



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**CINÉTIQUE DE L'ANTIGÈNE HB<sub>s</sub> ET DE L'ANTIGÈNE HB<sub>cr</sub> CHEZ  
LES PATIENTS ATTEINTS D'HÉPATITE B CHRONIQUE ET TRAITÉS  
PAR ANALOGUES NUCLÉOS(T)IDIQUES**

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2017 à 16h  
au Pôle Formation  
par **Charlotte MICHEL**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Didier HOBBER**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Marie-Bénédicte ROMOND**

**Madame le Docteur Ilka Engelmann**

**Madame le Docteur Valérie CANVA**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Enagnon Kazali ALIDJINO**

---

# **Avertissement**

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AASLD	Association Américaine pour l'Étude des Maladies du Foie
Ac anti-HBc	Anticorps anti-antigène HBc
Ac anti-HBe	Anticorps anti-antigène HBe
Ac anti-HBs	Anticorps anti-antigène HBs
ADNccc	ADN superenroulé ou ADN "minichromosome" ou épisomale
ADN Pol	ADN Polymérase
AFP	Alpha-Foetoprotéine
Ag HBc	Antigène de Capside HBc
Ag HBcr	Antigène core-related
Ag HBe	Antigène HBe
Ag HBs	Antigène de Surface HBs ou antigène australia
ALAT	Alanine Amino-Transférase
APASL	Association Asie-Pacifique pour l'Étude du Foie
ARNm	ARN messenger
ARNpg	ARN prégénomique
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CLEIA	Test enzymo-immunologique par chimiluminescence
CMIA	Test immunologique microparticulaire par chimiluminescence
C-ter	C-terminale
CV	Charge virale ou ADN VHB plasmatique
EASL	Association Européenne pour l'Étude du Foie
ETV	Entecavir
HBC	Hépatite B Chronique
IFN	Interferon
IFNa	Interferon alpha
IV	Intra-veineuse
JSH	Société Japonaise d'Hépatologie
kDa	kiloDaltons
LdT	Telbivudine
LT	Lymphocytes T
LT-c	Lymphocytes T-cytotoxiques
LT-h	Lymphocytes T-helper

L NK	Lymphocytes Natural Killer
LMV	Lamivudine
N	Normale
NLS	Nuclear Localization Sequence
NTCP	Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide
N-ter	N-terminale
nt	nucleotides
NUC	Annalogues nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse
Peg-IFN	Interferon pégylé
RT	Transcriptase inverse
SDS	Sodium-Dodécyl Sulfate
SNP	Plymorphisme Nucléosidique Simple
TAF	Tenofovir alafenamide
TDF	Ténofovir
RE	Reticulum Endoplasmique
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite D
VPP	Valeur Prédictive Positive
VPN	Valeur Prédictive Négative

## TABLES DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>8</b>
<b>1. Généralités sur le virus de l'hépatite B</b>	<b>8</b>
1.1. Taxonomie	8
1.2. Structure	8
1.3. Organisation génomique et protéines virales	13
1.4. Cycle de réplication du VHB.	13
1.5. Epidémiologie	14
1.5.1. Prévalence	14
1.5.2. Distribution des génotypes	15
1.5.3. Transmission	16
<b>2. Infection par le virus de l'hépatite B</b>	<b>17</b>
2.1. Physiopathologie et histoire naturelle	17
2.2. Aspects cliniques	19
2.2.1. Hépatite B aiguë	20
2.2.2. Hépatite B chronique	20
2.2.3. Complications évolutives	21
2.3. Co-infections	21
2.3.1. Co-infection par le VHD	21
2.3.1. Co-infection par le VIH	22
2.3.3 Co-infection par le VHC	22
<b>3. Diagnostic de l'hépatite B</b>	<b>23</b>
3.1 Marqueurs de l'infection par le VHB	23
3.2. Stratégie diagnostique	23
<b>4. Traitement de l'hépatite B chronique</b>	<b>24</b>
4.1. But du traitement	24
4.2. Indications du traitement selon les recommandations nationales et internationales.	25
4.3. Traitements antiviraux de l'HBC et données d'efficacité	27
4.3.1. Les interférons	27
4.3.2 Les analogues nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse	27
4.4. Stratégies thérapeutiques antivirales	28
<b>5. Suivi biologique de l'hépatite B chronique</b>	<b>29</b>
5.1. Généralités	29
5.1.1. Patients non traités	29

<b>5.1.2. Patients traités</b>	<b>29</b>
<b>5.2. La place de la quantification de l'Ag HBs dans le le suivi de l'hépatite B chronique</b>	<b>30</b>
<b>5.3. Place de la quantification de l'Ag HBcr dans le suivi de l'hépatite B chronique</b>	<b>32</b>
<b>PROBLÉMATIQUE ET OBLectif DE L'ÉTUDE</b>	<b>37</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b>	<b>39</b>
<b>1. Sélection des patients</b>	<b>39</b>
<b>2. Dosage de l'AgHBs quantitatif</b>	<b>39</b>
<b>3. Principe de dosage du Lumipulse® G HBcr Assay</b>	<b>41</b>
<b>4. Autres examens virologiques</b>	<b>45</b>
<b>5. Analyse statistique</b>	<b>45</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>46</b>
<b>1. Patients et échantillons</b>	<b>46</b>
<b>2. Quantification de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr chez les patients traités</b>	<b>46</b>
<b>2.1. Données initiales au premier prélèvement</b>	<b>46</b>
<b>2.2. Cinétique des Ag HBs et HBcr sous traitement NUC</b>	<b>48</b>
<b>2.3. Corrélation globale entre l'Ag HBs et l'Ag HBcr</b>	<b>50</b>
<b>3. Quantification de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr chez les patients naïfs</b>	<b>51</b>
<b>3.1. Données initiales au premier prélèvement</b>	<b>51</b>
<b>3.2. Cinétique de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr sous traitement</b>	<b>53</b>
<b>4. Taux d'antigènes et fibrose hépatique</b>	<b>53</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>55</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>62</b>
<b>RÉFÉRENCES</b>	<b>63</b>

## **TABLE DES FIGURES**

<b>Figure 1 : Représentation schématique du virus de l'hépatite B.</b>	<b>9</b>
<b>Figure 2 : Particules virales vides sphériques et filamenteuses du virus de l'hépatite B.</b>	<b>9</b>
<b>Figure 3 : Représentation schématique du génome viral du VHB</b>	<b>12</b>
<b>Figure 4 : Représentation schématique du gène C et des ARNm traduits</b>	<b>12</b>
<b>Figure 5 : Représentation schématique du cycle de réplication du VHB</b>	<b>14</b>
<b>Figure 6 : Répartition géographique du portage de l'Ag HBs</b>	<b>15</b>
<b>Figure 7 : Répartition géographique des différents génotypes du VHB au niveau mondial</b>	<b>16</b>
<b>Figure 8 : Critères de classification des hépatites B chroniques selon l'EASL 2017</b>	<b>19</b>
<b>Figure 9 : Évolution des marqueurs sérologiques au cours d'une infection résolutive par le VHB</b>	<b>24</b>
<b>Figure 10 : Schéma décisionnel de mise sous traitement des porteurs d'hépatite B chronique selon les recommandations de l'EASL 2017</b>	<b>26</b>
<b>Figure 11 : Intérêt du dosage de l'Ag HBsQ chez les patients ayant une HBC.</b>	<b>36</b>
<b>Figure 12 : Intérêt du dosage de l'Ag HBcr chez les patients ayant une HBC.</b>	<b>36</b>
<b>Figure 13 : Représentation schématique du principe de dosage de l'Ag HBs quantitatif.</b>	<b>40</b>
<b>Figure 14 A : Activité de transcription de l'ADNcc et protéines synthétisées</b>	<b>41</b>
<b>Figure 14.B : Protéines détectées par le dosage de l'Ag HBcr.</b>	<b>42</b>
<b>Figure 15.A : Cartouche unitaire de dosage de l'Ag HBcr</b>	<b>43</b>
<b>Figure 15.B : Représentation schématique du principe de dosage de l'Ag HBc</b>	<b>44</b>
<b>Figure 15.C : Représentation schématique du principe de prétraitement des échantillons pour le dosage de l'Ag HBcr</b>	<b>44</b>
<b>Figure 16 : Valeurs initiales des Ag HBs et HBcr chez les patients traités.</b>	<b>48</b>
<b>Figure 17 : Variation des Ag HBs et HBcr au cours du traitement par NUC</b>	<b>49</b>
<b>Figure 18 : Corrélation entre la cinétique de variation de l'Ag HBsQ et le temps sous traitement.</b>	<b>49</b>
<b>Figure 19 : Corrélation entre la cinétique de variation de l'Ag HBcr et le temps sous traitement.</b>	<b>50</b>

<b>Figure 20 : Corrélation globale entre les taux d'Ag HBs et d'Ag HBcr sous traitement par NUC.</b>	<b>51</b>
<b>Figure 21 : Valeurs initiales de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr chez les patients non traités.</b>	<b>52</b>
<b>Figure 22 : Corrélation entre la CV et l'Ag HBs chez les patients non traités.</b>	<b>52</b>
<b>Figure 23 : Corrélation entre la CV et l'Ag HBcr chez les patients non traités.</b>	<b>53</b>
<b>Figure 24 : Corrélation entre le score de fibrose hépatique et le taux d'Ag HBcr sous traitement.</b>	<b>54</b>
<b>Figure 25 : Corrélation entre le score de fibrose hépatique et le taux d'Ag HBs sous traitement.</b>	<b>54</b>

## **TABLE DES ANNEXES**

<b>Annexe 1 : Recommandations de mise sous traitement des porteurs d'HBC selon les différentes instances internationales</b>	<b>62</b>
--	-----------

## **TABLE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1 : Critères d'arrêt du traitement par NUC selon la JSH</b>	<b>35</b>
<b>Tableau 2 : Calcul du score du patient pour connaître le risque de rechute</b>	<b>35</b>
<b>Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients.</b>	<b>47</b>



# INTRODUCTION

## 1. Généralités sur le virus de l'hépatite B

### 1.1. Taxonomie

Le virus de l'hépatite B (VHB) est le prototype des virus hépatotropes de la famille des *Hepadnaviridae*. Cette famille comporte deux genres : les *Orthohepadnavirus* qui infectent les mammifères (et qui incluent le VHB) et les *Avihepadnavirus* qui infectent les oiseaux (Seeger et al. 2013).

### 1.2. Structure

Le VHB est un virus enveloppé polymorphe. Les cellules infectées produisent trois différents types de particules. Le virion ou particule de Dane, avec un diamètre d'environ 42 nm, est constitué d'une enveloppe lipoprotéique, provenant du réticulum endoplasmique de la cellule infectée, et de trois glycoprotéines virales portant l'antigène de surface (Ag HBs) (Seeger et al. 2013, Soussan et al. 2010). Cette enveloppe entoure une nucléocapside de 28 nm portant l'antigène de capsid (Ag HBc). Le génome viral se trouve à l'intérieur de la capsid. En plus des virions, on trouve dans le sérum des patients des particules sous-virales non infectieuses. Ces dernières ont un diamètre de 22 nm et existent sous deux formes : sphérique ou filamenteuse (Seeger et al. 2013). Ces particules sont vides et composées uniquement d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont insérées les protéines virales de surface. Elles sont produites en large excès dans le sérum des malades infectés ( $10^3$  à  $10^6$  fois plus nombreuses que les virions) (Seeger et al. 2013, Soussan et al. 2010) (Figure 1 et 2).

### 1.3. Organisation génomique et protéines virales

Le VHB présente un génome à ADN d'environ 3 200 pb, ce qui fait de lui le plus petit virus animal à ADN connu (Seeger et al. 2013). Dans le virion, ce génome est circulaire, relâché, partiellement double brin et non fermé de façon covalente. Le brin L ou (-) est complet et le brin S ou (+) est de longueur variable (environ deux tiers du bras long). Le génome viral est associé à la polymérase virale ainsi qu'à plusieurs protéines d'origine cellulaire. Il comporte quatre phases ouvertes de lecture qui se chevauchent (Seeger et al. 2013, Tseng et al. 2013) (Figure 3).

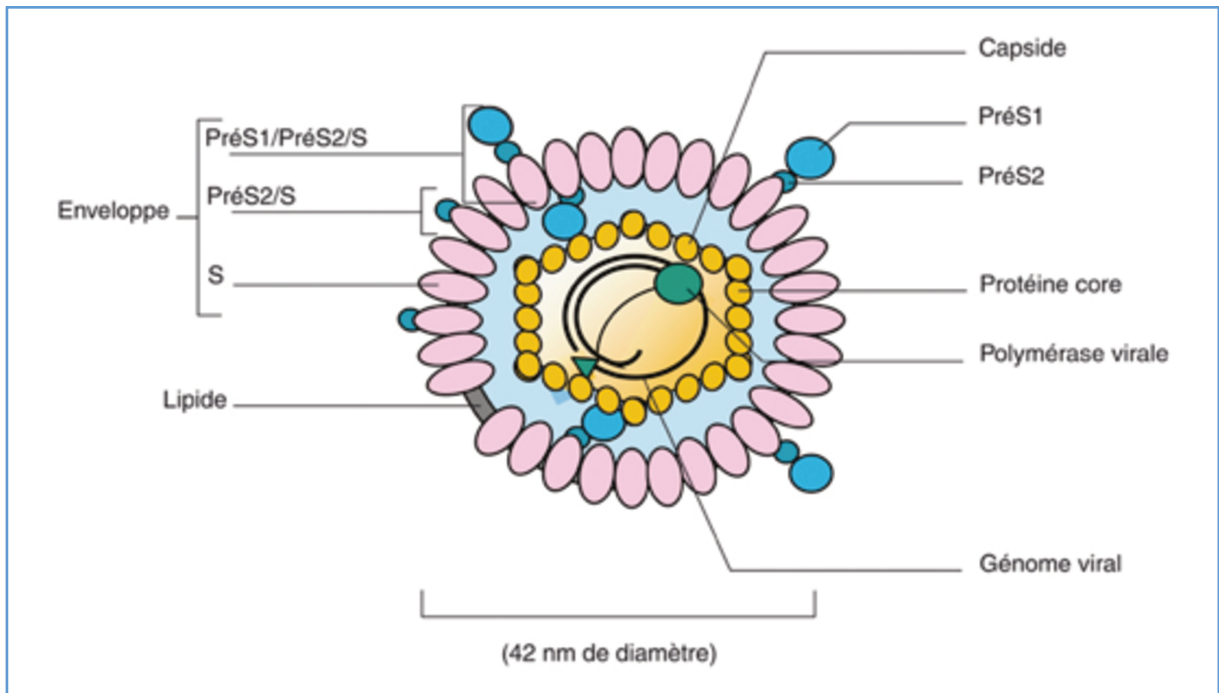


Figure 1 : Représentation schématique du virus de l'hépatite B. (EMC)

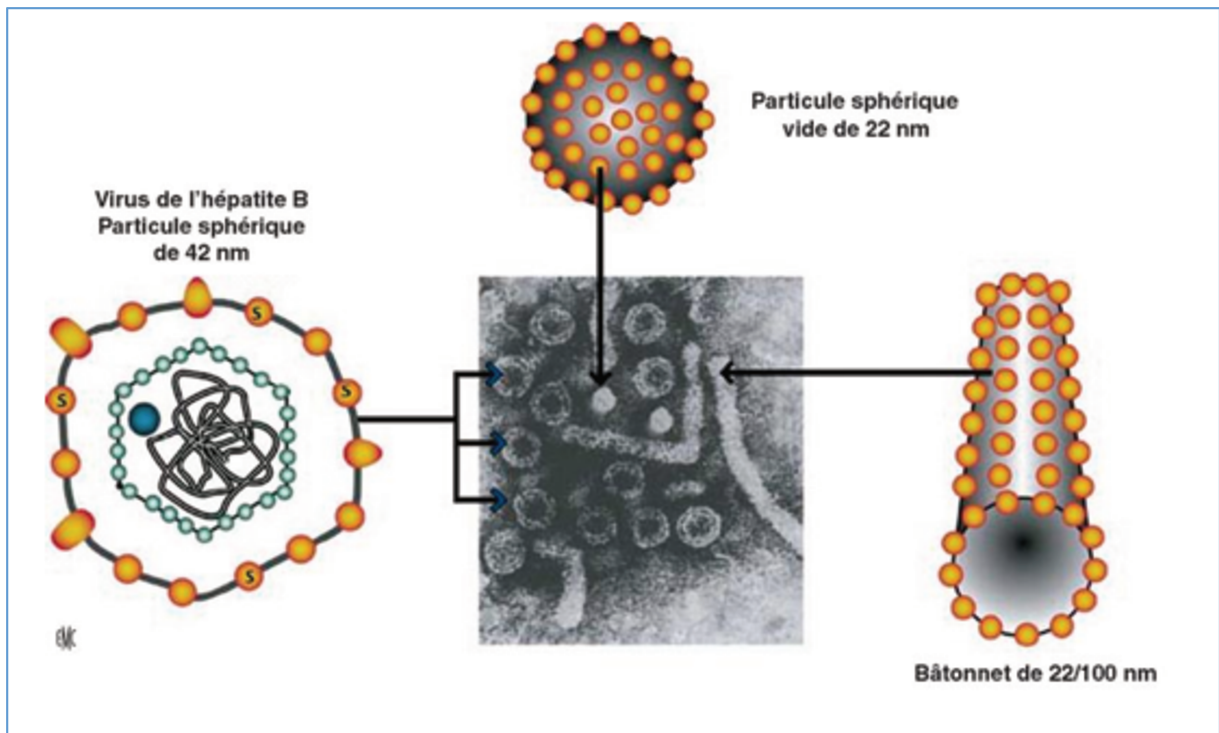


Figure 2 : Particules virales vides sphériques et filamenteuses du virus de l'hépatite B. (EMC)

- Le gène Pré-S/S

Le gène préS/S chevauche dans une autre phase ouverte de lecture le gène de la polymérase. Il est divisé en 3 régions : pré-S1, pré-S2 et S. Il code pour les trois protéines d'enveloppe : la petite protéine d'enveloppe (S), la protéine moyenne (M) et la grande protéine (L). Elles sont respectivement traduites par les régions S, pré-S2/S et pré-S1/pré-S2/S. La protéine S est la protéine d'enveloppe la plus abondante et comporte les déterminants antigéniques majeurs (Ag HBs ou antigène Australia). (Seeger et al. 2013, Tseng et Kao 2013).

- Le gène pré-C/C

Le gène pré-C/C chevauche en partie la région 5' du gène de la polymérase. Il est divisé en deux régions pré-C et C. Le gène pré-C/C possède deux codons d'initiation sous le contrôle d'un promoteur commun. L'initiation de la transcription au premier codon d'initiation (régions pré-C et C) donne naissance à l'ARN messenger (ARNm) PC qui est traduit en une pré-protéine précore-core qui après maturation donne naissance à l'antigène HBe (Ag HBe). La transcription au deuxième codon d'initiation (région C uniquement) donne naissance à l'ARN pré-génomique (ARNpg) qui sert d'ARNm pour la synthèse de l'Ag HBc et de l'ADN polymérase (ADN Pol), mais également de matrice pour la synthèse de l'ADN (-) du génome viral (Figure 3). Le gène pré-C/C code pour trois protéines : l'Ag HBe, l'Ag HBc et la protéine p22cr. (Maasoumy et al. 2015, Seeger et al. 2013, Kimura et al. 2005) (Figure 4).

- L'Ag HBe : Sa traduction initiale forme une protéine précurseur P25 de 25 kiloDaltons (kDa) composée d'une série de 19 aa qui est fusionnée à la partie N-terminale (N-ter) de la séquence de l'Ag HBc (Kimura et al. 2005). P25 est dirigée vers le réticulum endoplasmique (RE) grâce au peptide signal de 19 aa en N-ter. Ce peptide est ensuite clivé, ce qui donne une protéine de 22 kDa, clivée à nouveau pour perdre la totalité de sa partie C-terminale (C-ter) et donner l'Ag HBe de 17 kDa (Kimura et al. 2005). Cette protéine est sécrétée au cours de la réplication virale et jouerait un rôle dans la réaction immunitaire notamment lorsqu'elle s'enfonce dans la membrane hépatocytaire (Scaglioni et al. 1997). Il existe une mutation fréquente affectant la région pré-C (nt 1896G/A) qui mène à la traduction d'une protéine HBe tronquée (Wang et al. 2016).

- L'Ag HBc : c'est une protéine de 183 aa s'assemblant en dimères pour former la capsid virale grâce à deux domaines d'assemblage. Sa partie C-ter riche en arginine lie l'ARN pré-génomique (ARNpg) ou l'ADN viral à encapsider pour former de nouveaux virions (Kimura et al. 2005). Cependant la présence des acides nucléiques n'est pas nécessaire à la formation de la capsid d'où l'existence de particules virales « vides » (Scaglioni et al. 1996, Kimura et al. 2005).
- La p22cr est une protéine encodée également par la région pré-C/C et qui partage sa séquence d'aa avec les Ag HBc et HBe (Maasoumy et al. 2015, Kimura et al. 2005). Elle correspond au peptide de 22 kDa précurseur de l'Ag HBe ayant perdu le peptide signal en N-ter et ayant gardé le domaine riche en arginine en C-ter décrit ci-dessus (Suzuki et al. 2009). Cette protéine est retrouvée dans les particules pseudo-virales non infectantes ne comportant pas d'ADN VHB (Maasoumy et al. 2015).

- Le gène P code pour l'ADN polymérase (92 kDa), il est le plus long des quatre gènes. La polymérase a la particularité de posséder quatre domaines fonctionnels :

- Le domaine transcription inverse : ADN polymérase ARN dépendant ou transcriptase inverse (RT)
- Le domaine RNase H : dégradation de l'ARNpg (Jones et Hu. 2013).
- Le domaine espaceur dont l'activité n'est que partiellement décrite : indispensable à la fonction de la polymérase ; il serait impliqué dans la liaison de l'ARNpg et l'ARN epsilon indispensable à la transcription inverse (Jones et Hu. 2013).
- Le domaine TP (*terminal protein*) : il est impliqué dans la liaison à l'epsilon, l'encapsidation des ARN viraux et la traduction protéique (Jones et Hu. 2013).

- Le gène X code pour la protéine HBx qui joue un rôle important dans la réplication du VHB. Elle a également un effet transactivateur sur de nombreux gènes cellulaires, dont des oncogènes (Seeger et al. 2013).

