

L'Ecole doctorale : Structure et Dynamique des Systèmes Vivants
et le Laboratoire de recherche Institut Pasteur de Madagascar

présentent

l'AVIS DE SOUTENANCE de Madame Soa Fy ANDRIAMANDIMBY

Autorisée à présenter ses travaux en vue de l'obtention du Doctorat de l'Université Paris-Saclay, préparé à l'université
de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines en :

sciences de la vie et de la santé

**« EPIDEMIOLOGIE MOLECULAIRE DES VIRUS DES HEPATITES A
MADAGASCAR »**

le MERCREDI 12 JUILLET 2017 à 11h00

à

AUDITORIUM

Centre F. JACOB - CFJ RdC 17c 25-28 Rue du Dr Roux 75015 Paris, France

Membres du jury :

Mme Voahangy RASOLOFO, Directrice de recherche, Institut Pasteur de Madagascar, MADAGASCAR - Directeur de these

M. Pascal PINEAU, Directeur de recherche, Institut Pasteur, FRANCE - Rapporteur

M. Stéphane CHEVALIEZ, Professeur adjoint, Université Paris-Est, FRANCE - Examineur

M. Stanislas POL, Professeur, Université Paris V, FRANCE - Examineur

Mme Elisabeth DELAROCQUE-ASTAGNEAU, Chargée de recherche, Institut Pasteur, FRANCE - Examineur

M. Richard NJOUOUM, Chargé de recherche, Centre Pasteur Cameroun, CAMEROUN - Rapporteur

Mme Isabelle CHEMIN, Directrice de recherche, CRCL Lyon, FRANCE - Examineur

Mme Anne-Marie ROQUE-AFONSO, Professeur, Université Paris Saclay, FRANCE - Examineur

« EPIDEMIOLOGIE MOLECULAIRE DES VIRUS DES HEPATITES A MADAGASCAR »

présenté par Madame Soa Fy ANDRIAMANDIMBY

Résumé :

L'hépatite B est une maladie du foie causée par le virus de l'hépatite B (VHB). La question sur l'origine de ce virus reste encore un sujet de débat chez la communauté scientifique actuelle. Une des récentes hypothèses est que l'histoire de circulation du VHB dans le monde suit celle des grandes migrations humaines. Madagascar fait partie de la zone de haute endémicité pour l'hépatite B dont le profil de circulation varie selon la ruralité de la zone d'habitation. De par son insularité et les origines de ses peuplements, nous avons supposé que ce profil de circulation du VHB était dû à la variabilité du VHB et à l'hétérogénéité du profil de transmission. Ce projet de thèse a pour objectif principal d'estimer le poids épidémiologique et clinique de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Pour cela, quatre axes d'études sont mis en place : i) estimer la séroprévalence nationale et étudier les facteurs liés aux différences de séroprévalence géographiques ; ii) décrire la dynamique spatiale de transmission de l'hépatite B ; iii) estimer la part des infections par le virus de l'hépatite B parmi les maladies chroniques hépatiques que sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire et enfin iv) retracer l'historique d'introduction du VHB à Madagascar. D'une part, les études de séroprévalence et de dynamique spatiale du virus de l'hépatite B s'appuient sur une banque de sérums issus d'une collecte en population générale dans 28 zones géographiques représentatives de Madagascar. D'autre part, une étude cas-témoin a été menée dans un centre hospitalier spécialisé en hépato-gastro-entérologie à Antananarivo afin d'évaluer la part des infections par le virus de l'hépatite B parmi les infections chroniques. Des tests sérologiques pour la recherche de l'antigène HBs, marqueur du portage chronique de l'infection, ont été effectués. Des analyses moléculaires et phylogénétiques ciblant le gène pre-S2/S du virus de l'hépatite B ont également été réalisées. La reconstruction de l'historique d'introduction, de la circulation du VHB et de la population virale a été effectuée en utilisant une méthode bayésienne puis en analysant les flux de gènes entre les différentes zones géographiques à l'extérieur puis à l'intérieur de l'île. Nos résultats ont montré que la séroprévalence globale pondérée en Ag HBs est de 6,9% avec des variations allant de 0% à 26% selon les zones géographiques considérées. Les génotypes E, A et D sont détectés à Madagascar avec des prévalences respectives de 79% (79/100), 3% (3/100) et 15% (15/100). Ces génotypes sont distribués spatialement : le génotype E est retrouvé dans toute l'île, alors que les génotypes D et A sont respectivement présents dans les parties centrales et du sud. La prévalence augmente en s'éloignant des grandes villes et des principales routes nationales les reliant et chez les individus à faible statut socio-économique. L'étude du flux génétique des souches virales de l'hépatite B montre la même tendance. Un flux génomique de la zone centrale de Madagascar vers la zone nord est observé, qui est plus important que le flux vers la zone sud de l'île. L'infection par le virus de l'hépatite B est responsable de 31% des maladies hépatiques chroniques rencontrées dans le service hospitalier investigué à Antananarivo. Les zones les plus reculées semblent représenter un réservoir pour la dissémination du virus. Enfin, les souches du VHB circulant à Madagascar est proche de celles circulant en Afrique de l'Ouest. Son introduction s'est probablement faite au cours du XIXème siècle. Sa propagation à l'intérieur du pays a pris une allure exponentielle durant les années 80s probablement durant les épidémies de paludisme et suite à des réutilisations des matériels d'injections. Les résultats de ces différents travaux nous ont permis de plaider pour une politique de lutte visant en particulier les zones très reculées de l'île où la prévalence en AgHBs est la plus importante.

