquative. Il est important de noter que ce graphique a été élaboré uniquement à partir des 170 patients non traités, les patients sous analogues nucléos(t)idiques n'étant pas représentatifs du lien entre charge virale et AgHBs (du fait de la négativation de leur ADN VHB le plus souvent).

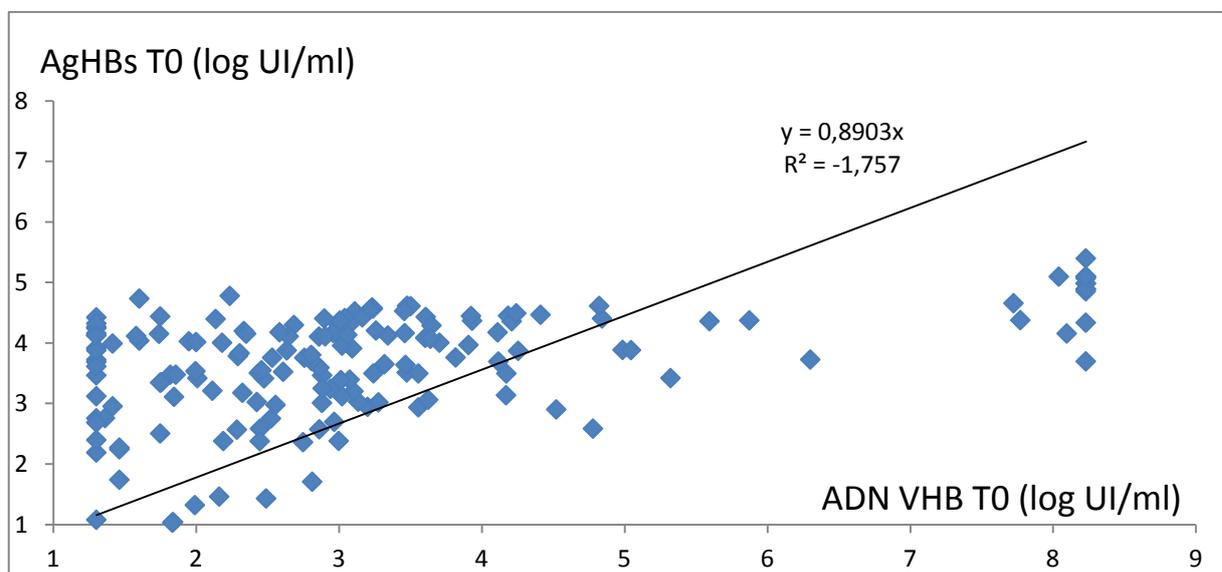


Figure 2 : corrélation entre le taux d'AgHBs et la charge virale VHB

3) Taux d'AgHBs selon le statut du patient

a) Selon le statut AgHBe

Le taux d'AgHBs était significativement plus haut chez les 78 patients AgHBe positif en comparaison aux 239 patients AgHBe négatif : 35077 ± 5390 UI/ml, contre 9111 ± 764 UI/ml ; $p < 0,0001$.

La charge virale VHB était également différente : $2,4 \pm 1,2$ log UI/ml (AgHBe négatif) vs $4,4 \pm 3$ log UI/ml (AgHBe positif), $p = 0,0001$.

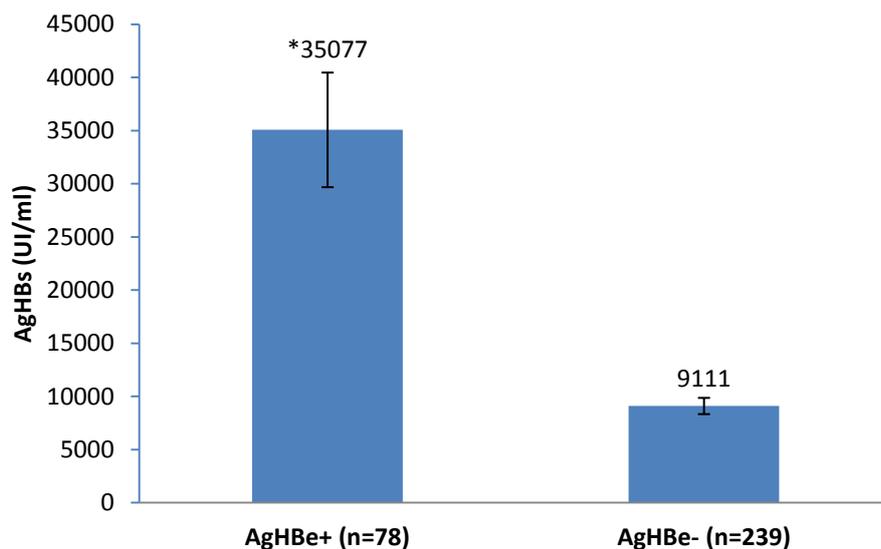


Figure 3 : Taux d'AgHBs selon le statut AgHBe (*p<0,0001)

b) Selon le statut porteur inactif vs hépatite active vs Immunotolérant

Le taux d'AgHBs chez les patients immunotolérants (IT) était de 95035 ±16306 UI/ml, significativement plus haut que celui des patients avec hépatite active (HA) (13858 ±1788 UI/ml, p<0,0001) et des porteurs inactifs (PI) (9354 ±1018 UI/ml, p<0,0001). Le taux d'AgHBs n'était pas significativement différent entre les groupes hépatite active et portage inactif (p=0,09).

La charge virale suivait la même tendance : 7,8 ±1,02 log UI/ml (IT) vs 2,85 ±2,2 log UI/ml (HA) vs 2,51 ±0,86 log UI/ml (PI), p<0,0001 pour IT vs HA et IT vs PI, p=ns pour HA vs PI.

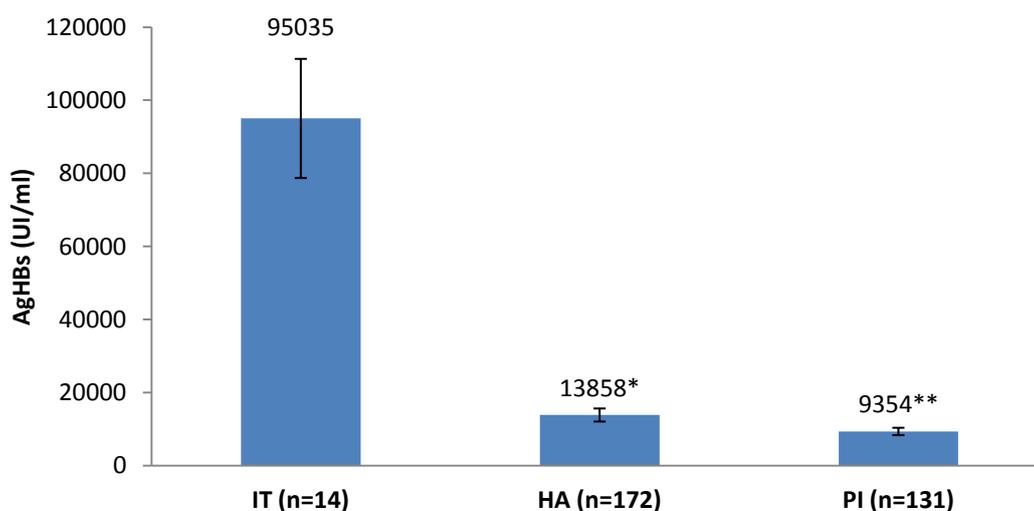


Figure 4 : Taux d'AgHBs selon le statut du patient

IT vs HA : *p<0,0001, IT vs PI : **p<0,0001, HA vs PI : p=ns

c) Chez le porteur inactif selon le taux d'ADN VHB (> ou < 2000 UI/ml)

Au sein des 131 porteurs inactifs, on observait un taux d'AgHBs significativement plus élevé en cas de charge virale supérieure à 2000 UI/ml, égal à 12546 ± 2468 UI/ml, versus 8745 ± 1111 UI/ml en cas de charge virale inférieure à 2000 UI/ml ($p=0,02$).

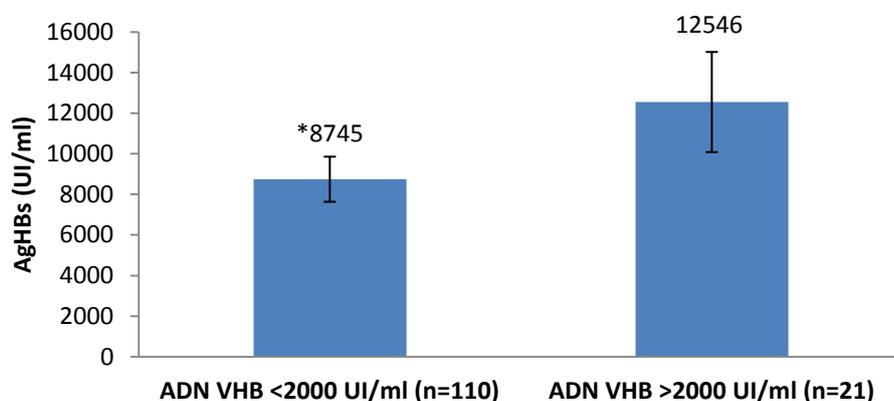


Figure 6 : Taux d'AgHBs chez les porteurs inactifs selon leur taux d'ADN VHB (> ou < 2000 UI/ml)
(* $p=0,02$)

d) Chez le patient avec charge virale <2000 UI/ml, selon son statut actif ou inactif

Parmi les 229 patients avec ADN VHB <2000 UI/ml, 110 étaient porteurs inactifs (PI) et 119 avaient une hépatite active (HA). Le taux d'AgHBs n'était pas significativement différent entre PI (8745 ± 1111 UI/ml) et HA (7086 ± 931 UI/ml), $p=0,9$.

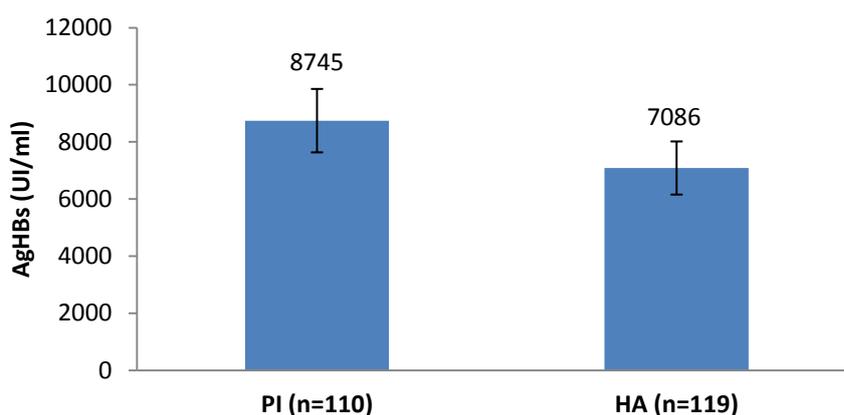


Figure 7 : Taux d'AgHBs selon le statut PI ou HA chez les patients avec ADN VHB <2000 UI/ml ($p=ns$)

4) Taux d'AgHBs et lésions hépatiques

a) Taux d'AgHBs et degré de fibrose hépatique

Une corrélation inverse a été retrouvée entre le taux d'AgHBs et le stade de fibrose. En effet, chez les patients cirrhotiques (F4), le taux d'AgHBs était significativement plus bas, de l'ordre de 4361 ± 1059 UI/ml, comparé aux patients F3 (AgHBs= 19222 ± 33304 UI/ml ; $p=0,019$), F2 (AgHBs= 15109 ± 23313 UI/ml ; $p=0,002$) et F0-F1 (AgHBs= 18787 ± 28570 UI/ml ; $p=0,009$). Plus généralement, la même différence était obtenue en comparant les patients F4 aux patients non F4 (AgHBs= 17546 ± 2126 UI/ml ; $p<0.00001$). La charge virale VHB (en log UI/ml) suivait la même tendance : $2,0 \pm 1,7$ (F4), $3,7 \pm 2,7$ (F3), $2,8 \pm 1,9$ (F2), $3,5 \pm 2,2$ (F0-F1) ; $p=0,003$ (F4 vs F3), $p=ns$ (F4 vs F2), $p=0,01$ (F4 vs F0-F1).