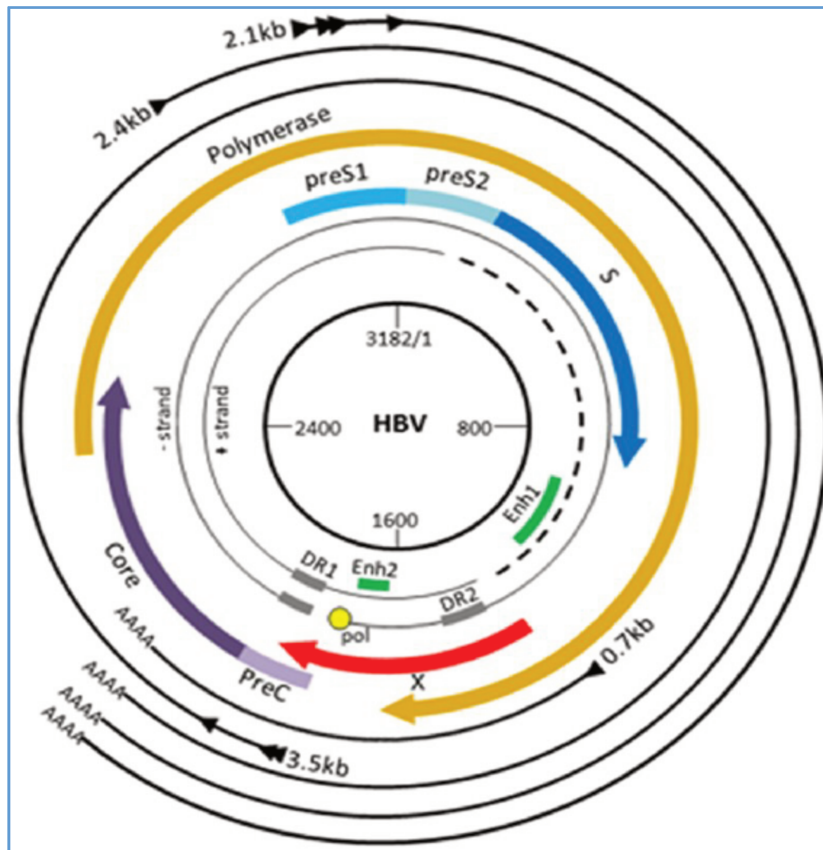


Figure 3 : Représentation schématique du génome viral du VHB (Minor et Slagle 2014).

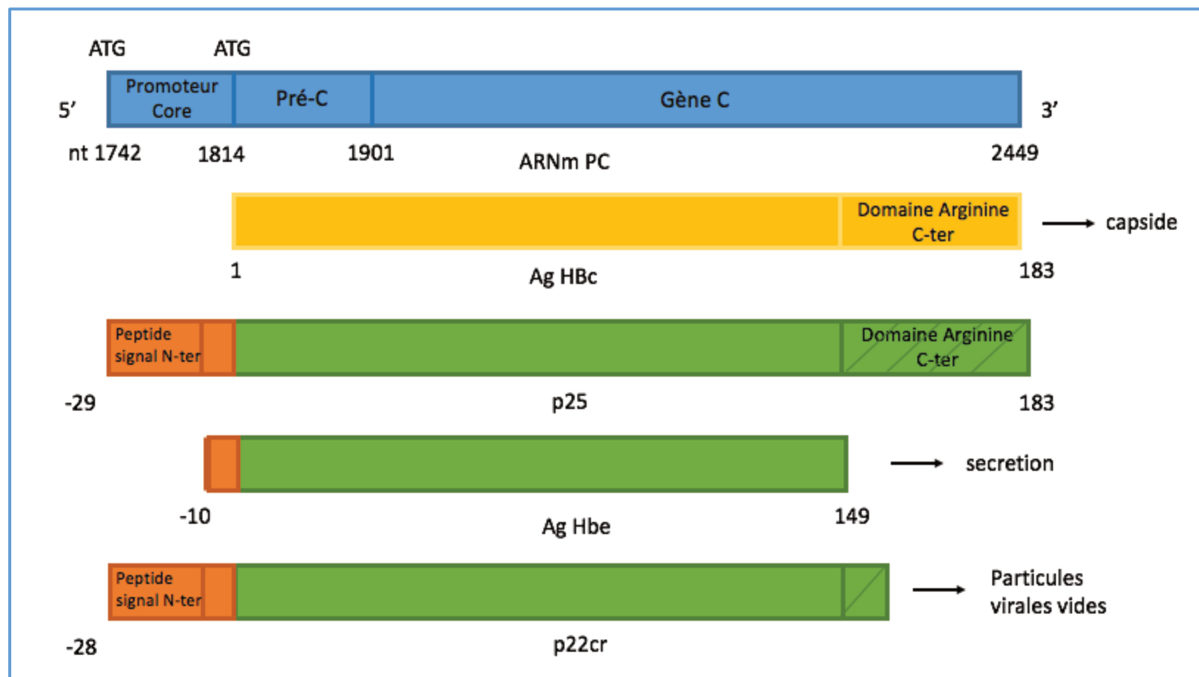
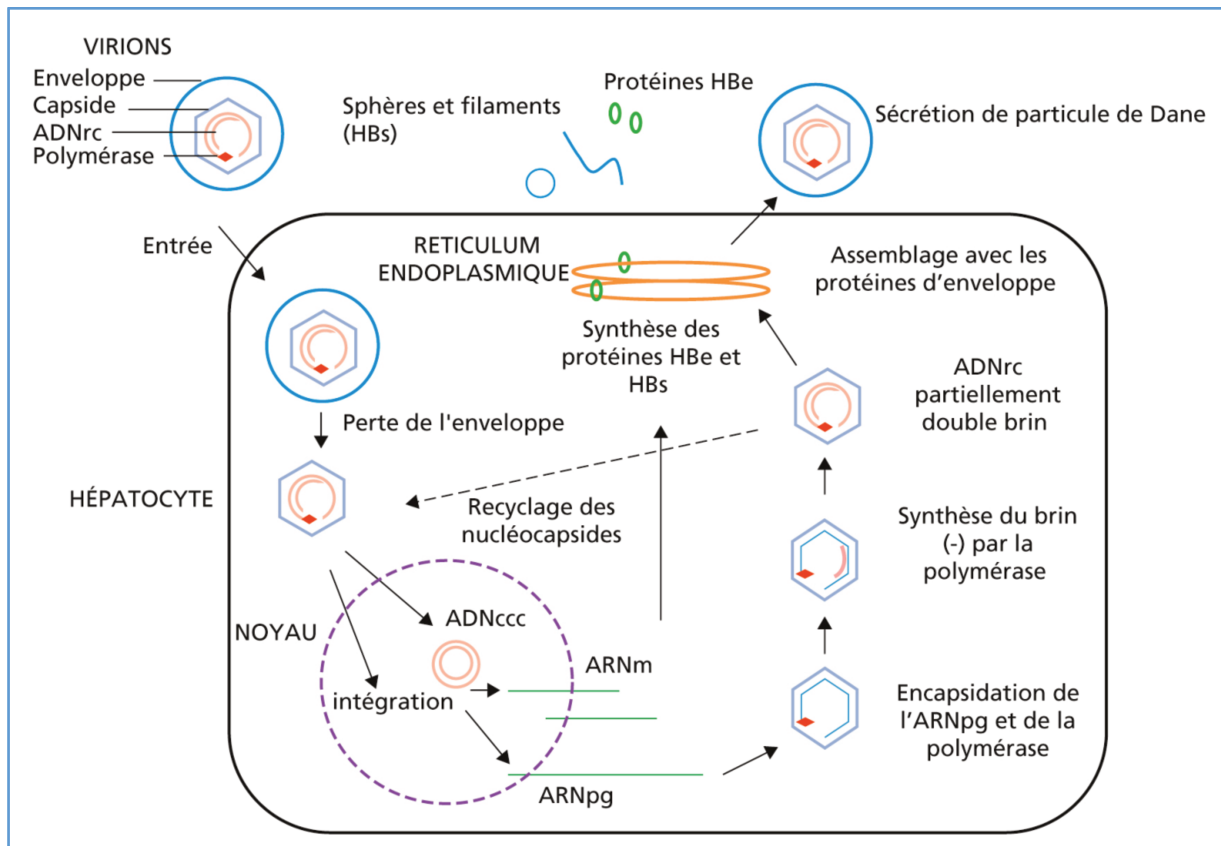


Figure 4 : Représentation schématique du gène C et des ARNm traduits (Kimura et al. 2005).

#### 1.4. Cycle de réplication du VHB.

L'hépatocyte est la principale cible du VHB (Seeger et al. 2013). Cependant une partie plus infime de virus infecte les cellules épithéliales biliaires, rénales, pancréatiques et le système lymphoïde (Seeger et al. 2013). L'attachement du virus à l'hépatocyte se fait par la protéine d'enveloppe L qui se fixe au récepteur Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide (NTCP) exprimé à la surface cellulaire (Seeger et al. 2013).

Le virus, une fois lié, est internalisé ; la nucléocapside contenant le génome viral est ensuite libérée dans le cytosol et est dirigée vers le noyau. La nucléocapside rejoint le noyau via le réseau de microtubules cellulaires et grâce aux séquences NLS (Nuclear localization sequence) d'adressage vers le noyau, présentes sur la partie C-ter de l'Ag HBc (Billioud et al. 2010). Elle passe dans le noyau par les pores nucléaires et le système des importines (Billioud et al. 2010), avec libération de l'ADN viral. Le génome viral qui est alors sous forme d'ADN circulaire relâché partiellement bicaténaire, ou ADNrc, sera réparé et converti en ADN double brin superenroulé, ou ADNccc (ou ADN « minichromosome ») sous forme épisomale. Ce dernier constitue la matrice de la transcription virale. C'est au cours de cette transformation du génome viral que cet ADN peut être intégré au chromosome cellulaire (Billioud et al. 2010). L'ADN viral intégré ne permet pas la réplication du VHB, mais pourrait contribuer au processus de carcinogenèse hépatique observée au cours de l'infection virale (Chuaypen et al. 2017). L'ADNccc est transcrit en au moins quatre ARNm, dont un est plus long que le génome lui-même. Les transcrits sont transportés dans le cytoplasme où ils sont traduits en protéines virales. Un de ces transcrits est l'ARNpg, qui sert de matrice à la réplication virale (Jones et Hu. 2013). En effet, les protéines de capsid se rassemblent autour de cet ARNpg dans le cytoplasme pour former la nucléocapside virale (Jones et Hu. 2013). Dans cette nucléocapside virale, l'ADN Pol virale recopie par transcription inverse l'ARN en un brin d'ADN, qui sera par la suite transformé en ADN partiellement bicaténaire (Seeger et al. 2013). La nucléocapside s'enveloppe à la surface du réticulum endoplasmique où sont présentes les glycoprotéines d'enveloppe du VHB. Ce processus interrompt l'activité de l'ADN polymérase, ce qui explique qu'il y ait un génome viral bicaténaire partiellement monocaténaire. Enfin, la particule virale complète est sécrétée de la cellule par exocytose (Seeger et al. 2013) (Figure 5).



**Figure 5 : Représentation schématique du cycle de réplication du VHB (Lebossé et Zoulin 2012).**

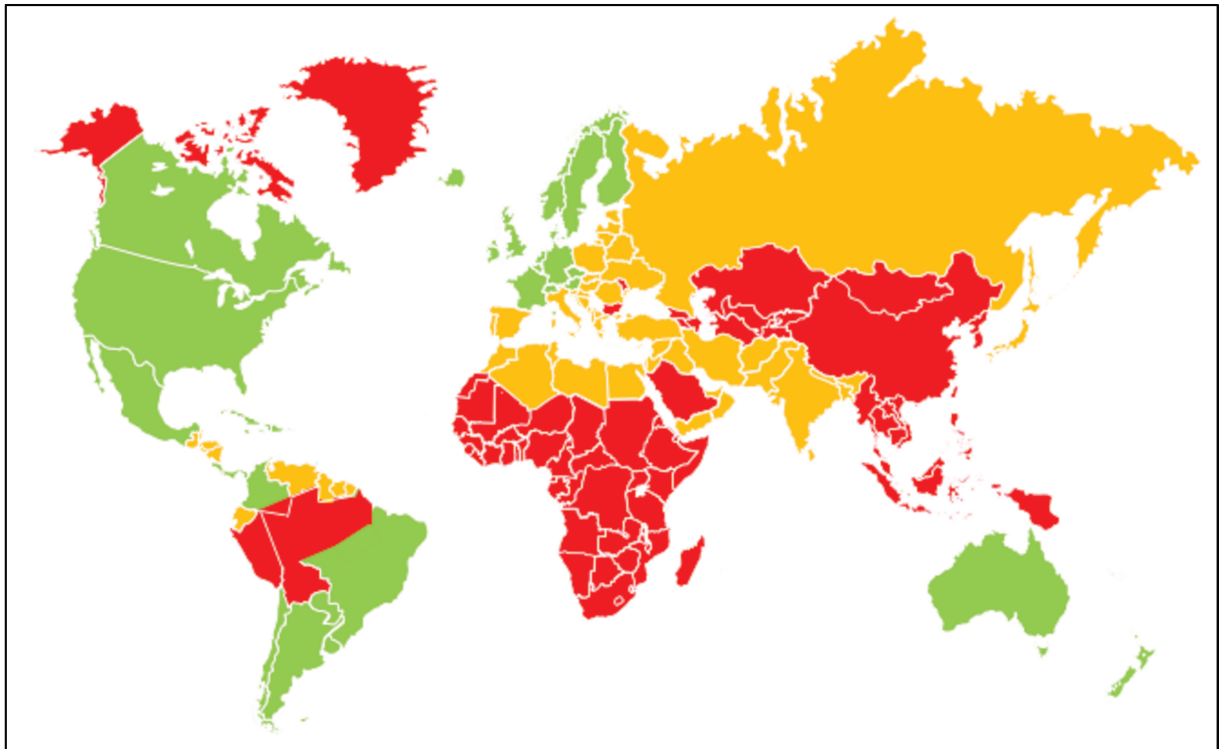
## 1.5. Épidémiologie

### 1.5.1. Prévalence

On estime que 2 milliards de personnes dans le monde ont été en contact avec le VHB (Saaed et al. 2014) et que 250 millions de personnes sont porteuses d'une hépatite B chronique (HBC) en 2016 (Chen et al. 2017).

En 2014, la prévalence du portage chronique de l'Ag HBs est élevée,  $\geq 8\%$ , en Asie du sud-est et dans les pays s'étendant jusqu'à la mer Caspienne, en Indonésie, en Arabie Saoudite, en Afrique sub-saharienne et Madagascar, dans le Nord du Brésil, Bolivie et Pérou ainsi que dans les pays Arctiques tels que l'Alaska, le nord du Canada et le Groenland (Saaed et al. 2014). Dans ces parties du monde 70 à 95% de la population a été exposée au VHB (Saaed et al. 2014). La prévalence du portage chronique de l'Ag HBs est faible,  $< 2\%$ , dans les pays d'Europe occidentale, les pays scandinaves, les Etats-Unis et le Mexique, le sud de l'Amérique du Sud et en Australie (Saaed et al. 2014) (Figure 6). En France, environ 3 millions de personnes ont déjà été en contact avec le VHB et près de 300 000 personnes sont atteintes d'une HBC,

avec plus de 1000 décès par an, imputables à la cirrhose ou au carcinome hépatocellulaire (Laurain et al. 2017).



**Figure 6 : Répartition géographique du portage de l'Ag HBs (Saaed et al. 2014). En rouge les zones de prévalence  $\geq 8\%$ , en orange  $\geq 2\%$  et  $< 8\%$ , et en vert  $< 2\%$ .**

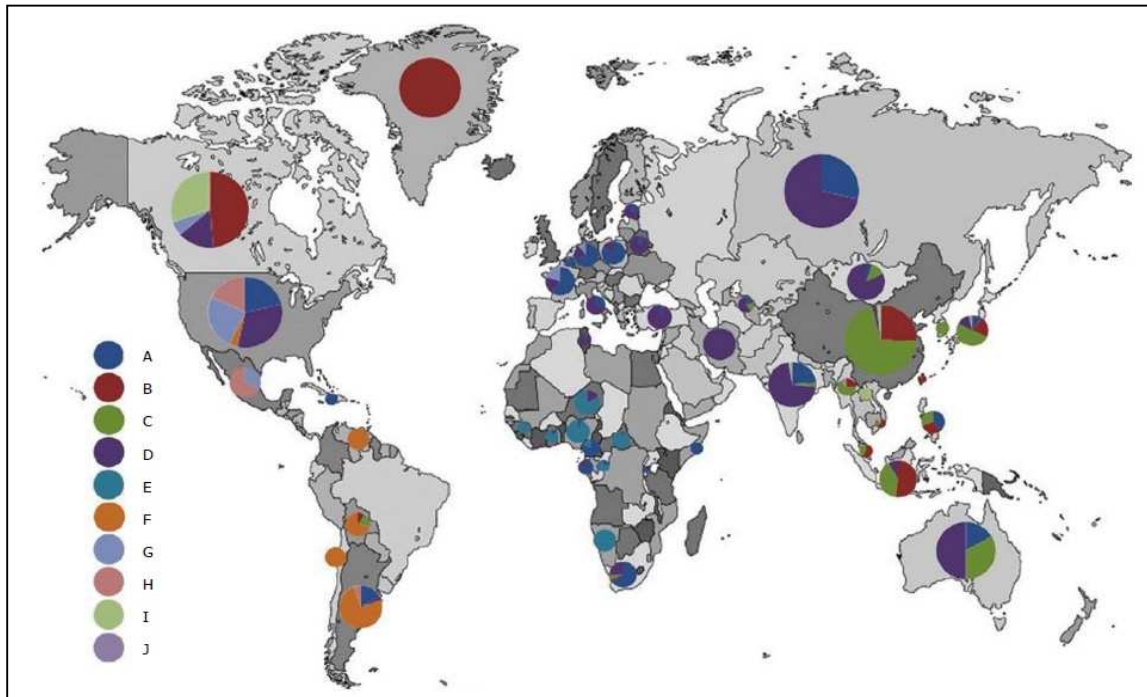
### 1.5.2. Distribution des génotypes

Il existe 10 génotypes viraux répartis géographiquement à travers le monde et un nombre croissant de sous-génotypes (Littlejohn et al. 2016). Chaque génotype est associé à un pronostic plus ou moins sévère. Ils sont classés de la lettre A à J. Les deux génotypes émergents I et J ont été identifiés récemment (Sunbul 2014, Saaed et al. 2014). Chacun de ces génotypes diverge des autres par moins de 8% de polymorphisme nucléosidique simple (SNP) pour le génome entier (Sunbul 2014, Saaed et al. 2014). Chaque génotype est subdivisé en sous-génotypes avec un taux de SNP entre 4 - 8% du génome complet (Littlejohn et al. 2016).

Le génotype A est retrouvé en Europe du nord et en Afrique sub-saharienne. Les génotypes B et C sont retrouvés en Asie avec majoritairement le C en Asie du Sud-Est et le B au Japon. Le génotype D est retrouvé en Afrique, Europe, pays du bassin méditerranéen et en Inde. Le génotype E est retrouvé majoritairement en Afrique de l'Ouest et Afrique Centrale. Les génotypes F et H sont retrouvés principalement en



Amérique Centrale et du Sud. Le génotype G est retrouvé en France, en Allemagne et aux Etats-Unis. Le génotype I a été mis en évidence au Vietnam et au Laos et le J dans les îles Ryuku du Japon. En France les génotypes les plus répandus sont D (33%), E (28%) et A (24,5%) (INVS) (Figure 7).



**Figure 7 : Répartition géographique des différents génotypes du VHB au niveau mondial (Sunbul 2014).**

### 1.5.3. Transmission

La transmission du VHB se fait par voie hématogène, elle peut être parentérale chez les sujets s'injectant des drogues en intra-veineuse (IV), due à un contact direct avec du sang contaminé lors de transfusions ou par accident d'exposition au sang. Elle peut également être sexuelle ou maternofoetale. (Locarnini et al. 2015, JSH 2014) Le risque de développer une HBC après exposition décroît avec l'âge auquel l'infection survient. Les facteurs de risque HBC, dans les populations à faible prévalence, sont l'injection de drogue IV, être professionnel de santé, travailler dans le commerce sexuel et recevoir des transfusions répétées (Saaed et al. 2014).

## 2. Infection par le virus de l'hépatite B

### 2.1. Physiopathologie et histoire naturelle

Le VHB n'a pas d'effet cytotoxique direct sur les hépatocytes. Les lésions de l'hépatite B sont causées en grande partie par la réponse immunitaire dirigée contre des antigènes viraux produits au cours de l'infection. Cette réponse immunitaire est forte, polyclonale et multi-spécifique dans l'hépatite aiguë, mais déficiente dans l'hépatite chronique, probablement à la suite d'une anergie lymphocytaire induite par une tolérisation par le VHB (JSH 2014). Quatre phases étaient historiquement définies au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (EASL 2012, JSH 2014) : les phases d'immunotolérance, immuno-active, de portage viral inactif et de réactivation virale.

Actuellement, une nouvelle classification en cinq phases a été proposée par l'EASL 2017 (Figure 8). Une HBC est un processus dynamique qui fait intervenir d'une part la réponse immunitaire de l'hôte et d'autre part la réplication active du VHB. Il faut distinguer l'infection chronique de l'hépatite chronique. Les 5 phases décrites se distinguent selon la présence ou non de l'Ag HBe, le taux des ALAT, la valeur de la charge virale (CV) et la présence ou non d'une inflammation du parenchyme hépatique.

- La première phase dite d'infection chronique HBe + par le VHB correspond à l'ancienne phase d'immunotolérance avec une réplication virale active, et donc une CV élevée, et la présence de l'Ag HBe. Les patients sont alors très contagieux. Les ALAT sont normales et il n'y a pas ou peu d'inflammation hépatique. La perte spontanée de l'Ag HBe survient à faible fréquence et cette phase peut persister des années. Elle est généralement plus prolongée chez les sujets infectés en période périnatale (EASL 2017).

- La seconde phase est la phase d'HBC Ag HBe +, durant laquelle l'Ag HBe est toujours présent et la CV élevée, mais ils sont accompagnés d'un taux d'ALAT élevé. Il existe une nécro-inflammation modérée à sévère du foie et une progression accélérée vers la fibrose (EASL 2017). Cette phase est atteinte d'autant plus rapidement que l'infection survient chez un adulte. La

séroconversion HBe survient chez une majorité des patients au cours de cette phase, si elle est associée à un déclin de la CV, le sujet passe en infection chronique HBe -. Chez les autres, la CV restera élevée et ils sont alors en phase d'HBC HBe - qui peut persister plusieurs années (EASL 2017).

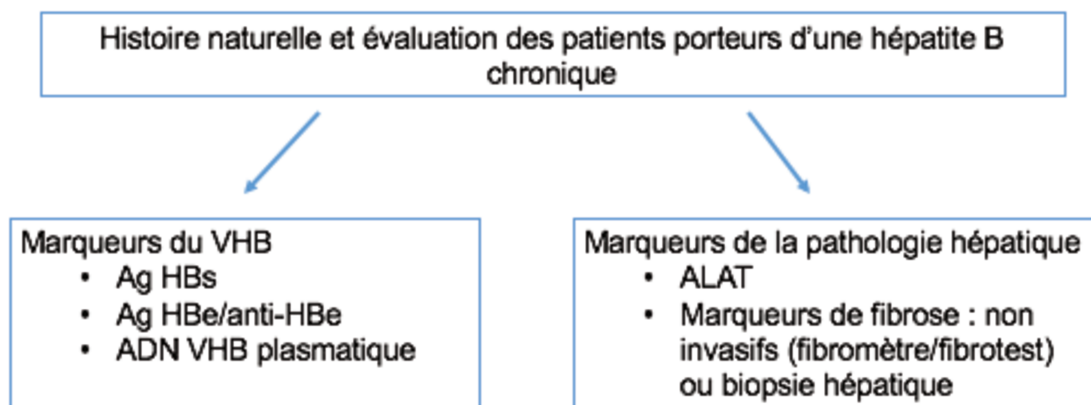
- La phase d'infection chronique HBe -, ancienne phase de portage inactif, est caractérisée par la présence des Ac anti-HBe, une CV < 2 000 UI/ml et des ALAT normales (N) ( $\leq 40$  UI/l). Parfois la CV reste détectable entre 2 000 et 20 000 UI/ml avec des ALAT N et une légère inflammation ou fibrose hépatique. La perte spontanée de l'Ag HBs chez ces patients survient à une fréquence de 3 - 5% par an. Ils sont considérés à faible risque de cirrhose ou de CHC mais certains peuvent évoluer défavorablement en HBC même après plusieurs années (EASL 2017).

