

République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER

Faculté de Médecine

Département de Médecine

Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

# RELATION ENTRE LE TAUX DU DNA VHB SÉRIQUE ET SÉVÉRITÉ DES LÉSIONS HÉPATIQUES CHEZ LE PATIENT PORTEUR CHRONIQUE DU VHB AgHBe NÉGATIF

PRESENTEE PAR

DR FOUAD BOUTRA

MAITRE-ASSISTANT EN HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le 12 Octobre 2020

Jury

**Président du Jury** : Professeur M'Hamed NAKMOUCHE      Faculté de Médecine d'Alger

**Directeur de thèse** : Professeurs Saadi BERKANE, Nabil DEBZI      Faculté de Médecine d'Alger

**Membre** : Professeur Mohamed Chérif LEMDAOUI      Faculté de Médecine de Constantine

**Membre** : Professeur Leila BEDDAR      Faculté de Médecine de Constantine

**Membre** : Professeur Chafika MANOUNI      Faculté de Médecine d'Oran

**Membre** : Professeur Nawel AFREDJ      Faculté de Médecine d'Alger

# REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Saadi BERKANE, Chef de service de Gastroentérologie du CHU Mustapha Bacha, pour son aide précieux tout au long de ce travail et, je le remercie pour sa grande patience et je lui serais toujours reconnaissant.

Je remercie le Professeur Talel HAMMADA, Chef de service d'hépatogastroentérologie du CHU Constantine pour avoir géré la difficile logistique de ce travail, pour son aide précieux et m'avoir encouragé toutes ces années.

Je remercie Dr BOUALI Maître Assistante au service d'Epidémiologie de CHUC, pour son aide et ses remarques pertinentes.

Ainsi que toute l'équipe de service de Gastroentérologie et anatomo-pathologique du CHUC qui m'a aidé à réaliser ce travail. En particulier Professeur KETIT pour sa patience et son aide logistique. Au Pr HEMIMES statisticien pour son aide technique statistique et scientifique.

Je remercie aussi,

Monsieur le Professeur Nabil DEBZI, Chef de service d'hépatologie du CHU Mustapha Bacha, pour avoir accepté de diriger cette thèse.

Monsieur le Professeur M'hamed NAKMOUCHE, Chef de service d'hépatogastroentérologie du CHU BEO, pour avoir accepté de présider le jury.

Je remercie également les membres de jury pour avoir accepté de juger ce travail

Monsieur le Professeur Mohamed Chérif LEMDAOUI, Chef de service d'épidémiologie et de médecine préventive au CHU de Constantine.

Madame le Professeur Leila BEDDAR, Chef de service d'anatomie-pathologique du CHU de Constantine

Madame le Professeur Chafika MANOUNI, Chef de service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Oran.

Madame le Professeur Nawel AFREDJ, Chef d'unité de service d'hépatologie du CHU Mustapha Bacha

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>1 INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
1.1 DONNEES ÉPIDEMIOLOGIQUES .....	8
1.1.1 <i>Prévalence et répartition géographique</i> .....	8
1.1.1.1 <i>Dans le monde</i> .....	8
1.1.1.2 <i>En Algérie</i> .....	10
1.1.2 <i>Modes de transmission</i> .....	11
1.2 HISTOIRE NATURELLE .....	11
1.3 DEMARCHE DIAGNOSTIQUE .....	15
1.4 DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE (64) .....	22
1.4.1 <i>Marqueurs classiques de diagnostic</i> .....	22
1.4.2 <i>Genotypage</i> .....	23
1.4.3 <i>Autres marqueurs de diagnostic</i> .....	24
1.5 EVALUATION DE LA FIBROSE .....	25
1.5.1 <i>Mesure de l'élastométrie hépatique par le Fibroscan®</i> .....	26
1.5.2 <i>Ponction biopsie hépatique</i> .....	30
<b>2 PROBLÉMATIQUE</b> .....	<b>34</b>
<b>PARTIE PRATIQUE</b> .....	<b>36</b>
<b>3 OBJECTIFS</b> .....	<b>37</b>
3.1 OBJECTIF PRINCIPAL .....	37
3.2 OBJECTIFS SECONDAIRES .....	37
<b>4 PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>38</b>
4.1 TYPE D'ETUDE .....	38
4.2 POPULATION CIBLE .....	38
4.2.1 <i>Critères d'inclusion</i> .....	38
4.2.2 <i>Critères de non inclusion</i> .....	38
4.3 RECUEIL DE DONNEES A L'INCLUSION (VOIR FICHE EN ANNEXE) .....	39
4.3.1 <i>Anamnèse</i> .....	39
4.3.2 <i>Examen Clinique</i> .....	39
4.3.3 <i>Examens biologiques</i> .....	39
4.3.3.1 <i>Standard</i> .....	39

4.3.3.2	Sérologique.....	39
4.3.3.3	Biologique moléculaire.....	39
4.3.4	<b>Examens Morphologiques .....</b>	<b>39</b>
4.3.4.1	Échographie abdominopelvienne.....	39
4.3.4.2	Elastographie impulsionnelle ultrasonore : Fibroscan® type Echosens 502 (14).....	39
4.3.4.2.1	Déroulement de l'examen .....	40
4.3.4.2.2	Critères de fiabilité.....	41
4.3.5	<b>PBF et étude anatomopathologique.....</b>	<b>41</b>
4.3.5.1	Ponction biopsie hépatique (14).....	41
4.3.5.2	Étude anatomopathologique .....	42
4.4	<b>ÉTUDE STATISTIQUE .....</b>	<b>44</b>
	<b>RESULTATS .....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....</b>	<b>46</b>
5.1	GROUPES DE PATIENTS .....	46
5.2	CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS.....	47
5.2.1	Répartition des patients selon l'origine géographique.....	47
5.2.2	Répartition des patients selon le sexe.....	47
5.2.3	Répartition des patients selon l'âge .....	48
5.2.4	Modes de contamination.....	48
5.2.5	Répartition selon les ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC.....	49
5.2.6	Répartition selon l'IMC P/T <sup>2</sup> (Kg/m <sup>2</sup> ).....	49
5.2.7	Répartition des patients selon les transaminases.....	49
5.2.8	Répartition des patients selon l'ADN de VHB.....	50
5.2.8.1	Caractéristiques de Fibroscan® .....	50
5.2.9	Morbidité de la PBH.....	50
5.3	ANALYSE DES GROUPES.....	51
5.3.1	Groupe A : Charge Virale < 2000 UI/ML : N=190 .....	51
5.3.1.1	Caractéristiques démographiques.....	51
5.3.1.2	Caractéristiques biologiques .....	51
5.3.1.3	Caractéristiques virologiques .....	52
5.3.1.4	Caractéristiques de Fibroscan® .....	52
5.3.2	Groupe B : Charge virale entre 2000 et 20 000 UI/mL (N=98).....	53
5.3.2.1	Caractéristiques démographiques.....	53
5.3.2.2	Caractéristiques biologiques .....	53
5.3.2.3	Caractéristiques virologiques .....	53
5.3.2.4	Caractéristiques de Fibroscan® .....	54
5.3.2.5	Caractéristiques histologiques .....	54

5.3.2.6	<i>Corrélations des paramètres Groupe B</i> .....	56
5.3.2.6.1	Corrélation sexe-histologie .....	56
5.3.2.6.2	Corrélation âge-histologie.....	56
5.3.2.6.3	Corrélation IMC-histologie.....	57
5.3.2.6.4	Corrélation ALAT-histologie .....	58
5.3.2.6.5	Corrélation ASAT-histologie .....	58
5.3.2.6.6	Corrélation Fibroscan®-histologie.....	59
5.3.2.7	<i>Analyse univariée des patients du Groupe B</i> .....	59
5.3.2.8	<i>Analyse multivariée des patients du Groupe B</i> .....	60
5.3.3	<b>Groupe C : charge virale supérieure à 20 000UI/mL N=72</b> .....	61
5.3.3.1	<i>Caractéristiques démographiques</i> .....	61
5.3.3.2	<i>Caractéristiques biologiques</i> .....	61
5.3.3.3	<i>Caractéristiques virologiques</i> .....	61
5.3.3.4	<i>Caractéristiques Fibroscan®</i> .....	62
5.3.3.5	<i>Caractéristiques histologiques</i> .....	62
5.3.3.6	<i>Corrélations des paramètres Groupe C</i> .....	64
5.3.3.6.1	Corrélation sexe-histologie .....	64
5.3.3.6.2	Corrélation âge-histologie.....	65
5.3.3.6.3	Corrélation antécédents-histologie .....	65
5.3.3.6.4	Corrélation IMC-histologie.....	66
5.3.3.6.5	Corrélation ALAT-histologie .....	66
5.3.3.6.6	Corrélation ASAT-histologie.....	67
5.3.3.6.7	Corrélation Fibroscan®-histologie.....	68
5.3.3.7	<i>Analyse univariée des patients du Groupe C</i> .....	68
5.3.3.8	<i>Analyse multivariée des patients du Groupe C</i> .....	69
5.3.4	<b>Patients bénéficiaires de la biopsie hépatique (Groupe B et C)</b> .....	70
5.3.4.1	<i>Caractéristiques biologiques</i> .....	70
5.3.4.2	<i>Caractéristiques histologiques</i> .....	70
5.3.4.3	<i>Corrélations des paramètres des Groupes B et C</i> .....	72
5.3.4.3.1	Corrélation sexe-histologie .....	72
5.3.4.3.2	Corrélation âge-histologie.....	72
5.3.4.3.3	Corrélation IMC-histologie.....	72
5.3.4.3.4	Corrélation antécédents-histologie .....	72
5.3.4.3.5	Corrélation ALAT-histologie .....	73
5.3.4.3.6	Corrélation charge virale-histologie.....	73
5.3.4.3.7	Corrélation Fibroscan®-histologie.....	74
5.3.4.3.8	Application des cut off proposés par EASL-ALEH .....	75
5.3.4.3.8.1	Chez les patients avec ALAT normales .....	75
5.3.4.3.8.2	Chez les patients avec ALAT élevées .....	76
5.3.4.4	<i>Étude analytique univariée des patients (Groupe B et C)</i> .....	77
5.3.4.4.1	Courbes ROC .....	78
5.3.4.4.2	Aire sous la courbe ROC (AUROC).....	79

5.3.4.4.3	Identification du Cut-off.....	79
	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>81</b>
	<b>CONCLUSION &amp; RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>97</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>98</b>
<b>8</b>	<b>RECOMMANDATIONS NATIONALES 2020 .....</b>	<b>99</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>100</b>
	<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>101</b>
	<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>102</b>
	<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>105</b>
	<b>FICHE PATIENT.....</b>	<b>106</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>108</b>

# **INTRODUCTION**

# **1 INTRODUCTION**

L'infection chronique du foie par le virus B peut réaliser différents tableaux anatomo-pathologiques, d'évolution et de gravité variables, est susceptible de générer une hépatite chronique et, dans ce contexte. La biopsie hépatique est souvent pratiquée. Elle permet un examen anatomopathologique détaillé des lésions hépatiques en appréciant l'intensité des lésions nécrotico-inflammatoire (activité) et de fibrose (stade) (1, 2). Elle permet également de préciser l'intensité des lésions souvent associées (stéatose) ou découvrir parfois une autre pathologie associée, aidant ainsi à la prise en charge du patient car le diagnostic de fibrose significative ( $\geq$  F2) d'une part, qui conditionne l'initiation d'un traitement antiviral, sachant que les traitements disponibles actuellement ne sont pas curatifs et ne peuvent pas éliminer le virus et ils sont administrés au long cours, souvent à vie (1, 2). D'autre part, lorsque ces traitements sont instaurés précocement, ils permettent de stopper la progression de la fibrose hépatique (FH). Dans le cas contraire en absence de traitement, la fibrose qui y est un processus de cicatrisation par dépôt de tissu fibreux, entraînant la destruction du parenchyme hépatique qui y est la conséquence de toutes les maladies chroniques du foie notamment au cours de l'HCB. Le terme évolutif de cette fibrose est la cirrhose, qui s'accompagne d'une perte progressive des fonctions hépatiques et de l'apparition d'une hypertension portale, responsables d'une morbi-mortalité élevée et de survenue de carcinome hépato-cellulaire, dont le risque est estimé à 3-6 % par an (3) de la fibrose vers la cirrhose voire même sa régression, ce qui réduit la morbi-mortalité liée à cette dernière notamment le risque de survenue de CHC (4).

## **1.1 Données Épidémiologiques**

### **1.1.1 Prévalence et répartition géographique**

Deux indicateurs sont utilisés pour surveiller la morbidité liée au VHB : la prévalence de l'antigène HBs qui mesure le réservoir de virus et permet d'estimer le nombre attendu de complications liées au portage chronique, et l'incidence des formes aiguës qui mesure la circulation virale dans la population (5, 6).

#### **1.1.1.1 Dans le monde**

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) pose un problème de santé publique à l'échelle planétaire. On estime qu'un tiers de la population mondiale a un profil sérologique d'une



exposition récente ou ancienne au VHB avec près de 350 millions de patients porteurs chroniques (6).

Pourtant, il existe, depuis plus de 30 ans, une prophylaxie efficace par la vaccination. Les patients porteurs chroniques du VB sont à risque élevé de progression vers la cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire et le cancer du foie (7, 8). Les complications liées à l'infection VHB seraient à l'origine de 600000 - 1 million de décès par an (6).

3 grandes zones d'endémie sont différenciées en fonction du niveau de prévalence du portage de l'AgHBs correspondant à des modes de transmission et niveaux de risque différents.

- Zone de forte endémie : prévalence de l'AgHBs  $\geq 8\%$  (45% de la population mondiale) : Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Chine méridionale, Bassin Amazonien. L'infection est acquise à la naissance ou pendant les premières années de vie.
- Zone d'endémie intermédiaire : prévalence de l'AgHBs entre 2% et 8% (pays du proche Orient, Amérique Centrale et du Sud, Asie Centrale, sous-continent Indien. Certains pays d'Europe du Sud et de l'Est. Le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est compris entre 20 et 60%. La contamination est possible à tous les âges (9).
- Zone de faible endémie : prévalence de l'AgHBs  $< 2\%$  (12% de la population mondiale): Pays industrialisés : Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie. Le risque d'acquérir l'infection au cours de la vie est inférieur à 20%. La contamination a lieu le plus souvent à l'âge adulte.

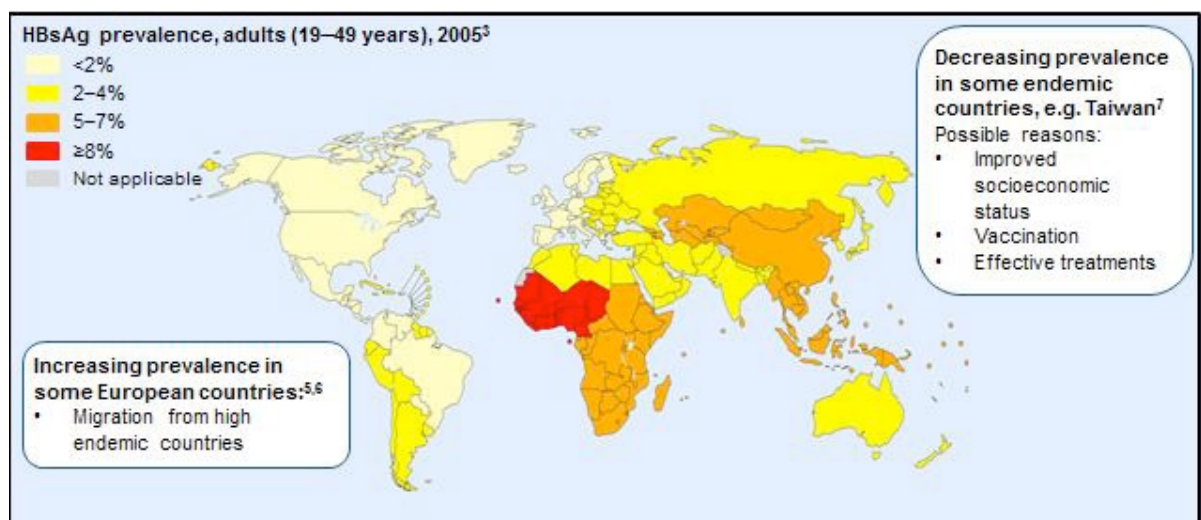


Figure 1: Prévalence de l'Ag HBs dans le monde (6)

### 1.1.1.2 En Algérie

L'Algérie appartient à la zone de moyenne endémicité pour l'infection à VHB avec une prévalence de l'Ag Hbs au sein de la population générale de l'ordre de 2,15% (10).

Selon l'enquête nationale réalisée en 1998 par l'IPA et le MSPRH (11, 12), Il existe toujours des variabilités épidémiologiques inter-régions dans un même pays expliquées par les modes de contamination. Selon une étude récente ayant inclus 1876 patients porteurs chronique du VHB, 4 foyers de haute prévalence du VHB ont été identifiés : Adrar-Bechar (Sud-Ouest), El-Oued-Tébessa (Est), M'Sila-Sétif (Nord Central) et Oran-Ain Témouchent (Nord-Ouest) (13). Dans l'étude de N. Guessab effectuée à Alger centre, 44% des patients étaient originaires de la région de M'Sila (14).

En Algérie, l'hépatite chronique à Ag Hbe négatif est plus fréquente que celle à Ag Hbe positif. Quatre-vingt-huit pour cent de nos patients sont déjà AgHbe négatif et Ac anti-Hbe positif au moment du diagnostic (15).

Cette prévalence est retrouvée dans plusieurs travaux algériens (13, 16-18). La fréquence des hépatites chroniques à Ag Hbe négatif peut être expliquée en partie par la prédominance du génotype D du VHB sous nos climats (17, 18). La prédominance de cette forme d'hépatite a été également retrouvée dans d'autres pays maghrébins (19) et du pourtour méditerranéen (20, 21). Elle est devenue la forme prédominante dans le monde (22, 23).

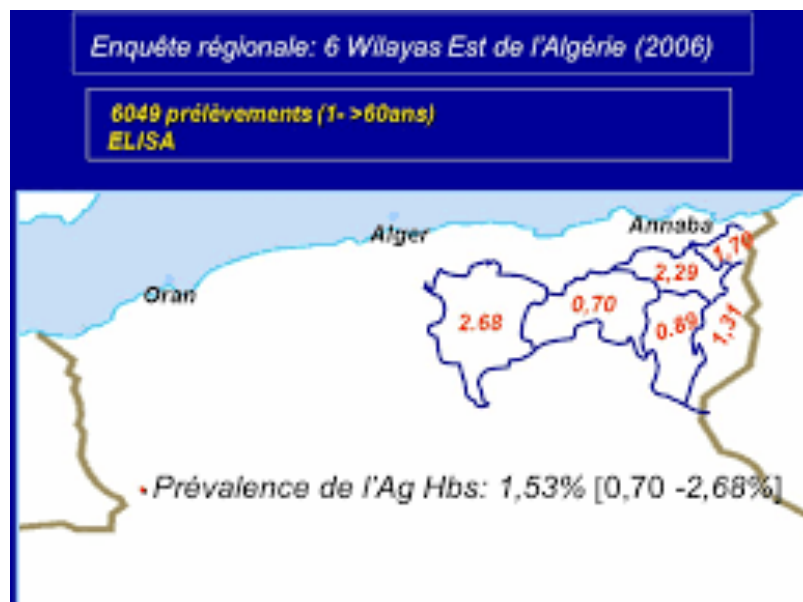


Figure 2: Prévalence de l'AgHBS en Algérie en 2006 (15)

### 1.1.2 Modes de transmission

Le VHB peut être transmis à partir des liquides biologiques provenant d'individus infectés, en particulier le sang et les sécrétions sexuelles (sperme, sécrétions vaginales). La transmission du virus se fait par voie sanguine : transfusions de sang ou de ses dérivés (ce mode de contamination est devenu plus rare depuis le dépistage systématique du virus B chez les donneurs de sang), inoculation accidentelle : acupuncture, tatouages, piqûre par du matériel infecté (toxicomanes par voie intraveineuse ou chez les professionnels de la santé), et transmission du virus de la mère infectée à l'enfant ou par contact interindividuel (contact hétéro ou homosexuel et contact familial).