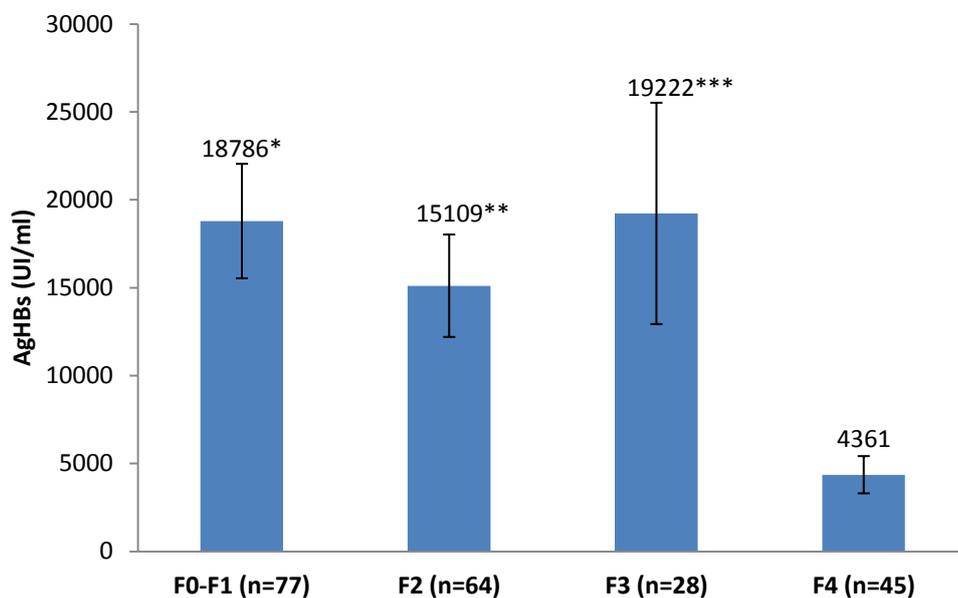


Figure 8 : Taux d'AgHBs selon le degré de fibrose hépatique :

F4 vs F0-F1: * $p=0,009$, F4 vs F2: ** $p=0,002$, F4 vs F3: *** $p=0,019$; F0-F1 vs F2, F0-F1 vs F3, F2 vs F3: $p=ns$

Le même résultat était obtenu dans les sous-groupes de patients AgHBe positif (AgHBs=6881 ±2710 UI/ml si F4 vs 36176 ±5851 UI/ml si <F4, p=0.0002 et ADN VHB=2,8 ±2,5 log UI/ml si F4 vs 4,8 ±2,9 log UI/ml si <F4, p=0,01) et AgHBe négatif (AgHBs=2970 ±610 UI/ml si F4 vs 9652 ±1150 UI/ml si <F4, p=0.0046 et ADN VHB=1,6 ±0,8 log UI/ml si F4 vs 2,6 ±1,4 log UI/ml si <F4, p<0,0001).

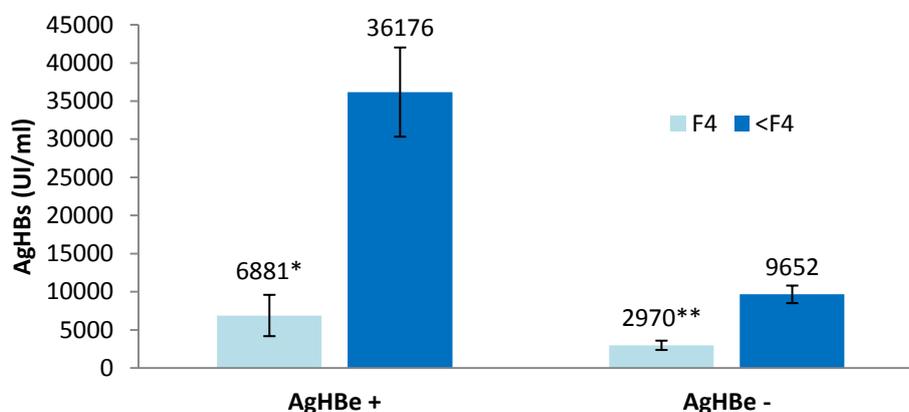


Figure 9 : Taux d'AgHBs selon la présence ou non d'une cirrhose (F4) chez les patients AgHBe positif (*p=0,0002) et AgHBe négatif (**p=0,004)

En analyse univariée, on retrouvait comme facteurs associés au statut F4 : le sexe masculin, l'âge>37 ans, les coinfections VIH et VHD, la charge virale VHB, l'activité histologique, le taux d'ALAT, le statut traité et le taux d'AgHBs <4975 UI/ml. L'origine, le génotype, le statut AgHBe n'étaient pas associés au statut F4.

En analyse multivariée, seuls restaient associés : le sexe masculin (OR=2,8 ; IC95%[1,1-7,3] ; p=0,03), la coinfection VIH (OR=2,8 ; IC95%[1,1-7,3] ; p=0,03), la présence d'un traitement anti-VHB (OR=1,5 ; IC95%[1,3-1,9] ; p<0,0001), un taux d'AgHBs <4975 UI/ml (OR=2,6 ; IC95%[1,1-5,8] ; p=0,02). Le seuil de 4975 UI/ml correspondait à la valeur médiane de l'AgHBs dans la population. Le taux d'AgHBs était donc un facteur prédictif indépendant de cirrhose.

Une courbe ROC a été élaborée afin de vérifier l'aptitude de ce marqueur pour prédire la cirrhose et déterminer son seuil optimal. L'aire sous la courbe (AUC) était de 0,708 ; IC95% [0,632-0,785], confirmant l'impact diagnostique de l'AgHBs quantitatif. Le seuil d'AgHBs égal à 3316 UI/ml était associé à une sensibilité (Se) de 69%, une spécificité (Sp) de 66%, une valeur prédictive positive (VPP) de 35% et une valeur prédictive négative (VPN) de 89%. Un taux d'AgHBs supérieur à 3316 UI/ml permettait de prédire l'absence de cirrhose avec une probabilité de 89%.

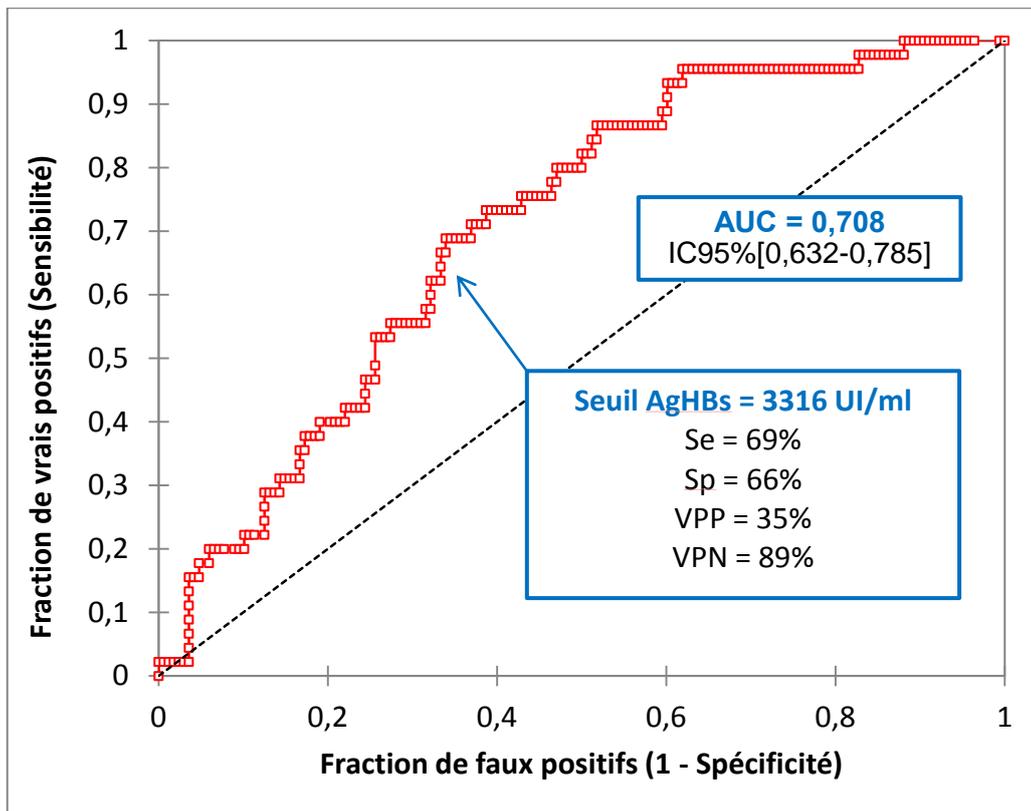


Figure 10 : courbe ROC de l'AgHBs quantitatif pour le diagnostic de cirrhose (AUC=0,708)

b) Taux d'AgHBs et activité hépatique

Le degré d'activité hépatique était disponible pour 157 patients. Il n'était pas retrouvé de corrélation entre le taux d'AgHBs et le degré d'activité, sur l'ensemble des patients tout comme dans les sous-groupes de patients AgHBe positif et négatif.

5) Cinétique de l'AgHBs sous analogues nucléos(t)idiques

a) Variation de l'AgHBs sous analogues nucléos(t)idiques à 1, 2, 3 et 5 ans

Chez les 132 patients sous analogues nucléos(t)idiques (sans interféron associé), le taux d'AgHBs diminuait au fil du temps bien que la décroissance soit très lente. Le taux d'AgHBs était disponible chez 97 patients à 1 an, 109 patients à 2 ans, 80 patients à 3 ans, et 55 patients à 5 ans. La diminution de l'AgHBs était de $0,14 \pm 0,02$ log UI/ml à 1 an; $0,27 \pm 0,04$ log UI/ml à 2ans; $0,41 \pm 0,05$ log UI/ml à 3 ans; $0,5 \pm 0,06$ log UI/ml à 5 ans.

La décroissance n'était pas plus rapide chez les 51 patients AgHBe positifs ($p=ns$).