- L'HBC HBe - est caractérisée par l'absence d'Ag HBe, avec habituellement les Ac anti-HBe détectables. Les valeurs de la CV et des ALAT sont modérées ou élevées, et fluctuantes au cours des années et il existe une nécro-inflammation et une fibrose hépatique. On détecte chez la majorité de ces patients, des variants du VHB ayant des mutations dans la région précore et/ou dans le promoteur basal du core, avec altération ou suppression de la synthèse de l'Ag HBe. Ces sujets ont un faible taux d'évolution spontanée en rémission (EASL 2017).

- La dernière phase correspond à la perte de l'Ag HBs et la présence des Ac anti-HBc avec ou sans les Ac anti-HBs. Cette phase est considérée comme une infection occulte par le VHB. Rarement, l'absence de détection de l'Ag HBs peut être liée à un défaut de sensibilité des tests utilisés. Les patients ont un taux d'ALAT normal et le plus souvent mais pas toujours une CV indétectable. La biopsie hépatique peut retrouver la présence d'ADNccc dans les hépatocytes. Le risque d'évolution en cirrhose et CHC est faible mais cette phase peut survenir chez des patients déjà au stade de cirrhose et le risque reste alors élevé de développer des complications. De plus, une immunodépression importante peut entraîner la réactivation de l'infection VHB (EASL 2017).

## 2.2. Aspects cliniques

Les manifestations cliniques de l'infection par le VHB, qui se réplique surtout dans le foie, sont très variées. La période d'incubation du virus est longue, entre 30 à 120 jours. Dans la plupart des cas, l'infection est asymptomatique, et seulement 30% des patients déclarent une hépatite aiguë. (Abrégé d'HGE 2015)



	Ag Hbe +		Ag Hbe -	
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique
Ag HBs	Élevé	Élevé à modéré	Faible	Modéré
Ag HBe	Positif	Positif	Négatif	Négatif
ADN VHB	> 10 <sup>7</sup> UI/ml	10 <sup>4</sup> - 10 <sup>7</sup> UI/ml	< 2 000 UI/ml*	> 2 000 UI/ml
ALAT	Normales	Élevées	Normales	Élevées ou fluctuantes
Pathologie hépatique	Absente ou faible	Modérée à sévère	Aucune	Modérée à sévères

**Figure 8 : Critères de classification des hépatites B chroniques selon l'EASL 2017 (EASL 2017). \* Certains patients porteurs d'une infection chronique HBe - ont une CV entre 2 000 et 20 000 UI/ml sans signes d'hépatite chronique.**

### 2.2.1. Hépatite B aiguë

L'hépatite B aiguë se présente par un syndrome grippal, une asthénie, des troubles digestifs, des douleurs abdominales, des céphalées, un prurit, un ictère et un taux élevé des transaminases dans le sang qui reflète la cytolysé hépatique (Abrégé d'HGE 2015). Cette cytolysé est provoquée par la réponse immunitaire et inflammatoire de l'hôte. Les risques d'hépatite fulminante existent dans moins de 1 % des cas d'infection aiguë, mais peuvent rapidement conduire au décès du patient en l'absence de transplantation hépatique. La réponse immunitaire induite par l'infection conduit à la clairance virale dans la plupart des cas (Abrégé d'HGE 2015). La charge virale et les symptômes disparaissent en moins de 6 mois après l'infection. Si la guérison est complète pour une très grande majorité des individus adultes immunocompétents, dans 5 à 10% des cas, et indépendamment de la symptomatologie de l'infection aiguë, le VHB n'est pas éradiqué par la réponse immunitaire (tolérance immunitaire), et donne une hépatite B chronique (Abrégé d'HGE 2015).

### 2.2.2. Hépatite B chronique

Une HBC est définie par la persistance de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois dans le sérum du patient (Seeger et al. 2013).

Au stade précoce, le patient est asymptomatique et la maladie peut se révéler lors de la survenue de complications évolutives : la cirrhose, la rupture de varices oesophagiennes, la décompensation oedémato-ascitique et le carcinome hépatocellulaire (CHC) (Abrégé d'HGE 2015). Les facteurs de risque de développer une forme chronique sont l'immunodépression et l'infection dans l'enfance car le système immunitaire est faible. Pour les 5 - 10% d'adultes sains développant une HBC, il semble que leur système immunitaire ne soit pas assez efficace pour venir à bout de l'infection mais la raison n'a pas été démontrée (Seeger et al. 2013). L'évolution vers la fibrose hépatique est due à la présence persistante d'hépatocytes infectés par le VHB. Cependant, le virus en lui-même est peu cytotoxique, c'est la réaction immunitaire chronique associée aux lymphocytes T-cytotoxiques (LT-c) qui détruit les cellules infectées et ainsi contribue à l'inflammation chronique et aux dommages tissulaires du foie conduisant au stade de cirrhose et au CHC (JSH 2014). D'autres cellules immunitaires sont impliquées à moindre échelle : les lymphocytes natural killer (NK), T-helper (LT-h) et les macrophages (JSH 2014). Plus l'infection survient tôt dans la vie du patient, plus le risque d'évolution en hépatite chronique est élevé. Les

nouveau-nés ont un risque de 90% de développer une maladie chronique en cas d'infection périnatale, c'est pourquoi le dépistage et traitement des femmes enceintes est une partie essentielle de la prise en charge de cette maladie. Le risque est de 25 à 30% chez les enfants jusqu'à 5 ans et inférieur à 10% chez l'adulte (Locanini et al. 2015, Abrégé d'HGE 2015).

### 2.2.3. Complications évolutives

L'évolution d'une HBC active est plus péjorative que celle d'une forme inactive. Il a été suggéré que c'est l'accumulation de matrice extracellulaire autour des hépatocytes infectés qui mène au stade de cirrhose (Tseng et Kao 2013). La cirrhose favorise elle-même la survenue de nombreuses complications telles que les varices oesophagiennes, la décompensation ascitique, l'infection du liquide d'ascite et le développement d'un CHC. Le risque de développer un CHC ou une pathologie hépatique est directement lié à l'activité de réplication intense et prolongée du virus dans les hépatocytes (Seeger et al. 2013). Le taux de la CV a été démontré comme étant corrélé au risque d'évolution en cirrhose et en CHC (Tseng et Kao 2013). Environ 5 à 8% des porteurs chroniques développeront un CHC dont le pronostic est très péjoratif (Abrégé d'HGE 2015). La prise en charge de ces complications nécessite un suivi fréquent et régulier des patients, entraînant un coût de santé certain ainsi qu'une répercussion sur la qualité de vie de ces personnes.

## 2.3. Co-infections

Les co-infections par les virus de l'hépatite delta (VHD), de l'hépatite C (VHC) et de l'immuno-déficience humaine (VIH) sont fréquentes et sont dues à des modes de transmission et des populations à risques similaires. Chaque type de co-infection représente un facteur de risque d'évolution plus rapide vers la chronicité et les complications.

### 2.3.1. Co-infection par le VHD

Le VHB est le seul virus permettant au VHD d'infecter un hôte. En effet, le virus delta est un virus à ARN défectif qui requiert la présence du VHB pour infecter une cellule. Il est porteur de l'Ag HBs sur son enveloppe externe. Il ne possède pas d'ARN polymérase et il ne produit qu'une seule protéine, l'antigène HD qui constitue son enveloppe interne (Niro et al. 2016). Il est responsable de co-infections des patients

déclarant une hépatite B et de surinfections des porteurs chroniques du VHB (Farci et Niro 2012). La co-infection entraîne une évolution vers la chronicité dans 2% des cas (Farci et Niro 2012). La surinfection est associée à un pronostic plus péjoratif avec une évolution dans 90% des cas vers une co-infection chronique B et D ainsi qu'une évolution vers le stade de cirrhose très rapide, 70% à 5 ans (Farci Niro 2012). En 2015, on estime à 15 - 20 millions le nombre de personnes infectées par le VHD dans le monde (Alfaiate et al. 2015).

### 2.3.2. Co-infection par le VIH

Depuis l'augmentation de l'espérance de vie des patients VIH+, des complications liées aux co-infections par les virus hépatotropes sont fréquemment observées (Vallet-Pichard 2004). La prévalence d'infection chronique par le VHB dans la population des patients VIH+ en France en 2004 était de 7% (INVS 2004). La prévalence d'évolution en HBC chez les patients VIH+ après contact avec le VHB est de 20 à 90% (Vallet-Pichard 2004).

La co-infection par les virus VHB et VIH entraîne une progression plus rapide des deux pathologies à la fois. La survenue de complications et le taux de mortalité est plus élevé que pour les patients mono-infectés (Sarkar et al. 2016). Les patients ont une charge virale en moyenne plus élevée avec une réactivation virale plus fréquente et une diminution du taux de séroconversion dans le système HBe et le système HBs (Vallet-Pichard 2004). La prévalence du CHC chez ces patients est supérieure à celle des patients mono-infectés par le VIH. Elle est favorisée à la fois par la positivité pour le VHB, un faible taux de lymphocytes T CD4, l'utilisation de médicaments hépatotoxiques dans le cadre du traitement du VIH, l'infection par d'autres virus hépatotropes et le stade de cirrhose (Vallet-Pichard 2004, El Dika et al. 2017). Les patients VIH + avec un CHC sont plus jeunes en moyenne que les mono-infectés par le VHB ou le VHC et leur médiane de survie est de 7 mois (El Dika et al. 2017).

### 2.3.3. Co-infection par le VHC

La prévalence des co-infections chroniques VIH-VHB-VHC était de 0,8% chez les patients VIH+ en France en 2004 (INVS 2004). Cette association restant rare, la co-infection par le VIH, le VHB et le VHC est peu documentée dans la littérature et l'association du VHC et du VHB également. Cependant, le VHC semble prendre le pas sur l'infection par le VHB et est celui qui est traité en priorité. Un risque de réactivation

du VHB au cours du traitement VHC est possible et doit être traité par analogue nucléos(t)idique (NUC) (EASL 2012).

### **3. Diagnostic de l'hépatite B**

#### 3.1 Marqueurs de l'infection par le VHB

Le diagnostic de l'hépatite B est biologique. Il repose sur la mise en évidence dans le sérum du patient de l'Ag HBs qui se positive lors de la primo-infection et se maintient jusqu'à rémission complète.

D'autres marqueurs sérologiques du VHB permettent de compléter le tableau. Les anticorps anti-HBc (Ac anti-HBc) signent un contact avec le VHB à un quelconque moment dans la vie du patient. Les IgM anti-HBc augmentent lors de la primo-infection plus ou moins accompagnés de l'Ag HBe (Liang 2009). Les IgM anti-HBc disparaissent dans les mois suivants la primo-infection mais les Ac totaux anti-HBc persistent à vie sauf dans certains cas d'immunodépression sévère ou en cas d'hémodialyse chronique. L'élévation des transaminases se fait dès le début de l'infection, elle prédomine sur les ALAT à un taux variant selon l'intensité de l'hépatite clinique (Liang 2009). L'Ag HBe est un marqueur de réplication du VHB et sa présence est corrélée à une CV élevée. Les Ac anti-HBe apparaissent au moment de la négativation de l'Ag HBe (Liang 2009). Pour les hépatites B à Ag HBe positif, la disparition de l'antigène HBe et l'apparition des anticorps anti-HBe sont en faveur d'une évolution favorable de la maladie (Liang 2009). Cependant chez les mutants pré-C, l'Ag HBe sera négatif mais associé à une CV élevée. Ces virus mutants sont actuellement responsables de la majorité des hépatites B chroniques qui sont anti-HBe positives (Wang et al. 2016). Lorsque les anticorps anti-HBs (Ac anti-HBs) se positivent, ils signent la rémission et la protection immunitaire contre une infection future (Martinot-Peignoux et al. 2013). La charge virale du VHB, c'est-à-dire la quantité d'ADN viral retrouvé dans le sang du patient, est un marqueur précoce d'hépatite et elle diminue rapidement et se négative en cas d'infection résolutive. Elle reste positive à des taux variables selon la phase en cours pour les infections chroniques et selon les traitements mis en place (Figure 9).

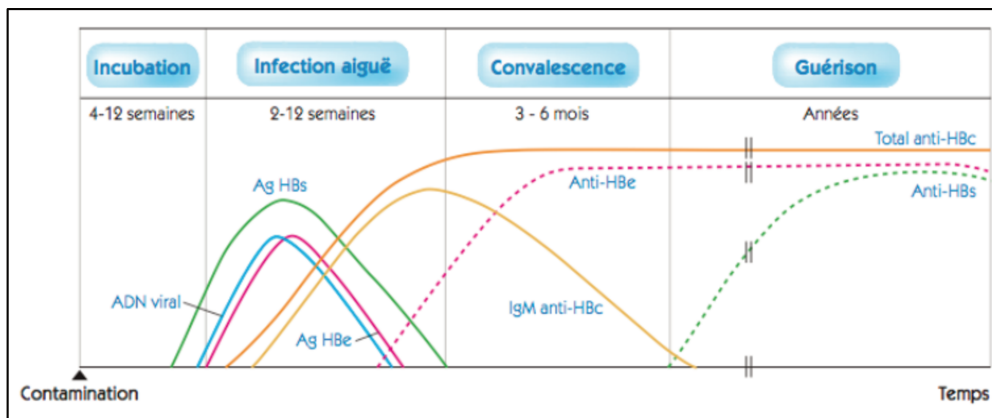
#### 3.2. Stratégie diagnostique

Les recommandations internationales de dépistage de l'infection par le VHB sont en première intention le dosage de l'Ag HBs, des Ac anti-HBs et des Ac anti-HBc (HAS



2011). Ces trois marqueurs permettent de définir simplement l'existence d'un contact antérieur avec le virus et le statut de l'infection : en cours ou guérie ; ou un antécédent de vaccination. Le dépistage des sujets à risque et leur vaccination sont essentiels pour prévenir l'étendue du virus puisque la majorité des infections aiguës sont asymptomatiques et l'évolution chronique ne se révèle que lors de la survenue des complications.

Dans les cas d'hépatites aiguës symptomatiques il est possible que l'Ag HBs ne soit pas détectable au stade précoce et le dosage de l'ADN viral plasmatique du patient est alors recommandé. Ce dosage permet également de mettre en évidence les rares cas de pathologies dues à un VHB muté pour l'Ag HBs rendu faussement indétectable par le dépistage classique, ou certains cas d'infections occultes par exemple lors de réactivation chez des patients considérés guéris et développant ultérieurement une immunodépression (HAS 2011). Le dosage des IgM anti-HBc est également un marqueur diagnostique précoce d'infection aiguë et doit être réalisé en première intention avec l'Ag HBs dans un contexte clinique évocateur d'une hépatite aiguë. Par contre ce dosage n'a pas d'intérêt dans un contexte chronique (HAS 2011).



**Figure 9 : Évolution des marqueurs sérologiques au cours d'une infection résolutive par le VHB (<http://hepatoweb.com/hepatite-B-infection.php>).**

## 4. Traitement de l'hépatite B chronique

### 4.1. But du traitement

L'objectif initial du traitement d'une HBC est d'obtenir une éradication complète du VHB dans l'organisme mais il est très rarement atteint (Brouwer et al. 2015). Le but est donc d'augmenter les chances de séroconversion dans le système HBe puis HBs

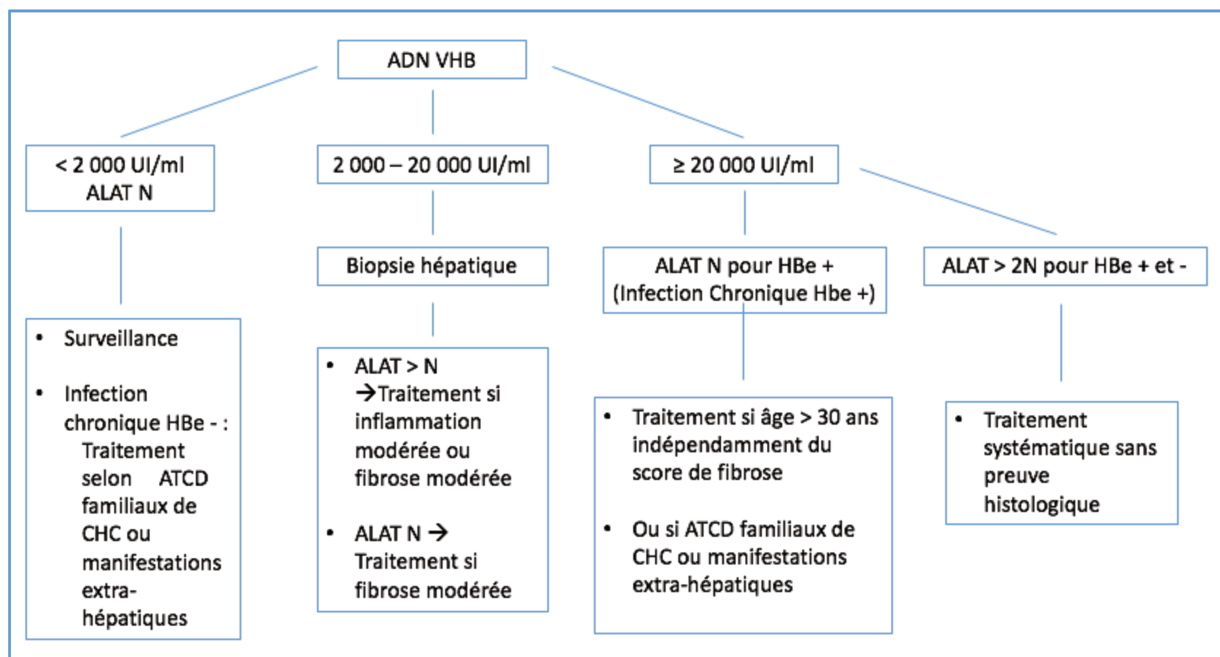
afin de faire évoluer l'infection au plus proche de la guérison complète (EASL 2017, Chen et al. 2017, Brouwer et al. 2015). La perte de l'Ag HBs survenant à très faible fréquence, même sous traitement, l'intention est de pousser l'évolution vers une phase de portage chronique inactif ce qui permet de freiner l'évolution de la maladie (EASL 2017, JSH 2014, Chen et al. 2017). Ainsi la réponse immunitaire diminue et l'évolution vers la fibrose du foie se ralentit considérablement. Ceci permet une augmentation de l'espérance de vie des patients et de leur qualité de vie (EASL 2017, JSH 2014). Une réponse virale soutenue sous traitement sera alors définie par l'enchaînement de la négativation de l'Ag HBe, la normalisation des ALAT et une CV indétectable sous traitement ou détectable mais inférieure à 4 log UI/ml en l'absence de traitement. Ensuite dans certains cas il y a perte de l'Ag HBs avec ou sans séroconversion HBs (JSH, 2014 ; Chen et al. 2017). Une réponse virale soutenue après arrêt du traitement est associée à un pronostic plus favorable (Chen et al. 2017). En l'absence d'une rémission persistante ou en cas d'impossibilité d'arrêt du traitement, le but le plus appréciable est une rémission virale sous traitement par NUC prolongé (Chen et al. 2017).

#### 4.2. Indications du traitement selon les recommandations nationales et internationales.

Les recommandations internationales d'instauration d'un traitement médicamenteux dans les cas d'HBC sont basées sur les mêmes critères que ce soit pour l'Association Américaine pour l'Étude des Maladies du Foie (AASLD), l'Association Européenne pour l'Étude du Foie (EASL), l'Association Asie-Pacifique pour l'Étude du Foie (APASL) et la Société Japonaise d'Hépatologie (JSH, Chen et al. 2017). Le seuil des critères peut varier selon ces différentes instances (Annexe 1). En France, les recommandations de mise sous traitement sont celles de l'EASL.

Selon l'EASL, les indications de traitement chez les patients Ag HBe + sont une CV > 2 000 UI/ml avec un taux d'ALAT supérieur à la normale (N), en l'absence de perte de l'Ag HBe après 6 mois de suivi et avec l'existence d'une preuve histologique d'inflammation modérée à sévère du foie. En cas de CV > 20 000 UI/ml mais avec un taux d'ALAT N, le traitement sera envisagé s'il existe une preuve histologique d'inflammation sévère ou de fibrose. Pour les patients Ag HBe -, si la CV > 20 000 UI/ml avec un taux d'ALAT > 2N le traitement est indiqué sans nécessité de preuve histologique. Pour une CV > 2 000 UI/ml avec ALAT > N la même règle que celle des patients Ag HBe + est appliquée. En cas de CV < 2 000 UI/ml avec ALAT N, il s'agit

d'une HBC inactive et la conduite à tenir est une surveillance du patient (Chen et al. 2014, EASL 2017). Chez les patients cirrhotiques le traitement reste systématique (EASL 2017, Chen et al 2017) (Figure 10 et Annexe 1). Les différentes recommandations proposent toutefois de personnaliser la prise en charge des patients en fonction d'autres critères tels que l'âge, les antécédents familiaux de CHC, un désir de grossesse, le cadre professionnel et la volonté du patient (Chen et al. 2017) (Figure 10).



**Figure 10 : Schéma décisionnel de mise sous traitement des porteurs d'hépatite B chronique selon les recommandations de l'EASL 2017 (EASL 2017).**

#### 4.3. Traitements antiviraux de l'HBC et données d'efficacité

Il existe actuellement deux types de traitement pour l'HBC : le traitement à base d'interférons et le traitement à base d'analogues nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (EASL 2017, JSH 2014, Tseng et Kao 2013).

##### 4.3.1. Les interférons

L'interféron pégylé (Peg-IFN) a remplacé l'interféron alpha (IFN $\alpha$ ) standard car les effets indésirables sont moindres. L'IFN agit en diminuant la réplication virale et a un effet immunomodulateur. L'intérêt de ce traitement est que la durée en est fixe et que lorsque le but est atteint le patient ne requiert pas d'autre traitement (EASL 2012, JSH

2014). L'IFN va entraîner une séroconversion HBe puis HBs en stimulant la réponse immunitaire vis à vis du VHB de manière prolongée (EASL 2012). La réponse thérapeutique est définie par une CV < 2 000 UI/ml à 6 mois et à la fin du traitement. Une réponse soutenue à l'arrêt du traitement est évaluée 12 mois après la fin du traitement (EASL 2017). Le traitement est très efficace pour les sujets répondeurs mais ils sont seulement 20 - 30% des Ag HBe + et 20 - 40% des Ag HBe - (EASL 2017, Tseng et Kao 2013). La perte de l'Ag HBs est de 3 à 7% à 12 mois après l'arrêt du traitement chez les HBe + et de 9 à 12% à 3 - 5 ans pour les HBe - (EASL 2017).

#### 4.3.2 Les analogues nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

Les NUC ont une activité antivirale par inhibition de la transcription inverse du génome viral (JSH 2014). Ils furent initialement développés dans la stratégie de lutte contre le VIH mais l'existence d'une transcriptase inverse chez le VHB a permis d'élargir leur application. Les molécules actuellement disponibles sont : lamivudine (LMV), adefovir dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT), tenofovir disoproxil (TDF) et tenofovir alafenamide (TAF) (Tseng et Kao 2013, JSH 2014). L'association tenofovir + emtricitabine a été approuvée dans le traitement de la co-infection VIH/VHB (HAS 2007).