Le virus est détectable dans le sang entre 10 et 20 jours après la contamination. Pendant la phase de virémie, le virus est présent dans les larmes, la sueur, la salive, le sperme et les sécrétions vaginales. La durée d'incubation va de 50 à 100 jours.

L'âge au moment de la contamination est le principal facteur lié au passage à la chronicité, il est de 90% pour le nouveau-né de mère AgHbs positif (24) en l'absence de sérovaccination néonatale. Ce risque diminue à 25% chez les enfants infectés avant l'âge de quatre ans et devient faible, voisin de 5%, chez les adultes immunocompétents de moins de 50 ans (25).

Les patients immunodéprimés (chimiothérapie anticancéreuse, hémodialysés, porteurs du VIH) infectés par le VHB le gardent dans 40% des cas. 30% des sujets atteints d'hépatite chronique B vont évoluer vers la cirrhose en 10 ans et 20% d'entre eux développeront un carcinome hépatocellulaire. Le risque de cancer est multiplié par 100 par rapport aux non-porteurs du virus B (26).

## 1.2 Histoire naturelle

Selon L'EASL 2017, une nouvelle nomenclature a été définie pour différencier les différentes phases de l'hépatite B chronique (6), qui est basée sur la description de deux grands principes de l'infection chronique : l'infection versus l'hépatite.

L'histoire naturelle de l'infection chronique virale B est un processus dynamique reflétant les interactions entre la réplication virale B et la réponse immune de l'hôte qui a été schématiquement divisée en 5 phases prenant en compte la présence de l'AgHBe, le taux d'ADN du VHB, les transaminases, la présence ou l'absence d'inflammation hépatique (6).

Les phases de l'infection chronique par le VHB ne sont pas séquentielles (Figure 3)

**Phase 1** : Infection chronique du VHB AgHBe positif, anciennement dénommée phase de tolérance immunitaire caractérisée par AgHBs positif, AgHBe positif, un taux très élevé de l'ADN du VHB ( $> 10^7$  UI/mL), des transaminases normales ( $< 40$  UI/mL), peu ou pas de nécrose, d'inflammation, de fibrose dans le foie. Elle est plus fréquente et prolongée chez le sujet infecté durant la période périnatale. Le taux de séroconversion HBs est très faible dans cette phase et les patients sont très contagieux du fait d'un taux très élevé d'ADN du VHB (27). En cas de contamination à la naissance, la phase de tolérance immunitaire peut être très longue (plusieurs dizaines d'années).

A ce stade, les recommandations de l'EASL ne préconisent ni la réalisation d'une biopsie hépatique ni l'instauration d'un traitement antiviral, notamment chez les malades de moins de 30 ans, sans signe d'hépatopathie ayant un taux normal d'ALAT, en l'absence d'antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC.

**Phase 2** : Hépatite chronique du VHB à AgHBe positif, anciennement dénommée phase immuno-active caractérisée par : AgHBs positif, AgHBe positif, taux élevés d'ADN du VHB ( $10^4$  à  $10^7$  UI/mL), taux élevé de transaminases, inflammation et nécrose modérée à sévère pouvant accélérer la progression vers la fibrose (3). Elle correspond à une phase de clairance immunitaire. Le déséquilibre entre la réponse immune et le virus répliquant

Cette phase est caractérisée par un profil Ag HBe positif / Ac HBe négatif correspondant à une infection active à virus "sauvage". En générale la durée de cette période est estimée en moyenne entre 20 à 30 ans après le comptage. elle est rapidement résolutive lorsque elle survient à l'âge adulte (28).

Dans la majorité des cas, on assiste à une séroconversion HBe qui se termine par l'arrêt de la réplication virale et l'apparition d'anticorps anti-HBe avec passage à la phase inactive. La persistance de la réplication virale malgré la séroconversion HBe est en relation avec une mutation de la région pré-core du génome du VHB (6).

Le suivi régulier de ces malades est nécessaire pour diagnostiquer l'entrée du malade dans la phase d'activité immunitaire, associée à une positivité de l'AgHBs et à une réplication modérée du VHB (ADN du VHB  $> 2\ 000$  UI/mL). Cette phase, qui peut durer de quelques mois à plusieurs années, est caractérisée par une augmentation ou des valeurs fluctuantes d'ALAT et par la présence de lésions nécro-inflammatoires hépatiques modérées à sévères et une fibrose hépatique qui peut évoluer vers la cirrhose (dans 10 à 20% des cas) (4). La durée d'évolution

vers la cirrhose peut être très variable en fonction de divers facteurs liés au patient ou à l'environnement, et la présence ou non de comorbidités.

En effet, le VHB n'est pas cytopathique, mais la mise en place d'une réponse immune entraîne une lyse des hépatocytes infectés dont le but est l'élimination du VHB (3). À ce stade, l'arrêt de la réplication virale et une séroconversion HBe chez les malades infectés par le VHB sauvage peuvent être observées. Cette séroconversion peut être précédée par une exacerbation de l'hépatite caractérisée par une élévation importante et transitoire des ALAT secondaire probablement à une réponse immune cytotoxique (29, 30).

L'incidence de la clairance de l'AgHBe est d'environ 1% par an (29, 31). La fréquence et l'âge moyen de la séroconversion HBe pourraient varier selon les génotypes du VHB. En effet, les malades infectés par le génotype C restent *plus* longtemps AgHBe positif que ceux infectés par les génotypes A, B, D ou F. L'instauration d'un traitement antiviral est particulièrement indiquée à ce stade de l'hépatite chronique B. La clairance de l'AgHBe qui peut survenir spontanément ou à la faveur d'un traitement antiviral réduit le risque de décompensation hépatique et améliore la survie. Cette phase s'accompagne de la disparition de l'antigène HBe au profit de l'anticorps anti-HBe c'est la séroconversion HBe, qui signe la fin de la réplication virale. En théorie, la menace diminue au cours de cette dernière phase de l'hépatite chronique. Mais deux éléments obligent à nuancer cet optimisme. D'une part, la disparition de l'antigène HBe est souvent précédée ou accompagnée par une nouvelle poussée de l'hépatite (cette hépatite de séroconversion peut même, exceptionnellement, prendre une forme fulminante). D'autre part, de nouvelles périodes de réactivation virale ne sont jamais à exclure, avec une réapparition de l'antigène HBe et une nouvelle augmentation de l'ADN viral. C'est notamment en raison de ce risque qu'un suivi régulier demeure nécessaire, même à ce stade.

**Phase 3** : Infection chronique du VHB à AgHBe négatif, anciennement résumée par l'état de porteur inactif de l'AgHBs, caractérisée par : Ag HBs positif, AgHBe négatif, Ac anti-HBe positif, taux faible d'ADN du VHB (< 2000UI/mL) de façon répétée, taux normal de transaminase ALAT (< 40UI/mL) de façon répétée, des lésions minimales de nécrose ou d'inflammation et peu de fibrose.

Dans cette phase, certains patients peuvent avoir des taux d'ADN du VHB > 2000UI/mL, en général < 20 000 UI/mL associés à des taux constamment normaux des transaminases. Il existe un risque faible de progression vers la cirrhose ou le CHC mais la progression vers l'hépatite chronique du VHB à AgHBe négatif est possible.

La perte de l'Ag HBs est d'environ 1-3% par an, après qu'un taux bas d'AgHBs dans le sérum ait été observé (< 1000UI/mL en général).

C'est la phase du portage inactif du VHB, où la réplication virale et l'activité histologique sont faibles (32, 33). À ce stade, les lésions histologiques sont inactives. Cette phase correspond à un contrôle de la maladie par la réponse immune. Des études prospectives conduites sur une durée de plus de dix ans ont montré que la plupart de ces malades gardaient un AgHBe négatif, des taux normaux des ALAT et un taux d'ADN du VHB inférieur à 2 000 UI/mL ou indétectable. Le pronostic est habituellement favorable, associé à un faible risque de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire. Un traitement n'est pas recommandé en l'absence de lésion hépatique, cependant le suivi reste obligatoire à vie.

Des études ont montré la possibilité d'éliminer spontanément l'Ag HBs dans 0,5 à 1% par an.

Les facteurs prédictifs associés à la clairance de l'AgHBs sont, l'âge avancé et la durée prolongée de la phase de portage inactif du VHB. L'évolution clinique après clairance de l'AgHBs est généralement meilleure qu'en cas de persistance de l'AgHBs. En effet, l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose s'améliorent au cours du temps. Il a été montré dans une étude réalisée chez des malades non cirrhotiques au moment de l'élimination de l'AgHBs qu'aucun malade n'avait développé une cirrhose et que tous gardaient un taux d'ALAT en permanence normale après un suivi moyen de 62 mois (34). Cependant, plusieurs études ont clairement montré qu'un CHC pouvait se développer chez certains de ces malades, plusieurs années après la clairance de l'AgHBs (35-37). Ainsi, bien que le risque de progression de la maladie et de constitution d'une cirrhose soit écarté, le risque de développer un CHC bien que faible existe chez ces malades.

Ce risque pourrait être dû à l'intégration de l'ADN du VHB dans les hépatocytes qui s'est déroulée pendant les années où il y avait une réplication de l'ADN du VHB. Par ailleurs, le VHB peut rester présent à des niveaux très faibles de réplication chez certaines personnes, alors que l'AgHBs a été éliminé. Ainsi, le suivi des malades ayant une séroconversion HBs est nécessaire.

Par conséquent :

- Peu de progression vers la fibrose en l'absence de comorbidité hépatique (risque de développer une cirrhose < 0,5 par 100 personne/année)
- Peu de risque de CHC (incidence CHC : 0,05 par 100 personne/année)
- Mortalité faible (incidence : 0,03 par 100 personne/année)

- Réactivation rare (0-10%)
- Perte de l'Ag HBs : 0,7- 1,9% par an

Les porteurs inactifs doivent être évalués tous les 3 mois la première année de suivi (38). Ces patients ont en général un titre faible d'AgHBs (< 1000 UI/mL) et aucune lésion hépatique nécrotico- inflammatoire ou de fibrose. Les patients ayant une charge virale comprise entre 2 000 et 20 000 UI/mL avec des transaminases normales, des lésions hépatiques nécrotico-inflammatoires et une fibrose minime, sont aussi considérés comme ayant une infection chronique VHB AgHBe négatif (39).

### 1.3 Démarche diagnostique

L'évaluation de l'atteinte hépatique est capitale pour essayer de préciser au mieux la phase de l'histoire naturelle du VHB dans laquelle se trouve le patient qui va déterminer son suivi, son éventuel traitement et sa surveillance. Cette évaluation comprend : un examen clinique à la recherche de signe d'hépatopathie. Un bilan biologique comprenant une numération formule plaquettes, un TP avec INR, ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, et gammaglobulines, alpha foeto protéine, une échographie abdominale. Sur le plan virologique, la détermination de l'Ag HBe, des Ac anti HBe et de l'ADN du VHB est essentielle pour déterminer la phase de l'infection chronique par le VHB.

Par ailleurs, l'évaluation des comorbidités (alcool, maladies métaboliques et auto immunité) est également essentielle pour éliminer une autre cause de maladie chronique du foie, de même que l'existence d'une coïnfection par le virus Delta, le VHC ou le VIH. L'évaluation de la fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire est une étape importante pour définir l'infection chronique VHB Ag HBe- et la différencier de l'hépatite chronique Ag HBe négatif.

Les récentes recommandations de l'EASL suggèrent d'utiliser les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose. Les études sur des cohortes prospectives, suivies pendant 4 à 10 ans, ont évalué l'intérêt du Fibrotest®, du Fibrometre®, de l'APRI et du Fib-4 pour le diagnostic de l'absence de fibrose ou d'une fibrose minime qui définissent l'infection chronique VHB AgHBe- (34, 35).

Ces études montrent que les patients avec une infection chronique VHB Ag HBe- ont une valeur médiane plus basse de ces tests par rapport aux patients ayant une hépatite chronique B Ag HBe négatif. Ces tests permettent de mieux identifier les infections chroniques VHB AgHBe- que la seule association de transaminases normales et un ADN VHB < 2 000 UI/mL (40, 41).

L'élasticité hépatique par Fibroscan® a été largement évaluée dans des cohortes prospectives transversales ou de suivi longitudinal. L'élasticité hépatique moyenne ou médiane des patients ayant une hépatite chronique AgHBe- est comparable à celle des témoins sains et significativement plus basse que celle observée chez les patients ayant une hépatite chronique AgHBe négatif (42, 43). Une étude prospective Française portant sur 329 patients dont 201 HC Ag HBe- a comparé l'élasticité hépatique par Fibroscan® et par APRI et Fibrotest® (44).

Elle confirme la bonne performance diagnostique des trois méthodes d'évaluation pour définir les patients infections chroniques VHB Ag HBe-. Elle montre également que l'élasticité hépatique est moins fluctuante dans le temps que les tests APRI ou Fibrotest®. De façon globale, les études montrent que les patients ayant une élasticité hépatique inférieure à 5-6 kPa ont une fibrose nulle ou minime (6). Cependant les patients ayant des transaminases normales, un ADN VHB < 2 000 UI/mL et une élasticité hépatique > 7,2 kPa doivent être surveillés dans le temps et chez ceux dont la valeur d'élasticité ne diminue pas, une autre cause d'hépatopathie doit être recherchée et la biopsie hépatique s'impose pour débiter éventuellement un traitement antiviral (45).

Très peu d'études ont évalué l'histologie hépatique par biopsie hépatique pour évaluer la fibrose chez les patients avec une infection chronique Ag HBe- car c'est le Gold standard.

L'histologie hépatique chez 92/95 (97%) des patients ayant une infection chronique VHB Ag HBe était normale ou montrait des lésions minimales sans cirrhose (46, 47). Les deux principales complications de l'hépatite chronique B sont la constitution d'une cirrhose et le développement d'un carcinome hépatocellulaire.

Les principaux facteurs de risque liés à la survenue de ces complications sont le sexe masculin, l'âge avancé, un antécédent familial de carcinome hépatocellulaire, un taux d'ADN du VHB > 2000 UI/mL chez des malades de plus de 40 ans, le génotype C et la présence d'une mutation dans la région promotrice du Core. Le risque de survenue de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC) semblant fortement lié au taux d'ADN du VHB, la mise en route d'un traitement antiviral doit être discuté à la phase d'activité immunitaire.

**Phase 4** : Hépatite chronique à Ag HBe négatif : AgHBs positif, perte de l'AgHBe et taux détectable d'Ac anti Hbe, taux d'ADN du VHB modérément élevé (> 2000 UI/mL), taux élevés de façon persistante ou intermittente des transaminases ALAT (> 40 UI/L), lésions de nécrose, d'inflammation et de fibrose hépatique.



**Virus mutant pré-C** : Chez certaines personnes atteintes d'hépatite chronique B, la multiplication virale persiste après la séroconversion HBe. Cela signale habituellement la présence d'un virus mutant, qui se caractérise par une mutation dans la région pré-C ou pré-core (core signifiant «noyau central»). Ce virus mutant, initialement décrit comme une nouvelle souche du VHB, semble en fait émerger au cours de l'infection par le virus B « sauvage » (c'est-à-dire classique) sous la pression de la réponse immunitaire de l'organisme. Il présente la particularité de ne plus exprimer l'antigène HBe, tout en conservant sa capacité de multiplication et son caractère pathogène. En dépit de la séroconversion HBe, la maladie est encore à un stade actif. Ce cas de figure, fréquemment rencontré dans les pays du bassin méditerranéen (notamment le sud de l'Italie), représentait il y a dix ans environ 20% des hépatites chroniques B en France.

Il devient maintenant beaucoup plus répandu et concerne aujourd'hui les deux tiers des porteurs chroniques du virus dans l'Hexagone. L'infection par un mutant du virus B est souvent marquée par des fluctuations importantes de la multiplication virale et de l'activité de l'hépatite chronique, avec des phases de poussée de la maladie suivies de rémissions transitoires. Ces accalmies passagères posent d'ailleurs un problème de distinction avec le portage chronique inactif du VHB. Une normalisation des transaminases (relevée dans 20 à 30% des cas d'hépatite chronique B avec antigène HBe négatif), même accompagnée d'une baisse de la charge virale en dessous du seuil de 100 000 unités, ne suffit pas à conclure au portage inactif. Seul un suivi sur plusieurs mois peut permettre de distinguer clairement le véritable portage inactif d'une phase de rémission de l'infection par un virus mutant. On dit parfois que le virus mutant pré-C entraîne des hépatites chroniques d'évolution plus sévère, mais cela est peut-être imputable à une durée plus longue de la maladie. Une autre particularité de cette forme d'hépatite chronique B est la nécessité d'adapter la stratégie thérapeutique. Une phase d'hépatite chronique à Ag HBe négatif peut suivre la phase d'activité immunitaire en cas de séroconversion HBe.

Elle représente une phase plus tardive dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B. Elle est caractérisée par une réplication virale et des taux fluctuants des ALAT. Les patients sont AgHBe négatifs, infectés par des virus mutants qui portent des substitutions nucléotidiques dans la région pré core et dans la région promotrice du Core. Le variant pré core le plus fréquent possède une substitution G en A à la position 1 896 qui insère un codon stop, empêchant la synthèse de la protéine précurseur de la protéine HBe. D'autres altérations de la séquence du gène pré Core empêchant la production de la protéine HBe ont été décrites. Des substitutions

dans la région promotrice du Core ont également été rapportées. Les plus fréquentes sont les substitutions A en T et G en A en positions 1762 et 1764. Ces dernières jouent un rôle important en réduisant l'expression de la protéine portant le déterminant antigénique HBe.

L'hépatite chronique B à Ag HBe négatif est associée à une faible probabilité de rémission spontanée et prolongée de la maladie. Cependant, il est parfois difficile de distinguer un malade porteur inactif d'un malade ayant une hépatite chronique B à virus mutant. Il est important de distinguer les deux situations, car le pronostic est différent, les malades ayant une hépatite à Ag HBe négatif pouvant évoluer vers une cirrhose et ses complications. Ainsi une surveillance étroite des malades est parfois nécessaire pour différencier les deux situations en réalisant au minimum pendant un an une détermination trimestrielle des taux d'ALAT et d'ADN du VHB.

**Phase de réactivation :** Par ailleurs, en l'absence de clairance de l'AgHBs, une phase de réactivation avec les mêmes caractéristiques sériques (AgHBe ou anticorps anti-HBe) associée à des taux fluctuants d'ADN du VHB et d'ALAT, et un risque d'aggravation de la fibrose peut être observée. Ces épisodes de réactivation virale peuvent être spontanés ou favorisés par un état d'immunosuppression.

Cette cinquième phase est observée chez 20 à 30% des malades.

La perte de l'Ag HBs avant apparition de la cirrhose est associée à un risque minime d'évolution vers la cirrhose, la décompensation hépatique et le CHC, sauf en cas de comorbidité. Si une cirrhose se constitue avant la perte de l'Ag HBs, le risque de CHC demeure et la Surveillance doit être de rigueur.

