

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTÉ PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

PROPOSITION DE SUJET DE THESE

SIGLE ET NOM DU LABORATOIRE : INSTITUT PIERRE LOUIS D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE (IPLESP)

NOM DE L'ÉQUIPE : ÉPIDÉMIOLOGIE CLINIQUE DES MALADIES VIRALES CHRONIQUES

DIRECTEUR DE THÈSE : FABRICE CARRAT

ADRESSE : FACULTE DE MEDECINE, 27 RUE CHALIGNY, 75012 PARIS

TITRE DE LA THÈSE : CANCERS ET RISQUES CARDIOVASCULAIRES CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIRUS DE L'HÉPATITE B EN FRANCE AUX DIFFÉRENTS STADES DE L'INFECTION - IMPACT DES PRISES EN CHARGE ET DES DETERMINANTS INDIVIDUELS.

CO-ENCADRANT ÉVENTUEL :

ÉQUIPE DU CO-ENCADRANT :

LABORATOIRE :

PRESENTATION DU SUJET

Contexte scientifique

En 2019, selon l'OMS, environ 296 millions de personnes dans le monde vivaient avec le virus de l'hépatite B (VHB) et cette infection entraîne plus de 520 000 décès par an liés à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire (CHC) (1,2). L'épidémiologie de l'hépatite B évolue rapidement du fait notamment de l'implémentation de la vaccination à la naissance ou dans l'enfance et aussi de l'importance des migrations des personnes issues des zones de forte endémie. En France, on estime qu'environ 135 000 personnes vivaient avec le VHB en 2016, soit une prévalence de 0,30% [0,13-0,70], dont 17,5% [4,9-46,4] connaissaient leur statut (3), et 7% des cirrhoses et 10% des CHC liés au VHB (4)

L'infection chronique par le VHB peut être divisée en 5 phases : (1) l'infection chronique Antigène HBe positive (AgHBe+), (2) l'hépatite chronique AgHBe+, (3) l'infection chronique AgHBe-, (4) l'hépatite chronique AgHBe- et (5) la phase AgHBs indétectable. Ces phases ne se succèdent pas toujours selon la même chronologie et des passages de la phase 3 à la phase 2 (et aussi 3 vers 1), de la phase 4 à la phase 3 ou même de la phase 5 à la phase 4 sont toujours possibles en fonction de la réplication virale et de l'intensité de la réponse immunitaire de l'hôte. Tous les patients avec une infection chronique VHB sont à risque de progresser vers la cirrhose et/ou vers le CHC avec des risques différents selon la phase de la maladie (5), mais pour les patients avec une hépatite B chronique et les patients avec une infection virale AgHBe-, ce risque est corrélé à l'importance de la réplication virale (6). Pour les patients avec une infection virale AgHBe+ ce risque est mal évalué du fait de l'absence d'étude longitudinale de cohorte à long terme. Par ailleurs les autres facteurs de risque de CHC (obésité, alcool, diabète) sont peu évalués dans les cohortes de personnes infectées par le VHB existantes. Dans la cohorte ANRS CO22

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTÉ PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

Hepather, nous avons montré à l'aide d'un modèle structural que l'âge, le sexe masculin, le syndrome métabolique, la consommation d'alcool et la charge virale B ont un effet direct et significatif sur la survenue d'une fibrose hépatique significative qui prédisait à son tour la survenue du CHC (7), et aujourd'hui, il est établi que la stéatose hépatique non alcoolique joue un rôle important dans la progression de la fibrose chez ces patients (8). Le risque de CHC est par contre diminué chez les patients avec AgHBs indétectable (9).

En France, en 2024, la prise en charge des patients atteints d'hépatite B chronique repose essentiellement sur l'utilisation d'antiviraux (les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (NUC)) - principalement le *tenofovir* et l'*entecavir*, avec l'objectif principal de contrôler la replication virale et limiter l'impact de celle-ci sur le foie. Une controverse existe sur l'impact de ces traitements sur le risque de CHC (qui serait plus fortement diminué avec le *tenofovir* qu'avec l'*entecavir* (10), résultat que nous n'avons pas retrouvé dans la cohorte Hepather (11)) et les conséquences au long terme de ces traitements en particulier sur le risque rénal, ne sont pas connues. De très nombreuses nouvelles stratégies thérapeutiques (plus de 50) sont en phase d'évaluation avec l'objectif d'obtenir une cure fonctionnelle définie par l'indétectabilité de l'AgHbS (12). Enfin, les comorbidités - qui peuvent soit aggraver l'infection VHB (par exemple la surinfection par le virus Delta, le diabète), soit en être la conséquence (par exemple lymphome, autres cancers, événements cardiovasculaires) restent très peu documentées, tout comme l'impact de désordres métaboliques associés ou de traitements pris dans d'autres indications mais potentiellement hépatotoxiques au long cours.