Le pourcentage de perte de l'Ag HBs est cependant moins élevé qu'avec un traitement par IFN, entre 0 et 3% à 1 an selon les différentes molécules (EASL 2012). La réponse au traitement est définie par la négativation de la CV, c'est-à-dire < 20 UI/ml (EASL 2017). Une réponse partielle est définie par une baisse de plus de 1 log UI/ml à 12 mois sans négativation de la CV chez les patients compliants (EASL 2017). Les NUC ont des structures similaires aux acides nucléiques et ils inhibent la réplication du génome viral par liaison compétitive aux acides nucléiques sur la RT. Ils ont un effet terminateur de chaîne qui bloque la transcription après leur incorporation à la chaîne d'ADN.

Des mutations du génome viral peuvent entraîner une résistance aux NUC. La sélection de mutants résistants à la LMV est observée dans 23% des cas à un 1 an et 80% à 5 ans (Tacke et Kroy 2016). Pour l'ADV, la survenue de mutants résistants est de 30% à 5 ans de traitement (Tacke et Kroy 2016). Le taux de résistance à la LdT atteint 17% à 2 ans (Tacke et Kroy 2016). Un faible taux de résistance (1% à 5 ans) a été observé pour l'ETV et aucune mutation de résistance n'a été décrite à ce jour pour le TDF (Tacke et Kroy 2016).

#### 4.4. Stratégies thérapeutiques antivirales

Il y a actuellement deux stratégies de traitement décrites par l'EASL : un traitement à durée prédéfinie par IFN ou un traitement par NUC à durée variable selon les cas. Ces deux stratégies sont indépendantes du statut HBe.

1. La monothérapie par Peg-IFN est prescrite sur une durée de 48 semaines. L'interféron montre de meilleurs résultats pour les patients ayant initialement un taux d'ALAT élevé (2 - 5 N) et un CV peu élevée ( $< 10^7$  UI/ml) ainsi que pour les génotypes A et D (EASL 2012). Si à 12 semaines de traitement, pour les patients Ag Hbe +, la CV n'est pas  $< 20\ 000$  UI/ml ou si le taux d'Ag HBs quantitatif n'a pas diminué, l'arrêt du traitement doit être envisagé car la séroconversion dans le système HBe a une faible probabilité de survenir. Chez les patients Ag HBe -, l'absence de diminution de l'Ag HBs ou une diminution  $< 2$  log UI/ml de la CV entraîne une faible probabilité de résolution de l'infection et le traitement peut être arrêté (EASL 2012). Si l'ADN viral reste positif à 48 semaines un relais par TDF ou ETV en monothérapie est indiqué (EASL 2012).

2. Les NUC sont classés en deux groupes : les NUC à fort taux de résistance (LMV, ADV, LdT) qui ne sont plus recommandés, et les NUC à faible taux de résistance (ETV, TDF, TAF) (EASL 2017). Le traitement à long terme par NUC à faible taux de résistance est le traitement de choix quelque soit le degré d'atteinte hépatique (EASL 2017). Il existe cependant des cas où le traitement peut être arrêté après séroconversion HBe, négativation de la CV et traitement de consolidation de 6 à 12 mois (EASL 2017). En cas de survenue de résistance au traitement, le patient doit être mis sous un autre NUC avec faible niveau de résistance type ETV ou TDF et sans résistance croisée avec le traitement initial ou être mis sous bithérapie (EASL 2017, Tacke et Kroy 2016). Une rechute sous traitement sera caractérisée par une augmentation de la CV de plus d'1 log UI/ml comparé au point le plus bas (nadir), suivi d'une élévation des ALAT (EASL 2012).

## 5. Suivi biologique de l'hépatite B chronique

### 5.1. Généralités

#### 5.1.1. Patients non traités

Le suivi des patients avec une infection chronique HBe + sans indication de traitement se fait par contrôle des transaminases tous les trois mois, de la CV tous les 6 à 12 mois et une évaluation de la fibrose hépatique tous les ans (EASL 2017).

Les patients avec une infection chronique HBe - doivent avoir un suivi des ALAT tous les 12 mois et de la CV et du score de fibrose tous les 3 ans si le taux d'Ag HBs est < 1 000 UI/ml, le suivi peut être rapporté à 6 mois pour les ALAT et 2 ans pour la CV et la fibrose pour un taux d'HBs  $\geq$  1 000 UI/ml (EASL 2017). Si la CV est entre 2 000 et 20 000 UI/ml, les infections chroniques HBe - peuvent être suivies tous les 3 mois pour les ALAT la première année puis tous les 6 mois avec une évaluation du score de fibrose chaque année (ESAL 2017).

Dans le but de dépister la survenue d'un CHC, le dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) est réalisé tous les ans, sauf chez les patients cirrhotiques ou avec atteinte hépatique sévère (HAS 2006). Chez ces derniers l'AFP est dosée tous les 6 mois (HAS 2006).

#### 5.1.2. Patients traités

La surveillance d'un traitement par IFN doit comprendre un dosage des ALAT tous les mois et de la CV aux semaines 12 et 24 pour évaluer la réponse au traitement. Pour les patients HBe +, l'apparition des anti-HBe doit être monitorée et la perte de l'Ag HBs évaluée tous les 6 mois après séroconversion HBe. Pour les patients HBe -, la surveillance de la perte de l'Ag HBs doit être évaluée tous les 6 mois après l'arrêt du traitement (EASL 2012).

La surveillance d'un traitement par NUC comprend un dosage de la CV toutes les 3 à 4 mois la première année puis tous les 6 à 12 mois (EASL 2017) et une évaluation de la fibrose hépatique à la même fréquence. La perte de l'Ag HBs doit être évaluée à 12 mois après obtention d'une CV indétectable et les patients ayant perdu l'Ag HBs doivent être testés pour les Ac anti-HBs (EASL 2017). La fonction rénale du patient doit aussi être surveillée sous ETV et TDF (EASL 2017).

## 5.2. La place de la quantification de l'Ag HBs dans le le suivi de l'hépatite B chronique

L'Ag HBs est utilisé comme moyen diagnostique de l'infection par le VHB depuis sa découverte en 1965 (Martinot-Peignoux et al. 2013). Cependant ce test fut seulement qualitatif durant des décennies (Tseng et Kao 2013). Depuis les années 90, une technique de dosage quantitative de l'Ag HBs est disponible, mais son utilisation ne s'est développée que ces dernières années dans le suivi des patients atteints d'HBC (Park et al. 2012).

De nombreuses études ont comparé les valeurs d'Ag HBs quantitatif au cours de l'évolution naturelle de l'infection par le VHB et montré des variations selon le stade (Martinot-Peignoux et al. 2013, Yun-Fan Liaw 2011). La CV et l'Ag HBs sont les plus élevés à la phase de tolérance immune lorsque la réponse immunitaire n'a pas été initiée et que le taux d'ALAT est normal (Yun-Fan Liaw 2011, Tseng et Kao 2013). Durant la phase de clairance immunitaire, ils diminuent de façon constante pour les patients devenant porteurs chroniques inactifs (Tseng et Kao 2013). À la phase d'hépatite chronique inactive, le ratio Ag HBs / ADN VHB est le plus haut (Yun-Fan Liaw 2011). Les patients HBe - ont un taux d'Ag HBs corrélé à celui de l'ADNccc intra-hépatique mais pas au taux d'ADN VHB contrairement aux HBe +. Il existe de manière générale une dissociation, chez les patients HBe -, entre répllication virale et activité de transcription de l'ADNccc (Chuaypen et al. 2017). Dans les cas d'hépatites chroniques HBe -, l'Ag HBs quantitatif permet de caractériser le stade évolutif (Martinot-Peignoux et al. 2013). Si le taux est inférieur à 1 000 UI/ml on s'oriente vers une hépatite inactive (EASL 2012). S'il est associé à une CV < 2 000 UI/ml la forme inactive est confirmée pour génotype D (Tseng et Kao. 2013). Si son taux observe une baisse rapide allant jusqu'à devenir < 100 UI/ml un an après séroconversion HBe, suivi de la diminution de la CV, le pronostic de perte de l'Ag HBs augmente (Yun-Fan Liaw 2011, Tseng et Kao 2013). Associé à des ALAT normales chez les génotypes B et C, il est un marqueur d'HBC à bas risque évolutif (Tseng et Kao 2013). Il est corrélé au risque de complications chez les patients HBe - : chez les patients ayant un Ag HBs  $\geq$  1 000 UI/ml, le risque d'hépatite active est augmenté de 1,4 fois, celui de cirrhose de 2,2 fois et celui de CHC de 5,4 fois (Tseng et Kao 2013).

L'EASL recommande le dosage de l'Ag HBs quantitatif à 12 mois après arrêt du traitement par IFN si la CV reste indétectable car le taux de perte de l'Ag HBs augmente avec le temps, ceci à la fois pour les sujets initialement HBe + et - (EASL

2012). Chez les HBe +, la valeur de l'HBs à 12 et 24 semaines de traitement est prédictive de la réponse si elle est  $\leq 20\ 000$  UI/ml (JSH 2014, Tseng et Kao 2013) et un taux inférieur à  $1\ 500$  UI/ml est reporté comme prédictif de séroconversion HBe (EASL 2012).

On observe une baisse lente de l'Ag HBs sous traitement par NUC malgré une chute rapide de la CV (Martinot-Peignoux, 2013). Les patients ayant un déclin rapide la première année de traitement par LdT sont les seuls à pouvoir perdre l'Ag HBs et avoir une rémission, comparés aux patients répondant plus lentement (Wursthorn et al. 2010). Une diminution significative de l'Ag HBs à 1 an a été montrée chez les patients HBe +, traités par ETV, comparés aux HBe - chez qui la variation après mise sous NUC n'est pas significative (Tseng et Kao 2013, Yun-Fan Liaw 2011).

L'Ag HBs quantitatif a été décrit comme permettant de refléter l'activité de transcription et de traduction des protéines virales et des antigènes de surface car il est lui-même transcrit à partir de l'ADNccc (Chuaypen et al. 2017, Martinot-Peignoux et al. 2013). Cette production est indépendante de la réplication virale d'où l'intérêt d'étudier les variations de l'Ag HBs pour suivre l'évolution des patients sous traitement par NUC (Chuaypen et al. 2017). Le but est de permettre d'apprécier l'activité résiduelle du virus au sein des hépatocytes et d'avoir un seuil de décision pour un arrêt du traitement (JSH 2014). Un arrêt de traitement réussi est défini d'après la JSH par un statut d'hépatite chronique inactive, c'est-à-dire un taux d'ALAT  $\leq 30$  UI/l et une CV  $< 4,0$  log UI/ml. Chez les patients traités par LdT, ayant eu une séroconversion dans le système HBe sous traitement, et ayant un arrêt de traitement à 2 ans ; l'Ag HBs à la 24<sup>e</sup> et la 52<sup>e</sup> semaine de traitement semble prédire l'évolution à l'arrêt mieux que la CV (Yun-Fan Liaw 2011) et un taux  $< 2$  log UI/ml à la 104<sup>e</sup> semaine prédit une réponse soutenue à l'arrêt du traitement (VPP 93%, VPN 100%) (Yun-Fan Liaw 2011).

Ainsi le dosage de l'Ag HBs quantitatif semble être un bon marqueur permettant en association avec la CV d'identifier les cas d'hépatite chronique active pour les patients HBe - (Martinot-Peignoux et al. 2013) et un marqueur pronostique de l'évolution de l'hépatite vers les complications telles que la forme chronique active, la cirrhose et le CHC (Martinot-Peignoux et al. 2013, Tseng et Kao 2013). Il peut prédire la réponse au traitement par IFN chez les patients HBe + et la survenue de rechute après arrêt d'un traitement par NUC indépendamment du statut HBe au début du traitement (JSH 2014). D'après l'EASL le rôle du dosage de l'Ag HBs reste néanmoins à clarifier dans



le suivi des patients et la prédiction du succès thérapeutique (ESAL 2012). La figure 11 présente les données de la littérature sur l'intérêt de la quantification de l'Ag HBs.

### 5.3. Place de la quantification de l'Ag HBcr dans le suivi de l'hépatite B chronique

Le dosage de l'Ag HBc n'était pas réalisé avant les années 2000 ; il fut mis au point par Kimura et al. et se base sur une technique immuno-enzymatique (Kimura et al. 2002). Auparavant les tests de dosage étaient difficilement réalisables et moins sensibles que l'hybridation d'ADN du VHB, et leur intérêt dans le dépistage de particules virales dans le sang était limité (Bredehorst et al. 1985).

Le dosage de l'Ag « core-related » du VHB (Ag HBcr) regroupe la quantification des trois protéines issues de la transcription du gène préC/C du VHB : l'Ag HBe, l'Ag HBc et la protéine p22cr. Le dosage de ce marqueur permet d'évaluer la traduction des ARNm codés par cette région. Indirectement ce marqueur reflète l'activité de transcription de l'ADNccc présent dans les hépatocytes car le taux d'Ag HBcr est significativement corrélé au taux d'ADNccc intra-cellulaire (JSH 2014, Suzuki et al. 2009, Hosaka et al. 2010, Chen et al. 2017). Il est un meilleur marqueur de la réserve virale et de son activité que l'Ag HBs (Chen et al. 2017).

L'Ag HBcr varie durant l'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB (Maasoumy et al. 2015). Il est corrélé à l'ADN VHB intra-hépatique et sérique et à l'ADNccc intra-hépatique chez les patients traités ou non (Wong DK et al. 2007). La corrélation entre l'Ag HBcr et de la CV varie selon les phases de l'infection mais reste toujours significative aussi bien pour les génotypes A, B, C et D (Maasoumy et al. 2015, JSH 2014, Kimura et al. 2001, Rokuhara et al. 2003, Rokuhara et al. 2005). Des études ont montré que c'est un marqueur fiable d'hépatite chronique inactive HBe - lorsqu'il est  $< 3 \log \text{ UI/ml}$  et associé à une CV  $< 2\ 000 \text{ UI/ml}$  avec une valeur diagnostique de plus de 85% (Riviero-Barciela et al. 2017, Maasoumy et al. 2015). Pour les patients non traités le taux d'Ag HBcr est corrélé au taux de la CV dans le sang quel que soit le statut HBe du patient mais il peut être positif alors que la CV est en dessous du seuil de détection (JSH 2014). Il est également prédictif d'une séroconversion HBe spontanée avec une valeur prédictive positive (VPP) de 73,9% et négative (VPN) de 96,7%. L'utilisation de ces données pourrait permettre d'éviter une mise sous traitement inutile de certains patients (Song et al. 2017). De plus, L'Ag HBcr est inversement corrélé au stade de fibrose hépatique lorsqu'il est rapporté à l'âge et

au taux d'ALAT chez les patients HBe + uniquement (Van Campenhout et al. 2016) et une cinétique plus rapide de décroissance de l'Ag HBcr sous traitement est associée à une amélioration du score de fibrose (Wong DK et al. 2007).

Pour les patients HBe - traités par IFN, les taux d'Ag HBcr et HBs étaient significativement plus faibles chez les patients qui ont évolué en réponse soutenue (Van Campenhout et al. 2016). Quant aux patients HBe +, une corrélation a été retrouvée entre une valeur faible de l'Ag HBcr à la 12<sup>e</sup> semaine de traitement et l'obtention d'une réponse virologique (Chuaypen et al. 2015). Dans l'étude de Martinot-Peignoux, l'association des deux taux HBcr et HBs avant traitement permet de connaître la VPN de la réponse virologique soutenue et de la perte de l'Ag HBs (Martinot-Peignoux et al. 2015).

Chez les patients traités par NUC, l'Ag HBcr dans le sang diminue moins rapidement que la CV une fois le traitement instauré (JSH 2014, Wong DK et al. 2007). Il reste corrélé au taux d'ADNccc intra-hépatocytaire et à la CV intra-hépatique et il n'est pas corrélé aux ALAT (JSH 2014, Matsumoto et al. 2007, Rokuhara et al. 2003). Il a été proposé comme marqueur prédictif de réponse au traitement par NUC. Pour un groupe de patients traités par LMV ou ETV, la diminution logarithmique du taux d'HBcr est corrélée à la diminution logarithmique de l'ADNccc, de l'ADN VHB intra-hépatique et dans le sang à la semaine 48 de traitement (Wong DK et al. 2007). L'Ag HBcr reste positif après l'indéteçtabilité de l'ADN VHB dans le sang (Wong DK et al. 2007, JSH 2014). Il a également été évalué comme marqueur prédictif de réponse virale à l'ETV dans le suivi de patients traités pendant 24 mois. Le taux de base et la cinétique de diminution du taux d'Ag HBcr sous traitement à 6, 12 et 24 mois permettaient de prédire quels patients auraient une CV indéteçtable à 2 ans (Okuhara et al. 2014).

Le problème posé par l'arrêt d'un traitement par NUC est le risque de rebond de l'infection virale, car même si la CV est indéteçtable, l'ADNccc présent dans les noyaux des hépatocytes peut servir de trame à la création de nouveaux virions une fois que la RT n'est plus inhibée par le traitement (JSH 2014). Une étude japonaise a montré que l'Ag HBcr, après arrêt d'un traitement par LMV, était significativement plus faible dans le groupe de patients n'ayant pas rechuté que dans le groupe des patients ayant subi une rechute ( $p= 0.009$ ) (Matsumoto et al. 2007). Cependant, sous traitement la CV et l'Ag HBcr ne différaient pas significativement entre ces deux groupes (Matsumoto et al. 2007). Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence dans la prédiction de survenue de résistance à la LMV et la valeur de l'Ag HBcr (Matsumoto et al. 2007).

Un groupe de recherche du Ministère Japonais de la santé et du travail a établi des critères d'arrêt du traitement par NUC et un score de risque de rechute basé sur les taux d'Ag HBs et HBcr (Tableaux 1 et 2). Ces recommandations ne sont pas appliquées en France à ce jour et le dosage de l'Ag HBcr n'est pas réalisé en routine.

L'évolution de l'Ag HBcr a été étudiée après arrêt d'un traitement prophylactique post-transplantation hépatique. Un taux d'HBcr négatif était retrouvé chez les patients sans réactivation virale et était corrélé à la valeur d'ADNccc intra-hépatique (Matsuzaki et al. 2013). Pour les patients à risque de rechute l'Ag HBcr augmentait à nouveau à distance de la transplantation. Ce dosage permettrait ainsi un suivi des patients sans examen invasif tel que la biopsie hépatique (Matsuzaki et al. 2013).

L'intérêt du dosage de l'Ag HBcr a aussi été évalué dans le cadre du dépistage et du suivi des CHC. Le risque de développer un CHC n'est pas aboli par la thérapie par NUC, l'Ag HBcr est plus élevé en cas de réplication virale active intra-hépatique, cela suggère qu'il peut être un bon marqueur pronostique de développement d'un CHC (Honda et al. 2016). Une étude incluant des patients ayant développé un CHC sous thérapie par NUC et ayant reçu un traitement curatif de ce CHC montre qu'un Ag HBcr avant traitement curatif  $\geq 4,8$  log UI/ml est un marqueur prédictif indépendant de récurrence post-traitement (Hosaka et al. 2010). L'étude de Cheung et al. a également montré que l'Ag HBcr a une VPN d'évolution en CHC sous traitement par NUC et que le risque relatif est de 3,27 pour les patients ayant un Ag HBcr  $\geq 7,8$  kUI/ml (Cheung et al. 2017).

Le risque de récurrence d'infection par le VHB est élevé chez les patients immunodéprimés ou nécessitant des traitements tels qu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou une thérapie immunosuppressive. Le taux d'Ag HBcr peut prédire le risque de rechute chez les patients sous thérapie immunosuppressive et permettrait d'instaurer un traitement prophylactique chez ces patients (Seto et al. 2016). La figure 12 présente les données de la littérature sur l'intérêt de la quantification de l'AgHBcr.

**Tableau 1 : Critères d'arrêt du traitement par NUC selon la JSH (JSH 2014)**

- 
- Critères patients
- 
- Minimum de 2 ans de traitement par NUC.
  - Compréhension du risque lié à l'arrêt de la thérapie par le praticien et le patient, de la fréquence de récurrence de l'hépatite qui peut survenir sous forme sévère.
  - S'assurer du suivi régulier du patient après arrêt et de la possibilité d'un traitement en cas de rechute.
  - Une rechute sévère est peu vraisemblable si le patient a une atteinte hépatique et un degré de fibrose modérés.
- 
- Critères biologiques
- 
- CV indétectable au moment de l'arrêt.
  - Ag HBe négatif.

**Tableau 2 : Calcul du score du patient pour connaître le risque de rechute (JSH 2014).**

---

Taux d'Ag HBs à l'arrêt (UI/ml)	Score
< 1.9 log	0
≥ 1.9 log, < 2.9 log	1
≥ 2.9 log	2

---

Taux d'Ag HBs à l'arrêt (UI/ml)	Score
< 3.0 log	0
≥ 3.0 log, < 4.0 log	1
≥ 4.0 log	2

---

- Score = 0 :
  - Groupe à faible risque de rechute post-arrêt
  - Valeur prédictive de succès = 80 - 90%
- Score = 1 - 2 :
  - Groupe à risque modéré de rechute post-arrêt
  - Valeur prédictive de succès = 50%
- Score = 3 - 4 :
  - Groupe à risque élevé de rechute post-arrêt
  - Valeur prédictive de succès = 10 - 20%

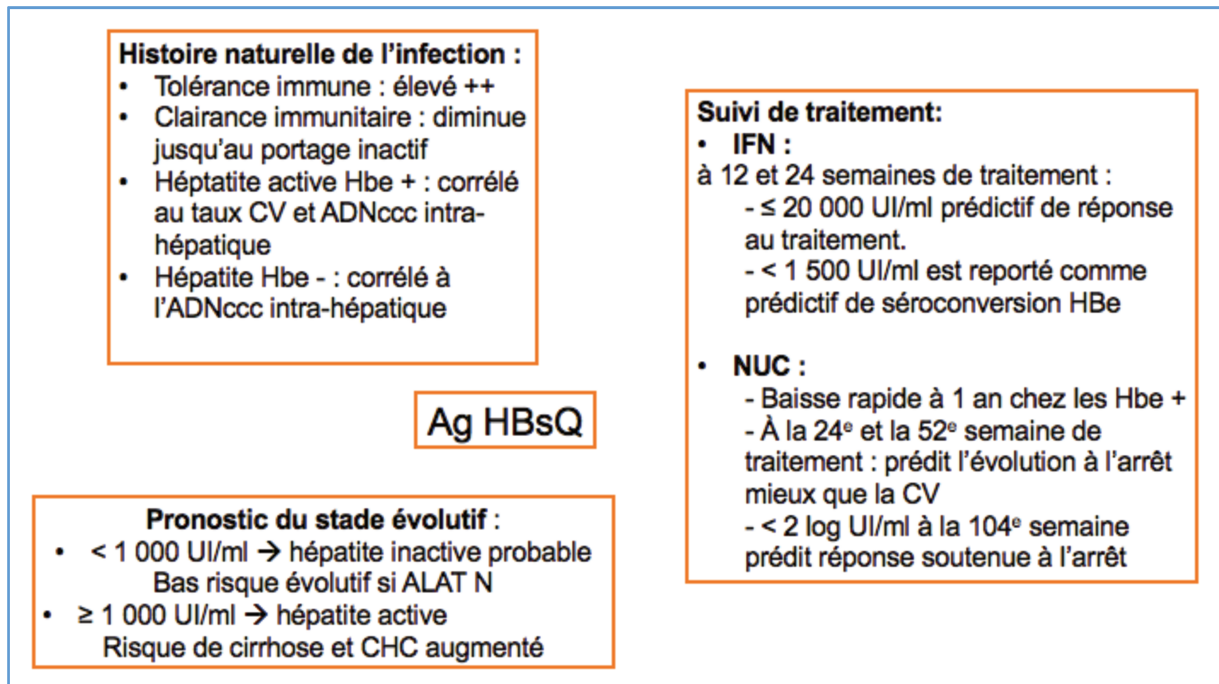


Figure 11 : Intérêt du dosage de l'Ag HBsQ chez les patients ayant une HBC.