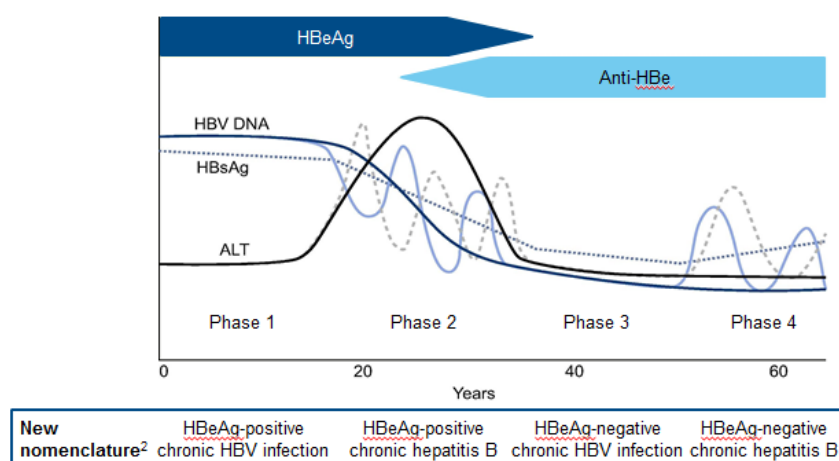


Figure 3: Phases de l'infection chronique du VHB (6)

Les porteurs chroniques Ag Hbe négatif ne constituent pas un groupe homogène, le spectre clinique varie de la forme inactive à la forme agressive voire la cirrhose ([31](#), [48](#)).

Le diagnostic différentiel est primordial du fait que le porteur inactif a besoin de suivi régulier alors que le patient Ag Hbe(-) actif requiert un traitement ([49](#)).

L'indication du traitement antiviral repose sur le taux des ALAT, du DNA VHB sérique, le grade et le stade histologique. Le diagnostic est basé sur la combinaison de l'activité des ALT/AST et du DNA VHB sérique. Cependant, les patients avec hépatite chronique Ag HBe(-) peuvent présenter également une activité fluctuante des ALAT, incluant de longues périodes de taux d'ALT totalement normaux ([49](#), [50](#)).

Des lésions nécrotico-inflammatoires et / ou de fibrose significative voire de cirrhose ont été rapportées chez un nombre significatif de patients Ag Hbe(-) avec ALAT normales persistantes ([51](#), [52](#)).

Le taux sérique du DNA VHB ne peut également pas toujours différencier les infections chroniques actifs à l'antigène Ag Hbe(-) des porteurs chroniques inactifs ([53](#)).

Il n'y a pas de Cut-off clair de DNA VHB sérique différenciant ces 2 groupes, et les tests DNA VHB restent chers et non disponibles dans notre pays en dehors des grands centres. Les guidelines Européens ont recommandé un Cut-off du DNA VHB de 2000 UI/mL pour le portage inactif en 2009, une PBF était recommandée chez tous les patients Ag Hbe(-) avec un DNA VHB sérique > 2000 UI/ ml. Dans une étude, 42% des hépatites chroniques B Ag Hbe(-) avaient de façon occasionnelle un taux sérique du DNA VHB < 2000 IU/ml puisque le taux de DNA VHB peut fluctuer ([54](#)).

Dans une autre étude, un tiers des patients AgHbe négatif présentent des taux < 2000 UI/mL au moins une fois durant le suivi et que 22% de ces derniers se sont présentés avec un taux normal persistant des ALAT ([55](#)).

Ainsi, une proportion substantielle de porteurs inactifs ne va pas être diagnostiquée conduisant à une PBF inutile, cette dernière ne pouvant être répétée.

Un Cut off DNA VHB à 20000 UI/mL a été suggéré pour le portage inactif en cas d'ALAT normales persistantes ([56](#), [57](#)).

Histologiquement, une hépatopathie significative est rare chez le sujet Ag Hbe négatif avec ALAT normales persistantes basée uniquement sur le taux sérique du DNA VHB  $\leq$  2000 UI/mL. Tels cas

peuvent être considérés comme de vrais porteurs inactifs, ne requérant pas de PBF ni de traitement mais seulement un suivi ([57](#), [58](#)).

Cependant, une prévalence non négligeable de 10% de fibrose modérée a été retrouvée chez les patients Ag Hbe(-) avec des ALAT normales persistantes et un DNA VHB entre 2000–20,000 UI/mL ([58](#)).

Par ailleurs, contrairement à l'hépatite C, l'indication thérapeutique ne repose pas uniquement sur le stade de fibrose mais également sur le grade histologique. L'indication thérapeutique histologique était présente chez 17% (6/35) de porteurs inactifs avec une fibrose de stade 2 sans activité nécrotico-inflammatoire ([53](#)).

Le principal problème est l'indication de la PBF chez le bon patient pour séparer le porteur inactif du VHB de l'hépatite chronique B Ag Hbe(-) selon les taux des ALAT et du DNA VHB, afin d'éviter une PBF inutile chez des patients qui ne nécessitent pas de traitement ([43](#), [56](#), [58](#)).

Par ailleurs, chez le sujet Ag Hbe(-) avec des ALAT normales persistantes, l'âge  $\geq 40$  ans pourrait être un facteur prédictif d'atteinte histologique avancée en analyse uni et multi variée ([29](#), [59](#)).

L'âge a été incriminé dans l'aggravation des lésions et une PBF pourrait être indiquée chez les patients de plus de 40 ans ([30](#), [51](#)).

Les facteurs de risque identifiés, les mieux établis, associés au développement d'une cirrhose et/ou d'un CHC sont, le sexe masculin, l'âge élevé, un taux d'ADN du VHB supérieur à 2 000 UI/mL chez des malades âgés de plus de 40 ans, le génotype C, un antécédent familial de CHC, l'existence d'une mutation dans la région promotrice du Core et La présence d'une cirrhose. D'autres facteurs ont été identifiés mais sont moins robustes. Le risque de survenue de cirrhose et de CHC semblant fortement lié au taux d'ADN du VHB, La mise en route d'un traitement antiviral qui permettra le contrôle de la réplication virale doit être discuté à la phase de rupture de tolérance Immunitaire ([30](#), [51](#)).

Ces vingt dernières années, quelques études européennes se sont intéressées au suivi des porteurs inactifs de l'Ag HBs et la définition de cette situation n'a cessé d'évoluer : porteur sain, puis porteur asymptomatique, enfin porteur inactif, puis, à ce jour, infection chronique du VHB à Ag HBe négatif.

Cette catégorie de patients constitue, dans le monde, la majorité des patients infectés par le VHB, soit environ 300 millions de personnes.

Le pronostic de ces patients est habituellement bénin avec un faible risque de progression vers la cirrhose et le CHC (60).

Cependant, plusieurs facteurs liés à l'hôte (âge, sexe masculin, histoire familiale de CHC), au terrain (hypertension artérielle, diabète, obésité, consommation chronique d'alcool, de tabac) au virus (génotype, co-infection virale par le VHC, ou le VIH) et à l'environnement contribuent à la progression de la maladie hépatique et selon l'étude HBV REVEAL (61), les patients ayant une charge virale > 2000UI/l ont trois fois plus de risque de CHC que les patients dont la charge virale B est au-dessous de ce seuil. D'après les recommandations de l'EASL 2017 et après au minimum un an de surveillance (dosage des transaminases tous les 3 à 4 mois), peuvent être considérés comme patients avec infection chronique à VHB AgHBe (-), ceux avec une virémie < 2000UI/mL et ceux présentant une charge virale entre 2000 et 20 000 UI/mL, si leurs transaminases sont constamment normales et qu'ils ne présentent pas de signe de fibrose hépatique.

La distinction entre infection chronique (IC) à VHB AgHBe (-) et hépatite chronique (HC) à VHB AgHBe (-) n'est pas toujours aisée.

L'incidence annuelle de passage à l'HC VHB AgHBe (-) chez les « porteurs inactifs » est estimée à 0,37% (62).

La stratégie de surveillance des patients IC à VHB AgHBe (-) dont la charge virale B est comprise entre 2000 et 20 000 UI /l reste mal définie.

L'objectif de l'étude PIBAC (63) était de surveiller pendant 5 ans des porteurs inactifs de l'Ag HBs (définis selon les recommandations 2012 de l'EASL), de mesurer l'incidence de survenue d'évènements hépatologiques défavorables (passage à l'hépatite active, cirrhose, CHC) dans cette population, d'identifier les critères pronostiques indépendants de survenue de ces évènements, d'évaluer la quantification de l'Ag HBs à l'inclusion et pour prédire une séroconversion anti-HBs.

Les indications du traitement au cours de l'HC ont été récemment élargies dans les nouvelles recommandations européennes de 2017, avec inclusion des patients qui présentent des charges virales élevées, ou un risque de développer un CHC à long terme (6). Les recommandations nationales 2020 seront détaillées au Chapitre 8.

Les indications définies sont les suivantes :

Doivent être traités :

- Les patients porteurs d'une hépatite B chronique : ADN VHB > 2000 UI/mL et ALAT > limite supérieure de la normale (LSN) et /ou au moins une activité nécro-inflammatoire ou une fibrose hépatique modérée, quel que soit le statut de l'antigène HBe (niveau de preuve I, grade 1).
- Les patients avec cirrhose compensée ou décompensée, dès lors que l'ADN viral est détectable, (quel que soit son taux et quel que soient les ALAT) (niveau de preuve I, grade 1).
- Les patients présentant un ADN viral > 20.000 UI/mL et des ALAT > 2xLSN, et ce quel que soit le degré de la fibrose (niveau de preuve I, grade 1).

Peuvent être traités :

Les patients porteurs d'une infection chronique HBe positive, avec ALAT normales et ADN VHB élevé, quelle que soit la sévérité des lésions histologiques peuvent être traités au-delà de l'âge de 30 ans (niveau de preuve III, grade 2).

Les patients porteurs d'une infection chronique HBe positive ou négative, et présentant des antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire ou de cirrhose ainsi que des manifestations extra-hépatiques, même en l'absence des critères typiques de l'indication du traitement (niveau de preuve III, grade 2).

## **1.4 Diagnostic virologique (64)**

Le recours aux tests virologiques est indispensable à la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite B, aussi bien pour le dépistage, le diagnostic, la mise en place du traitement antiviral et le suivi avec ou sans traitement.

### **1.4.1 Marqueurs classiques de diagnostic**

Il s'agit des marqueurs sérologiques de type Ag (Ag HBs, Ag HBe) et Ac (Ac anti-HBc totaux, IgM anti-HBc, Ac anti-HBs, Ac anti-HBe) et des marqueurs moléculaires détectant et quantifiant les acides nucléiques dans le sang périphérique.

Pour les marqueurs sérologiques : les tests utilisés doivent avoir un minimum de critères de performances selon des recommandations internationales et notamment : une spécificité supérieure à 99% pour l'Ag HBs, les Ac anti-HBc totaux et les Ac anti-HBs et supérieure à 98% pour les IgM anti-HBc, l'Ag HBe et les Ac anti-HBe, une sensibilité analytique standard au moins égale à 0.13 UI/mL d'Ag HBs circulant et une sensibilité analytique standard anti-HBs de 10 UI/L

(mUI/mL) ([65](#), [66](#)). Différents types de tests manuels ou sur automates répondant à ces critères sont actuellement disponibles : les tests immunoenzymatiques (EIA/ELISA), les tests de chimi-luminescence (CLIA) et d'électrochimiluminescence (ECLIA).

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), qui manquent de sensibilité et de spécificité, ne doivent être utilisés qu'en cas d'indisponibilité des tests sus cités. Ils trouvent leur place dans les programmes d'élimination et de dépistage de masse des patients infectés par le VHB. Par ailleurs, tout Ag HBs positif par TROD doit être confirmé par un test EIA/ELISA ou CLIA ou ECLIA. L'utilisation des TROD pour les marqueurs autres que l'Ag HBs n'est pas recommandée ([65](#), [66](#)).

Pour les tests moléculaires : les plus utilisés sont ceux de la PCR en temps réel, ceci aussi bien pour la recherche qualitative que quantitative (charge virale : CV) de l'ADN VHB. Cette dernière peut être exprimée en copies/mL ou mieux en UI/mL. Ainsi les résultats obtenus en copies/mL seront convertis en UI/mL en les divisant par un facteur de 5 ([65](#)). Elle doit être mesurée par des tests dont le seuil de sensibilité est d'au moins 10UI/mL.

#### **1.4.2 Genotypage**

Le génotypage du VHB : est recommandé mais non obligatoire, si un traitement par interféron est envisagé.

Dix génotypes varient de façon marquée par influence probable de l'immigration ([67](#)).

On distingue le génotype A très répandu en Amérique du Nord, Afrique sub-saharienne, Europe du Nord et de l'Ouest et en Australie. Les génotypes B et C : principalement en Asie., Le génotype B est majoritairement associé au développement du CHC chez les asiatiques porteurs chroniques de l'Ag HBs. Le génotype C est associé à une maladie hépatique plus sévère ([68](#)). Le génotype D, très répandu dans toutes les régions d'Europe, d'Afrique du Nord et du moyen Orient et dans certaines régions du sud Est asiatique. En Algérie, dans deux études le génotype D du VHB représente 94% et 86% des cas, suivi respectivement du A et du E ([17](#), [18](#)). Le génotype E est retrouvé principalement en Afrique occidentale, Le génotype F est répandu en Afrique Centrale et Amérique du Sud, Polynésie, Le génotype G est rarement détecté dans la plupart des régions. Le génotype H est retrouvé surtout en Amérique centrale. Le génotype I et J sont de découverte récente, le génotype I est surtout répandu au Vietnam et Laos alors que le J est localisé au Japon. Les différences pathogéniques entre les différents génotypes du VHB influencent l'intensité de la maladie, la rapidité de progression vers la cirrhose et/ou le CHC ([8](#)).

### 1.4.3 Autres marqueurs de diagnostic

A côté de ces tests classiques, s'ajoutent d'autres tests dont l'utilisation n'est pas obligatoire, comme :

- Le test de neutralisation de l'Ag HBs (test de confirmation) : non obligatoire, il est recommandé chez les populations dont la séroprévalence est < 0,4% (65).
- L'Ag HBs quantitatif : a un intérêt dans le suivi du traitement par interféron et une valeur pronostique dans le bilan initial d'une hépatite B chronique.
- L'Ag HBe quantitatif et la caractérisation des profils de résistance aux antiviraux : mais leur utilisation est très limitée.

Tableau 1: Stratégies de diagnostic de l'infection VHB et profils sérologiques

Ag HBs	Ac anti-HBc	Ac anti-HBs	Interprétation	Tests complémentaires
-	-		Absence de marqueurs sérologiques d'infection par VHB <sup>a</sup>	
-	+	+ <sup>b</sup>	Hépatite B résolue <sup>a</sup>	
-	+	- <sup>b</sup>	Ac anti-HBc isolés <sup>a,c</sup>	IgM anti-HBc <sup>d</sup>
+	+		Hépatite B aiguë ou chronique <sup>e</sup>	IgM anti-HBc
+/-	+	+/-	Hépatite fulminante <sup>f</sup>	IgM anti-HBc+
+	-		Exceptionnel Hépatite B à son début ou Faux+ ou Ag vaccinal	Test de neutralisation Ag HBs ou ADN VHB ou Ag HBe ou contrôle ultérieur
+	+	+	Exceptionnel : séroconversion HBs en cours (faisant suite à une infection aiguë ou chronique)	IgM anti-HBc
-	-	+ <sup>a,g</sup>	Immunité post vaccinale	

a : Tous ces profils peuvent être compatibles avec une hépatite B occulte au cours de laquelle la positivité de l'ADN VHB sérique confirme le diagnostic mais sa négativité ne permet pas de l'éliminer.

b : Ac anti-HBs testés en 2ème intention.

c : Ce profil correspond à une hépatite B résolue (Ac anti-HBs indétectables) ou des Ac anti-HBc faussement positifs ou mutations de l'Ag HBs (Ag HBs faux négatif) ou Hépatite B occulte ou fenêtre sérologique.

d : L'hépatite B aiguë est caractérisée par la présence de l'Ag HBs et des IgM anti-HBc, mais quelques patients peuvent se présenter après clairance de l'Ag HBs et avant l'apparition des Ac



anti-HBs (pendant la période de fenêtre sérologique), les IgM anti-HBc sont alors le seul marqueur d'une infection aiguë par VHB.

e :Le diagnostic d'une hépatite B chronique doit être complété par la recherche de l'Ag HBe, des Ac anti-HBe et de la CV VHB, marqueurs nécessaires à la classification de l'infection. On complètera aussi par la sérologie VHC et VHD.

f : Au cours de l'hépatite B fulminante, la clairance virale tend à être très rapide ; l'Ag HBs peut alors être négatif avec apparition des Ac anti-HBs et le diagnostic reposera sur la recherche systématique des IgM anti-HBc qui sont les marqueurs les plus constants dans cette situation.

g : Ac anti-HBs testés dans quelques situations (seuls ou associés à l'Ag HBs et aux Ac anti-HBc) : exemple devant la notion de vaccination anti-VHB.

## 1.5 Evaluation de la fibrose

L'évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique au cours de l'HCB est importante pour identifier les patients éligibles au traitement antiviral et au dépistage du CHC.

Autre fois, la ponction biopsie hépatique (PBH) était la seule méthode qui permettait d'évaluer la FH. Elle permet de classer l'activité nécrotico-inflammatoire et le degré de fibrose.

De nombreuses classifications ont été proposées dans la littérature comme le Score de Knodell (69) qui été le premier score proposé en 1981, puis le score d'Ishak en 1995 (70) qui représente une extension du score initialement proposé par Knodell, avec un nombre mineur de modifications et enfin le score semi-quantitatif de METAVIR, qui représente le score le plus utilisé. Il a été établi en 1996 par un groupe de pathologistes français, initialement pour l'hépatite chronique C, puis élargi aux autres hépatopathies chroniques notamment HCB (71).

Bien que la PBH percutanée soit une méthode de référence, elle reste une procédure invasive, qui peut être douloureuse pour les patients, parfois mal acceptée par ces derniers, avec un risque de complications certes rare mais existant. Les complications les plus fréquentes, qui surviennent dans les 24 premières heures, chez environ un tiers des patients, sont la douleur et le malaise vagal. Les complications sévères sont l'hémorragie, la péritonite biliaire, la perforation d'un organe intra-abdominal et le pneumothorax ; elles surviennent dans les 3 à 6 heures suivant le geste, dans 0.3% des cas, la mortalité est estimée à 0,03% (72). Elle ne peut donc pas être renouvelée facilement dans le temps. Il faut savoir aussi que la biopsie hépatique est un "Gold Standard imparfait" du fait de La distribution hétérogène des lésions, des erreurs d'échantillonnage (le fragment ne représente qu'environ 1/50 000 de la masse du foie), de la

taille de la biopsie qui peut aller de 5 à 30 mm et dont le rendement est moindre lorsque celle-ci est inférieur à 15 mm, et surtout de la variabilité intra et inter-observateur. Il est désormais admis qu'elle présente une erreur moyenne de 30% notamment pour le diagnostic de cirrhose (environ 20 % des cas) ([72](#), [73](#)).

Certains auteurs ont même suggéré que la biopsie hépatique est un frein au recours aux soins. Dans une étude française où on a interrogé 1177 praticiens généralistes, on a conclu que plus de 59% des patients avec une HCC refusent de faire une PBH et que plus de 22% des médecins trouvent que cette procédure est invasive et ils ne la proposent pas à leurs patients ([74](#)). En plus de toutes ces limites, c'est un examen qui reste coûteux et nécessite une hospitalisation d'au moins 6 heures.