Dans un travail exploratoire conduit sur le système national des données de santé (SNDS), nous avons estimé qu'en 2022, près de 115,000 personnes vivent avec le VHB en France métropolitaine, dont environ 20% relèvent d'un traitement par NUC selon les recommandations actuelles de prise en charge (13).

Questions posées

Les objectifs de ce travail de thèse sont d'explorer les risques de comorbidités (cancer, cardiovasculaires) chez les personnes vivant avec le VHB dans le SNDS, dans les différents stades de cette infection, et de quantifier l'impact des prises en charge thérapeutiques et des déterminants individuels sur ces risques.

En particulier seront explorées

- Les risques de cancers, d'événements cardio-vasculaires, d'insuffisance rénale chez les personnes vivant avec une infection par le VHB comparées à un échantillon témoin de la population générale non infectée apparié sur âge et sexe.
- L'impact des différentes prises en charge (thérapeutique, dépistage) et des déterminants individuels sur le risque de progression de la maladie hépatique et des comorbidités.

Sources de données

La source principale de données utilisée pour cette thèse est le Système National des Données de Santé (SNDS), enrichie des données des cohortes Hepather et Hepat-B chaînées au SNDS

L'équipe CLEPIVIR de l'IPLESP coordonne la cohorte ANRS Hepather qui suit des personnes vivant avec le VHB depuis 2012 (n=6600) et dispose, pour 85% des patients de cette cohorte, de données chaînées avec le SNDS selon une méthode déterministe (reconstitution du numéro d'identification au répertoire-NIR). La cohorte Hepather se prolongera en 2025 par la cohorte ANRS Hepat-B (financement obtenu - 4500 personnes attendues) impliquant la collecte de nouvelles données (cliniques, comportementales, sociologiques et biologiques) et l'organisation

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'École de Médecine 75006 Paris

<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTÉ PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

d'un suivi jusqu'en 2029 ainsi qu'une prolongation du chaînage avec les données du SNDS. Toutes ces données sont accessibles dans l'équipe.

Nous avons élaboré et validé différents algorithmes pour identifier les personnes infectées par le VHB dans le SNDS (14), et d'autres travaux ont été réalisés en 2023-2024 (notamment dans le cadre d'un projet "Bibliothèque Ouverte d'Algorithmes pour le SNDS- BOAS du Health Data Hub) pour optimiser ces algorithmes afin d'identifier les différents phénotypes de l'infection VHB et en particulier distinguer les personnes infectées AgHBe-, avec hépatite AgHBe- ou indétectabilité de l'AgHBs. Par ailleurs notre équipe encadre actuellement plusieurs thèses exploitant les données du SNDS dans lesquelles les critères de jugement concernent le risque cardio-vasculaire et l'insuffisance rénale - et le présent projet pourra bénéficier de l'expertise acquise sur le SNDS dans ces domaines.

Méthodes

Les méthodes utilisées viseront à quantifier les effets en tenant compte des facteurs de confusion temps-dépendant et des différents stades de la maladie et le cas échéant, de risques compétitifs, ou d'effet d'expositions variant dans le temps (15). Nous utiliserons les modèles marginaux structuraux (déjà utilisés sur le SNDS dans un travail antérieur de l'équipe chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite C (16)) ou des modèles multi-états pour prendre en compte les différents stades de l'infection. Selon les performances estimées des différents algorithmes pour identifier les phénotypes de l'infection, une correction des erreurs de classification différentielle sera apportée aux estimations de force d'association (17).

Puissance de l'étude et nombre de sujets

La cohorte de personnes infectées par le VHB identifiée sur le SNDS a une taille supérieure à 100 000 personnes (>200 000 en rajoutant une cohorte "témoin" de personnes non infectées), un suivi de 10 ans ; les événements étudiés ne sont pas rares et les expositions étudiées (traitements, syndrome métabolique, diabète) sont fréquentes : on peut préjuger une puissance supérieure à 99% pour l'identification de risque relatif même relativement faible (i.e. RR> 1,2) sur la cohorte entière.