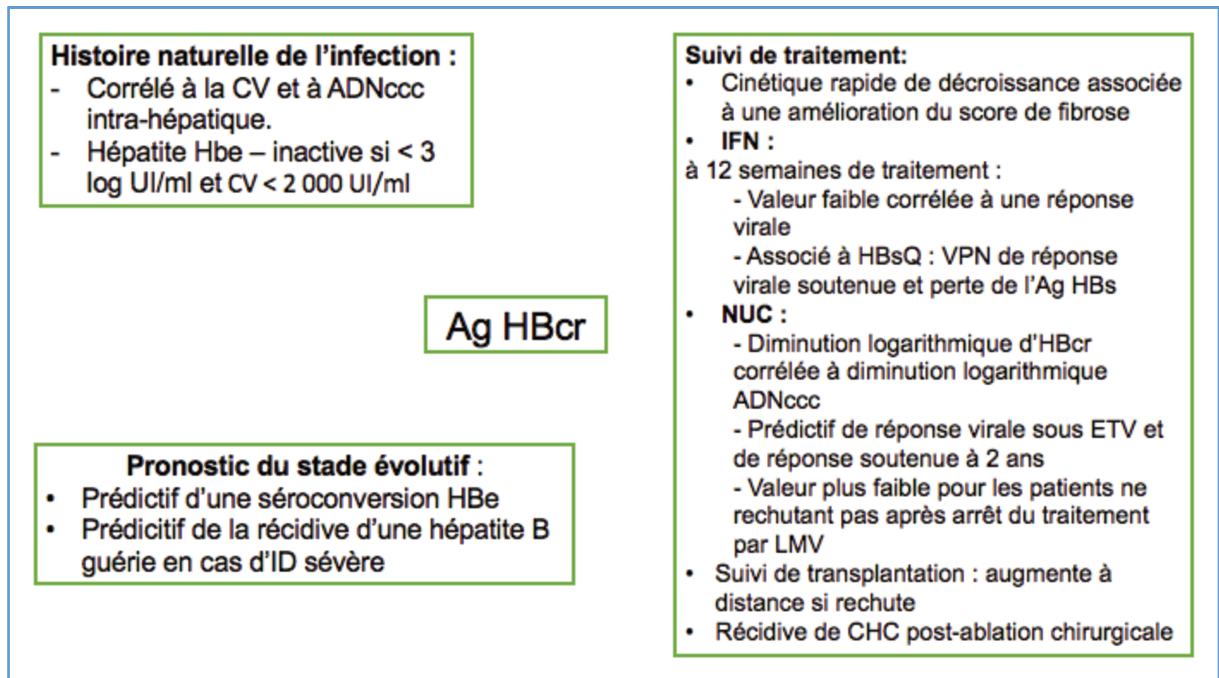


Figure 12 : Intérêt du dosage de l'Ag HBcr chez les patients ayant une HBC.

## PROBLÉMATIQUE ET OBLECTIF DE L'ÉTUDE

L'infection par le virus de l'hépatite B reste un problème mondial de santé publique, avec une morbidité et une mortalité importante (Schweitzer et al. 2015, Lozano et al. 2012).

Il existe actuellement deux stratégies antivirales pour le traitement de l'HBC, avec comme objectif optimal, la perte de l'Ag HBs. Le traitement par Peg-IFNa est considéré chez les patients atteints d'une HBC légère à modérée. Le traitement de choix reste cependant l'administration à long terme d'un analogue nucléos(t)idique (NUC) puissant avec une grande barrière à la résistance, comme l'entécavir, le ténofovir disoproxil ou le ténofovir alafénamide (EASL 2017).

La charge virale diminue rapidement et devient indétectable chez les patients traités par NUC. Néanmoins il existe un risque de rebond virologique à l'arrêt du traitement. En effet, les NUC ciblent l'étape de la transcription inverse et empêchent la production de nouvelles particules infectieuses, mais n'ont pas d'effet sur le minichromosome (ADNccc) qui persiste sous forme épisomale dans les hépatocytes et qui constitue la matrice pour la transcription d'ARN viraux (Chuaypen et al. 2017, JSH 2014, Martinot-Peignoux et al. 2013).

Ainsi, malgré la grande efficacité des NUC, la perte de l'Ag HBs chez les patients traités survient à une très faible fréquence, 10 - 12% après 5 à 8 ans de traitement pour les patients HBe + et inférieur à 1 - 2% chez les HBe -. À ce jour en Europe, il n'y a pas de consensus sur la durée du traitement et il n'existe pas de recommandations claires quant à l'arrêt du traitement avant la perte de l'Ag HBs (EASL 2017).

Il est donc important de disposer de critères permettant de d'identifier les patients ayant un faible risque de rebond virologique à l'arrêt du traitement. En dehors de l'histoire clinique et des caractéristiques du patient, les marqueurs virologiques comme l'Ag HBs quantitatif ou l'Ag HBcr pourraient contribuer à cette prédiction, notamment chez les patients ayant déjà une charge virale indétectable.

Le taux d'Ag HBs a été évalué par plusieurs études, avant et au cours des traitements par NUC, et est considéré comme un marqueur prédictif potentiel de la réponse au traitement (Martinot-Peignoux 2013). Ainsi la quantification de l'Ag HBs est actuellement réalisée en routine par plusieurs équipes pour le suivi des patients traités par NUC.

L'AgHBcr est un autre marqueur sérologique qui permet de quantifier simultanément les Ag HBe, HBc et la protéine p22cr. Des études ont montré que l'Ag HBcr est fortement corrélé au taux d'ADNccc intra-hépatique (Matsuzaki et al. 2013, Suzuki et al. 2009, Wong DK 2007, Matsumoto et al. 2007). C'est pourquoi il a été proposé comme marqueur de suivi additionnel pour les patients traités par NUC, en association à l'Ag HBs quantitatif, notamment par les équipes asiatiques (JSH 2014). En France et en Europe en général, ce marqueur ne fait pas encore partie des recommandations de prise en charge des patients atteints d'une HBC.

L'utilisation de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr comme marqueurs prédictifs de la réponse virologique au traitement par NUC requiert une meilleure connaissance de leur cinétique, notamment chez les patients ayant une charge virale indétectable.

L'objectif général de ce travail a été d'étudier la cinétique des Ag HBs et HBcr au cours de l'hépatite B chronique chez les patients traités par analogues nucléos(t)idiques.

Les objectifs spécifiques de ce travail ont été :

1. Décrire les taux et la corrélation entre l'Ag HBs et l'Ag HBcr.
2. Comparer la cinétique de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr chez les patients traités par analogues nucléosidiques et ayant une charge virale indétectable.
3. Comparer la cinétique de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr en début de traitement par analogues nucléosidiques.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **1. Sélection des patients**

Cette étude a inclus des patients chroniquement infectés par le VHB et suivis dans le service d'hépatologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille. Les patients inclus dans ce travail sont des patients atteints d'HBC sous traitement par analogue nucléos(t)idique avec une charge virale indétectable, et qui ont bénéficié d'au moins deux prescriptions d'Ag HBs quantitatif entre novembre 2012 et juin 2015. La population d'étude a été complétée par des patients qui avaient eu une prescription d'Ag HBs quantitatif avant traitement et au cours de la première année de traitement par analogue nucléos(t)idique. La quantification de l'Ag HBs a été effectuée initialement dans le cadre du suivi des patients en routine. Les échantillons furent ensuite conservés à - 80°C et utilisés dans un deuxième temps pour la quantification de l'Ag HBcr. Les données démographiques et clinico-biologiques des patients ont été collectées rétrospectivement à partir des dossiers cliniques.

### **2. Dosage de l'AgHBs quantitatif**

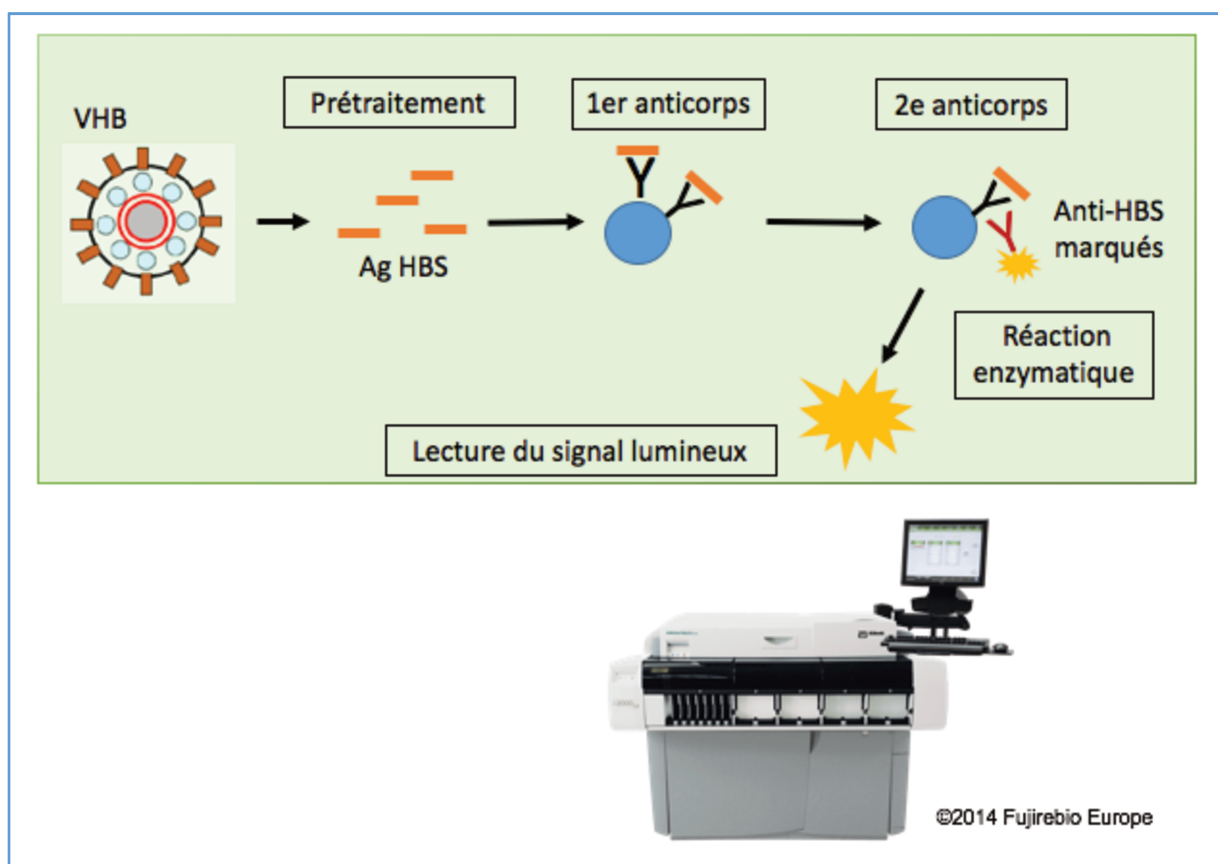
Le dosage de l'Ag HBs quantitatif a été réalisé grâce à la trousse ARCHITECT HBsAg (Abbott Diagnostics, USA) sur l'automate ARCHITECT i2000SR (Abbott Diagnostics, USA).

Il s'agit d'une technique immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détermination quantitative de l'Ag HBs dans le sérum ou le plasma humain. La méthode de mesure est présentée sur la figure 13.

Brièvement, le dosage s'effectue en deux phases. Premièrement l'échantillon patient est mélangé avec une solution contenant des microparticules magnétiques coatées avec des Ac anti-HBs recombinants. Après un premier lavage des Ac anti-HBs marqués à l'acridinium sont ajoutés puis un deuxième lavage est réalisé. Les solution « Pre-Tigger et Tigger » sont ensuite ajoutées et la réaction chemoluminescente en résultant est mesurée et exprimée en Unités Lumineuses Relatives (URLs). La concentration d'Ag HBs présent dans la solution est définie grâce à la droite de calibration réalisée avant dosage car il existe une corrélation directe entre l'intensité



en URLS du signal et la concentration en Ag HBs. Selon les critères du kit ARCHITECT HBsAg, une concentration  $\geq 0,05$  UI/ml est considérée comme positive et  $< 0,05$  UI/ml est négative. Tous les échantillons testés positifs pour la première fois devaient être contrôlés par une seconde mesure en duplicata. Si les deux duplicatas sont non réactifs on rend l'échantillon négatif et si les deux sont positifs on rend l'échantillon positif (Notice HBsAg ARCHITECT REF 6C36, Abbott Diagnostics). La sensibilité du test est fixée à  $\leq 0,05$  UI/ml. La plage de calibration du test allant de 0,05 à 250 UI/ml, les échantillons  $> 250$  UI/ml sont dilués au 1 : 500 et dosés à nouveau. Les résultats ont été convertis en log UI/ml pour l'analyse statistique.



**Figure 13 : Représentation schématique du principe de dosage de l'Ag HBs quantitatif (Notice HBsAg ARCHITECT REF 6C36).**

### 3. Principe de dosage du Lumipulse® G HBcr Assay

Le dosage de l'Ag HBcr a été réalisé par le kit Lumipulse® G HBcr Assay sur l'automate Lumipulse® LP600 (Fujirebio Europe, Gent, Belgium) et est basé sur un

test immunologique microparticulaire par chimiluminescence en deux temps. Il s'agit d'une technique immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détermination combinée dans le sérum ou le plasma humain, des protéines codées par le gène pré-C/C que sont : l'Ag HBe, l'Ag HBc et la protéine p22cr (Figures 14.A et 14.B).

Le principe repose sur la présence dans le sang du patient de protéines synthétisées à partir de l'ADNccc viral par les hépatocytes infectés. Ce dosage permet donc la détection quantitative de l'Ag HBcr regroupant l'Ag HBc (capside), l'Ag HBe (initialement complexé ou non à l'Ac anti-HBe) et la protéine pré-core p22cr présente dans les particules virales non infectieuses (Notice Lumipulse® G HBcrAg).

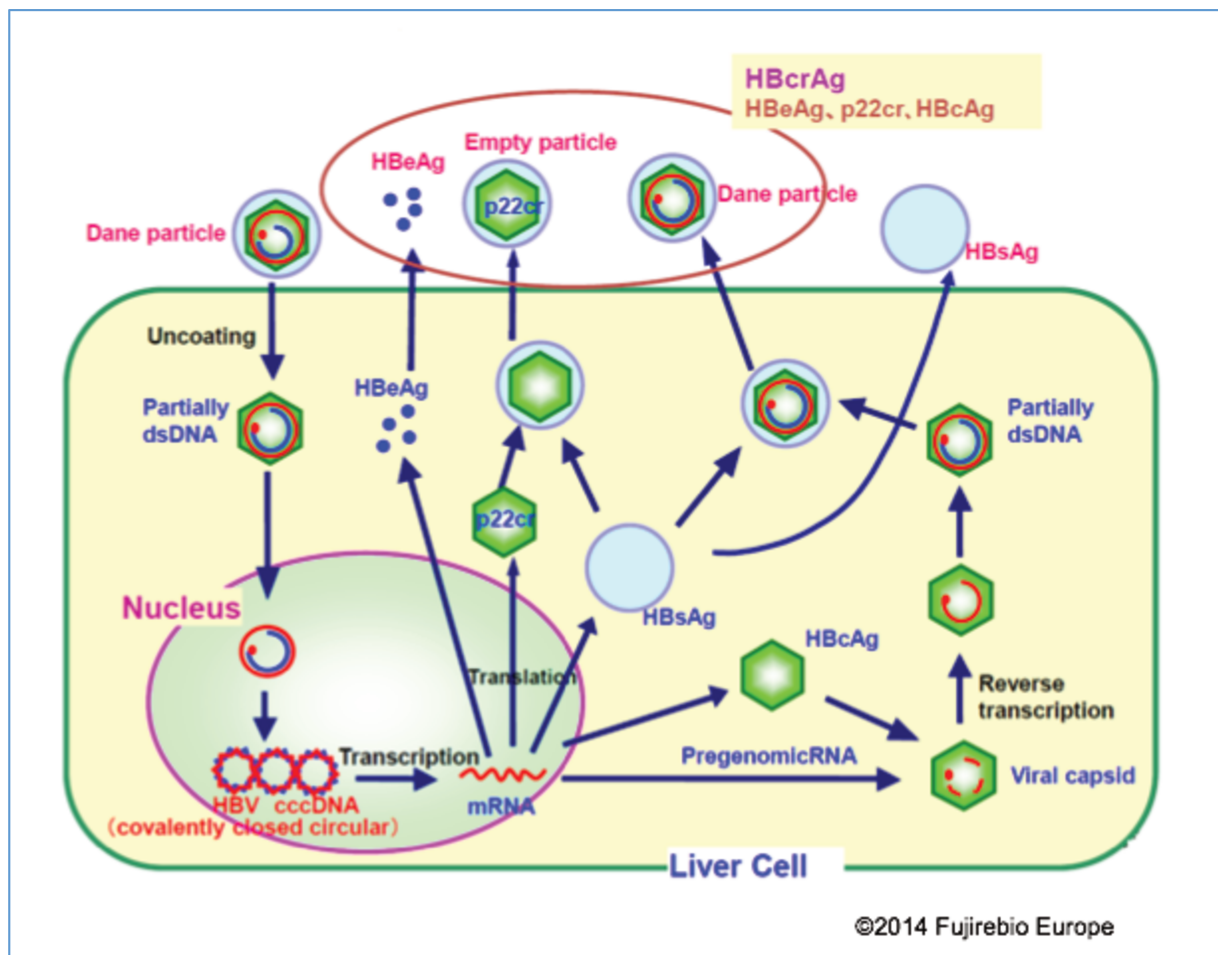










Figure 14 A : Activité de transcription de l'ADNccc et protéines synthétisées (Fujirebio 2014).

Particules sécrétées et protéines	VHB	Particules virales vides, filamenteuses et sphériques	Ag Hbe	Ag HBs
				
Ag HBcr (HBe, HBc, p22cr)	déTECTABLE	déTECTABLE	déTECTABLE	
Ag HBs	déTECTABLE	déTECTABLE		déTECTABLE

©2014 Fujirebio Europe

**Figure 14.B : Protéines détectées par le dosage de l'Ag HBcr (Fujirebio 2014).**

La procédure est présentée sur les figures 15.A, 15.B et 15.C. Elle commence par une étape de prétraitement : 150 µl du sérum du patient sont ajoutés à 150 µl de solution de prétraitement fournie avec le kit. La solution de prétraitement correspond à une solution contenant 15% de sodium-dodécyl sulfate (SDS). Le mélange est incubé 30 minutes à 60°C (+/- 4°C) (Wong DK et al. 2007).

L'action combinée de la chaleur et du SDS permet de lyser les particules virales vides et les virions, de défaire les complexes immuns s'il y en a, et de dénaturer les structures antigéniques : ce qui les empêche de reformer des complexes immuns avec leurs anticorps spécifiques.

Après le prétraitement, les sérums patients ont été introduits dans l'automate Lumipulse® LP600 qui distribue automatiquement les sérums dans les cartouches nécessaires à la réaction. Il s'agit de cartouches unitaires avec deux compartiments de réaction (Notice Lumipulse® G HBcrAg) (Figure 14.A).

La première étape du dosage proprement dit consiste à ajouter 120 µl d'échantillon pré-traité à 230 µl de solution de billes coatées avec des Ac monoclonaux anti-HBcr spécifiques des épitopes dénaturés des trois protéines dosées (HB44, HB61 et HB114). La solution est incubée 10 minutes à 37°C puis rincée (Notice Lumipulse® G HBcrAg). Dans un second temps, deux Ac marqués par des enzymes type

phosphatase alcaline et spécifiques des épitopes dénaturés (HB91 et HB110) ont été ajoutés à 250 µl de billes coatées par les Ac primaires. La solution a été incubée 10 minutes à 37°C puis rincée pour éliminer les constituants non fixés (Notice Lumipulse® G HBcrAg).

La solution de substrat a été ensuite ajoutée (AMPPD) et déphosphorylée par la phosphatase alcaline liée aux Ac. La lecture du signal luminescent se fait à 477nm (Figures 15.B et 15.C).

Avant la réalisation d'une série de dosage, deux calibrants étaient passés comme des échantillons patients : HBcrAg calibrator 0 kUI/ml et 10 000 kUI/ml. Les calibrations doivent être prétraitées comme les échantillons. La calibration est valable 7 jours sur un même lot de cartouches (Notice Lumipulse® G HBcrAg).

Les résultats sont exprimés en kUI/ml puis substitués en log UI/ml. 1 kUI/ml est égal à 3 log UI/ml. Le dosage est principalement linéaire et est situé entre 3.0 log UI/ml et 7.0 log UI/ml selon le manuel fournisseur. Cependant l'automate Lumipulse® G system rend des résultats allant jusqu'à 0.1 kUI/ml soit 2 log UI/ml et ces résultats ont été pris en compte comme décrit par Maasoumy et al. (Maasoumy et al. 2015). Les résultats inférieurs à 2 log UI/ml ont été rendus à 2 log UI/ml (Maasoumy et al, 2015). Les échantillons mesurés à 7 log ont été dilués au 1 : 1 000 puis testés à nouveau.

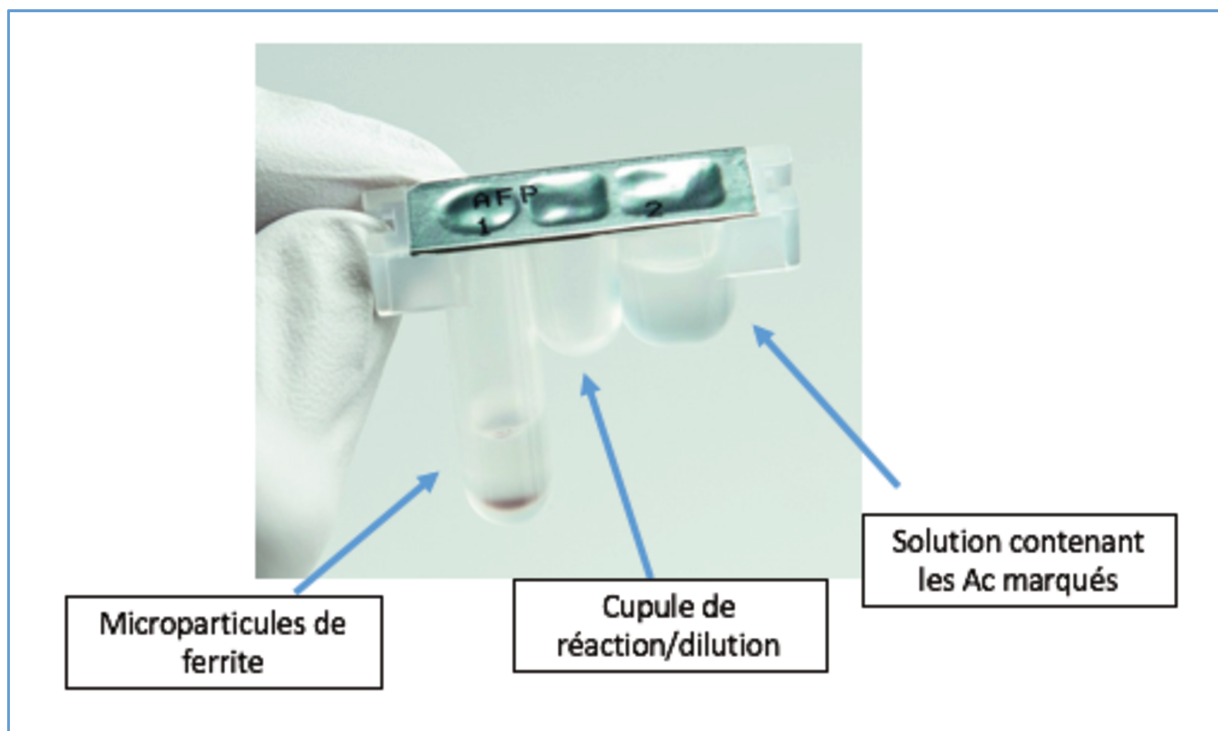


Figure 15.A : Cartouche unitaire de dosage de l'Ag HBcr (Fujirebio).