### **1.5.1 Mesure de l'élastométrie hépatique par le Fibroscan®**

Afin de surmonter les limites de la PBF, des méthodes non invasives d'évaluation de la FH, sont apparues depuis plusieurs années à savoir le Fibroscan® qui contrairement à la PBH, est une méthode non douloureuse, dénuée de complications, facilement acceptée par les patients, avec un cout moindre, ne nécessitant pas d'hospitalisation. Cette méthode peut être répétée aussi souvent que nécessaire pour le suivi et l'évolution de la maladie avec ou sans traitement ([75](#)).

L'objectif de cette méthode est d'évaluer le plus précisément l'état du foie de sorte à identifier les patients sans fibrose (chez qui une simple surveillance peut être proposée), les patients avec une fibrose significative (qui pourrait nécessiter un traitement), et ceux avec une cirrhose (qui nécessite un dépistage et la prévention de ses complications) et de surveiller l'évolution naturelle ou sous traitement des principales maladies chroniques du foie ([76](#)).

Le Fibroscan® permet de mesurer de façon objective et quantitative la dureté du foie, qui elle-même permet d'apprécier l'élasticité hépatique, afin d'en déduire le stade de fibrose ([77](#)). Il s'agit du premier dispositif médical de mesure quantitative d'élasticité commercialisée au monde. Il explore un volume hépatique d'environ 3 cm<sup>2</sup> (un cylindre hépatique de 1 cm de diamètre et 4 cm de long soit 150 à 400 plus important que le volume exploré par la PBH ([78](#))).



Figure 4 : Fibroscan®

Le Fibroscan® est une élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée VCTE (Une fréquence définie et contrôlée à 50 Hz) qui permet de mesurer la vitesse de propagation dans le foie d'une onde de choc de faible amplitude. Une impulsion mécanique « pichenette » indolore est appliquée en regard du foie dans un espace intercostal. Elle produit une onde de cisaillement (la caractéristique de cette onde est que sa vitesse dépend de l'élasticité du milieu qu'elle traverse). Un exemple de la présence de ces ondes dans la vie courante est les gâteaux en gelée, en posant un gâteau en gelée sur une table, on distingue des oscillations caractéristiques de ces ondes, plus le gâteau contient de la gélatine, plus il est dur, plus les ondes de cisaillement sont rapides. Cette onde va entraîner une déformation mécanique dont la progression à travers le foie est suivie par un transducteur échographique. La vitesse de propagation de l'onde dépend de la dureté du foie, plus il est dur, (donc fibreux), plus la propagation de l'onde est rapide. La réalisation de dix mesures est recommandée (75).

Le calcul de la médiane des mesures est réalisé automatiquement après chaque essai ainsi que la dispersion des valeurs autour de la médiane qu'on appelle interquartile range (IQR) qui apprécie la variabilité des mesures valides. Le taux de réussite qui représente le nombre de mesures valides par rapport au nombre de mesures effectuées doit être de plus de 60% et l'IQR doit être le plus faible possible au minimum inférieur à 30 % de la valeur de la médiane au mieux inférieur à 21% (79).

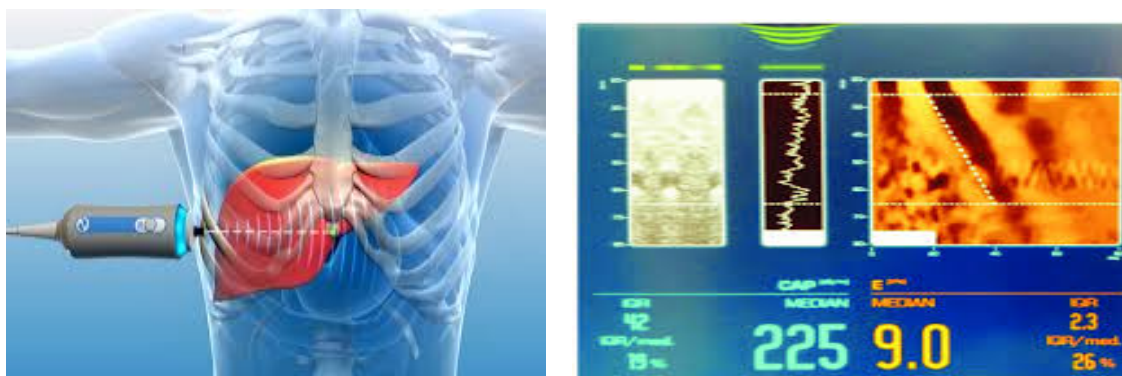


Figure 5 : Paramètres de Fibroscan®

Le résultat est immédiat, exprimé en kPa (kilo-Pascal) avec un intervalle allant de 1,5 à 75 kPa. La valeur normale est autour de  $5,5 \pm 1,6$  kPa (80), plus élevée chez les hommes, et en cas de BMI élevé ou faible (81, 82). La reproductibilité intra et inter-observateurs est globalement excellente avec un coefficient de corrélation intra-classe de 0,98 (38) et l'apprentissage de la technique est rapide et facile puisqu'une centaine d'examen sont suffisants (32), mais seuls les médecins spécialisés dans les maladies hépatiques sont habilités à interpréter les résultats en fonction de l'ensemble du dossier médical du patient.

Il faut savoir que l'élasticité hépatique n'est pas seulement sensible à la fibrose. Elle est également influencée par différents facteurs tels que la congestion (une insuffisance cardiaque, les blocs supra hépatique) (83), l'inflammation tel que une poussée d'hépatite aigue (84-87), une réactivation virale B (88) et la cholestase extra hépatique (obstacle sur la voie biliaire principale) (89). La période post prandiale augmente également les valeurs d'élasticité hépatique (90).

Aujourd'hui le Fibroscan® est largement utilisé dans le monde en pratique courante, dans la plus part des hépatopathies chroniques comme les hépatites virales, les maladies alcooliques, les stéatopathies métaboliques et les atteintes biliaires (cholangite biliaires primitive et la cholangite sclérosante primitive) (24).

En Avril 2015, EASL-ALEH ont émis des recommandations pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite B s'appuyant sur l'utilisation uniquement du Fibroscan® (24). Ces dernières ont été récemment validées par les nouvelles recommandations européennes de 2017. Les autres méthodes non invasives comme les autres élastographies et les marqueurs sériques pourraient être utilisées une fois validées chez les patients avec HCB (6).

Le résultat du Fibroscan® peut être retenu s'il est en faveur d'une fibrose minimale avec une élasticité hépatique < 6 kPa ou une fibrose sévère avec une élasticité hépatique > 9 kPa en cas d'ALAT normales ou > 12 kPa en cas d'ALAT élevée mais inférieure à 5N. Dans les autres cas, la PBH reste indiquée (voir annexe 3) (24).

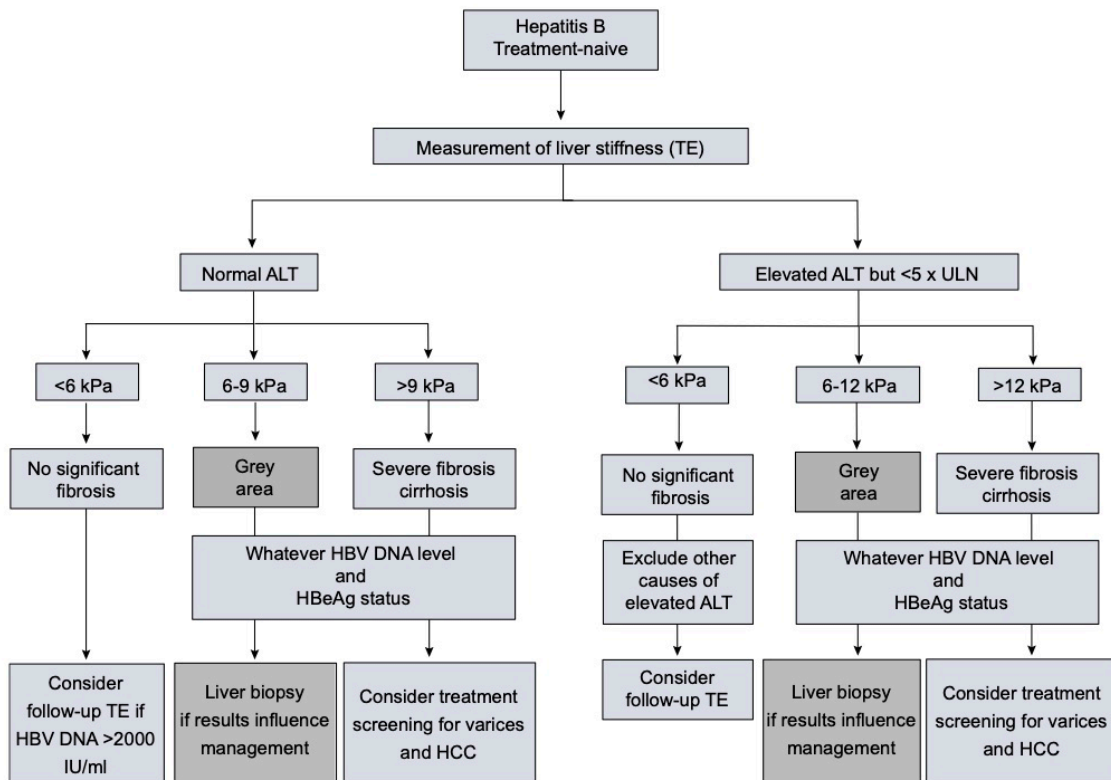


Figure 6: Algorithme EASL-ALEH (24)

Pour l'AASLD, la PBH reste la méthode de choix dans l'évaluation de la FH au cours de l'HCB. Les marqueurs sériques comme l'APRI, le FIB-4, le Fibrotest® et le Fibroscan®, peuvent être utilisés et aider dans la décision thérapeutique (91).

L'utilisation des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose (Fibroscan®, Fibrotest®, score APRI) est recommandée par l'EASL (24).

Les trois méthodes d'évaluation de la fibrose (Fibroscan®, APRI et Fibrotest®) ont une bonne performance diagnostique pour définir le porteur inactif mais l'élastographie impulsionnelle présente moins de variations au cours du temps comparé aux deux autres tests. Il a été montré que l'élasticité hépatique moyenne des patients ayant une infection chronique VHB Ag HBe négatif est significativement plus basse que celle observée chez les patients ayant une hépatite chronique Ag HBe négatif (45, 92).

La mesure analyse l'équivalent d'un cylindre de 4 cm de long et 1cm de diamètre, situé de 25 à 65 mm sous la peau, soit 1/500 du foie (alors que la biopsie de foie évalue la fibrose d'environ 1/50000e du foie).

On suppose que l'élasticité de ce cylindre est représentative de l'état du foie dans sa globalité et de nombreux travaux à visée diagnostique ont eu pour but de confronter le résultat de cette technique à ceux d'autres méthodes diagnostiques disponibles (biopsies du foie, tests et scores biologiques) ([93](#), [94](#)).

Il a été montré qu'une forte élévation des transaminases majorait très significativement les valeurs d'élasticité du foie. Des pics d'hyper-transaminasémie sont plus fréquemment observés dans l'hépatite B que dans l'hépatite C et pourraient donc être responsables, surtout dans l'hépatite B, d'une surestimation de la fibrose évaluée par le Fibroscan®.

Toutefois le seuil de transaminase à partir duquel l'impact est significatif n'est pas connu. Chen et al. ([95](#)) ont suggéré que les seuils d'élasticité hépatique devaient être ajustés à partir d'une élévation d'ALAT supérieure à 1.5N mais ces données n'ont pas été confirmées dans une étude récente ([96](#)).

Les performances diagnostiques globales du Fibroscan® ont été étudiées pour les différentes cibles diagnostiques ([34](#), [97](#), [98](#)).

Plusieurs études ont récemment confirmé l'intérêt des tests dans cette indication ([99-101](#)).

Les AUROC obtenues variaient entre 0,81 et 0,87 pour la cible  $\geq$  F2 et entre 0.85 et 0.93 pour la cible F4 ces résultats sont similaires ceux habituellement rapportés dans l'hépatite C. Une méta-analyse asiatique portant sur 2772 patients atteints de l'hépatite B a récemment confirmé ces résultats ([102](#)). Deux études ayant inclus un total de 327 et 476 patients atteints d'hépatite B ou C ont directement comparé la performance diagnostique du Fibroscan® dans les deux indications ([5](#), [96](#)).

### **1.5.2 Ponction biopsie hépatique**

La PBH est habituellement recommandée s'il existe une élévation des transaminases et/ou une charge virale élevée, car il est alors possible de trouver des lésions tissulaires assez importantes (activité ou fibrose  $\geq$  2 en METAVIR) pouvant justifier un éventuel traitement.

L'indication de la PBH doit être portée par un médecin spécialiste. Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose sont moins bien validées que dans l'hépatite C ([103](#)).

Le compte-rendu d'anatomie pathologique précisera toujours :

- La taille de la biopsie (qualité du prélèvement) ;
- L'importance de l'activité (évaluation semi-quantitative par le score METAVIR) ;
- L'importance de la fibrose (évaluation semi-quantitative par le score METAVIR) ;
- La présence de signes histologiques éventuels en faveur d'une autre hépatopathie ajoutée.

Particularités histologiques de l'hépatite chronique virale B : présence éventuelle d'hépatocytes en « verre dépoli » : il s'agit d'un aspect particulier lié à l'accumulation d'antigène HBs dans le réticulum des hépatocytes, et qui est visible en histologie (75).

On peut confirmer la présence d'antigène HBs par une immuno-histochimie.

Le VHB ne provoque pas directement des lésions cyto-pathiques, mais initie une réponse immunitaire qui en résulte dans les dommages au foie. Les changements histologiques dans le foie des patients avec l'infection par le VHB est le reflet de l'interaction entre les virus répliqués et la réponse immunitaire de l'hôte qui tente d'éradiquer le virus. La nécrose et l'inflammation peuvent être « classées » et le résultat final de la guérison et de la réparation par voie fibreuse ou la chronicité de ces changements («stade») peut être facilement évalué dans une biopsie du foie. Le stade de toute maladie est une mesure de son degré de progression dans son histoire naturelle caractérisée par la diversité de l'étendue de la fibrose portale ou porto-portale aux stades précoces et cirrhose jusqu'au stade final. Cela signifie également que, comme l'histologie les changements sont la somme des effets de la nécrose, de l'inflammation, et la fibrose, on s'attend à ce que des modifications des transaminases puissent au mieux, servir de marqueur de certaines de ces composantes et pas en corrélation avec la gravité histologique de la maladie (75).

L'évaluation des modifications hépatiques possibles dépend principalement sur la disponibilité d'une biopsie hépatique de taille adéquate, de préférence obtenue avec une aiguille de 2,5 cm ou plus, de calibres 16 ou plus larges. Ça n'a été estimé qu'une biopsie du foie, de 1 cm de long, obtenue par une sonde externe 24 G (75).

L'aiguille à biopsie Menghini, contient six triades portes complètes ou porte  $0,8 \pm 0,5$  triades par millimètre carré. Cependant, pour les examens histopathologiques de routine, la présence de deux triades à portail complet et d'un écran de taille moyenne de l'artère hépatique suffira pour une biopsie du foie adéquate. Il faut comprendre que même dans une biopsie adéquate ;

l'interprétation de la biopsie entraîne souvent une variation intra-observatrice et inter-observatrice de 10 à 20%, mêmes pour des pathologistes expérimentés (104).

Ainsi, une coopération étroite entre le gastroentérologue et l'histo-pathologiste présents sont essentiels. Tous les deux ont besoin de se comprendre et de tels dialectes institutionnels sont d'immense importance pratique [aussi importante que le langage de la littérature publiée] dans la gestion des patients (75).

Les biopsies hépatiques doivent être fixées dans du formol à 10% tamponné neutre immédiatement. Le volume de formol devrait être idéalement 10-15 fois en volume, par rapport à la biopsie. Ceci est facilement réalisé étant donné la taille des biopsies hépatiques de routine et des contenants disponibles. Après le traitement de routine de la fixation au formol, les biopsies sont incorporées dans de la paraffine et des sections d'environ cinq microns d'épaisseur sont évaluées après coloration pertinente. Pour toutes les évaluations de routine telles que la classification, la stadification et l'immuno-histochimie, ces sections sont suffisantes. Il est conseillé d'étudier les sections en série, comme dans le traitement de l'hépatite chronique, les changements peuvent être inégaux. Un échantillon correctement fixé et traité est l'un des exemples des conditions les plus importantes pour une interprétation significative des biopsies (75).

La valeur actuelle des biopsies du foie chez les hépatites chronique post virale B réside non seulement en fournissant une confirmation du diagnostic et une description des changements décrits ; mais aussi dans l'évaluation semi-quantitative des changements histologiques. Une telle évaluation fournit une ligne directrice pour la thérapie et aussi pour comparer les changements notamment à la suite du traitement. Le début de la classification histologique actuelle en premier a commencé avec la publication par un groupe international en 1968 qui a été révisée en 1977 (52). Ces articles précurseurs prévoyaient les terminologies codifiées telles qu'hépatite chronique persistant, hépatite chronique lobulaire, et hépatite chronique active. Cet ancien système n'est plus utilisé car il ne fonctionne pas pour inclure le stade de la maladie et l'étiologie, et ne peut pas être corrélé (75).

Avec les nouveaux systèmes de notation semi-quantitatifs. Le premier système semi-quantitatif le plus largement utilisé l'hépatite chronique était l'indice d'activité histologique (HAI) en 1981 (75).

Le HAI est la somme de trois composantes majeures de changements histologiques :



- Nécrose
- Inflammation
- Fibrose

Il en est résulté le concept de classement et d'organisation des activités histologiques dans l'hépatite chronique. La notation est utilisée pour décrire l'intensité de l'activité nécro-inflammatoire, alors que la stadification est une indication de modification architecturale. Ceux-ci signifient la progression de la maladie vers la cirrhose ou la maladie du foie en phase terminale. Cette activité histologique est importante pour le patient et le clinicien car elle fournit une mesure de la gravité de l'hépatite à la biopsie, et cela ne correspond pas toujours à une anomalie du foie tests de fonctionnement. Les changements histologiques dans le CHB sont la somme de la nécrose, réactions immunologiques et inflammatoires, ainsi que le résultat ultérieur, tel que la fibrose. Les enzymes sériques seules ne reflètent pas tous ces aspects et ne peuvent donc pas être attendus pour corrélérer avec les changements histologiques. Divers systèmes de classification sont proposés cependant le système international est plus souvent utilisé pour l'hépatite B chronique, alors que le système METAVIR (Tableau 2) est plus populaire ([105](#)).

## **2 PROBLÉMATIQUE**

L'infection par le virus de l'hépatite B demeure un problème majeur de santé publique responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes (6).

En Algérie, nous n'avons pas encore de registre national des hépatites virales, mais nous disposons de quelques enquêtes de population. Selon une enquête nationale réalisée en 1998 sur plus de 6000 sérums testés, la prévalence de l'Ag HBs était de 2.15%, considérant ainsi l'Algérie comme un pays de moyenne endémicité. C'est grâce à ce travail que la vaccination contre l'hépatite B a été instaurée (9).

En 2009, un travail de l'institut pasteur ayant inclus que des femmes enceintes avait retrouvé une prévalence à 1,8%. L'enquête réalisée en 2008 conjointement par l'IPA et le MSPRH avait retrouvé chez les hémodialysés (n=7500), une prévalence de l'Ag HBs de 10,5%.