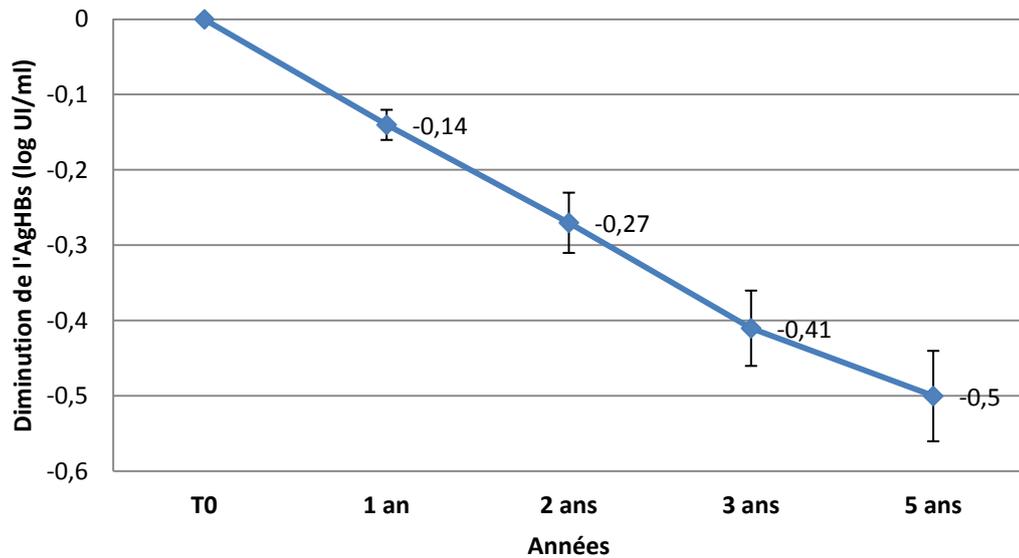


Figure 11 : diminution de l'AgHBs à 1, 2, 3 et 5 ans chez les patients sous analogues nucléos(t)idiques

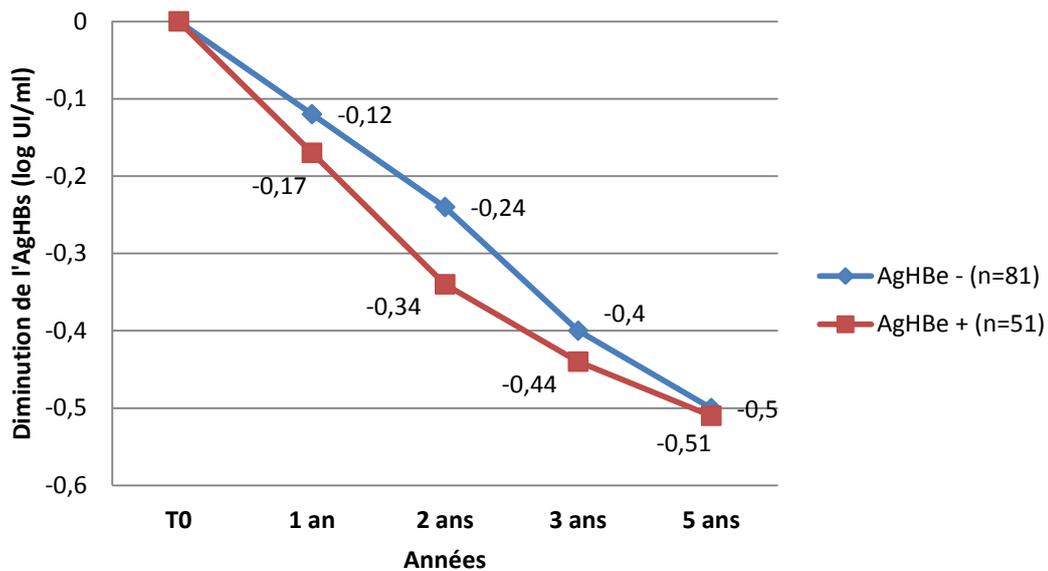


Figure 12 : diminution de l'AgHBs à 1, 2, 3 et 5 ans chez les patients sous analogues nucléos(t)idiques selon le statut AgHBe + ou - (p=ns)

b) Variation de l'AgHBs selon la réponse au traitement

On s'est intéressé à la diminution de l'AgHBs selon la réponse au traitement. On obtenait une diminution plus marquée chez les 124 patients répondeurs, de l'ordre de $0,19 \pm 0,04$ log UI/ml à 1 an, en comparaison aux patients répondeurs partiels ($n=7$, $\Delta\text{AgHBs} = -0,09 \pm 0,16$ log UI/ml) ou rechuteurs ($n=1$, $\Delta\text{AgHBs} = -0,05$ log UI/ml). La différence cependant n'était pas significative.

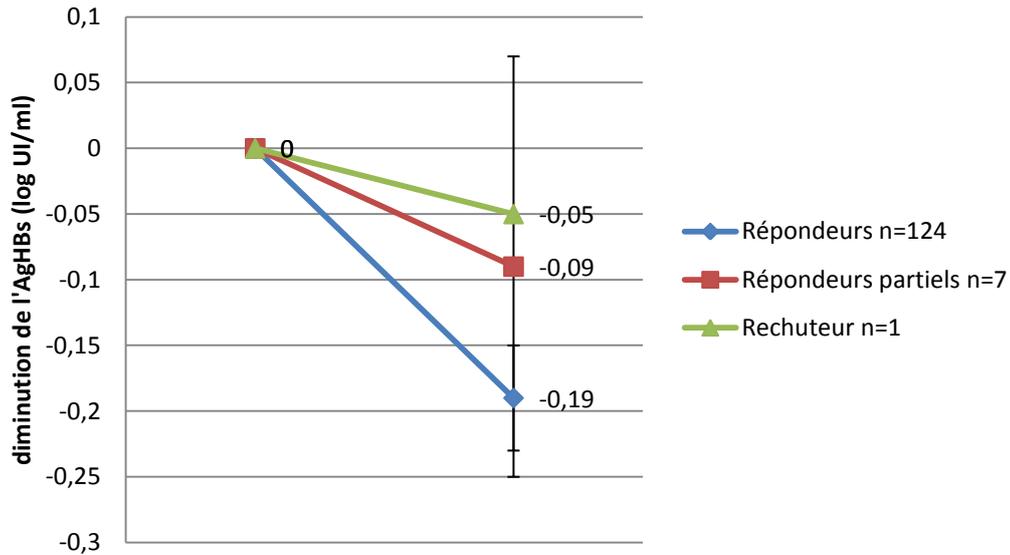


Figure 13 : diminution de l'AgHBs à 1 an selon la réponse au traitement par analogue nucléos(t)idique (p=ns)

c) Variation de l'AgHBs selon le type d'analogue nucléos(t)idique (ETV ou TDF)

L'AgHBs à 1 an était disponible pour 18 patients sous ETV et 51 patients sous TDF. Il n'était pas retrouvé de différence en termes de diminution de l'AgHBs à 1 an, de l'ordre de 0,18 log UI/ml dans les deux groupes.

d) Variation de l'AgHBs sous analogues nucléos(t)idiques versus sous IFN

La diminution de l'AgHBs à 1 et 2 ans était plus importante pour les 15 patients traités par IFN ($0,55 \pm 0,2$ log UI/ml à 1 an ; $1,04 \pm 0,43$ log UI/ml à 2 ans), par rapport aux 132 patients sous analogues nucléos(t)idiques sans interféron ($0,14 \pm 0,02$ log UI/ml à 1 an ; $0,27 \pm 0,04$ log UI/ml à 2 ans) sans qu'on mette en évidence une différence significative (probable manque de puissance dû au faible effectif de patients sous IFN). Au-delà de 2 ans, la cinétique n'était pas réalisable du fait du manque de données pour les patients sous IFN.

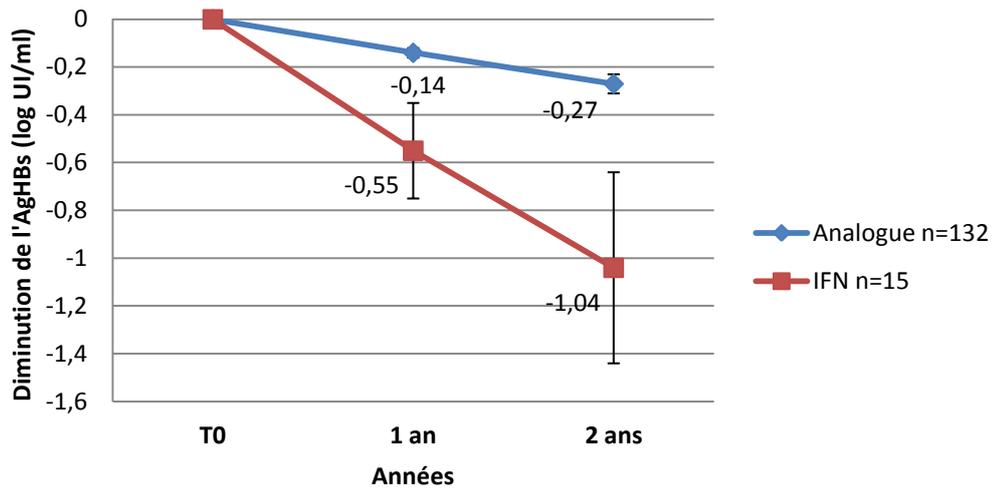


Figure 14 : diminution de l'AgHBs à 1 et 2 ans sous analogue nucléos(t)idique versus sous IFN ($p=ns$)

6) Cinétique de l'AgHBs sous IFN

a) Selon le statut de réponse à l'IFN

Parmi les 15 patients sous IFN, 7 ont présenté une réponse virologique, 5 étaient non répondeurs et 3 répondeurs rechuteurs. La décroissance de l'AgHBs à 1 an était significativement plus marquée pour les patients répondeurs ($\Delta\text{AgHBs} = -1,07 \pm 0,49 \text{ log UI/ml}$) par rapport au groupe associant patients non répondeurs et rechuteurs ($\Delta\text{AgHBs} = -0,21 \pm 0,18 \text{ log UI/ml}$), $p=0,04$. On observait la même tendance à 3 mois (M3) ($\Delta\text{AgHBs} = -1,18 \pm 0,92$ vs $-0,31 \pm 0,31 \text{ log UI/ml}$) mais le nombre de données disponibles à cette date étant plus faible, la différence n'était pas significative, probablement par manque de puissance.

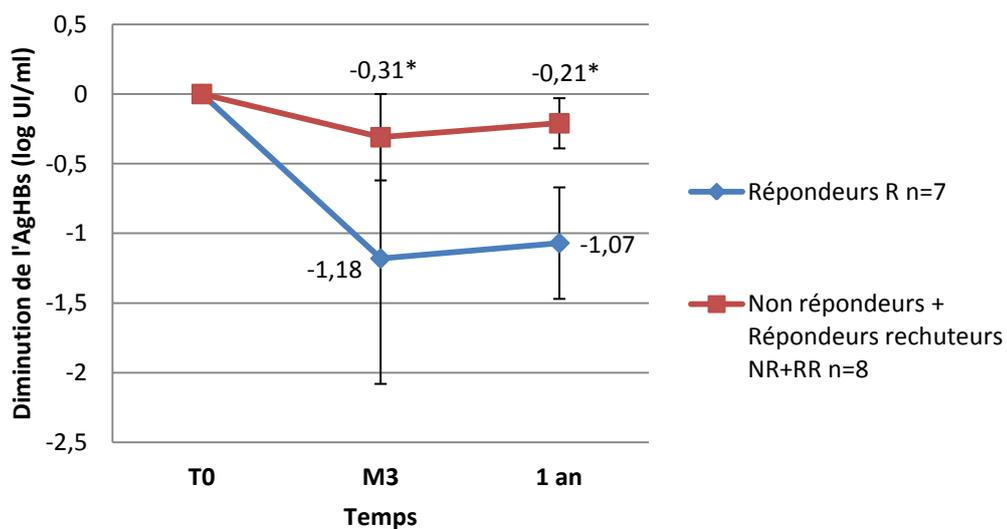


Figure 15 : diminution de l'AgHBs à M3 et à 1 an selon le statut de réponse à l'IFN

* $p=ns$ à M3 ; ** $p=0,04$ à 1 an

De façon concordante, le taux d'AgHBs à M3 était plus bas chez les patients répondeurs à l'IFN (1084 ±704 UI/ml) comparativement aux patients non répondeurs et rechuteurs (19813 ±14946 UI/ml). Ces données étaient également vérifiées à 1 an avec un taux d'AgHBs à 6815 ±5739 UI/ml pour les répondeurs contre un taux à 15026 ±5749 UI/ml pour les non répondeurs et les rechuteurs. La différence pour autant n'était pas significative (p=0,07 à M3 et p=0,06 à 1 an), par manque de puissance.