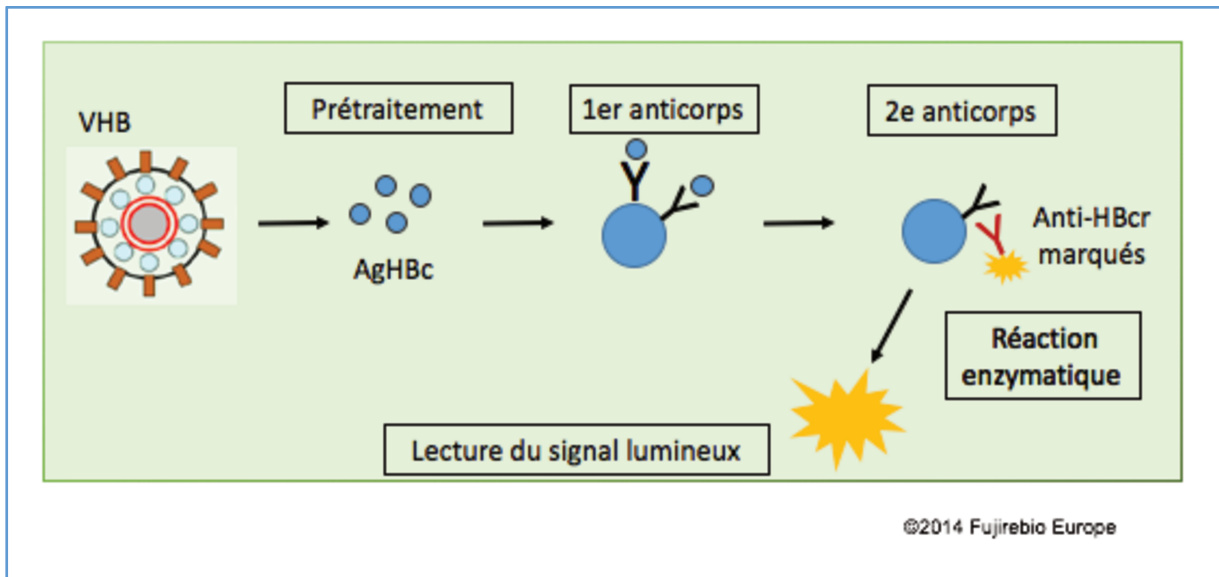


Figure 15.B : Représentation schématique du principe de dosage de l'Ag HBcr (Notice Lumipulse® G HBcrAg).

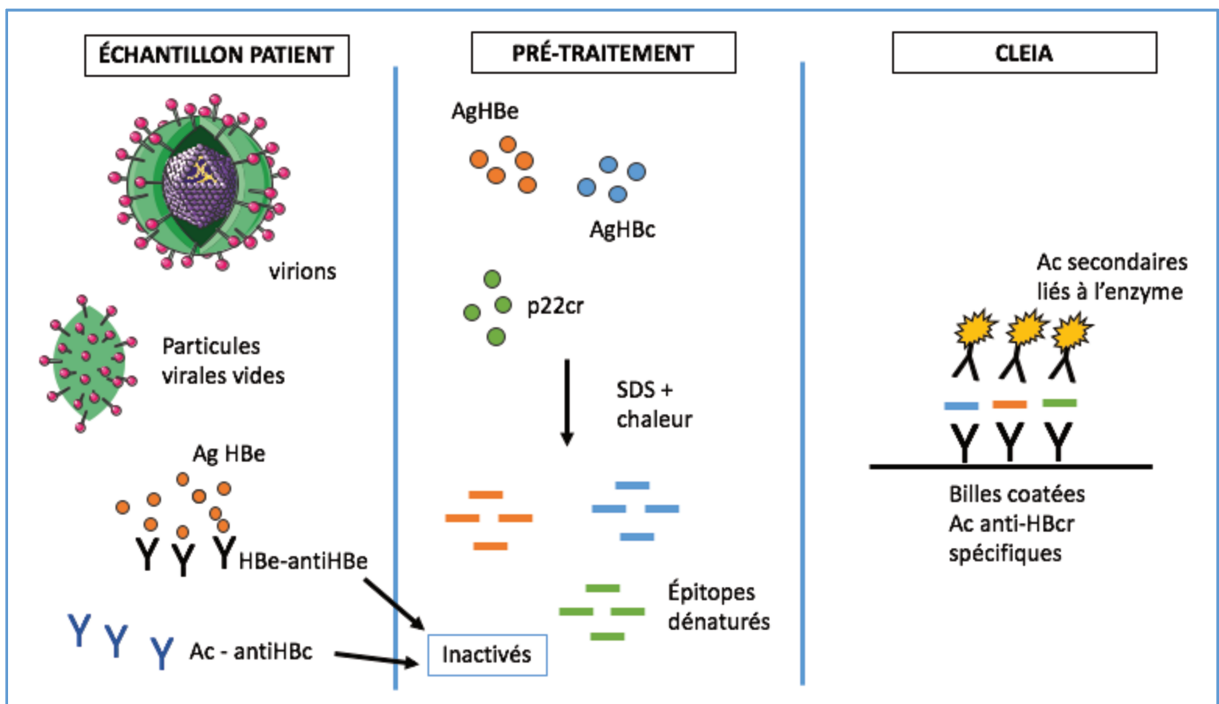


Figure 15.C : Représentation schématique du principe de prétraitement des échantillons pour le dosage de l'Ag HBcr (Notice Lumipulse® G HBcrAg).

#### **4. Autres examens virologiques**

Les dosages qualitatifs des Ac anti-HBe et Ag HBe ont été réalisés par technique de CMIA commercialisée par Abbott Diagnostics sur l'automate Architect i2000SR.

La quantification de la CV (ADN VHB) plasmatique a été réalisée avec la technique automatisée COBAS® AmpliPrep-COBAS® TaqMan HBV V2.0 (Roche). La linéarité du test est de 20 UI à 170 millions d'UI/ml et le seuil de détection à 20 UI/ml.

#### **5. Analyse statistique**

Les données ont été présentées sous forme de médiane (avec interquartiles), ou sous forme de pourcentage. La comparaison entre les taux a été effectuée grâce au test non paramétrique de Mann-Whitney. La corrélation a été évaluée grâce au test de Pearson pour les données à distribution normale, et le test non paramétrique de Spearman a été utilisé dans les autres cas.

L'analyse statistique et les graphiques ont été réalisés grâce au logiciel Medcalc version 17 (Ostend, Belgique).

## RÉSULTATS

### 1. Patients et échantillons

Au total, ce travail a inclus de façon rétrospective 49 patients chroniquement infectés par le VHB ayant une réplication virale dans le sang contrôlée par un traitement par NUC, et ayant au moins deux points de suivi sous traitement avec un échantillon de sérum disponible. Pour étudier la cinétique des marqueurs en début de traitement, 13 patients supplémentaires ayant un échantillon de sérum disponible avant traitement et un point de suivi sous traitement, ont été inclus. Les caractéristiques initiales des patients (au premier échantillon disponible) sont résumées dans le Tableau 3.

Les patients traités par NUC avec une charge virale VHB indétectable au premier prélèvement avaient un âge médian de 46 ans, ils étaient majoritairement des hommes et séropositifs VIH pour plus d'un quart (n=13). Au premier prélèvement, ils étaient traités par NUC depuis une durée médiane de 6,8 années.

Le taux médian des ALAT était de 25 UI/l, et la plupart des patients n'avaient pas de fibrose hépatique avancée.

Les patients naïfs de NUC au premier prélèvement étaient plus jeunes (28 ans d'âge médian). Le taux médian des ALAT était de 28 UI/ml et leur charge virale ADN VHB médiane était de 4,2 log UI/ml.

### 2. Quantification de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr chez les patients traités

#### 2.1. Données initiales au premier prélèvement

Les valeurs médianes (et interquartiles) de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr pour les patients traités par NUC avec une CV indétectable dans le sang étaient respectivement de 3,1 (2,45 - 3,85) log UI/ml et de 3,0 (2 - 4,1) log UI/ml (Figure 16).

Le taux médian d'Ag HBs chez les patients traités VIH - était de 3,15 (2,6 - 3,9) log UI/ml et de 2,8 (2 - 3,7) log UI/ml chez les patients VIH +. Il n'y a pas de différence entre ces deux populations ( $p=0,37$ ). De même, les taux d'Ag HBcr étaient similaires chez les patients traités VIH - et VIH + : respectivement de 3 (2 - 3,75) log UI/ml et de 3,5 (2 - 4,9) log UI/ml ( $p=0,21$ ).

**Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients.**

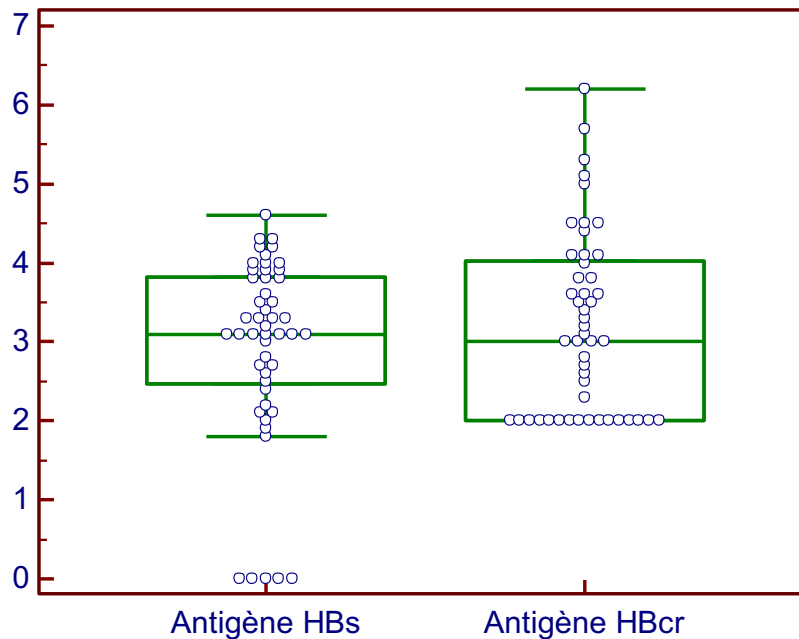
CARACTERISTIQUES INITIALES	TRAITES	
	(total=49)	NAIFS (total=13)
Age, médiane (IQR) en années	46 (39,5 - 54,50)	28 (20 - 40)
Sexe, nombre (% masculin)	81,6	61,5
TGP, médiane (IQR)	25 (18 - 35,50)	28 (20 - 44,50)
Antigène HBe +, nombre (%)	6 (12,2)	2 (16,7)
VIH +, nombre (%)	13 (26,5)	1 (7,7)
Score de Fibrose, nombre (%)*		
F0	14 (35)	2 (22,2)
F1	13 (32,5)	2 (22,2)
F2	5 (12,5)	3 (33,3)
F3	5 (12,5)	2 (22,2)
F4/ cirrhose	3 (7,5)	0 (0)
Charge virale ADN VHB, médiane (IQR) log UI/ml	-	4,2 (3,7 - 7)
Traitement NUC en cours, nombre (%)		
Ténofovir	23 (46,9)	-
Entecavir	19 (38,8)	-
Lamivudine	3 (6,1)	-
Adefovir/Lamivudine	3 (6,1)	-
Ténofovir/Lamivudine	1 (2)	-
Durée sous traitement par NUC, médiane (IQR) en années	6.83 (4,1 - 13,1)	-
Antécédent de traitement par interféron pégylé, nombre (%)	10 (20,4)	1 (7,7)

*\*Le score de fibrose évalué par Fibrotest® et/ou Fibroscan® pour 40 patients traités par NUC et pour 9 patients naïfs de NUC.*



Le taux d'Ag HBs n'était pas différent en fonction du statut Ag HBe +/- . Il était de 2,75 (2,3 - 3,43) log UI/ml chez les patients HBe + et de 3,2 (2,5 - 3,9) log UI/ml chez les patients HBe - (p=0,31).

Par contre le taux d'Ag HBcr chez les patients traités HBe + [ 4,5 (4,18 - 5,83) log UI/ml ] était significativement plus élevé que chez les patients HBe - [ 3 (2 - 3,6) log U/ml ], (p=0.0002).

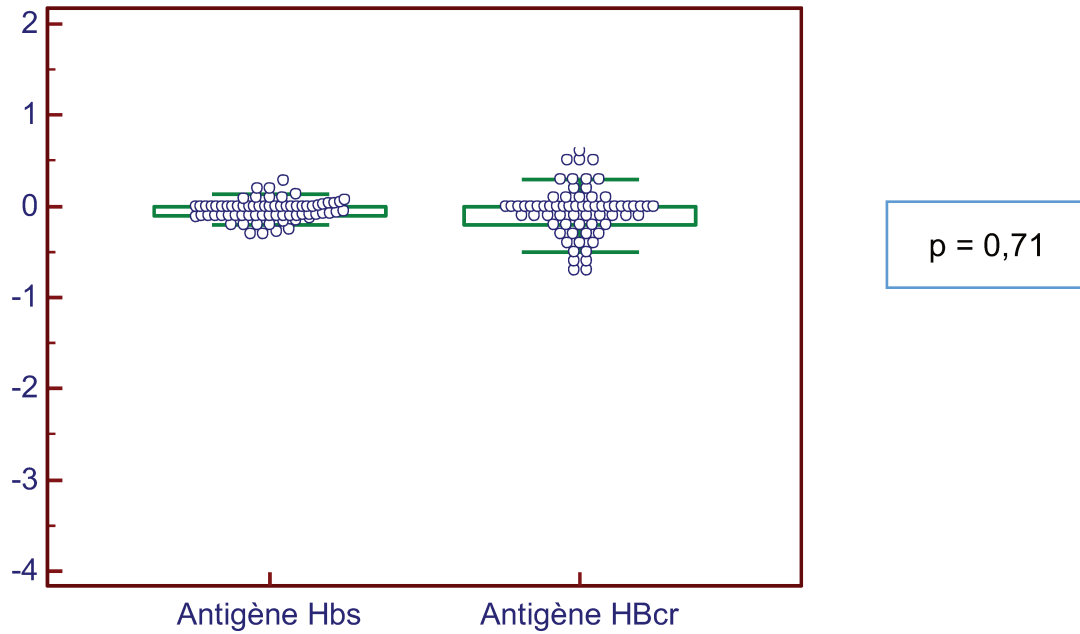


**Figure 16 : Valeurs initiales des Ag HBs et HBcr chez les patients traités.**

## 2.2. Cinétique des Ag HBs et HBcr sous traitement NUC

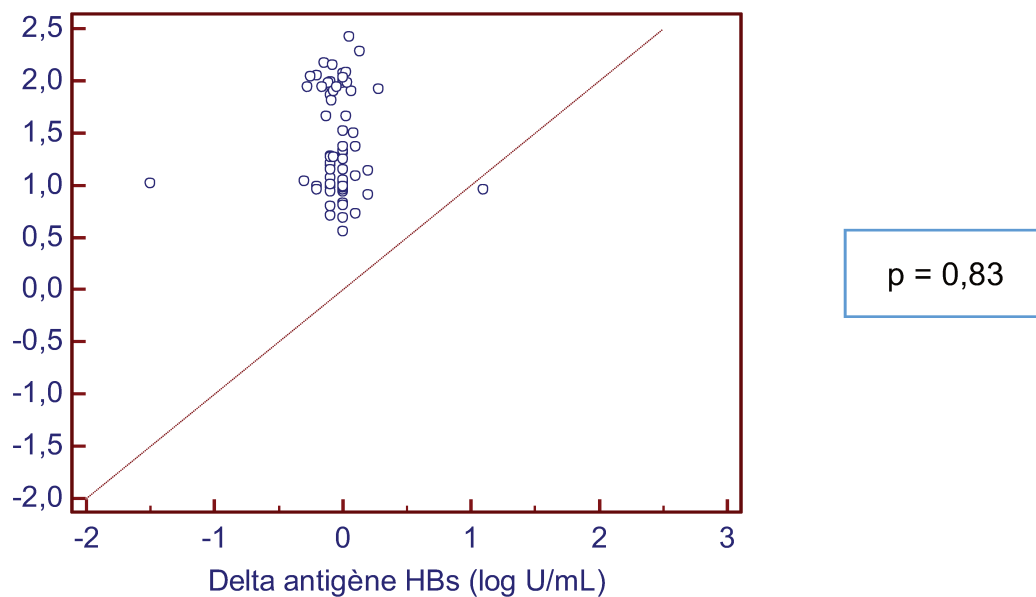
Pour l'ensemble des patients traités, un deuxième prélèvement sous traitement a été examiné pour les deux marqueurs. De plus, 24 patients ont eu un troisième prélèvement sous traitement. Au total 73 variations ont donc été analysées en considérant le premier prélèvement comme référence. L'intervalle médian de temps entre 2 prélèvements était de 1,19 (0,98 - 1,92) années.

Aucune variation significative de l'Ag HBs n'a été observée sur cet intervalle de temps : 0,0 (IQR : - 0,1 et 0) log UI/ml. Une variation similaire a été retrouvée pour l'Ag HBcr sur l'intervalle de temps considéré : 0,0 (IQR : - 0,2 et 0) log UI/ml. Il n'y a pas de différence entre la cinétique de ces deux marqueurs (p=0.71) (Figure 17).

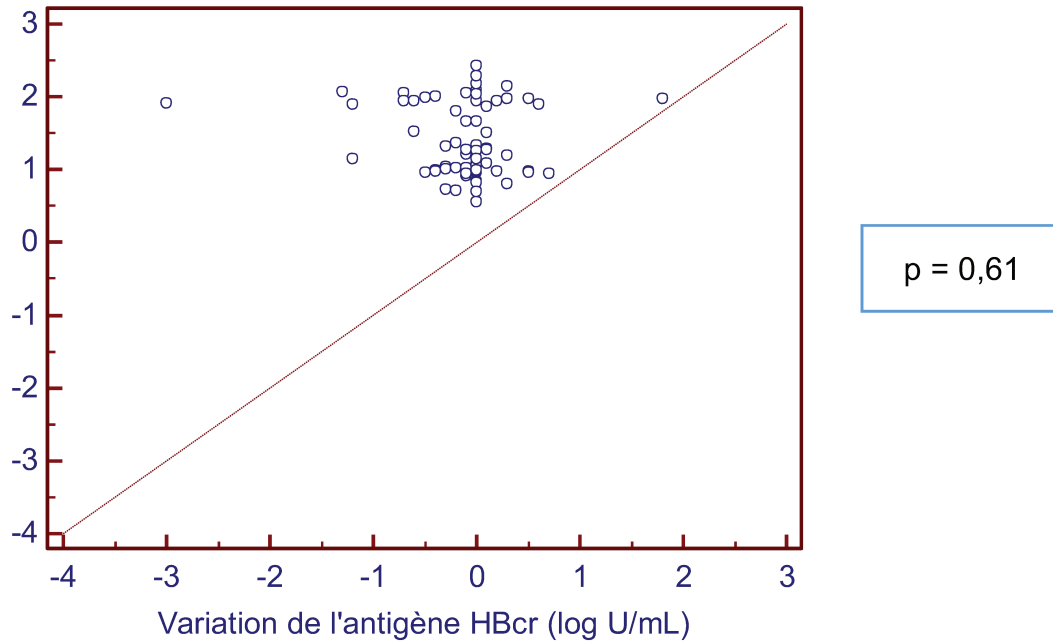


**Figure 17 : Variation des Ag HBs et HBcr au cours du traitement par NUC**

Par ailleurs, l'analyse de la variation au cours du temps ne montre pas de corrélation avec l'intervalle de temps sous traitement. Le coefficient de corrélation de Spearman est de 0,026 ( $p = 0,83$ ) et  $-0,060$  ( $p = 0,61$ ) respectivement pour l'Ag HBs et l'Ag HBcr (Figures 18 et 19).



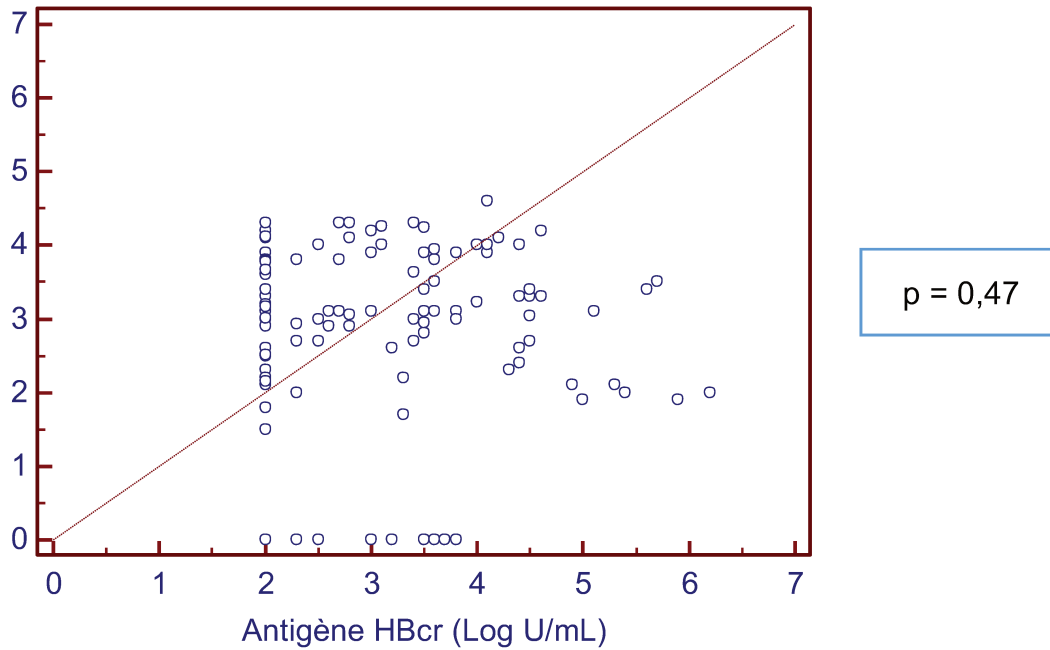
**Figure 18 : Corrélation entre la cinétique de variation de l'Ag HBsQ et le temps sous traitement.**



**Figure 19 : Corrélation entre la cinétique de variation de l'Ag HBc et le temps sous traitement.**

### 2.3. Corrélation globale entre l'Ag HBs et l'Ag HBc

Au total, 122 quantifications ont été réalisées pour chacun des deux marqueurs chez les patients traités. Une absence de corrélation a été observée entre les valeurs de l'Ag HBs et l'Ag HBc. Le coefficient de corrélation de Spearman est de - 0,066 ( $p = 0,47$ ) (Figure 20).

