

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 : SANTÉ MENTALE ET ADDICTIONS CHEZ LES PERSONNES INFECTÉES PAR UN VIRUS DE L'HEPATITE B OU C.
ANALYSE DU SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ

CO-ENCADRANT ÉVENTUEL : MURIELLE MARY-KRAUSE
ÉQUIPE DU CO-ENCADRANT : ERES - ESSMA
LABORATOIRE : INSTITUT PIERRE LOUIS D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE (IPLESP)

PRESENTATION DU SUJET

Contexte scientifique

En France métropolitaine, la dernière enquête nationale de prévalence des hépatites virales chroniques C et B réalisée en 2016 rapportait des prévalences estimées de 0,30% (IC95%: [0,13-0,70]) pour l'hépatite C chronique et 0,30% [0,13-0,70] pour l'hépatite B chronique. L'estimation de la proportion des personnes infectées connaissant leur statut était de 80,6% [44,2-95,6] et 17,5% [4,9-46,4], respectivement (1). Depuis 2016, l'arrivée sur le marché des antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C chronique, d'efficacité proche de 100% pour l'obtention d'une guérison virologique, a conduit à la recommandation de traitement universel de cette infection avec l'objectif d'éradiquer celle-ci à l'horizon 2025 (2). Dans un travail conduit sur le système national des données de santé (SNDS), nous avons estimé à 19% la proportion de patients atteints d'hépatite C chronique éligible au traitement et non encore traitée avec succès en 2021 (3), soit environ 15,000 personnes infectées. Concernant l'hépatite B la prise en charge actuelle repose sur l'utilisation d'antiviraux chez les patients atteints d'hépatite chronique - principalement le *tenofovir* et l'*entecavir*, et plusieurs molécules ou stratégies thérapeutiques sont en phase d'évaluation pour l'obtention d'une cure fonctionnelle définie par l'indéteçtabilité de l'Antigène HBs qui marque la potentielle guérison de ces patients (4). Néanmoins, si la prévalence de l'hépatite B chronique a globalement diminuée en Europe et en France au cours des dernières années, notamment en lien avec une diminution des incidences (5), une interrogation du SNDS indique qu'en 2022, près de 115,000 personnes vivent avec le VHB en France métropolitaine, dont environ 20% relèvent d'un traitement par antiviral (6).

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

Les patients porteurs d'une hépatite chronique B ou C ont des profils sociaux démographiques et comportementaux différents de ceux de la population générale, avec notamment une sur-représentation des usagers de drogue (l'un des modes de contamination de ces deux infections) et pour la progression de ces infections vers la cirrhose, un lien fort avec la consommation d'alcool (7). Ces infections chroniques sont également plus fréquemment rencontrées chez les patients atteints de maladies psychiatriques sévères (8,9), et le statut de porteur d'une infection chronique constitue une source de stress, d'anxiété ou de troubles de l'humeur (10,11). A ce jour néanmoins, l'évolution de la santé mentale et des addictions avant et après traitement efficace chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC), ou à l'initiation ou l'arrêt d'un traitement antiviral et éventuellement l'obtention d'une cure fonctionnelle chez les personnes infectées par le VHB, reste peu explorée. Les travaux mesurant les troubles dépressifs, l'anxiété avant et après traitement par antiviral chez les personnes infectées par le VHC apportent des résultats contradictoires et portent sur des études de très faible qualité (12–14). Concernant les patients porteurs d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), peu d'études ont été réalisées et aucune à notre connaissance, ne relie le stade de l'infection chronique par ce virus (infection "inactive" ou hépatite traitée) avec la santé mentale ou les comportements relatifs aux addictions (11,15).

Questions posées

Les objectifs de ce travail de thèse sont d'identifier les relations entre la santé mentale et les addictions avec les prises en charge (et en particulier les traitements antiviraux) des personnes vivant avec le VHC ou le VHB dans le SNDS.