On dispose aussi de quelques données provenant des séries hospitalières. Dans la thèse de S. Berkane, 126 patients porteurs d'une HCB ont été colligés de 1995 à 2002 (16). Dans les thèses de F. Khelifa et de S. Gourari sur l'épidémiologie moléculaire, le génotype D est aussi fréquent à l'Est (17) qu'au Centre (86,3 %) (18) du pays. Dans le travail de A. Bensalem publié récemment ayant inclus 1876 patients porteurs chronique du VHB, elle avait mis l'accent sur les disparités géographiques avec identifications de 4 foyers de haute prévalence : Adrar-Bechar (sud-ouest), El-Oued-Tebessa (Est), M'Sila-Sétif (nord central) et Oran-Ain Témouchent (nord-ouest) et une prédominance du VHB sauvage à Sétif (13). Dans la thèse de N. Guessab, la majorité des malades étaient de M'Sila sachant que le travail a été fait à Alger centre (14).

Des progrès considérables ont été réalisés dans la prise en charge de l'infection virale B dans le monde. En Algérie la prise en charge a bénéficié également du développement de la biologie moléculaire et de la thérapeutique.

L'accès aux méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique est hétérogène dans notre pays. L'accès à la PBH est plus aisé ; Le Fibroscan® n'est disponible que dans neuf centres, cinq au centre (CHU Mustapha, la clinique Djilali Rahmouni, hôpital d'El Kettar, l'hôpital central de l'armée, l'hôpital Boufarik), trois centres à l'Est du pays (CHU de Constantine, de Batna et Annaba) et un à l'ouest (CHU d'Oran).

Un consensus national pour la prise en charge des hépatites virales a été établie en 2019-2020 sous l'égide du MSPRH, qui a mis l'accent sur l'importance du Fibroscan® pour l'indication

thérapeutique, ce qui a été démontré dans l'étude de N. Guessab qui a comparé l'évaluation de la fibrose hépatique par les méthodes non invasives à la PBH au cours de l'infection chronique virale B chez les porteurs chroniques de l'hépatite B (14), mais la PBF garde sa place dans les zones grises ou il est difficile de faire le diagnostic de fibrose significative (24).

A la lumière des données précédentes, notre travail de thèse trouve sa justification, sur les plans national et international afin de rechercher une relation entre le taux de DNA sérique et la sévérité des lésions hépatiques chez les porteurs chroniques de l'AgHbe négatifs. L'infection chronique Ag Hbe négatif est fréquente dans notre pays dans comparée aux études asiatiques ou l'infection Ag Hbe positif est prédominante.

# **PARTIE PRATIQUE**

## **3 OBJECTIFS**

### **3.1 Objectif principal**

L'objectif principal de notre étude est de rechercher une relation entre le taux de la charge virale et la sévérité des lésions hépatiques chez le porteur chronique de l'AgHbe négatif.

### **3.2 Objectifs secondaires**

- Déterminer, les caractéristiques épidémiologiques locales des porteurs chronique de l'AgHBe négatifs
- Identifier les facteurs prédictifs des lésions hépatiques sévères en utilisant différents items.
- Etudier la relation de causalité entre ces facteurs et la sévérité des lésions histologiques à savoir l'âge, le sexe, la BMI, le taux des ALT, le taux de DNA VHB.
- Déterminer les indications de la PBF par rapport aux résultats de Fibroscan®.

## **4 PATIENTS ET METHODES**

### **4.1 Type d'étude**

Étude prospective mono centrique descriptive transversale qui s'est déroulée du 2/1/ 2012 et 30/6/2016 au Service d'Hépatogastro Entérologie du centre Hospitalo-Universitaire de Constantine.

### **4.2 Population cible**

Les hommes et les femmes habitants à Constantine et les wilayates limitrophes.

#### **4.2.1 Critères d'inclusion**

- Tout patient dont l'âge est compris entre 18 et 80 ans
- La sérologie virale Ag Hbs positif plus de 6 mois. IgM Anti-Hbc négatif et Ag Hbe négatif.

#### **4.2.2 Critères de non inclusion**

- Sujet de moins de 18 ans
- AgHBe positif.
- Les Co-infections VHB - VHC / VHB - VHD et VIH
- Cirrhose clinique évidente
- Hépatopathies coexistantes :
  - Médicamenteuse,
  - Alcoolique,
  - Auto-immune,
  - Métabolique (déficit en AAT, Wilson, Hémochromatose).
- Traitement anti viral antérieur, traitement immunosuppresseur antérieur ;
- Cancer du foie et des voies biliaires
- Insuffisance cardiaque ou respiratoire, insuffisance rénale (créatinine > 15mg/l), hémoglobinopathie
- Alcool > 20 g/j ;
- Transplanté.

## **4.3 Recueil de données à l'inclusion (voir fiche en annexe)**

### **4.3.1 Anamnèse**

L'anamnèse du patient permet l'identification :

- L'âge, le sexe
- Origine géographique Constantine et les autres wilayates limitrophes
- Co morbidités : alcool, tabac, cannabis, taille, poids, IMC
- Mode de contamination supposé
- Traitement contre l'hypertension artérielle, contre le diabète, contre la dyslipidémie

### **4.3.2 Examen Clinique**

L'examen clinique complet axé sur la recherche des signes d'hépatopathie chronique

### **4.3.3 Examens biologiques**

#### **4.3.3.1 Standard**

FNS, bilan hépatique (ASAT ALAT répété au moins 4 fois la première année avec les normes d'ALAT 40 UI/L), Bilan lipidique, AFP

#### **4.3.3.2 Sérologique**

Ag HBs +, AC anti Hbc Ig M, Anti HBe +, Ag HBe – et Absences d'Ac anti VHC, d'Ac anti VHD, d'Ac anti VIH

#### **4.3.3.3 Biologique moléculaire**

DNA VHB par PCR en temps réel (Taqman et/ou Abbott) : seuil < 20UI/mL (répété au moins 4 fois la première année).

### **4.3.4 Examens Morphologiques**

#### **4.3.4.1 Échographie abdominopelvienne**

Recherche de signes de cirrhose, d'HTP ou CHC

#### **4.3.4.2 Elastographie impulsionnelle ultrasonore : Fibroscan® type Echosens 502 ([14](#))**

Il est composé de 3 éléments :

- Un châssis monté sur roulette avec un écran et une tablette comportant un clavier.
- Une gamme de sondes, comportant deux types de sondes :

- **Sonde M** : permet de mesurer l'EH à une profondeur entre 25 et 65 mm par rapport à la peau, utilisée en première intention chez tous les patients.
- **Sonde XL** : permet de mesurer l'EH à une profondeur entre 35 et 75 mm par rapport à la peau. Elle est utilisée en cas d'échec de la sonde M.

Chaque sonde est équipée d'un vibreur, d'un bouton de déclenchement des mesures, d'un transducteur ultrasonore et de diodes lumineuses bleues.

Un logiciel spécifique lancé automatiquement lors de la mise en route de l'appareil. Il permet de réaliser les examens, de mesurer et de gérer les données du patient. L'écran se compose en haut d'une interface en noir et blanc, avec 2 types d'affichage :

- **Affichage en mode TM** : (temps mouvement) qui représente l'enveloppe des signaux ultrasonores permettant de visualiser le parenchyme hépatique avec un aspect typique en "millefeuille"
- **Affichage en mode A** : représente l'amplitude de l'enveloppe du signal échographique courant.

L'affichage de ces deux modes est en général suffisant pour identifier une bonne zone d'acquisition et de s'assurer que la sonde n'est pas posée sur une cote ou sur le poumon droit, mais sur l'aire hépatique et de vérifier que la zone choisie pour la mesure de l'EH ne contient pas de structures vasculaires pouvant perturber l'examen.

#### **4.3.4.2.1 Déroulement de l'examen**

Tous les patients bénéficieront de la mesure de l'élastométrie par le Fibroscan® par le même opérateur. L'examen est pratiqué chez des patients à jeun. Ces derniers sont placés en position allongée, dos à plat, le bras droit sous la tête en abduction maximale pour dégager les espaces intercostaux au niveau du foie. Après application d'un gel sur la peau ou sur le bout du transducteur de la sonde, celle-ci est placée dans un espace intercostal droit, à l'intersection de la ligne axillaire moyenne et l'appendice xiphoïde et suffisamment éloignée des bords du foie (généralement sur la zone habituellement choisie pour réaliser une PBH). Elle est maintenue perpendiculaire à la surface de la peau. Chez les patients anxieux, les mesures sont réalisées en apnée. Lorsque l'aspect en "mille-feuille" apparaît sur l'écran avec une pression correcte indiquée par la zone verte dans la barre de pression, les mesures sont déclenchées en appuyant sur le bouton situé sur la sonde. Il faut savoir que la pression exercée par l'opérateur est contrôlée, en effet une jauge de pression permet de visualiser dans la zone verte la bonne



pression que l'on applique sur la peau avec la sonde. Ceci est important car si la pression est trop faible, indiquée par la zone orange ou trop forte, indiquée par la zone rouge, elle ne peut pas déclencher une mesure d'EH. Une fois la sonde est correctement positionnée, la mesure est entièrement automatisée et indépendante de l'opérateur. Le patient perçoit la percussion du vibreur sur la peau de façon totalement indolore. Chaque examen comporte au moins 10 mesures valides, sans changer la place de la sonde. Le résultat final obtenu est la valeur médiane en kPa de toutes les mesures valides réalisées. L'ensemble de l'examen dure en moyenne 5 à 10 minutes.

#### **4.3.4.2.2 Critères de fiabilité**

L'examen est considéré comme fiable s'il répond aux 3 critères suivants :

- Mesures valides  $\geq 10$
- Taux de réussite  $\geq 60\%$
- IQR/EM  $\leq 30\%$

On considère qu'il y a un échec du FS si les critères de fiabilité ne sont pas retrouvés.

### **4.3.5 PBF et étude anatomopathologique**

Les indications de la PBF retenues selon le consensus national de 2012 : tous les patients avec charge virale entre 2000 - 20000 et les patients avec charge virale  $> 20000$  UI/mL ([106](#)).

#### **4.3.5.1 Ponction biopsie hépatique ([14](#))**

Une ponction biopsie hépatique est pratiquée par voie transpariétale avec une aiguille à biopsie de type HEPAFIX® (Braun Melsungen, Germany  $\varnothing 15G / 1,8mm$ ), chez 152 patients (42,22%) selon le consensus national , 18 patients (5%) n'ont pas eu la ponction biopsie hépatique soit pour un problème technique ,soit un refus des malades au gestes, soit la présence de contre-indication, 170 patients (52,78%) considéré comme porteurs inactifs n'ont pas bénéficié également de PBF vue l'absence d'indication.

Après avoir éliminé toutes les contre-indications ([14](#)) :

- Taux de PLQ  $< 80\ 000$  éléments/ $mm^3$
- TP  $< 60\%$
- Patient non coopérant ou non susceptible de comprendre le déroulement de l'examen et ses risques

- Dilatation des voies biliaires, obstacle sur les voies biliaires, angiocholite, anastomose bilio-digestive
- Insuffisance rénale ou une hémodialyse
- Instabilité tensionnelle
- Emphysème
- Amylose
- Foie vasculaire

Le patient est à jeun depuis au moins 6 heures. En cas de prise d'antivitamine K ces derniers sont interrompus 3 à 5 jours avant le geste et substitués par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), cette dernière est arrêtée 24heures avant la PBH. En cas de prise d'antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, AINS), ils sont interrompus une semaine avant le geste. Placé en décubitus dorsal, le bras droit en abduction maximale. Les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation, le point de ponction est choisi en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire. Après désinfection de la peau avec de la Bétadine<sup>®</sup>, l'espace choisi est infiltré plan par plan à l'aide d'un anesthésique local (lidocaïne à 1%) jusqu'à la capsule de Glisson. Une petite incision cutanée est effectuée. La PBH est réalisée selon la technique de Menghini. Les fragments biopsiques sont immédiatement immergés dans un flacon contenu du formol à 10% et adressés au service d'anatomie pathologique accompagnés d'une fiche de renseignements comportant uniquement le nom, le prénom et l'âge du patient. Après la procédure, le patient est mis en décubitus latéral droit pendant deux heures avec un jeûne de six heures et une surveillance des constantes hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire) ([14](#)).

Les douleurs modérées après le geste seront traitées systématiquement par des antalgiques parentéraux type paracétamol.

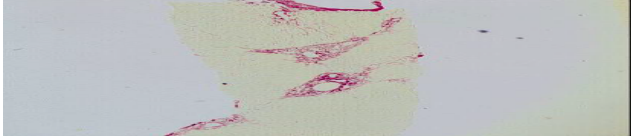
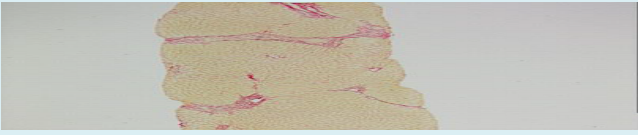
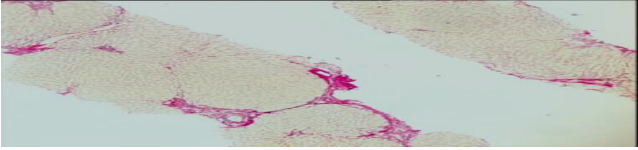

#### **4.3.5.2 Étude anatomopathologique**

Les fragments biopsiques sont acheminés soit en anatomie-pathologie, en précisant le nombre, la taille(mm) et la couleur. Par la suite déshydratés avec inclusion en paraffine et réalisation de coupes sériées multiples (4 microns), puis colorés à l'hématéine-éosine. Des colorations électives ont été aussi effectuées pour la mise en évidence de la fibrose : trichrome de Masson et/ou sels d'argent pour la mise en évidence de la réticuline. Un anatomopathologiste expérimenté en pathologie hépatique procèdera à une analyse histopathologique complète incluant plusieurs étapes :

- Lecture et interprétation des différents plans de coupe
- Appréciation de la qualité et de la taille de la biopsie.
- Comptage par méthode semi-quantitative des espaces porte (EP)

Stadification selon le score METAVIR en 5 stades pour la fibrose (tableau 2) et en 4 grades pour l'activité. Un deuxième avis anatomopathologique est parfois nécessaire en cas de doute de la stadification.

Tableau 2: Score de METAVIR (71)

	Activité (grade)	Fibrose (stade)	
0	A0 : sans activité	F0 : sans fibrose	
1	A1 : activité minime	F1 : fibrose portale sans septa	
2	A2 : activité modérée	F2 : fibrose portale et quelques septa	
3	A3 : activité sévère	F3 : fibrose septale sans cirrhose	
4		F4 : cirrhose	

1. L'inflammation hépatique significative : était définie par un indice d'activité nécro-inflammatoire du METAVIR  $\geq$  A2 donc activité juger de modérée à sévère.
2. L'inflammation hépatique non significative : était définie par un indice d'activité nécro-inflammatoire du METAVIR de  $<$  A2, l'activité est dite minime.
3. Une fibrose hépatique significative : était définie par un indice de fibrose de du METAVIR  $\geq$  F2 donc une Fibrose de modérée à sévère.
4. Une fibrose hépatique non significative était définie par un indice de fibrose de du METAVIR  $<$  F2, la fibrose est dite minime.

5. Recherche de lésions associées en particulier la stéatose avec quantification en fonction du pourcentage des hépatocytes atteintes, en 4 grades selon la classification de Brunt (Tableau 3) avec précision du type (macro vacuolaire microvésiculaire ou mixte).

Tableau 3: Classification de Brunt ([107](#))

Classification	Description
S0	< 5%
S1	5 – 33%
S2	34 – 66%
S3	> 66 %

## 4.4 Étude Statistique

Différents tests statistiques seront utilisés :

Pour les variables quantitatives (comparaison de moyennes), des tests paramétriques (Test Z ou de Student) et des tests non paramétriques (Wilcoxon exact ou non) ont été choisis (selon les effectifs dans chaque groupe et la normalité des données).

La saisie des données s'est effectuée sur Excel, et l'analyse statistique a été faite grâce au logiciel SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) version 26.

**Modèle univarié** : consistait en une corrélation entre chaque paramètre continu et les résultats histologique de la PBF, ainsi rechercher une corrélation entre la fibrose hépatique et le Fibroscan®, en utilisant un test de Pearson. La significativité de tous les tests a été considérée positive pour des valeurs de  $p \leq 0,05$ .

**Modèle multivarié** : a été évalué au moyen d'une régression multiple en prenant seulement les paramètres qui sont significativement associés au test avec une valeur du  $p$  inférieure à 0.05. La sélection des paramètres s'est faite en utilisant une méthode de sélection descendante.

# RESULTATS

## 5 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### 5.1 Groupes de patients

360 patients ont été classés en 3 groupes selon le taux sérique du DNA VHB :

1. Groupe A, 190 patients (52.77%) avec une charge virale B sérique < 2000 UI/mL.
2. Groupe B, 98 patients (27.22%) avec une charge virale B entre 2000 et 20000 UI/mL (charge virale supérieure à 2000 UI/mL au moins à 2 reprises). 92 patients (93.87%) ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique (PBF) après un consentement éclairé du patient, 6 (6.12%) n'ont pas eu de biopsie.
3. Groupe C, 72 patients (20%) avec une charge virale B > 20000 UI/mL. 60 patients (83.33%) ont bénéficié de la ponction biopsie hépatique, 12 patients (16.66%) n'ont pas eu de biopsie hépatique.

La ponction biopsie hépatique a été pratiquée chez 152 patients (42,22%).

L'histologie hépatique a été évaluée par un expert en anatomie pathologie.

Tous les patients (360) ont bénéficié de la mesure de l'élastométrie par le Fibroscan<sup>®</sup>, à 3 mois d'intervalle de la PBF pour les 152 patients biopsiés.

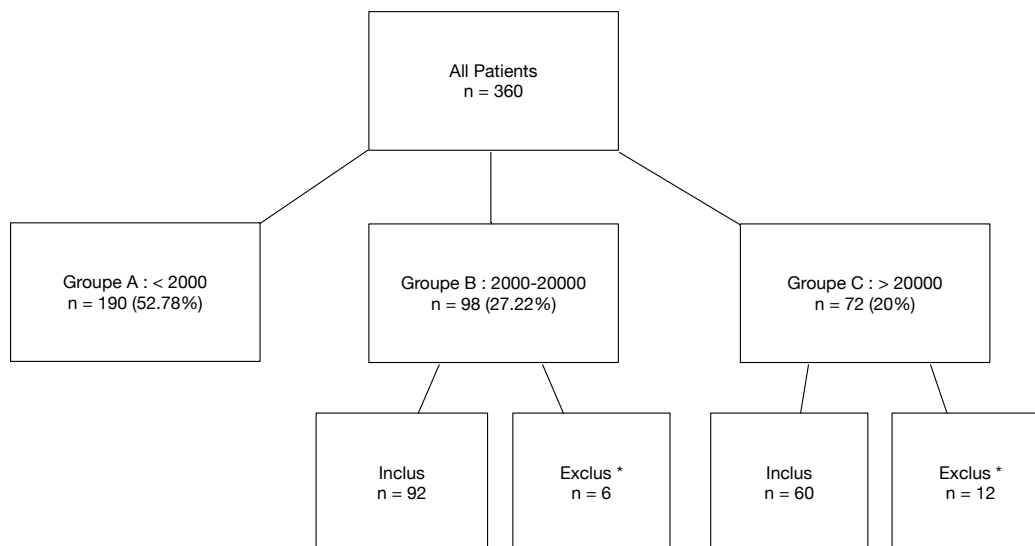


Figure 7: Nombre de malades

\* Exclus : 18 patients ont été exclus : 8 malades ont refusé la PBF, 5 PBF non réalisées pour obésité, chez 4 patients, les fragments étaient petits ininterprétables et 1 malade était sous anticoagulant pour thrombose des membres inférieurs.