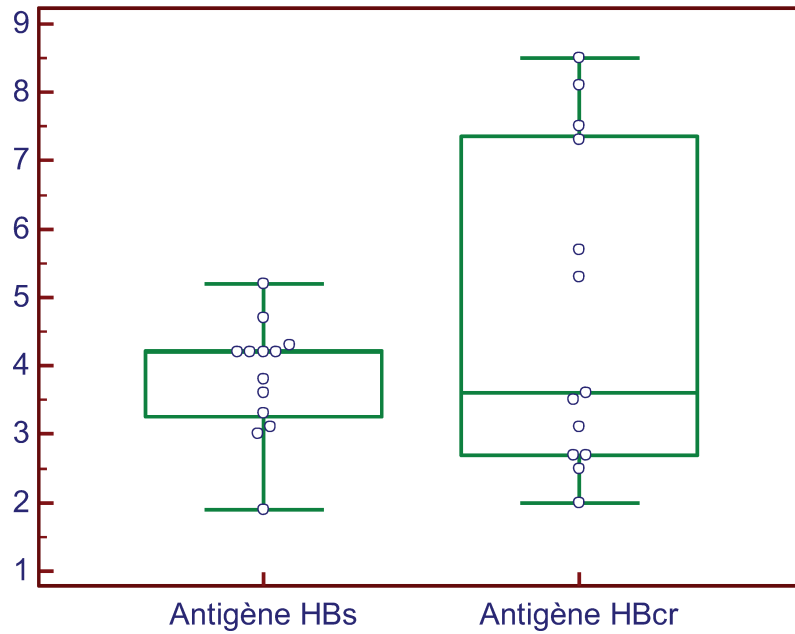


**Figure 20 : Corrélation globale entre les taux d'Ag HBs et d'Ag HBcr sous traitement par NUC.**

### **3. Quantification de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr chez les patients naïfs**

#### 3.1. Données initiales au premier prélèvement

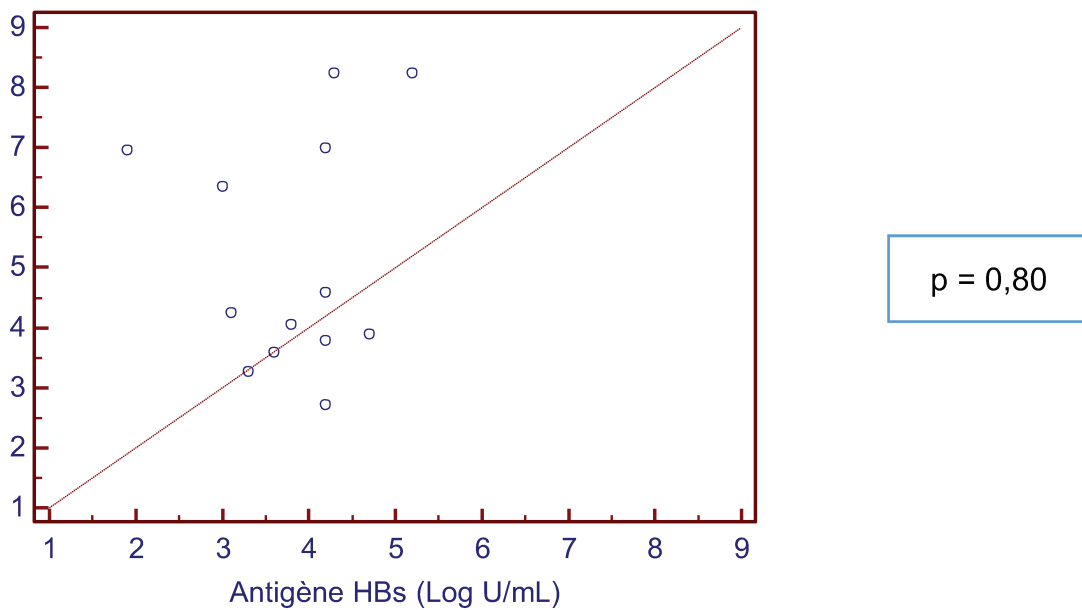
Des prélèvements ont été obtenus pour 13 patients avant la mise sous traitement. Les caractéristiques de ces patients ont été décrites dans le Tableau 3. La valeur médiane de l'Ag HBs des patients naïfs était de 4,2 (3,2 - 4,25) log UI/ml et celle de l'Ag HBcr de 3,6 (2,7 - 7,4) log UI/ml (Figure 21). Les valeurs de l'Ag HBs ne sont pas corrélées à celles de l'Ag HBcr chez les patients naïfs ( $r = 0,25$  ;  $p = 0,41$ ).



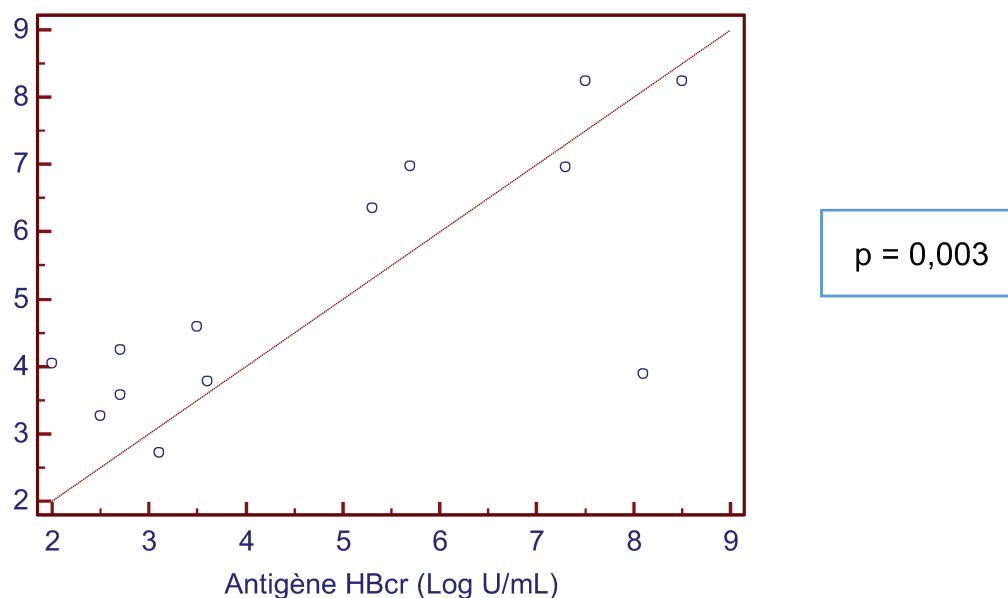
**Figure 21 : Valeurs initiales de l'Ag HBs et de l'Ag HBc chez les patients non traités.**

De même, les valeurs d'Ag HBs ne sont pas corrélées à la charge virale chez les patients naïfs ( $r = 0,06$  ;  $p = 0,8$ ) (Figure 22).

Par contre, une corrélation été observée entre les taux d'Ag HBc et la charge virale ( $r = 0,75$  ;  $p = 0,003$ ) (Figure 23).



**Figure 22 : Corrélation entre la CV et l'Ag HBs chez les patients non traités.**



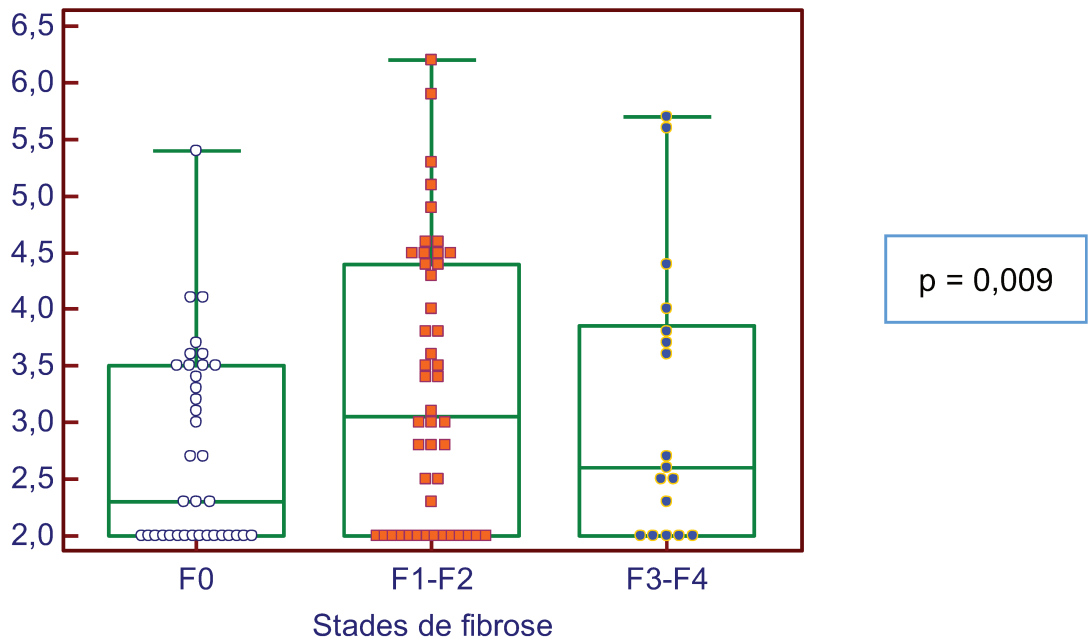
**Figure 23 : Corrélation entre la CV et l'Ag HBcr chez les patients non traités.**

### 3.2. Cinétique de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr sous traitement

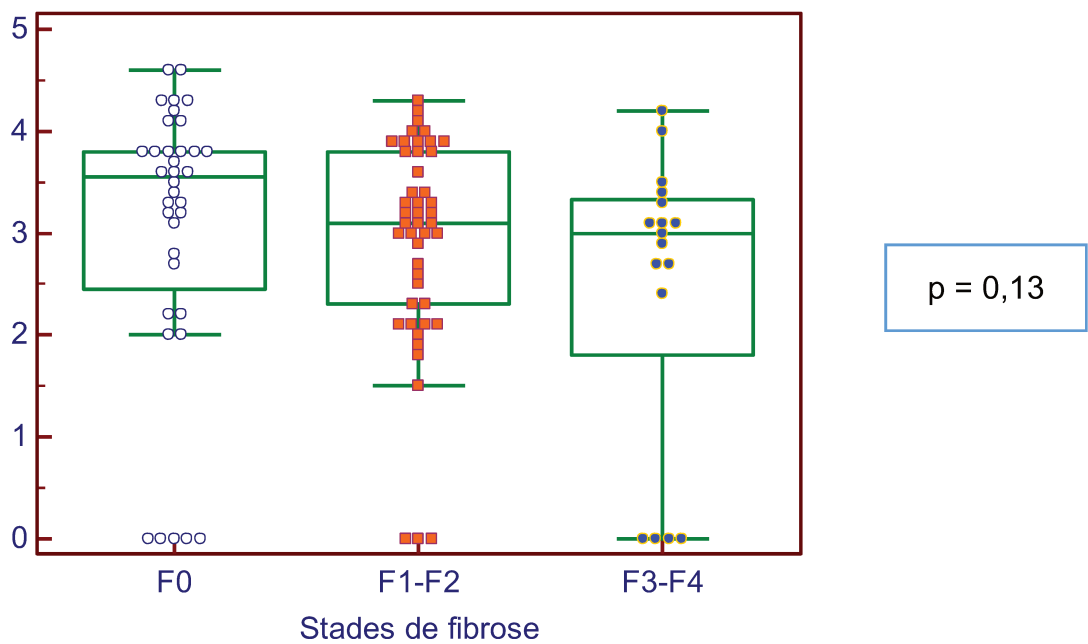
Les patients ont été traités par NUC. Ils ont reçu pour 25% de l'entécavir et pour 75% du ténofovir. Un prélèvement a été obtenu sous traitement pour les 13 patients. La durée de traitement au moment du prélèvement était de 0,75 an (0,71 - 1,13). Au moment du prélèvement sous traitement, 10 des patients avaient une CV indétectable et les 3 autres avaient une CV faible (30, 136 et 1013 UI/ml). Une baisse médiane de 0,5 log UI/ml (IQR : - 1,75 et - 0,1) a été observée pour l'antigène HBcr. De même une petite baisse a été retrouvée pour l'antigène HBs : - 0,1 (IQR : -0,4 et 0). La variation de l'antigène HBs n'est ni corrélée à la durée du traitement ( $r = 0,14$  ;  $p = 0,6$ ), ni à la chute de la CV. Quant à la variation de l'Ag HBcr, aucune relation n'est observée avec la durée du traitement ( $r = 0,29$  ;  $p = 0,33$ ) ; mais une bonne corrélation est observée avec la variation de la CV ( $r = 0,85$  ;  $p = 0,0002$ ).

## **4. Taux d'antigènes et fibrose hépatique**

Une évaluation contemporaine de la fibrose hépatique était disponible pour 99 des prélèvements provenant de patients traités. Le taux médian d'Ag HBcr est un peu plus réduit chez les patients F0, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différents stades de fibrose ( $p = 0,09$ ) (Figure 24). De même, le taux médian d'Ag HBs était similaire, que le patient soit F0, F1-F2 ou F3-F4 ( $p = 0,13$ ) (Figure 25).



**Figure 24 : Corrélation entre le score de fibrose hépatique et le taux d'Ag HBcr sous traitement.**



**Figure 25 : Corrélation entre le score de fibrose hépatique et le taux d'Ag HBs sous traitement.**

## DISCUSSION

Nous avons étudié dans ce travail, la cinétique de deux marqueurs sérologiques (Ag HBs et Ag HBcr) potentiellement utiles dans le suivi virologique des patients ayant une hépatite B chronique et traités par NUC. Il serait en effet particulièrement intéressant de disposer de marqueurs sérologiques validés pour améliorer le suivi des patients après la négativation de la charge virale, et aussi pour idéalement prédire la fin du traitement par NUC dont la durée est souvent indéterminée.

Le suivi des patients atteints d'HBC est documenté par de nombreuses données de la littérature depuis les années 70, mais l'évolution de cette pathologie reste toujours imprévisible selon les patients. L'obtention et le maintien d'une charge virale indétectable représentent le premier objectif des stratégies thérapeutiques actuelles contre l'HBC, même si l'objectif optimal reste une perte de l'Ag HBs avec ou sans séroconversion anti-HBs. L'induction d'une perte de l'Ag HBe, avec ou sans Ac anti-HBe et la normalisation des transaminases sont des objectifs intermédiaires (EASL 2017). Ainsi donc l'outil virologique le plus communément utilisé pour le suivi thérapeutique notamment des patients traités par NUC est la charge virale plasmatique (quantification de l'ADN VHB dans le plasma). La charge virale est un marqueur prédictif robuste de l'évolution de la maladie et de l'issue à long-terme de l'infection HBV chronique. De plus, il a été démontré que l'inhibition efficace de la réplication par un traitement antiviral permet d'éliminer l'activité nécrotico-inflammatoire et la progression de la fibrose hépatique chez la majorité des patients, réduisant ainsi le risque de carcinome hépatocellulaire (Papatheodoridis et al. 2015, Wu et al. 2014).

Sous traitement par NUC, la réponse virologique est définie par un taux d'ADN VHB indétectable, dosé par une technique de PCR ayant une limite de détection à 20 UI/ml. Un échec virologique est défini par une réduction de moins d'un log de l'ADN VHB après trois mois de traitement (EASL 2017). Une réponse partielle correspond à une décroissance de plus d'un log mais avec une CV toujours détectable après au moins un an de traitement chez des patients compliants (EASL 2017). La rechute virologique est une augmentation de plus d'un log sous traitement par rapport au nadir (EASL 2017). La négativation de la CV s'accompagne le plus souvent d'une normalisation des ALAT ; néanmoins une persistance de l'élévation des ALAT même avec une



charge virale indétectable est associée à une régression moindre de la fibrose hépatique (Jacobson et al. 2012).

En 2017, le critère d'arrêt du traitement par NUC selon l'EASL est la perte de l'Ag HBs, mais l'arrêt peut être envisagé chez les patients ayant achevé leur séroconversion HBe et ayant une CV indétectable et ayant suivi un traitement de consolidation de 12 mois, de même que chez les patients non-cirrhotiques ayant suivi une thérapie efficace durant plus de 3 ans si le suivi régulier postérieur est garanti (EASL 2017).

Dans ce travail, tous les patients traités avaient une CV indétectable dès le premier point de suivi, et le taux médian des transaminases était normal. La nécessité de continuer le suivi des patients après la négativation de la charge virale, afin d'estimer la quantité d'hépatocytes infectés persistants et le risque de dégénérescence hépatique directement lié à leur activité ainsi que le besoin de prédire la réponse virologique pour avoir une possibilité d'arrêt du traitement, ont conduit au développement de nouveaux marqueurs de suivi tels que le dosage quantitatif de l'Ag HBs et celui de l'Ag HBcr. Le profil de ces marqueurs a d'abord été étudié au cours de l'histoire naturelle de l'HBC, puis évalué pour le suivi sous traitement. La majorité des études ont été réalisées dans les pays asiatiques, notamment au Japon, et les études de cohortes européennes sont peu nombreuses.

Dans ce travail, le taux médian d'Ag HBs au premier point de suivi chez les patients traités était de 3 log UI/ml et aucune différence n'a été observée entre les patients Ag HBe positifs et ceux Ag HBe négatifs. Pour les échantillons testés avant l'initiation du traitement par NUC, le taux médian était de 4,2 log UI/ml. Les données de la littérature retrouvent chez les patients non traités des valeurs autour de 4 - 5 logs et 3 - 4 logs respectivement pour les patients Ag HBe + et ceux HBe - ; et de manière générale, des taux en moyenne plus élevés dans la phase d'immuno-tolérance (ou infection chronique HBe +) que dans la phase immuno-active (ou hépatite chronique HBe +) (Martinot-Peignoux 2013, Jaroszewicz et al. 2010). De même, des taux un peu plus bas ont été décrits chez les porteurs inactifs (ou infection chronique HBe -), par rapports aux patients ayant une HBC Ag HBe - (Martinot-Peignoux 2013, Jaroszewicz et al. 2010). Néanmoins les données restent encore controversées sur le seuil pertinent à retenir pour distinguer efficacement ces deux populations (EASL 2012) et

les taux d'Ag HBs restent très variables durant la phase de portage inactif (ou infection chronique HBe -) (Martinot-Peignoux 2013). Des études longitudinales ont proposé une combinaison d'une CV inférieure à 2 000 UI/ml et d'un taux d'Ag HBs < 3 log UI/ml pour identifier la plupart des porteurs inactifs (Martinot-peignoux 2013), un profil comparable à la majorité des patients traités dans ce travail.

Nos résultats montrent également qu'au premier point de suivi, les taux médians d'Ag HBcr dans le groupe « traités » étaient de 4,5 et 3 logs respectivement chez les patients avec une HBC à Ag HBe positif et négatif. Ces taux sont plus faibles que ceux préalablement rapportés. En effet des valeurs autour de 8 et 4 logs avaient été retrouvées respectivement pour des patients ayant une hépatite B chronique à Ag HBe + et Ag HBe - (Maasoumy et al. 2015, Seto et al. 2014). Cette différence est essentiellement due au fait que les patients inclus dans ces études ne sont pas traités. Les taux d'Ag HBcr pour la plupart des patients de notre étude sont plus proches de ceux des porteurs inactifs (entre 2 et 3 logs) tels que décrit dans les travaux évaluant l'Ag HBcr dans l'histoire naturelle de l'HBC. Une étude récente a estimé que l'association  $\text{Ag HBcr} \leq 3 \text{ log UI/ml}$  et  $\text{CV} < 2\ 000 \text{ UI/ml}$ , pourrait être intéressante pour identifier les porteurs inactifs (Riveiro-Barciela et al. 2017). Néanmoins chez ces patients traités, le taux d'Ag HBcr reste significativement plus élevé au cours des HBC à Ag HBe +, qu'en cas d'HBe - ; ce qui est conforme aux données précédemment décrites (Maasoumy et al. 2015, Seto et al. 2014, Suzuki et al. 2009). Quant aux taux observés chez les patients non traités, ils sont bien comparables à ceux retrouvés au cours d'une HBC à Ag HBe - (Maasoumy et al. 2015, Seto et al. 2014).

Un peu plus d'un quart (26,5%) des patients traités de notre cohorte étaient VIH + et nous n'avons retrouvé aucun impact significatif du statut VIH sur les valeurs d'Ag HBs et HBcr. Cette information pourrait suggérer que la co-infection, lorsqu'elle est traitée par trithérapie comprenant un NUC actif sur le VHB et avec une CV VHB contrôlée, a la même évolution en termes d'activité du VHB. L'histoire naturelle de l'HBC chez les sujets co-infectés par le VIH est généralement marquée par une évolution plus rapide vers le stade de cirrhose et une diminution de la séroclairance HBs due à l'immunodépression (Vallet-Pichard 2004). À notre connaissance, aucune donnée de la littérature n'a évalué l'Ag HBcr chez des patients co-infectés VIH/VHB. L'évaluation de l'impact de l'infection VIH sur les taux d'Ag HBcr hors traitement permettrait

d'analyser ce marqueur au cours de l'histoire naturelle de l'infection à VHB chez ces patients.

Nous n'avons pas observé de corrélation entre l'Ag HBs et l'Ag HBcr aussi bien pour les patients du groupe « traités » que pour ceux testés avant l'initiation d'un traitement. Cela diffère des données de la littérature qui retrouvaient une corrélation modérée entre ces deux marqueurs à différents stades de l'infection, sauf souvent pour les patients avec un portage inactif (Maasoumy et al. 2015, Seto et al. 2014). Néanmoins, ces études prenaient en compte essentiellement des patients non traités. Pour les patients traités de cette étude, l'absence de corrélation entre les deux marqueurs pourrait être due au fait que les Ag HBe et HBc ont besoin de l'ADNccc entier pour être synthétisés à la différence de l'Ag HBs qui peut être produit à la fois à partir de l'ADN VHB et de l'ADNccc (Maasoumy et al. 2015). Dans le groupe des « naïfs », le faible nombre de patients inclus pourrait expliquer l'absence de corrélation significative entre les deux paramètres. Néanmoins, le niveau de corrélation était meilleur, comparé à celui des patients traités.

Chez les patients naïfs, la valeur de l'Ag HBcr est corrélée à celle de la CV plasmatique. Ceci est en accord avec les études de Maasoumy et al. et de Suzuki et al., qui ont montré que l'HBcr était significativement corrélé à la CV dans les différentes phases de l'infection par le VHB (Maasoumy et al. 2015, Suzuki et al. 2009). Par contre, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le taux d'Ag HBs et la CV. Seto et al. avaient retrouvé une corrélation significative pour une large cohorte de patients à tous les stades de l'infection chez des patients naïfs (Seto et al. 2014). Chuaypen et al, aussi trouvaient un taux d'Ag HBs corrélé à celui de l'ADNccc intra-hépatique mais pas à la CV chez les patients HBe -, contrairement aux HBe + pour lesquels la CV et l'HBs étaient corrélés (Chuaypen et al. 2017). Le fait que la quasi-totalité des patients de notre groupe « naïfs » soient HBe -, pourrait donc expliquer notre observation.