En particulier seront explorées

- Impact du traitement par antiviraux directs sur la santé mentale et addictions (alcool, drogue) chez les patients porteurs chroniques d'une infection par le virus de l'hépatite C
- Interdépendance entre la santé mentale et les addictions et la prise en charge et le statut (infection chronique, hépatite chronique) des personnes vivant avec le virus de l'hépatite B

Sources de données

La source principale de données utilisée pour cette thèse est le Système National des Données de Santé (SNDS), enrichie des données de la cohorte ANRS-CO22 Hepather chaînée au SNDS

L'équipe CLEPILVIR de l'IPLESP coordonne depuis 2012 la cohorte Hepather de patients atteints d'hépatite B (n=6600) et C (n=11400) 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). Nous avons élaboré et validé différents algorithmes pour identifier différents phénotypes de ces infections chroniques dans le SNDS (16), ce qui nous permet de constituer des cohortes nationales de personnes vivant avec ces infections - environ 140 000 personnes avec infection chronique par le VHC, et 115 000 personnes porteurs chroniques du VHB. Par ailleurs au sein de cette cohorte, des données concernant les addictions (drogues, alcool, tabac, cannabis) et la qualité de vie (EQ5D, PROQOL-HCV, SF12) ont été recueillies à l'inclusion dans la cohorte (avant 2015), pendant le suivi (tous les 2 ans jusqu'en 2024) et avant et après traitement le cas échéant.

L'équipe ERES (ESSMA dans la nouvelle mandature) de l'IPLESP dispose d'une expertise dans l'analyse de la santé mentale et des addictions. Elle collabore, ainsi que l'équipe CLEPILVIR, avec l'UMS CONSTANCES dans laquelle des mesures de santé mentale utilisant des instruments validés (CES-D, échelles d'anxiété,...) sont recueillies longitudinalement et chaînées avec les données du SNDS.

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

Ainsi, grâce au chaînage de ces cohortes avec le SNDS, il sera possible d'identifier et de les valider les critères issus du SNDS permettant de mesurer la santé mentale ou les addictions dans la cohorte Hepather ou la cohorte CONSTANCES. Par ailleurs, s'il existe d'ores et déjà des algorithmes pour mesurer les pathologies ou troubles liés à une consommation excessive d'alcool ou au tabac dans le SNDS, et nous aurons l'opportunité de vérifier leur pertinence dans les données chaînées où ces addictions sont recueillies précisément.

Méthodes

Un schéma de "Self controlled case series" sera retenu pour l'analyse des données. Ce schéma peut être appliqué assez facilement chez les patients traités pour leur hépatite C, puisque le traitement est censé guérir de cette infection, qu'il est prescrit pendant une période de temps courte, et qu'il n'est pas influencé par les événements décrivant la santé mentale survenus avant traitement. Il devra être adapté chez les personnes vivant avec le VHB et atteints d'hépatite dont le traitement est prescrit en continu et au long cours. Par ailleurs, les techniques d'analyse devront prendre en compte les relations de causalité pouvant exister entre santé mentale et infection par le VHB, et les évolutions de santé mentale survenues pendant les premières années de la pandémie de COVID-19. La comparaison avec une cohorte de taille équivalente appariée sur âge, sexe et période utilisera une méthode de différence des différences.

Une collaboration avec l'équipe ERES-ESSMA pour l'identification et la validation dans le SNDS des marqueurs de santé mentale ou d'addiction, et avec la chaire Inserm en inférence causale (Charles Assaad, équipe CIPHOD) pour le choix ou la mise au point de méthodes adaptées est d'ores et déjà planifiée. Notre équipe qui pilote depuis 2018 plusieurs travaux d'analyse sur le SNDS dispose de l'expertise méthodologique et technique nécessaire sur ces données.