## 5.2 Caractéristiques générales des patients

### 5.2.1 Répartition des patients selon l'origine géographique

Tableau 4: Répartition des patients selon l'origine géographique

Wilaya	Effectif	%
Constantine	191	53
Mila	44	12
Skikda	27	7,5
Oum El Bouaghi	21	6
Jijel	21	6
Guelma	19	5
Sétif	14	4
Khenchela	7	2
Annaba	7	2
Souk Ahras	5	1,5
Bordj Bou Arreridj	4	1
total	360	100%

Les 360 patients étaient originaires de 10 différentes wilayas, principalement Constantine 53% (n=191), Mila 12% (n=44), Skikda 7,5% (n=27), Oum El Bouaghi et Jijel 6% (n=21) respectivement, Guelma 5% (n=19), Sétif 4% (n=14), Khenchela et Annaba 2% (n=7) respectivement, Souk Ahras 1.5% (n=5). Bordj Bou Arreridj 1% (n=4).

### 5.2.2 Répartition des patients selon le sexe

Tableau 5: Répartition selon le sexe

Sexe pour tous les patients N=360	Groupe A (n=190)(52.77%)	Groupe B (n=98)(27.22%)	Groupe C (n =72) (20%)
Hommes n=218	105	57	56
Femmes n= 142	85	41	16
Sex ratio 1,53	1,23	1.39	3.5

On note une prédominance masculine avec un sex-ratio = 1,53

### 5.2.3 Répartition des patients selon l'âge

Tableau 6: Répartition des patients selon l'âge

Age pour tous les patients N=360		Groupe A (n=190) (52.77%)	Groupe B (n=98)(27.22%)	Groupe C (n =72) (20%)
Age moyen	40 (18-79)	44 ± 13.69 [18-79]	38.58 ± 8.31	42.13 ± 10.19
Age médian	39,5	39	39	41
≤ 40 ans	n=159 (44%)	N=70 (36,8%)	n=59 (60,2%)	n=30 (41,66%)
> 40 ans	n=201 (56%)	n=120 (63.2%)	n=39 (39.8%)	n=42 (58.34%)

L'âge moyen de nos patients (N=360) est de 40 ans avec une médiane de 39,5 (18-79) ; 201 patients (56%) avaient l'âge > 40 ans.

### 5.2.4 Modes de contamination

Tableau 7: Modes de contamination

Mode probable de contamination pour tous les patients N=360		Groupe A (n=190)(52.77%)	Groupe B (n=98)(27.22%)	Groupe C (n =72) (20%)
Soins dentaires	84 (40%)	58 (47.54%)	16 (27.59%)	10 (32.25%)
Portage Familial	29 (14%)	12 (9.83%)	13 (22.41%)	4 (12.9%)
Tatouage	22 (10,5%)	5 (4.10%)	12 (20.65%)	5 (16.12%)
Chirurgie	17 (8%)	13 (10.65%)	03 (5.17%)	1 (3.23%)
Contamination sexuelle	17 (8%)	11 (9.00%)	04 (6.9%)	2 (6.45%)
Hidjama	15 (7%)	11 (9.00%)	01 (1.72%)	3 (9.7%)
Profession exposée	15 (7%)	7 (5.73%)	04 (6.9%)	4 (12.9%)
Transfusion	12 (5,5%)	5 (4.10%)	05 (5.1%)	2 (6.45%)
<b>Total</b>	<b>211 (100%)</b>	<b>122</b>	<b>58</b>	<b>31</b>

Le mode probable de contamination le plus fréquemment retrouvé à l'interrogatoire était les soins dentaires chez 84 patients (40%). Un portage familial est retrouvé chez 29 patients (14%), Sachant qu'un seul malade peut avoir plusieurs sources de contamination.

Tableau 8: Répartition selon les comorbidités

Co morbidités pour tous les patients (360)		Groupe A 190 (52.77%)	Groupe B 98(27.22%)	Groupe C 72 (20%)
Tabac	59 (58%)	22 (53.55%)	22 (66.67 %)	15 (53.57%)
Diabète	16 (15,5%)	5 (12.19%)	5 (15.15%)	6 (21.43%)
HTA.	12 (11,5%)	6 (14.63%)	3 (9.09%)	3 (10.71%)
Asthme	10 (10%)	5 (12.19%)	2 (6.06%)	3 (10.71%)
Alcool	5 (5%)	3 (12.19%)	1 (3.03%)	1 (3.57%)
<b>Total</b>	<b>102 (100%)</b>	<b>41</b>	<b>33</b>	<b>28</b>



Parmi les 360 patients, une consommation de tabac est retrouvée chez 59 patients (58%). 16 patients (15.5%) étaient diabétiques (chez 5 patients de type1 et chez 11 patients de type 2). 12 patients (11,5%) avaient une HTA.

### 5.2.5 Répartition selon les ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC

Tableau 9: Répartition selon les ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC

ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC Pour tous les patients N=360	Groupe A 190 (52.77%)	Groupe B 98 (27.22%)	Groupe C 72 (20%)
Total 23 (6,4%)	6 (3.15%)	N= 5 (5.1%)	N= 12 (16.67%)

Parmi les 360 patients, à l'interrogatoire on retrouve des ATCD familiaux de cirrhose et de CHC chez 23 patients (6,4%). Pour le lien de parenté chez 10 patients ils s'agissaient du père , 8 la mère et 5 des frères et sœurs.

### 5.2.6 Répartition selon l'IMC P/T<sup>2</sup> (Kg/m<sup>2</sup>)

Tableau 10: Répartition selon l'IMC

IMC Pour tous les patients 360	Groupe A 190 (52.77%)	Groupe B 98 (27.22%)	Groupe C 72 (20%)
Maigreur $\leq 18,5$ 17	17	0	0
Corpulence normale 18,5-25 164	126	31	7
Surpoids (25-30) 144	40	50	54
Obésité modérée (30-35) 32	6	15	11
Obésité sévère (35-40) 3	1	2	0
IMC < 25 181 (50,3%)	143 (75%)	31 (31.5%)	7 (10%)
IMC > 25 179 (49,7%)	47 (25%)	67 (68,5%)	65 (90%)

50,3% des patients (n=181) ont une corpulence normale avec un IMC < 25

49,3% des patients (n=179) ont un surpoids avec un IMC > 25, pour le groupe A, la majorité des patients 75% ont une corpulence normale (143 /190) par contre le groupe B les 2/3 des patients ont surpoids (67/98) et pour le groupe C, 90% des patients présentent an surpoids.

### 5.2.7 Répartition des patients selon les transaminases

Tableau 11: Répartition des patients selon les transaminases

Transaminase Pour tous les patients 360	Groupe A 190 (52.77%)	Groupe B 98 (27.22%)	Groupe C 72 (20%)
ALAT moyenne 40,02 (3-186)	20.86 $\pm$ 8.22	33.16 $\pm$ 25.79	54.2 $\pm$ 34.6
ALAT médiane 40,02	22	25	46.5
$\leq 40$ 298 (82,78%)	190	75 (76.5%)	33 (45.8)
> 40 62 (17,22%)	0	23 (23.5%)	39 (54.2)

ASAT moyenne	22.32% ± 7.97	33.55 ± 21.62	57.44 ± 35.3
ASAT médiane	23	27	50
≤ 40 296 (82,22%)	190 (100%)	74 (75.5%)	32 (44.4%)
> 40 64 (17,78%)	0	24 (24.5%)	40 (55.6%)

17% des patients ont une transaminase élevée supérieure à 40 UI/ML (62/360)

## 5.2.8 Répartition des patients selon l'ADN de VHB

Tableau 12: Répartition des patients selon l'ADN du VHB

Charge virale (UI/ml)	Moyenne	Min-Max	Médiane
Groupe A	308,36	20-1654	122,5
Groupe B	4783	2064-19193	3332
Groupe C	258011	21082-1694037	79742

### 5.2.8.1 Caractéristiques de Fibroscan®

Tableau 13: Taux d'échec de Fibroscan®

Sonde	Mesure possible N (%)	Échec N (%)
M	335 (93)	25 (6.94)
XL	21 (5.83)	4 (1.11)
Total	356 (98.88)	4 (1,11)

Donc le taux d'échec est de 1% (4 patients) par la sonde M et XL.

La médiane de l'élasticité hépatique est de 8.5 kPa.

Le taux médian de réussite est de 97%.

## 5.2.9 Morbidité de la PBH

Elle est estimée à 21.4%

Tableau 14: Morbidité post biopsie

Morbidité de la PBH	N (%)
Douleurs modérées	21 (13,5 %)
Douleurs intenses	10 (6,5%)
Choc vagal	2 (1,4%)
Total	21,4%

## 5.3 Analyse des groupes

### 5.3.1 Groupe A : Charge Virale < 2000 UI/ML : N=190

#### 5.3.1.1 Caractéristiques démographiques

Tableau 15: Tranches d'âge (an) et sexe

Selon le sexe (%)	Tranches d'âge (an)	Effectifs (%)	Selon l'âge (%)
Hommes 105 (55.3)	≤ 20	3 (1.6)	Age ≤ 40ans 70 (36.8)
	20-30	25 (13.2)	
	31-40	42 (22.1)	> 40ans 120 (63.2)
Femmes 85 (44.7)	41-50	56 (29.5)	
Sex-ratio : 1,23	51-60	37 (19.5)	
	61-70	18 (9.5)	
	71-80	9 (4.7)	
	Total	190 (100)	190 (100)

L'âge moyen est de  $44 \pm 13,69$  ans [18-79]. L'âge médian est de 39 ans. 70 patients (36,8%) ont un âge inférieur à 40 ans et 120 (63,2%) ont un âge supérieur à 40 ans au moment du diagnostic. La tranche d'âge la plus représentée est celle des 41-50 ans (29,47%), suivie par celle des 31-40 ans (22,11%).

Dans notre série, on a une nette prédominance masculine.

#### 5.3.1.2 Caractéristiques biologiques

Tableau 16: Répartition des patients selon le taux des transaminases

ALAT UI/mL	Effectifs (%)	ASAT UI/mL	Effectifs (%)
≤10	6 (3.2)	≤10	4 (2.1)
10-20	83 (43.7)	10-20	56 (29.5)
20-30	58 (30.5)	20-30	95 (50)
30-40	43 (22.6)	30-40	35 (18.4)
Total	190 (100)	Total	190 (100)

Le taux moyen des ALAT est de  $20,86 \pm 8,22$  [3-38]. Le taux médian est de 22.

43 patients (22,6%) avaient un taux d'ALAT entre 30 et 40UI/mL.

Le taux moyen des ASAT est de  $22,32 \pm 7,97$  [4-39]. Le taux médian est de 23.

35 patients (18,42%) avaient des ASAT entre 30 et 40 UI/mL.

### 5.3.1.3 Caractéristiques virologiques

Tableau 17: Répartition des malades selon le taux du DNA VHB

Charge virale UI/mL	Effectifs	Pourcentage
≤ 200	111	58,4
200-500	41	21,6
500-1000	15	7,9
1000-2000	23	12,1
Total	190	100%

Le taux moyen de la charge virale B est de 308,36 UI/mL [20-1654]. Le taux médian est de 122,5.

111 patients (58,4%) ont un taux de DNA VHB sérique ≤ 200 UI/mL.

23 patients ont une charge virale B entre 1000 et 2000 UI/mL.

### 5.3.1.4 Caractéristiques de Fibroscan®

Le taux moyen de l'élasticité hépatique au Fibroscan® est de  $4,2 \pm 0,9$  kPa [3-6].

Le taux médian est de 4,3 kPa.

Le taux moyen de réussite est de  $97,81\% \pm 5,66$  [75-100], le taux médian est de 98,45%.

L'IQR moyen est de  $22,81 \pm 3,76$  [12-30], l'IQR médian est de 23.

Les 190 patients avaient tous une élasticité hépatique inférieure à 6 kPa avec 36 patients (18.9%) une élasticité hépatique comprise entre 5 et 6 kPa.

Ces patients avec DNA VHB inférieur à 2000 UI/mL, des dosages répétés normaux des transaminases (< 40 UI/mL), un écho-doppler hépatique normal, une mesure d'élastométrie par le Fibroscan® inférieure à 6 kPa sont considérés dans notre travail comme de vrais porteurs inactifs. Ils n'ont pas bénéficié de ponction biopsie hépatique.

## 5.3.2 Groupe B : Charge virale entre 2000 et 20 000 UI/mL (N=98)

### 5.3.2.1 Caractéristiques démographiques

Tableau 18: Répartition des patients selon le sexe et l'âge au moment de diagnostic :

Selon le sexe	Tranche d'âge	Effectifs (%)	
Hommes 57 (58.2)	≤ 20	1 (1)	Age ≤ 40 ans
	20-30	10 (0.2)	59 (60.2)
	31-40	48 (49)	
Femmes 41 (41.8%)	41-50	34 (34.7)	Age > 40ans
	51-60	3 (3.1)	39 (39.8)
	61-70	2 (2)	
Sex-ratio = 1.29	Total	98(100)	

L'âge moyen est de  $38,58 \pm 8,31$ ans [20-70]. L'âge médian est de 39ans.

39 patients (39,8%) ont un âge supérieur à 40ans au moment du diagnostic

La tranche d'âge la plus représentée est celle des 31-40 ans (49%), suivie par celle des 41-50 ans (34.7%).

### 5.3.2.2 Caractéristiques biologiques

Tableau 19: Répartition des patients selon le taux des transaminases

ALAT	Effectifs (%)	ASAT	Effectifs (%)
≤ 40	75 (76.5)	≤40	74 (75.5)
> 40	23 (23.5)	>40	24 (24.5)
Total	98 (100)	Total	98 (100)

Le taux moyen des ALAT est de  $33,16 \pm 25,79$  [10-174]. Le taux médian est de 25.

23 patients (23,5%) ont un taux d'ALAT supérieur à la normale 40 UI/mL.

Le taux moyen des ASAT est de  $33,55 \pm 21,62$  [6-116]. Le taux médian est de 27.

24 patients (24,5%) ont un taux d'ASAT supérieur à la normale (40 UI/mL).

### 5.3.2.3 Caractéristiques virologiques

La charge virale moyenne est de  $4783,26$  UI/mL  $\pm 3684,588$  [2064-19193]. La médiane est de 3332,50 UI/mL

### 5.3.2.4 Caractéristiques de Fibroscan®

Tableau 20: Répartition des patients selon l'élasticité hépatique par le Fibroscan®

Elasticité hépatique kPa	Effectifs	%
≤ 6	62	67,4
> 6	30	32,6
Total	92	100%

La majorité de nos patients ont une élasticité ≤ 6 kPa

### 5.3.2.5 Caractéristiques histologiques

92/98 patients ont bénéficié de la PBF. On ne rapporte pas de complication majeure.

Tableau 21: Répartition selon la taille des fragments de la PBF et le nombre d'espaces portes

Taille de Fragment (cm)	Effectifs (%)	Nombre d'espaces portes	Effectifs (%)
1,00	12(13)	10,00	10 (10.9)
1,50	15 (16.3)	11,00	7 (7.6)
2,00	31 (33.7)	12,00	48 (52.2)
2,50	13 (14.1)	13,00	17 (18.5)
3,00	12 (13)	14,00	9 (9.8)
3,50	7 7.6)	19,00	1 (1.1)
4,00	2 (2.2)	Total	92
Total	92 (100)		100%

La taille moyenne des fragments de biopsies hépatiques est de 2,14 cm ± 0,76 [1-4].

La taille médiane est de 2 cm.

Le nombre moyen d'espace portes est de 12,16 ± 1,26 [10-19].

Le nombre médian est de 12 espaces portes.

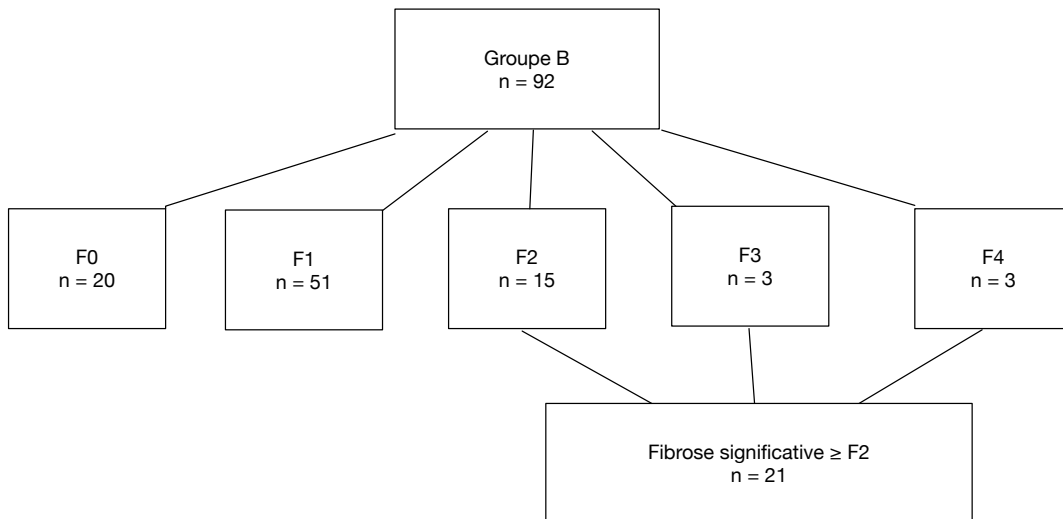


Figure 8: Fibrose hépatique

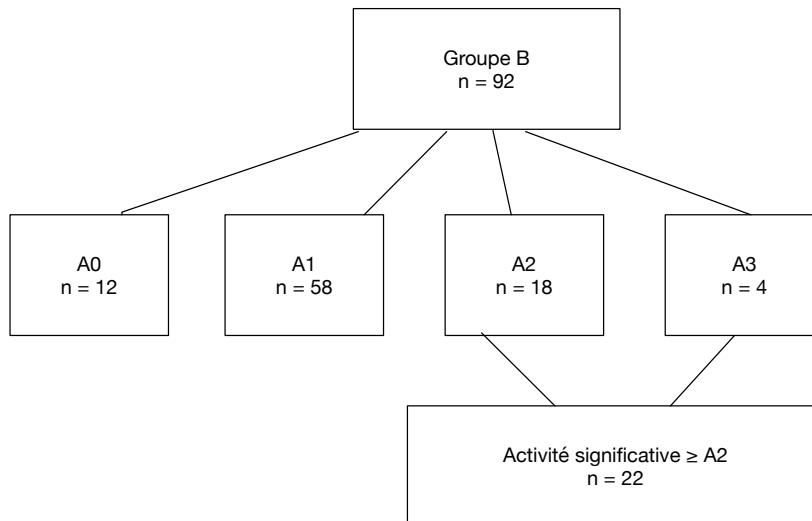


Figure 9: Activité hépatique

Tableau 22: Répartition selon l'Activité et la fibrose histologique hépatique

Activité histologique hépatique n=92	Effectif (%)	Fibrose hépatique histologique n=92	Effectif (%)
Absente A0	12 (13.04)	Absente F0	20 (21.73)
Minime A1	58 (63.04)	Minime F1	51 (55.43)
Modérée A2	18 (19.57)	Modérée F2	15 (16.3)
Sévère A3	4 (4.35)	Sévère F3	3 (3.27)
		Cirrhose F4	3 (3.27)
<b>Activité</b> Absente à minime A0 / A1 <b>70 (76.08)</b> Modérée à sévère A2 / A3 <b>22 (23.91)</b>		<b>Fibrose</b> Absente à minime F0/ F1 <b>71 (77.17)</b> Modérée à sévère F2 / F4 <b>21 (22.83)</b>	

### 5.3.2.6 Corrélations des paramètres Groupe B

#### 5.3.2.6.1 Corrélation sexe-histologie

Tableau 23: Relation sexe et sévérité des lésions hépatiques

Activité hépatique histologique	Sexe		Total	Fibrose hépatique	Sexe		Total
	F	M			F	H	
< A2	30	40	70	<F2	33	38	71
≥ A2	10	12	22	≥F2	07	14	21
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>52</b>	<b>92</b>	<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>52</b>	<b>92</b>
P value= 0,830 OR=0,900 IC à 95%= 0,343-2,359				P value= 0,286 OR=1,737 IC à 95% = 0,626- 4,817			

Parmi les 52 hommes, **12 (23,07%)** présentent des lésions inflammatoires modérées à sévères ≥ A2 et **14 (27%)** présentent des lésions de fibrose modérées à sévères ≥ F2.