Par ailleurs, nous n'avons pas observé d'association statistiquement significative avec les taux des antigènes et le niveau de fibrose hépatique au moment du prélèvement. Néanmoins, les patients ayant un faible niveau de fibrose avaient tendance à avoir des taux élevés d'Ag HBs. Cette observation est conforme à des travaux antérieurs qui ont retrouvé une corrélation négative entre le niveau de fibrose et le taux d'Ag HBs (Seto et al. 2012, Martinot-Peignoux et al. 2013). À l'opposé dans ce travail, les patients sans

fibrose avaient des taux d'Ag HBcr bas ; ce qui est similaire aux données de Wong et al. qui avaient rapporté que les patients ayant une fibrose avancée avaient tendance à avoir des taux élevés d'Ag HBcr (Wong DK et al. 2007).

Dans le groupe « traités », les cinétiques d'évolution des Ag HBcr et HBs ont été évaluées sur une durée médiane de 1,19 ans (0,98 - 1,92) entre les deux points de prélèvement. Nous n'avons retrouvé aucun changement significatif sur l'intervalle de temps entre les différents dosages, le delta des marqueurs est de 0,0 (-0,1 - 0,0) pour HBs et 0,0 (-0,2 - 0,0) pour HBcr.

Pour le groupe des patients naïfs, la cinétique d'évolution des Ag HBs et HBcr a été évaluée entre un dosage réalisé avant traitement et un autre effectué après une période médiane de 0,75 an (0,71 - 1,13) après la mise sous traitement par NUC. Une baisse de 0,5 log UI/ml de l'Ag HBcr et de 0,1 log UI/ml de l'Ag HBs a été observée sur cette période de temps.

La cinétique de l'Ag HBs au cours des traitements par NUC a été investiguée par peu d'auteurs. La plupart des études se sont intéressées à la variation entre la mise sous traitement et à deux et à quatre ans de traitement. Les résultats sont souvent variables d'une étude à une autre et parfois en fonction de la molécule utilisée et du génotype. Les données publiées montrent que l'Ag HBs diminue assez lentement au cours des traitements par NUC (moins d'un log dans la plupart des études) et que la diminution est plus marquée chez les patients Ag HBe + (Martinot-peignoux 2013, Liaw YF 2011). Les patients du groupe « traités » étaient sous NUC depuis 6,8 ans et ils étaient majoritairement HBe -. Zoutendijk et al. ont estimé le temps nécessaire pour obtenir une diminution d'un log à partir de la mise sous un traitement NUC efficace à 6,8 ans (1,7 - 18) et 8 ans (0,5 - 15) respectivement pour les patients HBe + et Hbe - (Zoutendijk et al. 2010).

En ce qui concerne l'Ag HBcr, sa diminution au cours des traitements par NUC est estimée entre 1 et 2 log après quatre années de traitement (Wong DK et al. 2007). Chez les patients longuement traités et contrôlés comme c'est le cas dans ce travail, les taux initiaux d'Ag HBs et d'Ag HBcr sont déjà assez faibles et ne changent donc pratiquement pas sur une période d'une année. Cette faible décroissance des Ag HBs et HBcr est d'interprétation difficile quant à la prédiction de la réponse virologique, et donc un arrêt éventuel de traitement.

Des taux faibles d'Ag HBs ( $\leq 2 - 3$  logs) à l'initiation ou à la fin d'un traitement par NUC ont été décrits comme prédictifs d'une réponse à l'arrêt du traitement (Martinot-Peignoux 2013). Ainsi des taux  $\leq 3$  log UI/ml and  $\leq 2$  log UI/ml à la fin du traitement ont été associés respectivement à un risque de rechute de 31% et 9% (Liang et al. 2011). Wursthorn et al. ont rapporté qu'une diminution de plus d'un log de l'Ag HBs sous traitement par telbivudine était associée à une perte de l'Ag HBs après trois ans de traitement (Wursthorn et al. 2010).

Des taux faibles d'Ag HBcr à l'arrêt du traitement ont été également associés à un faible taux de retraitement. De même, des taux faibles d'Ag HBcr ont été décrits chez les patients qui ne présentent pas de rechute (Matsumoto et al. 2012, Matsumoto et al. 2007).

Notre étude est limitée par sa nature rétrospective, et par la faible taille de la population d'étude. Ainsi l'impossibilité de disposer du génotype de la majorité des patients n'a pas permis d'évaluer son impact sur nos résultats. De plus, il s'agissait pour le groupe des « traités », de patients sous NUC depuis longtemps, ce qui ampute une grande partie de la cinétique de ces marqueurs à partir de la mise sous traitement.

Une étude prospective est indispensable pour mieux cerner notamment l'impact à cours, à moyen et à long terme d'un traitement par NUC sur ces marqueurs.

Les nombreux désavantages d'une thérapie au long cours, qui incluent aussi bien l'impact sur la qualité de vie du patient (suivi, effets indésirables ...), que le poids économique pour la santé publique (coût global de prise en charge), sont des raisons pour rechercher des critères pouvant permettre l'arrêt des NUC quand cela est possible. Ainsi, malgré que ces marqueurs ne soient pas parfaits, la société japonaise d'hépatologie a récemment intégré ces deux marqueurs au suivi des patients traités par NUC, avec des seuils pouvant permettre une prédiction du risque de rebond virologique à l'arrêt du traitement (détail dans le Tableau 2). Un essai clinique d'arrêt de traitement pour les patients entrant dans les critères de la JSH pourrait être envisagé dans les pays européens pour évaluer ces critères. Selon ces critères, seulement 3 des patients traités de notre cohorte présentent un risque de récurrence faible à l'arrêt du traitement au deuxième point de suivi.

## CONCLUSION

Les Ag HBs et HBcr sont des marqueurs intéressants au cours du suivi de l'HBC car associés à d'autres paramètres clinico-virologiques au cours de l'histoire naturelle de la maladie. En ce qui concerne la surveillance des traitements par NUC, et la prédiction de la réponse à l'arrêt du traitement, les données actuellement disponibles sont insuffisantes. Nos résultats et les données de la littérature montrent que ces marqueurs ont une décroissance assez lente au cours des traitements par NUC. Néanmoins, la faible diminution habituelle de ces marqueurs pourrait permettre de se focaliser au cas par cas sur les patients qui présentent une baisse significative sous traitement, et qui sont donc des candidats potentiels à l'arrêt thérapeutique.

## ANNEXES

**TABLE 1** Comparison of AASLD, APASL and EASL guideline recommendations regarding treatment of hepatitis B

	AASLD (2015)	APASL (2015)	EASL (2012)
<b>HBV DNA cut-off level, IU/mL</b>			
HBeAg-positive	20 000	20 000	2000
HBeAg-negative	2000	2000	2000
<b>ALT cut-off level, U/L</b>			
	30 for men, 19 for women	Traditional cut-off value of 40 U/L	Traditional cut-off value of 40 U/L
<b>Recommendations for treatment and monitoring</b>			
<b>Noncirrhotic patients</b>			
HBeAg-positive	HBV DNA >20 000 IU/mL, ALT>2x ULN Monitor for 3-6 months Treat if no spontaneous HBeAg loss Liver biopsy before treatment is optional	HBV DNA >20 000 IU/mL, ALT>2x ULN Monitor for 3 months Treat if no spontaneous HBeAg loss Histology should be obtained or assessed noninvasively	HBV DNA >2000 IU/mL, ALT >ULN Monitor for 3-6 months Liver biopsy (or noninvasive markers of fibrosis) is recommended Treat if no spontaneous HBeAg loss and biopsy shows moderate-severe inflammation and/or at least moderate fibrosis
	HBV DNA >20 000 IU/mL, ALT≤2x ULN Monitor every 3-6 months Consider biopsy in patients >40 years, ALT persistently 1-2 ULN, or with family history of HCC Treat if biopsy shows moderate/severe inflammation or significant fibrosis	HBV DNA >20 000 IU/mL, ALT 1-2x ULN Monitor every 3 months Consider biopsy in patients >35 years, ALT persistently >ULN, or with family history of HCC Treat if biopsy shows moderate/severe inflammation or fibrosis	HBV DNA >20 000 IU/mL, ALT<ULN Monitor every 3-6 months Consider biopsy in patients >30 years, ALT persistently 1-2 ULN, or with family history of HCC Treat if biopsy shows moderate-severe inflammation or significant fibrosis
	HBV DNA >20 000 IU/mL, ALT >2x ULN Treatment is clearly indicated, liver biopsy is option	HBV DNA >2000 IU/mL, ALT >2x ULN Treatment is clearly indicated, liver biopsy is optional	HBV DNA >20 000 IU/mL, ALT >2x ULN Treatment is clearly indicated, liver biopsy is optional
	HBV DNA 2000-20 000 IU/mL, ALT 1-2x ULN Consider liver biopsy Treat if liver biopsy shows moderate/severe fibrosis is recommended Treat if biopsy shows moderate-severe inflammation or significant fibrosis	HBV DNA >2000 IU/mL, ALT 1-2x ULN Monitor ALT and HBV DNA every 1-3 months. Consider liver biopsy if patient is ≥40 years. Treat if biopsy shows moderate/severe inflammation or fibrosis	HBV DNA >2000 IU/mL, ALT>ULN Liver biopsy (or noninvasive markers of fibrosis) is recommended Treat if biopsy shows moderate-severe inflammation and/or at least moderate fibrosis
	HBV DNA≤2000 IU/mL, ALT≤ULN Monitor	HBV DNA≤2000 IU/mL, ALT≤ULN Monitor	HBV DNA≤2000 IU/mL, ALT≤ULN Monitor
<b>Cirrhosis</b>			
Compensated	HBV DNA >2000 IU/mL Treat regardless of ALT level	HBV DNA >2000 IU/mL Treat regardless of ALT level	HBV DNA detectable Treat regardless of ALT level
	HBV DNA <2000 IU/mL Treat regardless of ALT level	HBV DNA <2000 IU/mL Consider treatment if ALT>ULN	
Decompensated	Regardless of HBV DNA or ALT level Treat and refer for liver transplantation	Regardless of HBV DNA or ALT level Treat and refer for liver transplantation	Regardless of HBV DNA or ALT level Treat and refer for liver transplantation
HCC surveillance	US every 6 months	US and AFP every 6 months	US every 6 months

**Annexe 1 : Recommandations de mise sous traitement des porteurs d’HBC selon les différentes instances internationales (Chen et al. 2017)**

## RÉFÉRENCES

1. Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res.* 2015 Oct;122:112–29.
2. Billioud G, Ait-Goughoulte M, Zoulim F. Cycle de réplication du VHB et molécules antivirales. *Virologie.* 2010 Jul 1;14(1):57–73.
3. Bredehorst R, von Wulffen H, Granato C. Quantitation of hepatitis B virus (HBV) core antigen in serum in the presence of antibodies to HBV core antigen: comparison with assays of serum HBV DNA, DNA polymerase, and HBV e antigen. *J Clin Microbiol.* 1985 Apr;21(4):593–8.
4. Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology.* 2015 May;61(5):1512–22.
5. Chen G-F, Wang C, Lau G. Treatment of chronic hepatitis B infection-2017. *Liver Int.* 2017 Jan 1;37:59–66.
6. Cheung K-S, Seto W-K, Wong DK-H, Lai C-L, Yuen M-F. Relationship between HBsAg, HBcrAg and hepatocellular carcinoma in patients with undetectable HBV DNA under nucleos(t)ide therapy. *J Viral Hepat.* 2017 Aug;24(8):654–61.
7. Chuaypen N, Sriprapun M, Praianantathavorn K, Payungporn S, Wisedopas N, Poovorawan Y, et al. Kinetics of serum HBsAg and intrahepatic cccDNA during pegylated interferon therapy in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol.* 2017 Jan 1;89(1):130–8.
8. Dika IE, Harding JJ, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma in patients with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017 Jan;12(1):20–5.
9. Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Hepatol Res.* 2014 Jan;44 Suppl S1:1–58.
10. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):167–85.
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370–98.
12. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012 Aug;32(3):228–36.
13. Haute Autorité de Santé. Guide Hépatite B chronique - Affection longue durée [Internet]. 2006 [cited 2017 Aug 17]. Available from: <https://www.has->



sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-007\_hepatite\_b\_internet\_sans\_liste.pdf

14.

Haute Autorité de Santé 2007. VIH guide médecin version web [Internet]. [cited 2017 Aug 17]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/vih\\_guidemedecin\\_version\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/vih_guidemedecin_version_web.pdf)

15.

Haute Autorité de Santé 2011. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C [Internet]. [cited 2017 Aug 17]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c#toc\\_2](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c#toc_2)

16.

Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Infect Dis.* 2016 Apr 1;213(7):1096–106.

17.

Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, et al. HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. *Liver Int.* 2010 Nov;30(10):1461–70.

18.

INVS. Données épidémiologiques 2008-2012 / Surveillance nationale de l'hépatite B chronique à partir des pôles de référence et réseaux hépatites volontaires [Internet]. [cited 2017 Aug 17]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Surveillance-nationale-de-l-hepatite-B-chronique-a-partir-des-poles-de-reference-et-reseaux-hepatites-volontaires/Donnees-epidemiologiques-2008-2012>

19.

Jacobson IM, Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Sievert W, Tsai N, et al. Factors Associated with the Lack of Achievement of Normal Alt in Chronic Hepatitis B (chb) Patients Treated with Tenofovir Df (tdf) for up to 5 Years. *Hepatology* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2017 Aug 17];56. Available from: <https://insights.ovid.com/hepatology/hepa/2012/10/001/factors-associated-lack-achievement-normal-alt/416/01515467>

20.

Jaroszewicz J, Serrano BC, 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. *Journal of Hepatology.* 2010 Apr 1;52(4):514–22.

21.

Jones SA, Hu J. Hepatitis B virus reverse transcriptase: diverse functions as classical and emerging targets for antiviral intervention. *Emerg Microbes Infect.* 2013 Sep;2(9):e56.

22.

Kimura T, Ohno N, Terada N, Rokuhara A, Matsumoto A, Yagi S, et al. Hepatitis B Virus DNA-negative Dane Particles Lack Core Protein but Contain a 22-kDa Precore Protein without C-terminal Arginine-rich Domain. *Journal of Biological Chemistry.* 2005 Jun 10;280(23):21713–9.

23.

Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. *J Clin Microbiol*. 2002 Feb;40(2):439–45.

24.

Lebossé F, Zoulim F. Molecular biology of hepatitis B virus covalently closed circular DNA (cccDNA): pathobiology and therapeutic impact. *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive*. 2012 Jun 1;19(6):437–45.

25.

Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S13–21.

26.

Liaw Y-F. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):E1–9.

27.

Littlejohn M, Locarnini S, Yuen L. Origins and Evolution of Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jan 1;6(1):a021360.

28.

Locarnini S, Hatzakis A, Chen D-S, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S76–86.

29.

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*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.

30.

Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jun;21(6):606.e1–10.

31.

Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int*. 2013 février;33:125–32.

32.

Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Asselah T. [Hepatitis B: clinical application of HBsAg quantification]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013 Nov;71:19–26.

33.

Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, Okanoué T, Yatsushashi H, Nagaoka S, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res*. 2007 Aug;37(8):661–6.

34.

Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, et al. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology Research*. 2012 février;42(2):139–49.

35.

Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, et al. Significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;28(7):1217–22.

36.  
Menecier. Hepatite B infection [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 22]. Available from: <http://hepatoweb.com/hepatite-B-infection.php>
37.  
Minor et Slagle. HBV genome organization. Figure 2 of 4 [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 22]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/268880855\\_fig2\\_Figure-2-HBV-genome-organization-HBV-contains-a-small-partially-double-stranded](https://www.researchgate.net/figure/268880855_fig2_Figure-2-HBV-genome-organization-HBV-contains-a-small-partially-double-stranded)
38.  
Niro GA, Smedile A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano MR, et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Sep;44(6):620–8.
39.  
Okuhara S, Umemura T, Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, et al. Serum levels of interleukin-22 and hepatitis B core-related antigen are associated with treatment response to entecavir therapy in chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2014 Oct;44(10):E172–80.
40.  
Papatheodoridis GV, Chan HL-Y, Hansen BE, Janssen HLA, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(4):956–67.
41.  
Park Y, Hong DJ, Shin S, Cho Y, Kim H-S. Performance evaluation of new automated hepatitis B viral markers in the clinical laboratory: two quantitative hepatitis B surface antigen assays and an HBV core-related antigen assay. *Am J Clin Pathol*. 2012 May;137(5):770–7.
42.  
Riveiro-Barciela M, Bes M, Rodríguez-Frías F, Tabernero D, Ruiz A, Casillas R, et al. Serum hepatitis B core-related antigen is more accurate than hepatitis B surface antigen to identify inactive carriers, regardless of hepatitis B virus genotype. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Mar 11;
43.  
Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, Kimura T, Yamaura T, Orii K, et al. Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment. *J Viral Hepat*. 2003 Jul;10(4):324–30.
44.  
Rokuhara A, Sun X, Tanaka E, Kimura T, Matsumoto A, Yao D, et al. Hepatitis B virus core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic genotype B and C hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov;20(11):1726–30.
45.  
Saeed U, Waheed Y, Ashraf M. Hepatitis B and hepatitis C viruses: a review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology. *Asian Pac J Trop Dis*. 2014 Apr;4(2):88–96.
46.  
Sarkar J, Saha D, Bandyopadhyay B, Saha B, Kedia D, Guha Mazumder DN, et al. Baseline characteristics of HIV & hepatitis B virus (HIV/HBV) co-infected patients from Kolkata, India. *Indian J Med Res*. 2016 May;143(5):636–42.
- 47.

Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Posttranscriptional regulation of hepatitis B virus replication by the precore protein. *J Virol*. 1997 Jan;71(1):345–53.

48.

Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1546–55.

49.

Seto W-K, Wong D-H, Chan T-Y, Hwang Y-Y, Fung J, Liu KS-H, et al. Erratum: Association of Hepatitis B Core-Related Antigen With Hepatitis B Virus Reactivation in Occult Viral Carriers Undergoing High-Risk Immunosuppressive Therapy. *Am J Gastroenterol*. 2016 Dec;111(12):1858.

50.

Song G, Yang R, Rao H, Feng B, Ma H, Jin Q, et al. Serum HBV core-related antigen is a good predictor for spontaneous HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*. 2017 Mar;89(3):463–8.

51.

Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5427–34.

52.

Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*. 2009 Jan;81(1):27–33.

53.

Tacke F, Kroy DC. Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance. *Ann Transl Med*. 2016 Sep;4(18):334.

54.

Tseng T-C, Kao J-H. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog. *J Gastroenterol*. 2013 Jan;48(1):13–21.

55.

Vallet-Pichard A, Pol S. Hepatitis viruses and human immunodeficiency virus co-infection: pathogenesis and treatment. *J Hepatol*. 2004 Jul;41(1):156–66.

56.

Van Campenhout MJH, Brouwer WP, van Oord GW, Xie Q, Zhang Q, Zhang N, et al. Hepatitis B core-related antigen levels are associated with response to entecavir and peginterferon add-on therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jun;22(6):571.e5–9.

57.

Wang X-L, Ren J-P, Wang X-Q, Wang X-H, Yang S-F, Xiong Y. Mutations in pre-core and basic core promoter regions of hepatitis B virus in chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 21;22(11):3268–74.

58.

Wong DK-H, Tanaka Y, Lai C-L, Mizokami M, Fung J, Yuen M-F. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J Clin Microbiol*. 2007 Dec;45(12):3942–7.

59.

Wu C-Y, Lin J-T, Ho HJ, Su C-W, Lee T-Y, Wang S-Y, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):143–51.e5.

60.

Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology*. 2010 Nov;52(5):1611–20.

61.

Zoulim F, Kay A, Merle P, Trépo C. *Virologie de l'hépatite B*. EMC - Hépatologie. 2006 Jan;1(3):1–19.

62.

Zoutendijk R, Hansen BE, van Vuuren AJ, Boucher CAB, Janssen HLA. Serum HBsAg Decline During Long-term Potent Nucleos(t)ide Analogue Therapy for Chronic Hepatitis B and Prediction of HBsAg Loss. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011 Aug 1;204(3):415–8.

63.

Abrégé d'Hépatogastro-Entérologie et de Chirurgie Digestive 2015, Chapitre 02, Item163, UE6 [Internet]. [cited 2017 Aug 17]. Available from: [http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/Abrege-HGE/abrege-hge-cd\\_2015\\_chap02\\_item163\\_ue6.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/Abrege-HGE/abrege-hge-cd_2015_chap02_item163_ue6.pdf)

64.

Zoulim chapitre fields virology 2013 lwbk1180-ch68 p2185-2221 [Internet]. [cited 2017 Aug 17]. Available from: <https://fr.slideshare.net/odeckmyn/zoulim-chapitre-fields-virology-2013-lwbk1180ch68-p21852221>

**AUTEUR : Nom :** MICHEL      **Prénom :** Charlotte

**Date de Soutenance :** mercredi 20 septembre 2017

**Titre de la Thèse :** Cinétique de l'antigène HBs et de l'antigène HBcr chez les patients atteints d'hépatite B chronique et traités par analogues nucléos(t)idiques

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement :** Biologie médicale, Virologie

**DES :** Biologie Médicale - 2017

**Mots-clés :** Hépatite B chronique, analogues nucléos(t)idiques, Antigène HBs, Antigène HBcr

Résumé : Les analogues nucléos(t)idiques (NUC) représentent actuellement le traitement de choix de l'hépatite B chronique (HBC), mais la durée du traitement est souvent indéterminée. La quantification de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs) et de l'antigène "core-related" (Ag HBcr) pourrait améliorer le suivi des patients traités et permettre d'identifier les patients à faible risque de rechute après l'arrêt du traitement. Nous avons évalué la cinétique de ces marqueurs chez des patients traités par NUC. Quarante-neuf patients ayant une charge virale (CV) plasmatique indétectable sous NUC sur au moins deux points de dosage ont été inclus, ainsi que treize patients ayant un échantillon avant traitement et un second après initiation d'un traitement par NUC. L'Ag HBs et l'Ag HBcr ont été quantifiés dans des échantillons de sérum/plasma grâce à des méthodes commerciales d'immuno-analyse. Chez les patients déjà traités avec succès, les taux médians de base de l'Ag HBs et de l'Ag HBcr étaient respectivement de 3,1 log UI/ml et 3,0 log UI/ml. Chez les patients naïfs de traitement, ils étaient de 4,2 log UI/ml et 3,6 log UI/ml respectivement. Le taux d'Ag HBcr était corrélé à la charge virale, et était significativement plus élevé chez les patients avec une HBC à Ag HBe +. Aucun déclin des valeurs de ces marqueurs n'a été observé chez les patients sous traitement efficace sur une période médiane d'un an environ. Une faible diminution a été observée dans les premiers mois après initiation du traitement pour les patients naïfs, plus marquée sur l'Ag HBcr que l'Ag HBs. Une étude prospective de longue durée est nécessaire pour mieux comprendre la cinétique des Ag HBs et HBcr chez les patients traités. Cette cinétique pourrait potentiellement s'intégrer dans les critères de choix des patients candidats à l'arrêt d'un traitement prolongé par NUC.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur D. HOBER

**Assesseurs :** Madame le Professeur M-B. ROMOND,

Madame le Docteur I. ENGELMANN,

Madame le Docteur V. CANVA

**Directeur :** Monsieur le Docteur E. K. ALIDJINOU