Puissance de l'étude et nombre de sujets

Les cohortes de personnes infectées par le VHB ou le VHC déjà identifiées sur le SNDS ont chacune une taille supérieure à 100 000 personnes (>200 000 en rajoutant une cohorte "témoin" de personnes non infectées à titre de comparaison), le suivi sera de 10 ans ; les événements de santé mentale ne sont pas des événements rares, et les expositions étudiées (traitement) sont fréquentes: on peut préjuger une puissance supérieure à 99% pour l'identification de risque relatif même relativement faible (i.e. $RR > 1,2$).

Calendrier prévisionnel

Semestre 1 - formation SNDS (en cas de besoin), revue de la littérature sur le sujet, identification au sein du SNDS des critères pertinents de santé mentale ou d'addictions

Semestre 2 - analyse de la santé mentale avant et après traitement par le VHC - soumission de l'article 1

Semestre 3- publication de l'article 1 et élaboration du modèle d'analyse pour la cohorte VHB

Semestre 4 - analyse de la santé mentale chez les personnes vivant avec le VHB - soumission de l'article 2

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

Semestre 6 - soutenance

Thèmes des articles

Article 1 : santé mentale et addictions chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite C, avant et après guérison virologique obtenue par traitement antiviral direct.

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: santé mentale et addictions chez les personnes vivant avec le VHB: impact du statut de l'infection, des prises en charge et comparaison avec la population non infectée.

Références

1. 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.
2. plan_national_de_sante_publique__psnp.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_de_sante_publique__psnp.pdf
3. Lam L, Carrieri P, Hejblum G, Bellet J, Bourlière M, Carrat F. Real-world economic burden of hepatitis C and impact of direct-acting antivirals in France: A nationwide claims data analysis. *Liver Int.* 20 févr 2024;
4. 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.
5. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* oct 2023;8(10):879-907.
6. 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.
7. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* sept 2018;69(3):718-35.
8. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC, Swartz MS, Essock SM, Butterfield MI, et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Public Health.* janv 2001;91(1):31-7.
9. Hughes E, Bassi S, Gilbody S, Bland M, Martin F. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* janv 2016;3(1):40-8.
10. Fortier E, Alavi M, Bruneau J, Micallef M, Perram J, Sockalingam S, et al. Depression, Anxiety, and Stress Among People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and a History of Injecting Drug Use in New South Wales, Australia. *J Addict Med.* 2017;11(1):10-8.
11. Li G, Wang G, Hsu FC, Xu J, Pei X, Zhao B, et al. Effects of Depression, Anxiety, Stigma, and Disclosure on Health-Related Quality of Life among Chronic Hepatitis B Patients in Dalian, China. *Am J Trop Med Hyg.* mai 2020;102(5):988-94.
12. Slonka J, Piotrowski D, Janczewska E, Pisula A, Musialik J, Jaroszewicz J. Significant Decrease in the Prevalence of Anxiety and Depression after Hepatitis C Eradication. *J Clin Med.* 28 mai 2022;11(11):3044.
13. Gallach M, Vergara M, da Costa JP, Miquel M, Casas M, Sanchez-Delgado J, et al. Impact of treatment with direct-acting antivirals on anxiety and depression in chronic hepatitis C. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208112.
14. Abdel Moez AT, El Hawary YA, Al Balakosy AM. Can successful treatment by direct-acting antivirals improve depression in chronic HCV patients? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1 mai 2021;33(5):727-30.
15. Katcher JG, Klassen AC, Hann HW, Chang M, Juon HS. Racial discrimination, knowledge, and health outcomes: The mediating role of hepatitis B-related stigma among patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 26 févr 2024;
16. 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.

PRÉREQUIS, FORMATION :

MASTER D'ÉPIDÉMIOLOGIE, BIostatISTIQUES

CONTACT POUR CE SUJET : FABRICE CARRAT

EMAIL : FABRICE.CARRAT@IPLESP.UPMC.FR

TELEPHONE : 0672492496

SPECIALITE DE LA THESE

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

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'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

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