Parmi les 40 femmes, **10 (25%)** présentent des lésions inflammatoires hépatiques modérées à sévères ≥ A2 et **7 (17,5%)** présentent des lésions de fibrose modérée à sévère ≥ F2.

La différence du degré de lésions hépatique modérée à sévère selon le sexe n'est pas significative avec un p à **0,83** pour l'activité et **0,28** pour la fibrose. **Au final, ce travail ne montre pas de relation entre le sexe et la sévérité histologique hépatique.**

#### 5.3.2.6.2 Corrélation âge-histologie

Tableau 24: Relation Age et les lésions hépatiques

Activité hépatique	Classe d'âge		Total	Fibrose hépatique	Classe d'âge		Total
	≤40	>40			≤40	>40	
< A2	51	19	70	< F2	53	18	71
≥ A2	4	18	22	≥ F2	2	19	21
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>37</b>	<b>92</b>	<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>37</b>	<b>92</b>
P value= 0,0001 OR=12,07 IC à 95% = 3,621- 40,29				P value= 0,0001 OR=27,97 IC à 95%=5,92- 132,05			

Parmi les patients âgés de moins de 40 ans (n=55), **4 patients (7,27%)** ont une **activité inflammatoire significative ≥ A2** et 51 (92,72%) ont des lésions inflammatoires minimales à absentes (A0, A1).

Par contre, chez les patients âgés de plus de 40 ans (n=37), **18 patients (48,64%)** ont des **lésions inflammatoires modérées à sévères** et 19 patients (51,35%) des lésions inflammatoires minimales ou absentes.



Parmi les patients âgés de moins de 40 ans (n=55), **seulement 2 patients (3,63%) ont une fibrose significative  $\geq$  F2** et 53 (96,36%) ont une fibrose minimale (F0, F1). Par contre, chez les patients âgés de plus de 40ans (n=37), **19 patients (51,35%) avaient des lésions de fibrose modérée à sévère** et 18 (48,64%) une fibrose minimale à modérée.

Il y a une relation étroite entre l'âge et les lésions inflammatoires et ou de fibrose histologiques hépatiques, plus on avance avec l'âge plus on aura des lésions plus sévères. La différence est significative avec un  $p=0.0001$ .

### 5.3.2.6.3 Corrélation IMC-histologie

Tableau 25: Relation IMC et les lésions hépatiques

Activité hépatique	IMC		Total	Fibrose hépatique	IMC	
	$\leq 25$	$> 25$			$\leq 25$	$> 25$
$< A2$	25	45	70	$< F2$	28	43
$\geq A2$	6	16	22	$\geq F2$	3	18
Total	31	61	92	Total	31	61
P value= 0,465 OR= 1,481 IC à 95%= 0,51-4,26			P value= 0,032 OR= 3,90 IC à 95%= 1,05-14,50			

Les patients avec  $IMC \leq 25$  (n=31) ont des lésions inflammatoires minimales (A0, A1) dans 25 cas (80,6%), et 6 patients (**19,4%**) ont une activité inflammatoire significative  $\geq A2$ . Chez les patients avec un  $IMC > 25$  (n=61), 45 (74%) ont des lésions inflammatoires minimales et 16 (**26%**) ont des lésions inflammatoires significatifs  $\geq A2$ . Il existe une différence non significative avec un  $p=0.465$ .

Les patients avec  $IMC \leq 25$  (n=31), ont un risque de fibrose minimale F0, F1 dans 28 cas (90%), 3 patients ont une fibrose significative  $\geq F2$  (10%). Par contre, les patients avec un  $IMC > 25$  (=61), 43 (70%) ont une fibrose minimale et 18 (30%) ont une fibrose significative  $\geq F2$ . Il existe une différence significative avec un  $p=0.032$ .

### 5.3.2.6.4 Corrélation ALAT-histologie

Tableau 26: Relation ALAT et lésions hépatiques

Activité hépatique	ALAT		Total	Fibrose hépatique	ALAT		Total
	≤60	>60			≤60	>60	
<A2	66	4	70	<F2	67	4	71
≥A2	16	6	22	≥F2	15	6	21
Total	82	10	92	Total	82	10	92
P value= 0,005				P value= 0,003			

Les patients avec des ALAT ≤60UI/mL (1,5N), 66/82 (80%) ont une activité minime (<A2), et 16/82 (20%) ont une fibrose significative ≥A2. Par contre, les patients avec des ALAT > 60UI/mL une activité modérée à sévère est retrouvé dans 6/10 (60%), et 4/10 (40%) ont une lésion minime. Il existe une différence significative avec un p=0.005

Pour la fibrose, les patients avec des ALAT ≤60UI/mL (1,5N), 67/82 (81,7%) ont une fibrose minime (<A2), et 15/82 (18.3%) ont une fibrose significative ≥A2. Par contre, les patients avec des ALAT > 60UI/mL une fibrose modérée à sévère est retrouvé dans 6/10 (60%), et 4/10(40%) ont une fibrose minime. Il existe une différence significative avec un p=0.003.

### 5.3.2.6.5 Corrélation ASAT-histologie

Tableau 27: Relation ASAT et lésions hépatiques

Activité hépatique	ASAT		Total	Fibrose hépatique	ASAT		Total
	≤60	>60			≤60	>60	
<A2	67	3	70	<F2	69	2	71
≥A2	17	5	22	≥ F2	15	6	21
Total	84	8	92	Total	84	8	92
P value= 0,007				P value= 0,0001			

Les patients avec des ASAT ≤ 60UI/mL (1,5N), 67/84 (80%) ont des lésions inflammatoires minimales (A0, A1), et 17/84 (20%) ont une activité inflammatoire significative ≥ A2. Par contre les patients avec ASAT > 60UI/mL, des lésions inflammatoires sévères sont retrouvées chez 5 patients sur 8 (62.5%), et 3/8 (37,5%) ont des lésions inflammatoires minimales. Il existe une différence significative avec un P=0.007.

Pour la fibrose ; les patients avec des ASAT  $\leq 60$ UI/mL (1,5N), 69/84 (82%) ont des lésions de fibrose minime (F0, F1), et 15/84 (**18%**) ont une fibrose significative  $\geq F2$ . Par contre les patients avec ASAT  $>60$ UI/mL, des lésions de fibrose sévères sont retrouvées chez 6 patients sur 8 (**75%**), et 2/8 (25%) ont des lésions inflammatoires minimales. Il existe une différence significative avec un P=0.0001

### 5.3.2.6.6 Corrélation Fibroscan®-histologie

Tableau 28: Relation Élasticité hépatique et Fibrose hépatique

Fibrose hépatique	Élasticité hépatique kPa		Total
	$\leq 6$	$>6$	
$< F2$	59	12	71
$\geq F2$	3	18	21
Total	62	30	92
P value=0,0001 OR=0,042 IC à 95%= 0,014 - 0,128			

Les patients avec une élasticité hépatique  $> 6$  kPa (n=30), 12/30 (40%) ont une fibrose minime (F0, F1) et 18/30 (60%) ont une fibrose significative  $\geq F2$ . Par contre les patients avec une élasticité  $\leq 6$  kPa, 59/62 (95%) ont une fibrose minime et 3/62 (5%) ont une fibrose sévère. Il existe une différence significative avec un p=0.0001.

77,17% des patients (n=71) ont une fibrose absente à minime (F0, F1) et 23% (n=21) ont une fibrose significative  $\geq F2$ .

5 patients ont une stéatose hépatique histologique.

### 5.3.2.7 Analyse univariée des patients du Groupe B

Tableau 29: Analyse univariée des facteurs prédictifs influençant les lésions d'activité inflammatoire de modérée à sévères  $\geq A2$

	OR	IC à 95%	P value
Age $> 40$ ans	12,07	3,621- 40,29	0,0001
ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC	5,368	0,836-34,48	0,052
ALAT $>60$ UI/mL	6,188	1,56-24,546	0,005
ASAT $>60$ UI/mL	6,569	1,426 -30,248	0,007

Tableau 30: Analyse univariée des facteurs prédictifs de la Fibrose hépatique modérée à sévère  $\geq F2$

	OR	IC à 95%	P value
Age > 40 ans	27,97	5,92-132,05	0,0001
ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC	16,47	1,72-156,97	0,002
IMC > 25	3,90	1,05-14,50	0,032
ALAT >60 UI/mL	6,7	68 – 26,72	0,003
ASAT >60 UI/mL	13,80	2,53- 75,15	0,0001

### 5.3.2.8 Analyse multivariée des patients du Groupe B

Tableau 31: Analyse multivariée des facteurs prédictifs influençant les lésions d'activité inflammatoire de modérée à sévères  $\geq A2$

Source	Valeur	Erreur standard	Khi <sup>2</sup> de Wald	Pr > Khi <sup>2</sup>	Wald Borne inf. (95%)	Wald Borne sup. (95%)	Odds ratio	Odds ratio Borne inf. (95%)	Odds-ratio Borne sup. (95%)
Constante	-5,609	1,532	13,405	0,000	-8,612	-2,606			
Age	0,086	0,033	6,666	0,010	0,021	0,152	1,090	1,021	1,164
ALAT	0,025	0,012	4,726	0,030	0,003	0,048	1,026	1,003	1,049
ATCD de cirrhose /CHC	-0,873	1,750	0,249	0,618	-4,302	2,557	0,418	0,014	12,898
Sexe	0,447	0,565	0,626	0,429	-0,660	1,555	1,564	0,517	4,733
IMC	0,626	0,011	0,370	0,640	0,501	1,784	0,239	0,372	5,354
DNA PCR	0,034	0,023	0,239	0,001	0,032	0,045	1,784	0,434	6,652

On remarque que l'âge, l'ALAT et la charge virale sont des facteurs prédictifs très significatifs pour l'activité inflammatoire de modérée à sévères  $\geq A2$

Tableau 32: Analyse multi variée pour la fibrose hépatique Groupe B

Paramètres du modèle (Variable FS/FM) :										
Source	Valeur	Erreur standard	Khi <sup>2</sup> de Wald	Pr > Khi <sup>2</sup>	Wald Borne inf. (95%)	Wald Borne sup. (95%)	Odds ratio	Odds ratio Borne inf. (95%)	Odds ratio Borne sup. (95%)	
Constante	-6,997	1,784	15,385	< 0,0001	-10,493	-3,501				
Age	0,131	0,041	10,154	0,001	0,050	0,211	1,139	1,052	1,235	
ALAT	0,022	0,012	3,606	0,050	-0,001	0,045	1,022	0,999	1,046	
ATCD de cirrhose /CHC	-0,783	1,754	0,199	0,655	-4,221	2,655	0,457	0,015	14,227	
Sexe	-0,428	0,602	0,505	0,478	-1,608	0,753	0,652	0,200	2,122	
IMC	0,136	0,320	0,611	0,539	-0,544	0,925	0,694	0,145	3,228	
DNA PCR	0,043	0,023	1,341	0,019	0,011	0,179	1,023	0,526	1,522	

On remarque que l'âge, l'ALAT et la charge virale sont des facteurs prédictifs très significatifs pour la fibrose hépatique

### 5.3.3 Groupe C : charge virale supérieure à 20 000UI/mL N=72

#### 5.3.3.1 Caractéristiques démographiques

Tableau 33: Répartition des patients selon le sexe et l'âge au moment du diagnostic

Sexe	Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentage	Age (an)
				Effectifs (%)
Hommes : 56 (77,8%) Femmes : 16 (22,2%) Sex-ratio= 3,5.	20-30	7	9,7	≤40ans 30 (41.7) >40ans 42 (58.7) Total 72 (100%)
	31-40	23	31,9	
	41-50	32	44,4	
	51-60	5	6,9	
	61-70	4	5,6	
	71-80	1	1,4	
	Total	72	100%	

L'âge moyen est de 42,13 ± 10,19 [23-75], l'âge médian est de 41ans.

42 (58,3%) ont un âge supérieur à 40 ans au moment du diagnostic.

La tranche d'âge la plus représentée était celle des 41-50 ans (44,4%), suivie par celle des 31-40 ans (31.9%)

#### 5.3.3.2 Caractéristiques biologiques

Tableau 34: Répartition des patients selon les transaminases

ALAT UI/mL	Effectifs (%)	ASAT UI/mL	Effectifs (%)
≤ 40	33 (45.8)	≤40	32 (44.4)
> 40	39 (54.2)	>40	40 (50.62)
Total	72 (100)	Total	72 (100)

Le taux moyen des ALAT est de 54,28 ± 34,6 avec des extrêmes de 11 à 186, le taux médian est de 46,50. **39 patients (54,2%)** avaient un taux des ALAT supérieur à la normale 40UI.

Le taux moyen des ASAT est de 57,44 ± 35,3 [15-195], le taux médian est de 50.

**40 patients (55,62%)** avaient un taux des ASAT supérieur à la normale (40UI).

#### 5.3.3.3 Caractéristiques virologiques

La charge virale moyenne est de 258011 UI/mL [21082-1694037]. La médiane est de 79742 UI/mL

### 5.3.3.4 Caractéristiques Fibroscan®

Tableau 35: Répartition des selon l'élasticité hépatique au Fibroscan®

Elasticité hépatique kPa	Effectifs	Pourcentage
≤ 6	23	38,3
> 6	37	61,7
Total	60	100%

Le taux moyen de l'élasticité hépatique au Fibroscan® est de  $9,59 \pm 5,41$  [3,40-24,50], le taux médian est de 8,50 kPa.

Le taux moyen de réussite est de  $97,15\% \pm 6,42$  [75-100], le taux médian de réussite est de 97,15%.

L'IQR moyen est de  $22,45 \pm 3,33$  avec des extrêmes de 1- à 30, l'IQR médian est de 21.

**37 patients (61,7%)** avaient une élasticité hépatique supérieure à 6 kPa.

### 5.3.3.5 Caractéristiques histologiques

60/72 patients ont bénéficié de la PBF. On ne note pas de complication majeure

Tableau 36: Répartition selon la Taille et le Nombre d'espaces portes à la biopsie hépatique

Taille de fragment en cm	Effectifs (%)	Nombres d'espaces portes	Effectifs (%)
1,00	3 (5)	9,00	1 (1.7)
1,20	1 (1.7)	10,00	4 (6.7)
1,50	12 (20)	11,00	4 (6.7)
2,00	23 (28.3)	12,00	33 (55)
2,50	9 (15)	13,00	12 (20)
3,00	7 (11.7)	14,00	5 (8.3)
3,50	5 (8.3)	15,00	1 (1.7)
Total	60 (100)	Total	60 (100)

La taille moyenne des biopsies hépatiques est de  $2,15 \text{ cm} \pm 0,66$  [1-3,5], la taille médiane est de 2cm.

Le nombre moyen d'espace portes est de  $12,16 \pm 1,07$  [9-15], le nombre médian d'espaces portes est de 12.

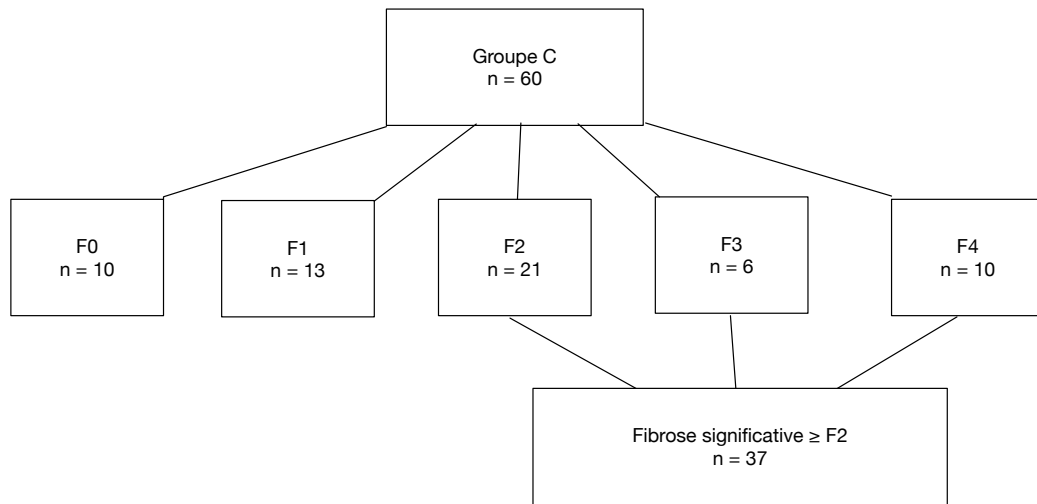


Figure 10: Fibrose hépatique

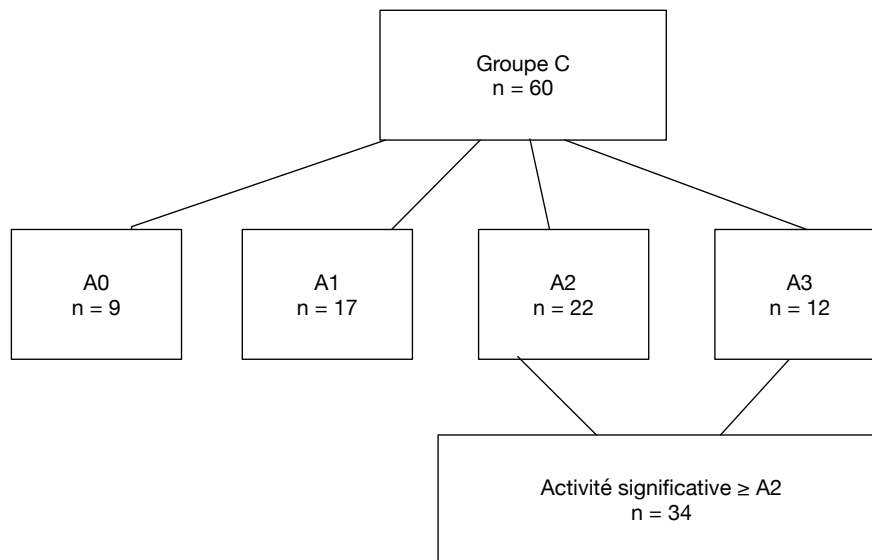


Figure 11: Activité hépatique

Tableau 37: Répartition selon le stade de fibrose hépatique à l'histologie (PBF)

Fibrose hépatique	Effectifs (%)	Fibrose minime
Absence de Fibrose F0	10 (16.66)	23 (38.3)
Fibrose minime F1	13 (21.68)	
Fibrose modérée F2	21 (35)	Fibrose modérée à sévère 37 (61.66)
Fibrose sévère F3	6 (10)	
Cirrhose F4	10 (16.66)	
	60 (100)	
P value= 0,0001		

23 patients sur 60 (38.3%) ont une fibrose minimale ( $\leq F1$ ), et 37 patients sur 60 (61,66%) ont une fibrose modérée à sévère ( $\geq F2$ ). Il existe une relation étroite entre fibrose minimale et fibrose sévère avec une différence statistiquement significative avec  $p=0.0001$ .