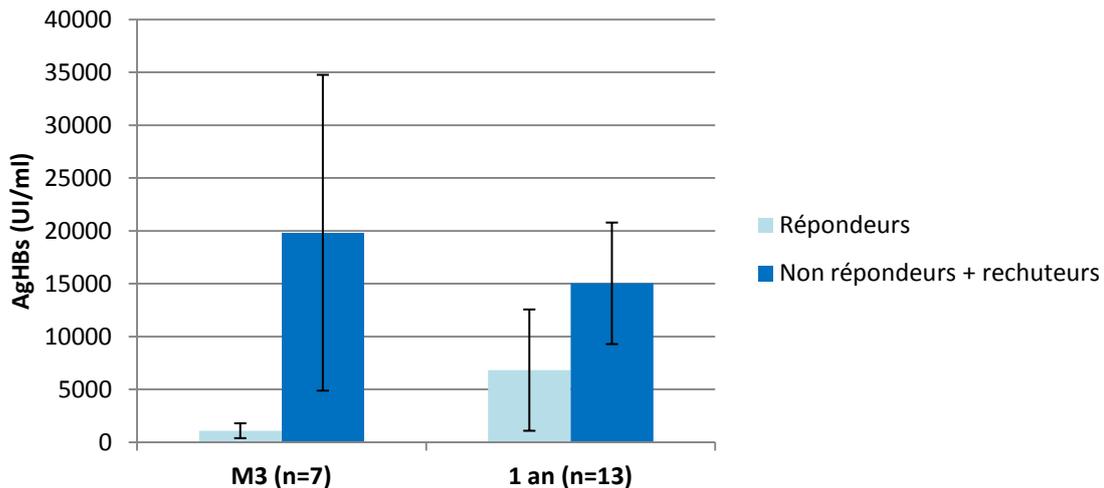


Figure 16 : Taux d'AgHBs à M3 et à 1 an selon le statut de réponse à l'IFN (p=0,07 à M3, p=0,06 à 1an)

7) Taux d'AgHBs et séroconversion HBe

On dénombrait 78 patients AgHBe positif en début d'étude, traités dans 72% des cas (n=51 sous analogues nucléos(t)idiques et n=5 sous IFN).

19 patients ont présenté une séroconversion HBe au cours du suivi, soit un taux de séroconversion HBe de 24%. L'un d'entre eux a également présenté une séroconversion HBs. Tous étaient des patients traités : 17 par analogues nucléos(t)idiques et 2 par interféron, soit un taux de séroconversion HBe de 33% sous analogues nucléos(t)idiques (17/51) et de 40% sous interféron (2/5).

Le taux d'AgHBs à l'inclusion était significativement plus bas chez les 19 patients ayant présenté une séroconversion HBe, égal à 18 607 ±6645 UI/ml, versus 40 659 ±6730 UI/ml en l'absence de séroconversion HBe (p=0,019). En analyse univariée, les facteurs associés à la séroconversion HBe étaient : le taux d'AgHBs et la présence d'un traitement anti-VHB. Les paramètres tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le génotype, les coinfections VHD et VIH, le degré de fibrose et d'activité histologique, la charge virale VHB, le taux d'ALAT, le traitement par IFN, n'étaient pas associés à la séroconversion HBe. En analyse multivariée, seul le statut traité restait associé à la séroconversion HBe.

En se limitant aux 56 patients traités, le taux d'AgHBs initial n'était pas différent entre les deux groupes de patients présentant ou non une séroconversion HBe (AgHBs T0=19574 ±30211 UI/ml si séroconversion HBe vs 21381 ±33567 UI/ml en l'absence de séroconversion, p=ns). Le taux d'AgHBs initial n'est donc pas prédictif de la survenue d'une séroconversion HBe.

En revanche, la diminution de l'AgHBs à 5 ans était significativement plus prononcée en cas de séroconversion HBe : de 0,73 ±0,13 log UI/ml, versus 0,34 ±0,13 log UI/ml en l'absence de séroconversion HBe (p=0,035).

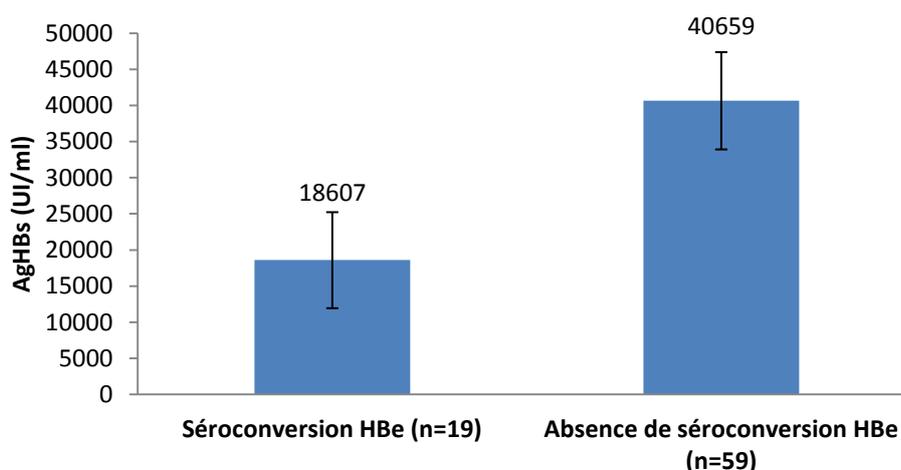


Figure 17 : Taux d'AgHBs à l'inclusion des patients avec ou sans séroconversion HBe au cours du suivi (p=0,019)

8) Description des patients ayant perdu l'AgHBs

5 patients (2 femmes et 3 hommes) ont perdu l'AgHBs, soit 1,6% des patients. 4 étaient AgHBe négatif. 1 patient était coinfecté VHB-VIH et 1 patient était porteur d'une triple infection VIH-VHB-VHD. On comptabilisait 2 patients sous analogues nucléos(t)idiques, 2 patients sous IFN+analogues nucléos(t)idiques et 1 patient porteur inactif non traité. Concernant le niveau de fibrose hépatique, 3 patients avaient une cirrhose (CHILD A) et 2 patients une fibrose nulle ou minime (F0-F1). A l'exception du porteur inactif, tous avaient un taux d'ASAT et/ou d'ALAT initial supérieur à 1,5N. Chez les patients AgHBe négatif, le taux d'AgHBs un an avant la perte de l'AgHBs était inférieur à 500 UI/ml. Les caractéristiques de ces 5 patients sont présentées dans le tableau 3. Les cinétiques de décroissance de l'AgHBs sont présentées en figure 18.

	patient 1	patient 2	patient 3	patient 4	patient 5
AgHBe	+	-	-	-	-
Traitement	AN	AN	IFN+AN	Non traité	IFN+AN
Coinfection	VIH	non	VIH-VHD	non	non
Fibrose	F0-F1	F4	F4	F0-F1	F4
Activité	A1	A0	A1	-	A1
ASAT T0 (xN)	3	7	5	1	1,3
ALAT T0 (xN)	1	4	10	1	1,5
Séroconversion HBs	oui	oui	oui	non	Oui
AgHBs T0 (UI/ml)	45495	100	2090	4,97	3095
AgHBs M3			842		2,95
AgHBs 1 an			445	2	0
AgHBs 2 ans	36335	0	0		0
AgHBs 3 ans	5005	0		0	
AgHBs 4 ans	4105				
AgHBs 5 ans	6				

Tableau 3 : description des patients ayant perdu l'AgHBs

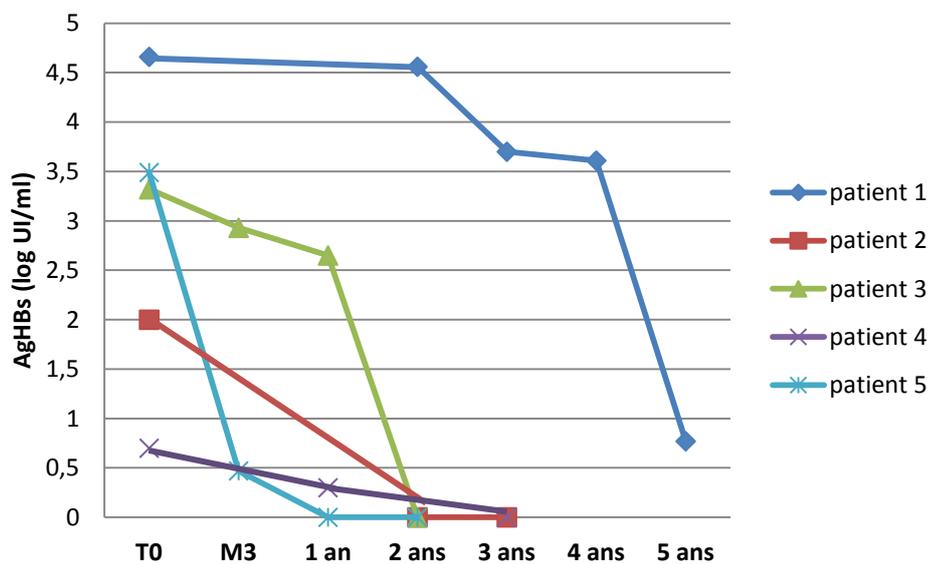


Figure 18 : cinétique du taux d'AgHBs (en log UI/ml) chez les patients ayant perdu l'AgHBs

9) Description des patients coinfectés VHD ou VIH

a) Comparaison à la population mono infectée VHB

On dénombrait dans l'étude 271 patients mono infectés VHB, 13 patients coinfectés VHB+VHD, 27 patients VHB+VIH et 6 patients porteurs de la triple infection VHB+VHD+VIH.

Leurs caractéristiques démographiques et clinico-biologiques sont présentées dans le tableau 4. La population mono infectée a été comparée à chacune des populations coinfectées. Un petit *p est indiqué en cas de différence significative.

L'origine ethnique, le génotype viral et l'activité histologique n'étaient pas significativement différents entre chacun des trois groupes de patients et la population mono infectée.

Concernant les patients coinfectés VHB+VHD, on retrouvait significativement plus de patients cirrhotiques (45% contre 16% ; $p=0,03$). Le taux d'AgHBs était plus bas (7308 ± 2017 UI/ml contre 16590 ± 1822 UI/ml), à la limite de la significativité ($p=0,05$). Le taux médian d'ADN VHB était également plus bas, égal à 20 UI/ml IC95%[20-476] contre 287 UI/ml IC95%[151-653]), $p=0,05$.