Abstract :

Hepatitis B is a liver disease caused by the hepatitis B virus (HBV). The Origin of HBV infection in human remains unresolved. One of the recent assumptions is that distribution of genotypes and subgenotypes is consistent with the major prehistoric modern human migrations. Madagascar is part of endemic region of HBV. Distribution is different in rural and urban area. The historic of human settlement and its insularity might impact distribution and molecular characteristic of HBV in Madagascar, we then supposed that difference observed in distribution and prevalence of HBV were due to viral variability and different pattern of viral transmission. Therefore, the main objective of this thesis was to estimate epidemiologic and clinical burden of the chronic infection by the HBV. We divide this work in four parts. Firstly, we estimated the national prevalence and we studied factors related to the geographical differences. Secondly, we describe the special dynamic of transmission of hepatitis B. Thirdly, we estimated the attributable risk of HBV infection among chronic liver cirrhosis and carcinoma hepatocellular and finally, we traced the introduction history on HBV in Madagascar. We analyzed human sera from 28 studies area dispatched through Madagascar to perform prevalence studies and spatial dynamic of HBV. In the other hand, a case-control study was conducted in a public hospital in the capital of the island to

assess the part attributable of HBV among chronic liver disease. A serological test for the research of the Antigen HBs, marker of chronic infection porting, was carried. Molecular and phylogenetic analyses targeting pre-S2/S gene of the virus of hepatitis B has also conducted. The historic of introduction, the main fluxes from the outside then inside of the country was studied using Bayesian method. Our results showed that weighted prevalence of HBsAg was 6.9%. It varied from 0% to 26% according to area of sampling. Genotype E, A and D were identified, their prevalence were 79% (79/100), 3% and 15% respectively. Distribution of these genotypes was different inside of the country. Genotype E was distributed in all of the country whereas genotype D and A were found in the central and south art of the island. Populations with a low socio-economic status and those living in rural areas had a significantly higher seroprevalence of HBsAg. Gene flow study showed the same tendency. HBV infection was found to be responsible of 31% of chronic liver disease encountered in the main public hospital in the capital of the country. HBV strains encountered in Madagascar were closely related with sequences mostly from West African countries. Because of its recent emergence, its introduction dated from XIX century during colonization period. Its expansion during 1980s might be due to use of unsafe injection material mainly during malaria epidemic. The result of these work allowed us to advocate for a policy of struggle, in particular in the very remote areas of the island where the HBsAg prevalence is the most important and where care and preventive measures such as vaccinations are scarce.