Calendrier prévisionnel

Semestre 1 - formation SNDS (en cas de besoin), revue de la littérature sur le sujet, identification au sein du SNDS des différents phénotypes de l'infection par le VHB

Semestre 2 - analyse du SNDS-- soumission de l'article 1

Semestre 3- publication de l'article 1 et caractérisation des parcours et des prises en charge des personnes vivant avec le VHB dans le SNDS

Semestre 4 - analyse et soumission de l'article 2

Semestre 5 - rédaction de la thèse - publication de l'article 2

Semestre 6 - soutenance

Thèmes des articles

Article 1 : cancers, événements cardio-vasculaires, et insuffisance rénale chez les personnes vivant avec une infection par le VHB - incidence selon le statut d'infection et facteurs de risque.

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'École de Médecine 75006 Paris

<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTÉ PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

Article 2 : impact des différentes prises en charge (thérapeutique, dépistage) des personnes vivant avec une infection par le VHB et des déterminants individuels sur le risque de progression de la maladie hépatique et des comorbidités associées

Références

1. Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* août 2023;20(8):524-37.
2. Hepatitis B [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
3. Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, et al. HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy. *BMC Infect Dis.* 28 oct 2019;19(1):896.
4. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJF, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 1 août 2022;7(8):724-35.
5. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology.* 1 août 2017;67(2):370-98.
6. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, et al. Prediction models of long-term Cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: Risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology.* 2013;58(2):546-54.
7. Lam L, Fontaine H, Bourliere M, Lusivika-Nzinga C, Dorival C, Thabut D, et al. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B using structural equation modeling: a prospective cohort study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* sept 2021;45(5):101713.
8. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology.* nov 2020;72(5):1605-16.
9. Zhou K, Contag C, Whitaker E, Terrault N. Spontaneous loss of surface antigen among adults living with chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and pooled meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mars 2019;4(3):227-38.
10. Yip TCF, Wong VWS, Chan HLY, Tse YK, Lui GCY, Wong GLH. Tenofovir Is Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma Than Entecavir in Patients With Chronic HBV Infection in China. *Gastroenterology.* 1 janv 2020;158(1):215-225.e6.
11. Pol S, ANRS/AFEF study group. Similar 5-year HCC occurrence in Tenofovir- and Entecavir-treated HBV chronic infection in the French AFEF/ANRS CO22 Hepather cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2021;53(5):616-29.
12. Lim SG, Baumert TF, Boni C, Gane E, Levrero M, Lok AS, et al. The scientific basis of combination therapy for chronic hepatitis B functional cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* avr 2023;20(4):238-53.
13. Lam L, Carrat F. Nationwide analysis of mortality and economic burden among chronic HBV-infected patients in France: a real-world study. 2023 International HBV meeting.; 2023 sept; Kobe, Japan.
14. Lam L, Fontaine H, Lapidus N, Bellet J, Lusivika-Nzinga C, Nicol J, et al. Performance of algorithms for identifying patients with chronic hepatitis B or C infection in the french health insurance claims databases using the ANRS CO22 HEPATHER cohort. *J Viral Hepat.* mars 2023;30(3):232-41.
15. Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Sylvestre MP. Comparison of alternative models for linking drug exposure with adverse effects. *Stat Med.* 20 mai 2012;31(11-12):1014-30.
16. Lam L, Pol S, Cohen A, Carrat F. Direct-Acting Antivirals and the Risk of Arrhythmias and Conduction Disorders in Patients with Chronic Hepatitis C: A French Nationwide Cohort Study. *Drugs.* sept 2023;83(13):1207-13.
17. Tang L, Lyles RH, King CC, Celentano DD, Lo Y. Binary regression with differentially misclassified response and exposure variables. *Stat Med.* 30 avr 2015;34(9):1605-20.

PRÉREQUIS, FORMATION :

MASTER D'ÉPIDÉMIOLOGIE, BIostatISTIQUES

CONTACT POUR CE SUJET : FABRICE CARRAT

EMAIL : FABRICE.CARRAT@IPLESP.UPMC.FR

TELEPHONE : 0672492496

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'École de Médecine 75006 Paris

<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTÉ PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

SPECIALITE DE LA THESE

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Santé publique - Epidémiologie | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie clinique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie sociale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie génétique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biostatistique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biostatistique et Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Informatique médicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Imagerie biomédicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Bioinformatique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Recherches sur les services de santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Economie de la santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Science des données | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique – Prévention et promotion de la santé | <input type="checkbox"/> |

**SIGNATURE DU . DE LA DIRECTEUR.TRICE
DE THESE****VISA DU.DE LA DIRECTEUR.TRICE DU
LABORATOIRE
(DÉROGATION DE SIGNATURE NON ACCEPTÉE)**AVIS FAVORABLE

SIGNATURE

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'École de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35