Concernant la population coinfectée VHB+VIH, la proportion d'hommes était significativement plus importante (78% contre 56% ; $p=0,02$) et l'âge moyen était significativement plus élevé ($47 \pm 1,7$ ans contre $37,9 \pm 0,9$ ans ; $p=0,0005$). Le taux de patients AgHBe positif était très significativement plus haut (59% contre 22% ; $p<0,0001$). En revanche, le taux de séroconversion HBe n'était pas différent de celui des patients mono infectés. Par ailleurs, il y avait très significativement plus de patients avec cirrhose (47% contre 16%) ou avec fibrose sévère $\geq F3$ (79% contre 28%) ; $p<0,0001$. De façon concordante, il y avait plus de patients avec hépatite active (93% contre 49% ; $p<0,0001$) dans la population coinfectée VHB+VIH. Enfin, la charge virale VHB était significativement plus basse (médiane=27 UI/ml ; IC95%[20-792] contre 287 UI/ml ; IC95%[151-653]) et le taux d'AgHBs était de 11087 ± 2957 UI/ml contre 16590 ± 1822 UI/ml dans la population mono infectée ($p=ns$).

Concernant les patients avec triple infection VHB+VIH+VHD, la proportion de patients cirrhotiques était, comme précédemment, très nettement supérieure (50% contre 16% ; $p=0,03$). Il s'agissait exclusivement de patients avec hépatite active. Le taux d'AgHBs était de 5788 ± 1638 UI/ml, inférieur à celui de la population mono infectée (16590 ± 1822 UI/ml) sans que cela ne soit significatif.

	VHB N=271	VHB+VHD N=13	VHB+VIH N=27	VHB+VHD+VIH N=6
Variables qualitatives	Effectif (%)			
Sexe masculin	152 (56%)	10 (77%)	21 (78%) *p=0,02	3 (50%)
Origine	N=254	N=11	N=27	N=5
- Europe	131 (52%)	5 (45%)	20 (74%)	3 (60%)
- Afrique subsaharienne	80 (31%)	6 (55%)	7 (26%)	2 (40%)
Génotype	N=45	N=1	N=12	-
- A	20 (44%)	0	11 (92%)	
- D	10 (22%)	0	0	
- E	4 (9%)	1	1 (8%)	
AgHBe positif	59 (22%)	0	16 (59%) *p<0,0001	3 (50%)
Fibrose	N=179	N=9	N=19	N=6
- F0-F1	73 (41%)	2 (22%)	1 (5%)	1
- F2	56 (31%)	3 (33%)	3 (16%)	1
- F3	21 (12%)	0	6 (32%)	1
- F4	29 (16%)	4 (45%) *p=0,03	9 (47%) *p<0,0001	3 (50%) *p=0,03
Activité	N=127	N=5	N=19	N=5
- A0-A1	69 (55%)	0	12 (63%)	
- A2	45 (35%)	4 (20%)	6 (32%)	3 (60%)
- A3	13 (10%)	1 (20%)	1 (5%)	2 (40%)
Traitement anti-VHB				
- Aucun	161 (59%)	7 (54%)	2 (7%)	0
- INF	7 (3%)	2 (15%)	0	0
- ETV	25 (9%)	0	1 (4%)	0
- TDF	44 (16%)	1 (8%)	18 (67%)	3 (50%)
- Bithérapie d'AN	16 (6%)	0 *p=0,001	4 (15%) *p<0,0001	1 (17%) *p<0,05
- Lam	11 (4%)	0	2 (7%)	0
- ADV	6 (2%)	0	0	0
- IFN+AN	1 (<1%)	3 (23%)	0	2 (33%)
Statut du patient				
- Absence d'hépatite active	124 (46%)	5 (38%)	2 (7%)	0
- Hépatite active	133 (49%)	8 (62%)	25(93%)*p<0,0001	6 (100%)*p=0,04
- Immunotolérant	14 (5%)	0	0	0
Séroconversion HBe	19 (24%)	-	4 (25%)	-
Perte AgHBs	3	0	1	1
Séroconversion HBs	2	1	1	1
Variables quantitatives	Moyenne (±écart type) ou Médiane [IC95%]			
Age moyen (années)	37,9 (±0,9)	36,9 (±2,8)	47 (±1,7) *p=0,0005	38,5 (±4,4)
Taux d'ALAT (xN)	1,49 (±0,11)	1,55 (±0,18)	1,66 (±0,2)	3,7 (±0,4)
AgHBs T0 moyen (UI/ml)	16590 (±1822)	7308 (±2017) p=0,05	11087 (±2957)	5788 (±1638)
ADN VHB T0 médian (UI/ml)	287 [151- 653]	20 [20-476] p=0,05	27 [20-792] *p<0,05	20 [20-336] p=0,05

Tableau 4 : comparaison des populations coinfectées VHB+VHD, VHB+VIH et VHB+VHD+VIH à la population mono infectée VHB

b) Analyses en sous groupes sur les populations coinfectées

i. Population coinfectée VHB-VHD

Au sein de la population coinfectée VHB-VHD, le taux d'AgHBs était significativement plus bas chez les 5 patients sans fibrose et/ou activité significative(s) (1398 ± 745 UI/ml) comparativement aux 8 patients avec lésions histologiques significative(s) (11002 ± 2463 UI/ml), $p=0,005$. La charge virale delta était également significativement plus basse chez les patients sans fibrose et/ou activité significative(s) (275 ± 75 copies/ml) par rapport aux patients avec lésions histologiques significatives ($1,2 \cdot 10^8 \pm 1 \cdot 10^8$ copies/ml), $p=0,006$. La charge virale VHB, quant à elle, n'était pas significativement différente. En analyse multivariée, seule la charge virale delta restait associée à la présence de lésions histologiques significatives.

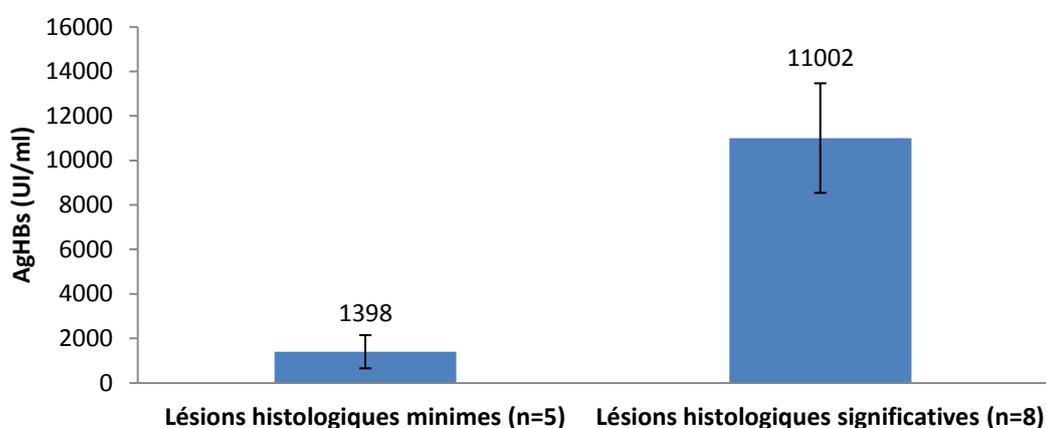


Figure 19 : Taux d'AgHBs chez les patients coinfectés VHB-VHD avec ou sans lésions histologiques significatives ($p=0,005$)

Parmi les 19 patients porteurs du virus de l'hépatite delta (dont 6 avec une triple infection), 7 étaient traités par IFN (\pm analogue nucléos(t)idique). Un patient était défini comme répondeur à l'IFN si la diminution de la charge virale delta était significative, de plus de un log par an. On recensait 5 patients répondeurs et 2 patients non répondeurs. 1 patient a perdu l'AgHBs au cours du suivi. De façon concordante avec les résultats sur la population générale, la diminution de l'AgHBs à 1 an était plus marquée chez les patients répondeurs (Δ AgHBs = $-0,60 \pm 0,17$ log UI/ml) que chez les patients non répondeurs qui présentaient une absence de diminution (Δ AgHBs = $+0,12 \pm 0,10$ log UI/ml). Ce résultat était à la limite de la significativité ($p=0,06$).

ii. Coinfection VHB-VIH

Au sein de la population VHB-VIH, excepté 2 patients, tous étaient traités par analogues nucléos(t)idiques et tous étaient répondeurs. La diminution de l'AgHBs sous analogues nucléos(t)idiques était comme pour les patients mono-infectés très lente. Elle est schématisée sur la figure 20.

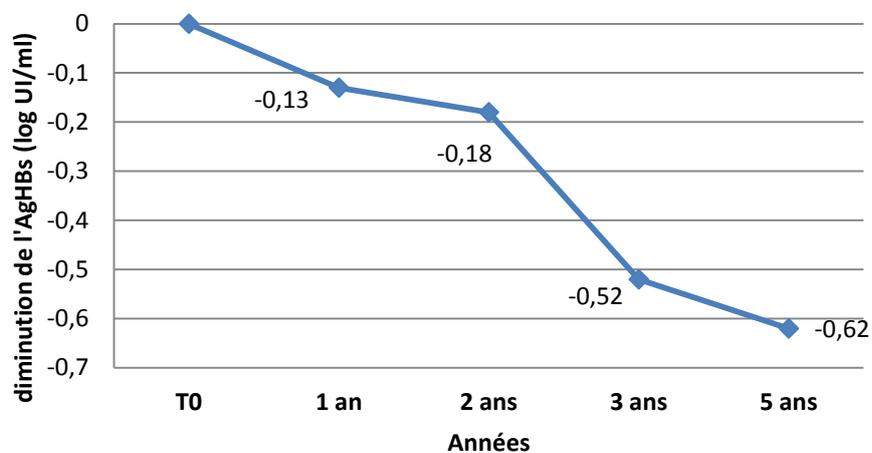


Figure 20 : diminution de l'AgHBs à 1, 2, 3 et 5 ans chez les patients VHB+VIH sous analogues nucléos(t)idiques

IV. DISCUSSION

La quantification de l'AgHBs est relativement récente et son utilisation en pratique clinique n'est pas encore définie. L'AgHBs quantitatif est le reflet du taux d'ADNccc intra-hépatocytaire, sa diminution au cours du temps nécessite donc l'action du système immunitaire et une viro-suppression prolongée. Les études menées jusqu'alors ont suggéré son rôle pour mieux caractériser l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique et guider la prise en charge thérapeutique (72,78,79). Cependant, les travaux précédents portaient sur des patients sélectionnés, non représentatifs des patients suivis en pratique clinique. L'objectif de notre étude, menée sur tous les patients suivis au CHU de Toulouse, quelque soit leur génotype, leur statut AgHBe ou la présence éventuelle d'un traitement, était de déterminer l'impact diagnostique et thérapeutique de l'AgHBs quantitatif en vie réelle.

Notre étude confirme la corrélation entre le taux d'AgHBs et l'ADN VHB. Ce lien est maintenant bien établi, bien qu'il soit plus fort chez les patients AgHBe positif (durant la phase d'immunotolérance) que chez les patients AgHBe négatif (76,99). L'hypothèse est celle d'une action à deux vitesses du système immunitaire durant la phase de clairance immune. Il semble être tout d'abord faiblement actif au début de la clairance immune, ayant pour conséquence une viro-suppression première sans variation majeure du taux d'AgHBs, puis la réponse immune s'intensifie, responsable des lésions cellulaires et du déclin de l'AgHBs, de façon différée avec la variation de la virémie VHB. On confirme par ailleurs la variation du taux d'AgHBs au cours des différentes phases de l'infection : plus élevé aux stades d'immunotolérance et de clairance immune, qu'aux stades de portage inactif ou d'hépatite chronique AgHBe négatif, parallèlement aux taux de charge virale VHB. Ces résultats sont en accord avec ceux des études précédentes (76,78,79). D'autre part, on retrouve une corrélation inverse entre le taux d'AgHBs et l'âge du patient, comme cela a déjà été mis en évidence (76,83). Une diminution de la production d'AgHBs par les hépatocytes ou une augmentation de la clairance hépatocytaire avec l'âge pourraient expliquer ce phénomène.

La difficulté chez les patients porteurs chroniques du VHB est de déterminer à quelle phase de l'infection ils se situent pour décider ou non de l'initiation d'un traitement. Différencier le porteur inactif du patient avec hépatite active AgHBe négatif est parfois difficile et nécessite un an de suivi des taux d'ADN VHB et des transaminases, volontiers fluctuants. Par opposition, la stabilité du taux d'AgHBs a conduit les auteurs à étudier son taux pour caractériser le statut du patient. Dans l'étude de Brunetto et al., un taux d'AgHBs <1000 UI/ml associé à un ADN VHB <2000 UI/ml était prédictif du portage inactif chez les patients AgHBe négatif de génotype D (Se=91% et Sp=95%) (80). Dans notre travail, le taux d'AgHBs n'était pas significativement différent entre les 2 groupes de patients, y compris quand on se limitait aux patients avec une charge virale inférieure à 2000 UI/ml. Notre étude différait de l'étude italienne par divers aspects : 1) tous les génotypes étaient représentés, avec une majorité de génotypes

A (50%), pouvant expliquer que les résultats valables pour le génotype D ne soient pas applicables aux autres génotypes, 2) la définition du portage inactif incluait des charges virales allant jusqu'à 20 000 UI/ml 3) les patients avec hépatite active étaient majoritairement traités par analogues nucléos(t)idiques, mais cette différence ne devrait pas avoir d'impact sur le taux d'AgHBs car on sait qu'il n'est peu ou pas influencé par les analogues nucléos(t)idiques (92–94). Par ailleurs, on peut citer l'étude de Zeng et al, menée chez des patients de génotype B et C, dont les résultats étaient concordants avec notre étude, à savoir un taux d'AgHBs non inférieur chez les porteurs inactifs (99). Ainsi, nos résultats confirment la difficulté à établir un seuil d'AgHBs pour définir le portage inactif, probablement du fait de sa variation en fonction du génotype ou de l'origine géographique du patient. En effet, il a été montré que le taux d'AgHBs était plus élevé en cas de génotypes A et D comparé aux génotypes B et C (56,100). Dans notre étude, le taux d'AgHBs était plus élevé pour les génotypes A et B que pour les génotypes C et D. Cependant, le génotype n'était disponible que chez 58 patients ; d'autre part, le statut AgHBe, qui influence le taux d'AgHBs, n'était pas réparti de façon homogène au sein des sous types de génotype dans notre travail.

La quantification de l'AgHBs a également été l'objet d'études visant à déterminer son lien avec le degré de fibrose et d'activité histologique. Les résultats étaient discordants selon les études. Alors que l'équipe de Larsson et al. montrait que la combinaison d'un taux d'AgHBs bas et d'une charge virale basse chez les patients AgHBe négatif excluait une inflammation histologique sévère (selon le score de Knodell) avec une excellente valeur prédictive positive (VPP=96%) (86); d'autres ont montré une corrélation inverse entre fibrose et taux d'AgHBs chez les patients AgHBe positif et une corrélation directe entre activité et taux d'AgHBs chez les patients AgHBe négatif (84,85). Dans notre étude, le taux d'AgHBs était significativement plus bas en cas de cirrhose, indépendamment du taux d'ADN VHB. La différence était également observée au sein des sous-groupes de patients AgHBe positif et négatif. Sur le plan anatomopathologique, on peut supposer que la clairance hépatocytaire induite par la fibrose extensive, conduit à une baisse de la production d'AgHBs. En analyse multivariée, on retrouvait comme facteurs prédictifs indépendants de cirrhose : le sexe masculin (OR=2,8), la coinfection VIH (OR=2,8), la présence d'un traitement anti-VHB (OR=1,5) et un taux d'AgHBs <4975 UI/ml (OR=2,6). Le statut traité comme facteur prédictif de cirrhose est un résultat attendu dans la mesure où tous les patients cirrhotiques bénéficient d'un traitement anti-VHB. La coinfection VIH a déjà fait la preuve de son impact sur le risque accru de cirrhose (101). Nos résultats montrent qu'un taux d'AgHBs bas est également prédictif de cirrhose, quelque soit le statut AgHBe et la charge virale. Après élaboration d'une courbe ROC, le seuil optimal d'AgHBs retenu était de 3316 UI/ml (Se=69%, Sp=66%) et permettait de prédire l'absence de cirrhose avec une probabilité de 89% en cas de valeur supérieure à 3316 UI/ml. Si l'étude de Zeng et al. rapportait un taux d'AgHBs plus bas chez les patients cirrhotiques, il n'était pas mis en évidence de seuil (99). En outre, dans la mesure où les études menées jusqu'alors incluaient des patients naïfs de traitement, elles ne pouvaient être construites de façon longitudinale, étant donné la

nécessité d'introduire un traitement en cas de fibrose significative. L'originalité de notre travail était d'inclure des patients traités et suivis longitudinalement. Les valeurs d'AgHBs ainsi obtenues sont donc plus représentatives des situations rencontrées en pratique courante. Ainsi, un score composite de fibrose non invasif incluant l'AgHBs quantitatif mériterait d'être évalué chez les patients atteints d'hépatite B chronique.

Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'au sein des 45 patients cirrhotiques de notre étude, 14 avaient un taux d'AgHBs inférieur à 1000 UI/ml, seuil retenu par l'équipe de Brunetto et al. pour définir les porteurs inactifs (80). Appliquer ce seuil (AgHBs <1000 UI/ml) à notre population d'étude pour caractériser le statut du patient nous aurait amené à définir (à tort) un cirrhotique comme porteur inactif dans presque un cas sur quatre. On souligne ici la nécessité de mener d'autres études pour évaluer ce seuil choisi pour le portage inactif.

L'interféron est associé à une réponse virologique soutenue chez environ 20 % des patients mais son utilisation est parfois compromise par la fréquence des effets secondaires (49,62). Identifier précocement les patients répondeurs est donc essentiel. Les études ont montré que son absence de diminution à la douzième semaine (S12) était prédictive de non réponse à l'interféron avec une valeur prédictive située entre 97 et 100% (87,89,91). De plus, un taux d'AgHBs supérieur à 20 000 UI/ml à S12 prédit l'absence de réponse au traitement chez les patients AgHBe positif (87). C'est pourquoi les recommandations EASL préconisent son dosage à la 12^{ème} semaine afin de décider de la poursuite ou non du traitement (17). Dans notre étude, le taux de réponse virologique soutenue sous IFN était élevé, de l'ordre de 40%. Cependant, il nous faut préciser que sur les 15 patients sous interféron, 7 étaient porteurs d'une coinfection delta et la réponse virologique était donc évaluée sur la décroissance de la charge virale delta. L'interféron était souvent poursuivi au-delà de un an chez ces patients, pouvant expliquer le taux élevé de réponse virologique observé. En accord avec les études précédentes, la diminution de l'AgHBs était significativement plus marquée sous interféron, comparativement à celle observée sous analogues nucléos(t)idiques (92). Cela illustre l'effet immunomodulateur de l'interféron, qui diminue conjointement les taux d'ADNccc et d'AgHBs, comme déjà suggéré dans d'autres études (74,83). Par ailleurs, la diminution de l'AgHBs à un an était significativement plus marquée chez les patients répondeurs comparés aux patients non répondeurs ou rechuteurs. En revanche, probablement en raison d'un effectif insuffisant à la douzième semaine, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes de patients à cette date. Nos résultats, sans être significatifs à S12, vont bien dans le même sens que les conclusions des études précédentes.

Sous analogues nucléos(t)idiques, le taux de réponse virologique était de 94%, proche des taux observés pour les patients AgHBe négatif (majoritaires dans notre population) (43,45). De plus, la grande majorité des patients étaient traités par entécavir ou ténofovir, analogues nucléos(t)idiques ayant un effet antiviral puissant grâce à leur haute barrière de résistance. De façon intéressante, on a observé une augmentation modérée mais significative de la créatininémie des patients sous analogues

nucléos(t)idiques, sur une période d'étude relativement courte. Il serait utile de poursuivre la surveillance des patients de notre étude, afin de juger de l'effet des analogues nucléos(t)idiques sur la fonction rénale. D'autre part, la diminution du taux d'AgHBs était très faible sous analogues nucléos(t)idiques, atteignant 0,5 log UI/ml à 5 ans, de façon concordante avec les études antérieures (72,74,93). La cinétique n'était pas significativement différente entre les patients sous ténofovir et sous entécavir. Les analogues nucléos(t)idiques, par leur mécanisme d'action sur la polymérase virale (en aval de la transcription de l'ADNccc), ne diminuent pas le taux d'ADNccc, ce pourquoi le déclin de l'AgHBs sous analogues nucléos(t)idiques est lent. Cela explique également les rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement (58,59). A la lumière de nos observations, la bithérapie associant analogue nucléos(t)idique et interféron semble être une combinaison séduisante dans le but d'optimiser les chances de perdre l'AgHBs (grâce à l'interféron) tout en négativant la charge virale (par le biais des analogues nucléos(t)idiques). C'est d'ailleurs la conclusion de l'étude PEGAN qui montre que cette association augmente significativement le taux de perte de l'AgHBs, par rapport à un traitement par analogue nucléos(t)idique en monothérapie (68).

Parmi les 78 patients AgHBe positifs dans notre étude, la plupart étaient traités (majoritairement par analogues nucléos(t)idiques) et 24% ont présenté une séroconversion HBe. Ce taux de 24% coïncide avec le taux de séroconversion HBe observé sous analogues nucléos(t)idiques dans la littérature (45,49). Le taux d'AgHBs initial était significativement plus bas en cas de séroconversion HBe mais seul le statut traité demeurait un facteur prédictif indépendant de séroconversion HBe en analyse multivariée. Si on se limitait aux patients AgHBe positif traités, le taux d'AgHBs initial était similaire entre les patients qui présentaient ou non une séroconversion HBe au cours du suivi. La diminution de l'AgHBs était en revanche significativement plus marquée à 5 ans en cas de séroconversion HBe. Ces résultats sont en accord avec ceux de Chan et al., suggérant que la diminution du taux d'AgHBs ne s'accroît qu'après la survenue de la séroconversion HBe chez les patients AgHBe positifs (18). Le taux d'AgHBs initial ne permet donc pas de prédire la séroconversion HBe. Enfin, au vu de nos résultats, il semble que les analogues nucléos(t)idiques pourraient favoriser de façon indirecte la séroconversion HBe chez les patients AgHBe positif, hypothèse qui mérite d'être évaluée sur des cohortes de suivi à long terme.

L'originalité de notre travail était d'inclure des patients coinfectés par le virus de l'hépatite delta ou le VIH. Conformément aux données de la littérature, nous confirmons la gravité de l'atteinte hépatique en cas de coinfection VIH et/ou VHD avec une proportion de cirrhotiques trois fois supérieure, de l'ordre de 45-50%. De plus, le taux médian d'ADN VHB était significativement plus bas dans les populations coinfectées. Ces résultats coïncident avec les données épidémiologiques connues (70,95,101). Pour les patients coinfectés VIH, la grande proportion de patients sont sous ténofovir, du fait de sa double action anti-VIH et VHB, ce qui permet d'expliquer le taux bas d'ADN VHB. Pour les patients coinfectés delta, la proportion de patients traités étant sensiblement la même que celle des

patients monoïnfectés, il ne s'agit pas d'un effet du traitement mais d'une inhibition du VHB par le virus delta comme cela a déjà été mis en évidence dans le passé (70).

De façon similaire à l'étude de Jaroszewicz et al., on retrouvait dans notre cohorte une forte proportion de patients AgHBe positif (59%) dans la population coïnfectée VIH, contre 22% dans la population monoïnfectée (98). L'hypothèse pourrait être une contamination plus importante des patients VIH par des virus sauvages ou une inhibition des mutants pré-C par le VIH lui-même. A noter que le taux de séroconversion HBe n'était pour autant pas différent chez les patients coïnfectés VIH.

Peu de données existent à propos du taux d'AgHBs chez les patients coïnfectés. Dans une étude comparant des patients coïnfectés delta à des patients monoïnfectés VHB, tous naïfs de traitement, le taux d'AgHBs était supérieur chez les patients coïnfectés delta alors que la charge virale VHB était par contre plus basse (95). Dans notre étude, les effectifs étant réduits, l'analyse a porté sur tous les patients coïnfectés delta, qu'ils soient traités ou non. On retrouvait un résultat inverse, à savoir, un taux d'AgHBs plus bas chez les patients coïnfectés delta. Néanmoins, plusieurs facteurs confondants peuvent être impliqués dans ce résultat : 1) le taux d'ADN VHB également plus bas chez les coïnfectés delta, 2) l'effet du traitement par interféron qui concerne plus d'un tiers des patients coïnfectés delta, 3) la forte proportion de patients cirrhotiques, chez qui on a montré que le taux d'AgHBs était plus bas. La réalisation future d'études observationnelles pourrait permettre de préciser les liens entre AgHBs quantitatif et hépatite delta. Enfin, sur les 7 patients coïnfectés delta traités par interféron, de façon similaire aux données établies sur la population monoïnfectée, la diminution du taux d'AgHBs était plus marquée en cas de réponse à l'interféron. Ces observations méritent d'être évaluées sur des études de plus grand effectif, d'autant que la durée optimale de traitement par interféron des patients coïnfectés delta n'est pas définie à l'heure actuelle.

Il existe plusieurs limites à notre étude. Bien qu'on identifie l'AgHBs quantitatif comme marqueur prédictif de cirrhose, nos résultats permettent avant tout d'infirmer le diagnostic de cirrhose (en cas de valeur supérieure au seuil de 3316 UI/ml). De plus, l'AgHBs quantitatif n'est pas suffisant à lui seul pour prédire le statut de fibrose. Un score composite incluant d'autres biomarqueurs utilisables en routine, semble un choix raisonnable et mérite une évaluation approfondie. Par ailleurs, seuls 15 patients étaient traités par interféron (dont la moitié pour une coïnfection delta. Ce faible effectif n'a pas permis de montrer une différence significative quant à la diminution précoce (à la douzième semaine) du taux d'AgHBs entre patients répondeurs et non répondeurs à l'interféron. Enfin, notre étude incluait essentiellement des patients de génotype A, et d'autres études sont nécessaires pour vérifier nos résultats sur les différents génotypes.

Au terme de notre étude, on montre que le taux d'AgHBs ne permet pas de caractériser le statut puisqu'il n'est pas différent entre porteurs inactifs et patients avec hépatite active. En revanche, on montre également qu'un taux d'AgHBs bas, inférieur au seuil retenu de 3316 UI/ml, est un facteur prédictif de cirrhose, indépendant de la charge virale. Au vu de nos résultats, il serait intéressant

d'évaluer l'AgHBs quantitatif dans un score composite non invasif de fibrose hépatique. Enfin, on confirme le déclin du taux d'AgHBs sous interféron (par son effet immunomodulateur), en opposition avec la relative stabilité de son taux sous analogues nucléos(t)idiques, illustrant ainsi l'interaction complexe entre AgHBs et système immunitaire.

V. CONCLUSION

Depuis quelques années, la quantification de l'AgHBs est devenue quasi-systématique mais son utilisation en pratique clinique et l'interprétation de son taux ne sont pas définies. En effet, aucune recommandation n'a été faite quant à son application en pratique courante, excepté son dosage précoce au cours du traitement par interféron, conseillé par l'EASL 2012 pour décider ou non de la poursuite du traitement. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de son utilisation en vie réelle sur une cohorte prospective de patients atteints d'hépatite B chronique et suivis au CHU de Toulouse.

Notre travail montre qu'un taux d'AgHBs bas (inférieur au seuil de 3316 UI/ml) est prédictif de cirrhose, au même titre que le sexe masculin et la coinfection VIH, et cela indépendamment de la charge virale du patient. De ce fait, un score composite non invasif de fibrose hépatique incluant l'AgHBs quantitatif mériterait d'être évalué, à l'heure où l'évaluation de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite B chronique reste basée sur la biopsie hépatique.

Par ailleurs, notre étude vient remettre en question le rôle de l'AgHBs pour différencier les porteurs inactifs des patients avec hépatite B active AgHBe négatif. En effet, son taux n'est pas significativement différent entre les deux groupes de patients. A ce jour, la définition du portage inactif doit rester basée sur les recommandations EASL 2012 et nécessite un contrôle régulier de l'ADN VHB et des transaminases.

En outre, conformément à la littérature, on observe une diminution significativement plus marquée du taux d'AgHBs chez les patients répondeurs à l'interféron. On confirme l'utilité de son dosage précoce à la douzième semaine de traitement pour décider ou non de la poursuite de l'interféron. De même, chez les patients coinfectés delta, on met en évidence la même tendance. Ainsi, son impact pour décider de la durée optimale de traitement par interféron chez les patients coinfectés delta mérite d'être évalué sur des effectifs de plus grande taille.

*Wm Favreille
Le président du jury*

Professeur Louis BUSCAIL
Chef de service
SERVICE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE ET NUTRITION
CHU Rangueil - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex 9

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

BIBLIOGRAPHIE

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 15 déc 2012;380(9859):2095-128.
2. WHO | Hepatitis B. WHO. 2014.
3. Liaw Y-F, Chu C-M. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 14 févr 2009;373(9663):582-92.
4. Meffre C, Institut de veille sanitaire (France). Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2007.
5. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis*. févr 2010;14(1):1-21, vii.
6. Brouard C. Incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France en 2010, enquête LaboHep 2010. 2013. 210-3 p.
7. Beasley RP. Rocks along the road to the control of HBV and HCC. *Ann Epidemiol*. avr 2009;19(4):231-4.
8. Pillonel J. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. *BEH*. 2012;
9. Poland GA, Jacobson RM. Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*. 30 déc 2004;351(27):2832-8.
10. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med*. 16 janv 1997;336(3):196-204.
11. Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. *Antivir Ther*. 2010;15 Suppl 3:3-14.
12. Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis*. août 2011;32(8):1122-32.
13. Bonilla Guerrero R, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. mai 2005;42(5):760-77.
14. Bréchot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology*. nov 2004;127(5 Suppl 1):S56-61.
15. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol*. déc 1994;68(12):8102-10.
16. Lin C-L, Kao J-H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol*. janv 2011;26 Suppl 1:123-30.
17. Liver EAFTSOT, others. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85.
18. Chan HL-Y, Wong VW-S, Wong GL-H, Tse C-H, Chan H-Y, Sung JJ-Y. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatol Baltim Md*. oct 2010;52(4):1232-41.

19. Hui C-K, Leung N, Yuen S-T, Zhang H-Y, Leung K-W. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology*. 2007;46(2):395-401.
20. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1452-7.
21. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. 2008;57(1):84-90.
22. Tai D-I, Lin S-M, Sheen I-S, Chu C-M, Lin D-Y, Liaw Y-F. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*. 2009;49(6):1859-67.
23. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology*. 2010;51(5):1531-7.
24. Chu C-M, Liaw Y-F. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology*. 2007;45(5):1187-92.
25. Ahn SH, Park YN, Park JY, Chang H-Y, Lee JM, Shin JE, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol*. 2005;42(2):188-94.
26. Chen Y-C, Sheen I-S, Chu C-M, Liaw Y-F. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1084-9.
27. Chu C-M, Liaw Y-F. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1458-65.
28. Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat*. 2002;9(1):52-61.
29. Yeo W, Chan HLY. Hepatitis B virus reactivation associated with anti-neoplastic therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(1):31-7.
30. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007;46(1):160-70.
31. Candotti D, Lin CK, Belkhir D, Sakuldamrongpanich T, Biswas S, Lin S, et al. Occult hepatitis B infection in blood donors from South East Asia: molecular characterisation and potential mechanisms of occurrence. *Gut*. 2012;61(12):1744-53.
32. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratzu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:40.
33. Castéra L, Bernard P-H, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(4):455-65.

34. Cardoso A-C, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giully N, Ripault M-P, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. avr 2012;32(4):612-21.
35. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al., FIBROSTIC study group. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. déc 2010;53(6):1013-21.
36. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. mai 2012;142(6):1293-302.e4.
37. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. avr 2011;54(4):650-9.
38. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology*. nov 2009;137(5):1593-608.e1-2.
39. Buster EHJ, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology*. août 2008;135(2):459-67.
40. Moucari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Mackiewicz V, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol*. juin 2009;50(6):1084-92.
41. Chang T-T, Lai C-L, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HSM, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatol Baltim Md*. févr 2010;51(2):422-30.
42. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. janv 2011;140(1):132-43.
43. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-Year Efficacy and Safety of Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Dig Dis Sci*. 23 déc 2014;
44. Yuen M-F, Seto W-K, Fung J, Wong DK-H, Yuen JC-H, Lai C-L. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*. juill 2011;106(7):1264-71.
45. Marcellin P, Chang T-T, Lim SGL, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatol Baltim Md*. sept 2008;48(3):750-8.
46. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al., Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatol Baltim Md*. juin 2001;33(6):1527-32.
47. Reijnders JGP, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HLA. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. août 2010;139(2):491-8.

48. Gish RG, Chang T-T, Lai C-L, de Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* janv 2010;17(1):16-22.
49. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al., Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 30 juin 2005;352(26):2682-95.
50. Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al., HBV 99-01 Study Group, Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 8 janv 2005;365(9454):123-9.
51. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 9 mars 2006;354(10):1001-10.
52. Lai C-L, Gane E, Liaw Y-F, Hsu C-W, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 20 déc 2007;357(25):2576-88.
53. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 4 déc 2008;359(23):2442-55.
54. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 27 févr 2003;348(9):808-16.
55. Marcellin P, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al., Peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology.* juin 2009;136(7):2169-79.e1-4.
56. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology Baltim Md.* avr 2009;49(4):1141-50.
57. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell H-P, et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatology Int.* mars 2013;7(1):88-97.
58. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al., Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 30 juin 2005;352(26):2673-81.
59. Shouval D, Lai C-L, Chang T-T, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatology.* févr 2009;50(2):289-95.
60. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al., Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology.* déc 2006;131(6):1743-51.
61. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology Baltim Md.* juill 2005;42(1):121-9.

62. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al., Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 16 sept 2004;351(12):1206-17.
63. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 9 mars 2006;354(10):1011-20.
64. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 27 févr 2003;348(9):800-7.
65. Perrillo RP, Lai C-L, Liaw Y-F, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* Baltim Md. juill 2002;36(1):186-94.
66. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 15 août 1993;119(4):312-23.
67. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HLA, HBV 99-01 Study Group. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol.* févr 2006;101(2):297-303.
68. Asporid C, Bruder-Costa J, Dufeu-Duchesne T, Larrat S, Zarski J-P, Plumas J, et al. P1091 MONITORING THE IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF PEGYLATED INTERFERON α -2a THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HBV INFECTION, AN IMMUNOLOGICAL SUB-STUDY OF ANRS HB06 PEGAN TRIAL. *J Hepatol.* 1 avr 2014;60(1):S441.
69. Jeng W-J, Sheen I-S, Chen Y-C, Hsu C-W, Chien R-N, Chu C-M, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* Baltim Md. déc 2013;58(6):1888-96.
70. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* janv 2011;31(1):7-21.
71. Boyd A, Maylin S, Gozlan J, Delaugerre C, Simon F, Girard P-M, et al. Use of hepatitis B surface and « e » antigen quantification during extensive treatment with tenofovir in patients co-infected with HIV-HBV. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 9 mars 2014;
72. Ouzan D. FMC-HGE Quantification de l'antigène HBs: un témoin du statut du patient et de la réponse au traitement. [cité 25 août 2014]; Disponible sur: http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/26_Ouzan_1_604_v1.pdf
73. Chan HL-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol.* nov 2011;55(5):1121-31.
74. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* Baltim Md. sept 2006;44(3):675-84.
75. Wursthorn K, Jaroszewicz J, Zacher BJ, Darnedde M, Raupach R, Mederacke I, et al. Correlation between the Elecsys HBsAg II assay and the Architect assay for the quantification of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* avr 2011;50(4):292-6.

76. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol.* avr 2010;52(4):514-22.
77. Nguyen T, Thompson AJV, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol.* avr 2010;52(4):508-13.
78. Janssen HLA, Sonneveld MJ, Brunetto MR. Quantification of serum hepatitis B surface antigen: is it useful for the management of chronic hepatitis B? *Gut.* 5 janv 2012;61(5):641-5.
79. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* févr 2013;33 Suppl 1:125-32.
80. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology.* août 2010;139(2):483-90.
81. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Laouénan C, Lada O, Netto-Cardoso ACF, Boyer N, et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* oct 2013;58(2):401-7.
82. Tseng T-C, Liu C-J, Chen C-L, Yang H-C, Su T-H, Wang C-C, et al. Risk stratification of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus e antigen-negative carriers by combining viral biomarkers. *J Infect Dis.* 15 août 2013;208(4):584-93.
83. Park H, Lee JM, Seo JH, Kim HS, Ahn SH, Kim DY, et al. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* mai 2012;32(5):796-802.
84. Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, Netto-Cardoso ACF, Lada O, Batrla R, et al. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. *J Hepatol.* juin 2013;58(6):1089-95.
85. Seto W-K, Wong DK-H, Fung J, Ip PPC, Yuen JC-H, Hung IF-N, et al. High Hepatitis B Surface Antigen Levels Predict Insignificant Fibrosis in Hepatitis B e Antigen Positive Chronic Hepatitis B. *PLoS ONE [Internet].* 20 août 2012 [cité 25 août 2014];7(8). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3423440/>
86. Larsson SB, Eilard A, Malmström S, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, et al. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* août 2014;34(7):e238-45.
87. Liaw Y-F, Jia J-D, Chan HLY, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatol Baltim Md.* nov 2011;54(5):1591-9.
88. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell H-P, Rothe V, Lu Z-M. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int.* 24 juin 2011;

89. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CAB, Hansen BE, Janssen HLA. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* Baltimore Md. oct 2010;52(4):1251-7.
90. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault M-P, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* Baltimore Md. avr 2009;49(4):1151-7.
91. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* Baltimore Md. août 2010;52(2):454-61.
92. Reijnders JGP, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SMJ, Boucher CAB, Hansen BE, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol*. mars 2011;54(3):449-54.
93. Papatheodoridis G, Goulis J, Manolakopoulos S, Margariti A, Exarchos X, Kokkonis G, et al. Changes of HBsAg and interferon-inducible protein 10 serum levels in naive HBeAg-negative chronic hepatitis B patients under 4-year entecavir therapy. *J Hepatol*. janv 2014;60(1):62-8.
94. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, de Man RA, Zeuzem S, Lou L, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Hepatol*. déc 2014;61(6):1228-37.
95. Manesis EK, Schina M, Le Gal F, Agelopoulos O, Papaioannou C, Kalligeros C, et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther*. 2007;12(3):381-8.
96. Castelnau C, Le Gal F, Ripault M-P, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* Baltimore Md. sept 2006;44(3):728-35.
97. Ouzan D, Péñaranda G, Joly H, Halfon P. Optimized HBsAg titer monitoring improves interferon therapy in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol*. 1 juin 2013;58(6):1258-9.
98. Jaroszewicz J, Reiberger T, Meyer-Olson D, Mauss S, Vogel M, Ingiliz P, et al. Hepatitis B surface antigen concentrations in patients with HIV/HBV co-infection. *PLoS One*. 2012;7(8):e43143.
99. Zeng L-Y, Lian J-S, Chen J-Y, Jia H-Y, Zhang Y-M, Xiang D-R, et al. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: a Chinese perspective study. *World J Gastroenterol WJG*. 21 juill 2014;20(27):9178-84.
100. Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, Yurdaydin C, Farci P, Hadziyannis SJ, et al. Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype. *J Hepatol*. déc 2013;59(6):1153-9.
101. Sun H-Y, Sheng W-H, Tsai M-S, Lee K-Y, Chang S-Y, Hung C-C. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *World J Gastroenterol WJG*. 28 oct 2014;20(40):14598-614.

**HBs ANTIGEN QUANTIFICATION: IMPACT ON NATURAL HISTORY OF CHRONIC HEPATITIS B
: RESULTS FROM A PROSPECTIVE SINGLE-CENTER COHORT**Toulouse, September 4th 2015

Introduction: Although quantification of HBsAg has been widely done for a few years, its use in clinical practice is not defined. The goal of our study was to evaluate the impact of its quantification in real life in a prospective cohort of patients followed at Toulouse University Hospital, in order to guide the diagnostic and therapeutic care.

Patients and methods: 317 patients suffering from chronic hepatitis B followed at Toulouse University Hospital, whom had at least one HBsAg quantitative determination, were included in our single-center prospective longitudinal study. 75% (n=239) were HBeAg-negative patients, they were on average 38 ± 14 years-old, 58% (n=186) were male, 46% (n=147) were currently treated (n=132 by nucleos(t)idique analogue, n=15 by interferon), 21% (n=45) were cirrhotic patients and 15% (n=46) co-infected with HIV and/or VHD. HBsAg level, quantified by the Architect® test (Abbott), was collected initially and annually. Assessment of liver fibrosis and treatment modalities were consistent with EASL 2012 guidelines. The maximum follow-up duration was 5 years.

Results: No significant difference was detected for HBsAg level between patients with HBeAg-negative hepatitis and inactive carriers (7086 ± 931 vs. 8745 ± 1111 IU/ml, $p=0,9$). Otherwise, we found that HBsAg level below 4975 UI/ml was an independent predictive factor of cirrhosis (OR=2.6, 95% CI[1.1-5.8], $p=0.02$). Finally, in compliance with the literature, HBsAg decrease was significantly greater in responders to IFN (ΔAgHBs at 1 year = $-1,07 \pm 0,49$ log IU/ml) compared to non-responders and relapsers (ΔAgHBs at 1 year = $-0,21 \pm 0,18$ log IU/ml), $p=0,04$. The same trend was found in patients coinfecting with delta virus.

Conclusion: We show that HBsAg level doesn't distinguish inactive carriers from patients with HBeAg-negative hepatitis. However, we find that an HBsAg level below the cutoff of 3316 IU/ml, is predictive of cirrhosis. It should be assessed in a non-invasive fibrosis score. Finally, we confirm the role of HBsAg level in predicting the response to interferon.

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE : Médecine spécialisée clinique

KEY WORDS : hepatitis B, HBsAg, liver fibrosis, interferon, delta hepatitis

Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Supervisor : Laurent ALRIC

QUANTIFICATION DE L'ANTIGENE HBs : SON IMPACT SUR L'HISTOIRE NATURELLE DE L'HEPATITE B CHRONIQUE : RESULTATS D'UNE COHORTE PROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

Toulouse, le 4 septembre 2015

Introduction : Depuis quelques années, la quantification de l'AgHBs est devenue quasi-systématique mais son utilisation en pratique clinique et l'interprétation de son taux ne sont pas définies. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de sa quantification en routine clinique sur une cohorte prospective de patients suivis au CHU de Toulouse, pour guider la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Patients et méthodes : 317 patients atteints d'hépatite B chronique suivis au CHU de Toulouse, chez qui on disposait d'au moins un dosage quantitatif de l'AgHBs, ont été inclus dans notre étude longitudinale prospective monocentrique. L'âge moyen était de 38±14 ans. 75% (n=239) étaient AgHBe négatif, 58% (n=186) de sexe masculin, 46% (n=147) étaient traités pour le VHB (n=132 par analogue nucléos(t)idique et n=15 par interféron), 21% (n=45) étaient cirrhotiques et 15% (n=46) coinfectés VIH et/ou VHD. Le taux d'AgHBs, quantifié par le test Architect® (Abbott), était recueilli initialement et annuellement. L'évaluation de la fibrose hépatique et les modalités de traitement étaient conformes aux recommandations EASL 2012. La durée de suivi maximale était de 5 ans.

Résultats : Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le taux d'AgHBs entre patients avec hépatite active AgHBe négatif et porteurs inactifs (7086 ±931 vs 8745 ±1111 UI/ml, p=0,9). En revanche, on a montré qu'un taux d'AgHBs bas, inférieur au seuil de 3316 UI/ml, était un facteur prédictif de cirrhose, indépendamment de la charge virale VHB (OR=2,6 ; IC95%[1,1-5,8], p=0,02). Par ailleurs, on retrouvait, conformément à la littérature, une diminution de l'AgHBs significativement plus marquée chez les patients répondeurs à l'IFN (Δ AgHBs à 1 an = 1,07 ±0,49 log UI/ml) comparés aux non répondeurs et aux rechuteurs (Δ AgHBs à 1 an = 0,21 ±0,18 log UI/ml), p=0,04. La même tendance était retrouvée chez les patients coinfectés delta.

Conclusion : On montre que le taux d'AgHBs ne permet pas de différencier le portage inactif de l'hépatite B active AgHBe négatif. En revanche, on montre qu'un taux d'AgHBs inférieur au seuil de 3316 UI/ml est un facteur prédictif indépendant de cirrhose. Il serait intéressant d'évaluer l'AgHBs quantitatif dans un score composite non invasif de fibrose. Enfin, on confirme le rôle de l'AgHBs quantitatif pour prédire la réponse à l'interféron

TITLE : HBs ANTIGEN QUANTIFICATION : IMPACT ON NATURAL HISTORY OF CHRONIC HEPATITIS B : RESULTS FROM A PROSPECTIVE SINGLE-CENTER COHORT

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : hépatite B, Antigène HBs, fibrose hépatique, interféron, coinfection delta

Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Laurent ALRIC