Tableau 38: Répartition selon le degré de l'activité hépatique à l'histologie

Activité hépatique	Effectifs (%)	Activité minimale
Absence d'activité A0	9 (15)	26 (43.33)
Activité minimale A1	17 (28.34)	
Activité modérée A2	22 (36.66)	
Activité sévère A3	12 (20)	34 (56.66)
	60 (100)	
P value=0,0001		

### 5.3.3.6 Corrélations des paramètres Groupe C

#### 5.3.3.6.1 Corrélation sexe-histologie

Tableau 39: Relations sexe et sévérité des lésions histologiques hépatiques

Activité hépatique	Sexe			Fibrose hépatique	Sexe		
	F	M	Total		F	M	Total
< A2	5	21	26	< F2	5	18	23
$\geq$ A2	7	27	34	$\geq$ F2	7	30	37
Total	12	48	60	Total	12	48	60
P value= 0,896 OR= 0,918 IC à 95%=0,255-3,32				P value= 0,791 OR= 1,190 IC à 95%=0,328-4,315			

Parmi les 48 hommes : 27 (56,3%) présentent des lésions inflammatoires modérées à sévères  $\geq$  A2 et 21 (43,7%) présentent des lésions inflammatoires minimales ( $\leq$  A1).

30 (62,5%) présentent une fibrose modérée à sévère  $\geq$  F2 et 18 (37,5%) présentent une fibrose minimale ( $\leq$  F1).

Parmi les 12 femmes : 7 (58,3%) présentent des lésions inflammatoires significatives  $\geq$  A2 et 5 (41,7%) des lésions inflammatoires minimales ( $\leq$  A1). 7 (58,3%) présentent une fibrose modérée à sévère  $\geq$  F2 et 5 (41,7%) une fibrose minimale.

Il n'y a pas de différence de sévérité histologique selon le sexe avec un  $p=0,896$  pour l'activité et  $0,791$  pour la fibrose. Il n'existe pas de relation entre la sévérité des lésions histologiques du foie et le sexe en analyse univariée. Les femmes présentent plus de fibrose que les hommes mais la différence n'est pas significative  $p=0.79$ .



### 5.3.3.6.2 Corrélation âge-histologie

Tableau 40: Relation entre l'âge et les lésions histologiques hépatiques

Activité hépatique	Classe d'âge		Total	Fibrose hépatique	Classe d'âge		Total
	≤40	>40			≤40	>40	
< A2	15	11	26	<F2	15	8	23
≥ A2	6	28	34	≥F2	6	31	37
Total	21	39	60	Total	21	39	60
P value= 0,001 OR= 0,157 IC à 95%=0,048-0,509				P value= 0,0001 OR= 0,103 IC à 95%=0,030-0,351			

Chez les patients âgés de moins de 40ans (n=21), 15 (**71,4%**) ont des lésions inflammatoires minimales (≤A1) et 6 (28,57%) ont une activité inflammatoire significative ≥A2.

Par contre, chez les patients âgés de plus de 40ans (n=39), 28 (**71,8%**) présentent des lésions inflammatoires sévères et 11 (28,2%) ont des lésions inflammatoires minimales. Il existe une différence significative avec un p=0.0001 signifiant une relation entre l'âge et les lésions inflammatoires histologiques hépatiques. La sévérité des lésions augmente avec l'âge.

Pour la fibrose, les patients âgés de moins de 40 ans (n=21), 6 (28,57%) ont une fibrose significative ≥ F2 et 15 (71,43%) ont une fibrose minimale (≤F1). Les patients âgés de plus de 40ans (n=39), 31 (**79,5%**) ont une fibrose significative ≥ F2, et 8 (20,5%) ont une fibrose minimale. Il existe une différence significative avec un p=0.0001 signifiant une relation entre l'âge et la fibrose histologique hépatique. Plus on avance avec l'âge plus on aura des lésions de fibrose plus sévère.

### 5.3.3.6.3 Corrélation antécédents-histologie

Tableau 41: Relation ATCD de cirrhose et/ou de CHC et les lésions hépatiques

Activité hépatique	ATCD		Total	Fibrose hépatique			Total
	Absence	Présence			Absents	Présents	
< A2	25	1	26	< F2	22	1	23
≥A2	23	11	34	≥ F2		11	37
Total	48	12	60	Total	26	12	60
P value= 0,006 OR= 11,957 IC à 95%=1,429-100,01				P value= 0,017 OR= 9,308 IC à 95%=1,112-7,885			

En présence d'antécédent familial de cirrhose et/ou de CHC (n=12) :

- 11 (91,66%) présentent des lésions d'activité modérées à sévères ≥ F2.

- 1 patient présente des lésions inflammatoires minimales (8,33%). Il existe une différence significative avec un  $p=0.006$ .

En présence d'antécédent familial de cirrhose et/ou de CHC (n=12) :

- 11 (91,66%) présentent des lésions de fibrose modérée à sévère  $\geq F2$ .
- 1 patient (8,33%) présente une fibrose minimale.

Il existe une différence significative avec un  $p=0.017$ .

#### 5.3.3.6.4 Corrélation IMC-histologie

Tableau 42: Relation IMC et les lésions hépatiques

Activité hépatique		IMC		Total	Fibrose hépatique	IMC		Total
		$\leq 25$	$> 25$			$\leq 25$	$> 25$	
	$< A2$	2	24	26	$< F2$	3	20	23
	$\geq A2$	4	30	34	$\geq F2$	3	34	37
Total		6	54	60	Total	6	54	60
P value= 0,602 OR= 0,625 IC à 95%=0,10-3,70					P value= 0,536 OR= 1,70 IC à 95% =0,313-9,24			

Les patients avec  $IMC \leq 25$  ont des lésions inflammatoires minimales A0, A1 dans 2 cas (33,3%), 4 patients sur 6 ont une activité inflammatoire significative  $\geq A2$  (66,6%). Par contre les patients qui ont un  $IMC > 25$  ont des lésions inflammatoires minimales 24/54 (44,4%) et 30/54 (55,5%) ont des lésions inflammatoires significatives  $\geq A2$ . Il existe une différence non significative avec un  $p$  value= 0.602.

Les patients avec un  $IMC \leq 25$ , 3 patients sur 6 (50%) ont une fibrose minimale (F0, F1), 3 patients sur 6 ont une fibrose significative  $\geq F2$  (50%). Pour les patients avec un  $IMC > 25$ , 20/54 (37%) ont une fibrose minimale et 34/54 (65%) ont une fibrose significative  $\geq F2$ . Il existe une différence non significative avec un  $p$  value = 0,536

#### 5.3.3.6.5 Corrélation ALAT-histologie

Tableau 43: Relation ALAT et lésions histologiques hépatiques

Activité hépatique		ALAT		Total	Fibrose hépatique	ALAT		Total
		$\leq 40$	$> 40$			$\leq 40$	$> 40$	
	$< A2$	20	6	26	$< F2$	20	3	23
	$\geq A2$	13	21	34	$\geq F2$	13	24	37
Total		33	27	60		33	27	60
P value= 0,003 OR= 5,385 IC à 95%=1,714 -16,919					P value= 0,003 OR=12,308 IC à 95%=3,070-49,343			

Les patients avec des ALAT  $\leq 40$  UI/mL, 20/33 (60,6%) ont des lésions inflammatoires minimales (A0, A1), et 13/33 (39,4%) ont une activité inflammatoire significative  $\geq A2$ . Par contre, les patients avec des ALAT  $>40$ UI/mL ont des lésions inflammatoires sévères 21/27 (77,7%), et 6/27 (22,3%) ont des lésions inflammatoires minimales. Il existe une différence significative avec un  $p=0.003$ .

Les patients avec des ALAT  $\leq 40$ UI/mL, 20/33 ont une fibrose minimale F0, F1 (60,6%), 13 patients sur 33 ont une fibrose significative  $\geq F2$  (39,4%). Par contre, les patients avec des ALAT  $> 40$ UI/mL ont une fibrose modérée à sévère chez 24/27 (88,8%) et 3/27 (11,12%) ont une fibrose minimale. Il existe une différence significative avec un  $p=0,003$ .

### 5.3.3.6.6 Corrélation ASAT-histologie

Tableau 44: Relation ASAT et les lésions histologiques hépatiques

Activité hépatique		ASAT		Total	Fibrose hépatique		ASAT		Total
		$\leq 40$	$>40$				$\leq 40$	$>40$	
	$< A2$	20	6	26	$< F2$	20	3	23	
	$\geq A2$	12	22	34	$\geq F2$	12	25	37	
Total		32	28	60	Total	32	28	60	
P value= 0,001 OR=6,111 IC à 95%=1,931-19,338					P value= 0, 0001 OR=13,889 IC à 95%=3,442-56,048				

Les patients avec des ASAT  $\leq 40$  UI/mL, 20/32 (62,5%) ont des lésions inflammatoires minimales (A0, A1), 12 patients sur 32 (37,5%) ont une activité inflammatoire significative  $\geq A2$ . Par contre les patients avec ASAT  $> 40$  UI/mL présentent des lésions inflammatoires sévères dans 78,5% (22/28). 6/28 (21,5%) ont des lésions inflammatoires minimales. Il existe une différence significative avec un  $p=0.001$ .

Les patients avec des ASAT  $\leq 40$ UI/mL, 20/32 (62,5%) ont une fibrose minimale F0, F1, 12 patients sur 32 (37,5%) ont une fibrose significative  $\geq F2$ . Par contre les patients avec ASAT  $>40$ UI/mL ont une fibrose modérée à sévère 25/28 (89,3%), et 3/28 (10,7%) ont une fibrose minimale. Il existe une différence significative avec un  $p=0.0001$ .

### 5.3.3.6.7 Corrélation Fibroscan®-histologie

Tableau 45: Relation l'élasticité au Fibroscan® et la Fibrose hépatique

Elasticité hépatique	Fibrose hépatique		Total
	<F2	≥ F2	
≤ 6	18	5	23
>6	5	32	37
Total	23	37	60
P value=0,0001                      OR=18,6                      IC à 95% 4,96-69,71			

Les patients avec une élasticité hépatique ≤ 6 kPa, 18/23 (78%) ont une fibrose minime F0, F1 et 5 patients sur 23 (22%) ont une fibrose significative ≥ F2. Par contre les patients avec une Élasticité > 6Kpa ont une fibrose modérée à sévère dans 32/37 (86%), et 5/37 (14%) ont une fibrose minime. Il existe une différence significative avec p=0.0001.

26 patients (43,3%) ont des lésions inflammatoires minimales ≤ A1.

**34 patients (56,6%)** ont une activité inflammatoire significative ≥ A2.

Il existe une différence significative avec un p = 0.0001, signifiant une relation entre la charge virale > 20000 UI/mL et la sévérité des lésions inflammatoires histologiques du foie.

### 5.3.3.7 Analyse univariée des patients du Groupe C

Tableau 46: Analyse univariée des facteurs prédictifs des lésions d'activité inflammatoire modérée sévère ≥ A2

	OR	IC à 95%	P value
Age > 40 ans	0,157	0,048-0,509	0,001
ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC	11,957	1,429-100,01	0,006
ALAT >40 UI/mL	5,385	1,714 -16,919	0,003

Tableau 47: Analyse univariée des facteurs prédictifs de la fibrose hépatique modérée à sévère ≥ F2

	OR	IC à 95%	P value
Age > 40 ans	0,103	0,030-0,351	0,0001
ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC	9,308	1,112-77,88	0,017
ALAT >40 UI/mL	12,308	3,070-49,343	0,003
ASAT >40 UI/mL	13,889	3,442-56,048	0,0001

### 5.3.3.8 Analyse multivariée des patients du Groupe C

Tableau 48: Analyse multi variée des facteurs prédictifs des lésions d'activité inflammatoire modérée sévère  $\geq A2$

Paramètres du modèle (Variable AS/AM) :									
Source	Valeur	Erreur standard	Khi <sup>2</sup> de Wald	Pr > Khi <sup>2</sup>	Wald Borne inf. (95%)	Wald Borne sup. (95%)	Odds ratio	Odds ratio Borne inf. (95%)	Odds ratio Borne sup. (95%)
Constante	-3,634	1,557	5,451	0,020	-6,685	-0,583			
Age	0,045	0,033	1,846	0,174	-0,020	0,110	1,046	0,980	1,116
ALAT	0,031	0,011	7,719	0,005	0,009	0,052	1,031	1,009	1,054
Sexe	1,185	0,806	2,159	0,142	-0,396	2,766	3,271	0,673	15,888
ATCD F de cirrhose /CHC	1,863	1,153	2,611	0,106	-0,397	4,122	6,440	0,672	61,673
IMC	-1,144	0,091	0,639	0,908	0,779	2,639	3,908	0,751	12,53
DNA PCR	0,052	0,021	2,348	0,008	0,018	0,075	1,175	0,874	1,023

- On remarque que l'ALAT et la charge virale sont des facteurs prédictifs très significatifs pour l'activité inflammatoire de modérée à sévères  $\geq A2$

Tableau 49: Analyse multivariée de fibrose hépatique pour une charge virale > 20000 UI/mL

Paramètres du modèle (Variable FS/FM) :									
Source	Valeur	Erreur standard	Khi <sup>2</sup> de Wald	Pr > Khi <sup>2</sup>	Wald Borne inf. (95%)	Wald Borne sup. (95%)	Odds ratio	Odds ratio Borne inf. (95%)	Odds ratio Borne sup. (95%)
Constante	-3,904	1,700	5,271	0,022	-7,237	-0,571			
Age	0,041	0,036	1,290	0,256	-0,030	0,112	1,042	0,971	1,119
ALAT	0,051	0,015	12,234	0,000	0,022	0,079	1,052	1,023	1,082
Sexe	1,101	0,823	1,791	0,181	-0,511	2,713	3,007	0,600	15,075
ATCD de cirrhose	1,390	1,244	1,248	0,264	-1,048	3,829	4,016	0,350	46,018
IMC	0,151	0,749	4,878	0,793	-0,591	0,844	1,754	0,788	10,11
DNA PCR	0,242	0,151	10,155	0,003	0,155	0,631	1,813	0,927	1,002

On remarque que l'ALAT et la charge virale sont des facteurs prédictifs très significatifs à la fibrose de modérée à sévère.

### 5.3.4 Patients bénéficiaires de la biopsie hépatique (Groupe B et C)

#### 5.3.4.1 Caractéristiques biologiques

Tableau 50: Caractéristiques biologiques Groupe B versus Groupe C

Paramètres de bilan hépatique des patients biopsiés N=152	Groupe B: DNA entre 2000 et 20000 UI/mL n=92	Groupe C: DNA > à 20000 UI/mL n=60
<b>ALAT UI/mL</b>		
≤ 40 108	75 (81.5%)	33 (55%)
> 40 44	17 (18.5%)	27 (45%)
2N<ALAT<1 21	11	10
> 2N 23	6	17
<b>ASAT UI/mL</b>		
≤ 40 106	74 (80.4%)	32 (53.34%)
> 40 46	18 (18.6%)	28 (46.66%)

#### 5.3.4.2 Caractéristiques histologiques

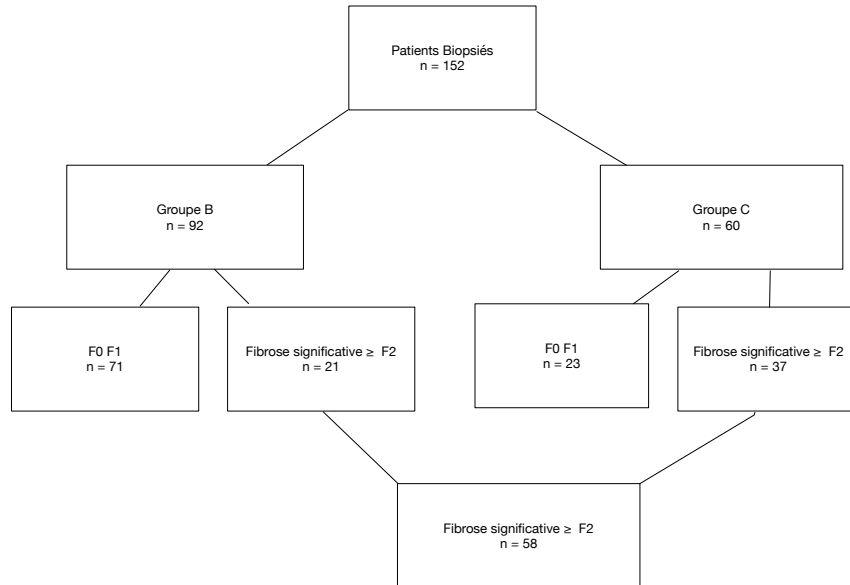


Figure 12: Patients avec PBH

Tableau 51: Répartition selon le degré de l'activité et de la fibrose hépatique à l'histologie

Activité/Fibrose hépatique	A0	A1	A2	A3	N = 152
F0	10	17	3		30 (20%)
F1	11	50	3		64 (42%)
F2		6	29	1	36 (23,5%)
F3		2	3	4	9 (6%)
F4			2	11	13 (8,5%)
N = 152	21 (14%)	75 (49%)	40 (26,5%)	16 (10,5%)	100%

Tableau 52: : Caractéristiques histologiques Groupe B versus Groupe C

Paramètres de bilan hépatique des patients biopsies N=152	Groupe B: DNA entre 2000 et 20000 UI/mL n=92	Groupe C: DNA > à 20000 UI/mL n=60
Taille Moyenne des fragments en cm	2.14 ± 0.76	2.15 ± 0.66
Taille médiane	2	2
Nombre d'EP moyenne	12.16 ± 1.26	12.16 ± 1.07
Nombre d'EP médian	12	12
Fibrose minimale	n=71 (77%)	n=23 (38.34%)
F0	20 (21.73%)	10 (16.66%)
F1	51 (55.43%)	13 (21.68%)
Fibrose modérée à sévère	21 (23%)	37 (61.66%)
F2	15 (16.3%)	21 (35%)
F3	03 (3.27%)	06 (10%)
F4	03 (3.27%)	10 (16.66%)
Activité minimale	70 (76%)	26 (43.34%)
A0	12 (13.04%)	09 (15%)
A1	58 (63.04%)	17 (28.34%)
Activité modérée à sévère	22 (24%)	34 (56.66%)
A2	18 (19.57%)	22 (36.66%)
A3	04 (4.35%)	12 (20%)

Les patients avec une charge virale entre 2000 et 20000UI/mL ont une activité inflammatoire significative  $\geq$  A2 dans **24%** des cas (22/92) et des lésions inflammatoires minimales (<A2) dans **76%** des cas (70/92). Par contre, les patients avec une charge virale supérieure à 20000UI/mL, ont des lésions inflammatoires significatives dans **56,66%** des cas (34/60) et des lésions inflammatoires minimales dans **43,34%** (26/60). Il existe une différence significative avec un  $p=0.0001$ .

Les patients avec une charge virale comprise entre 2000 et 20000 UI/mL, ont une fibrose significative  $\geq$  F2 dans **23%** des cas (21/92) et une fibrose minimale F0, F1, dans **77%** des cas (71/92).

Par contre, les patients avec une charge virale supérieure à 20000UI/mL ont une fibrose modérée à sévère dans **61.66%** (37/60), et une fibrose minimale dans **38,3%** des cas (23/60). Il existe une différence significative avec un  $p=0.0001$

La majorité des patients (90% N= 137) ont une stéatose absente ou minimale et seulement 5 patients (3%) ont une stéatose sévère. 10 patients (6,6%) stade 2 de Brunt Macro vacuolaire chez 25 patients micro vésiculaire chez 15 patients, mixte chez 10 patients.

### 5.3.4.3 Corrélations des paramètres des Groupes B et C

#### 5.3.4.3.1 Corrélation sexe-histologie

Tableau 53: Relation Sexe-sévérité des lésions histologiques

	Lésions histologiques minimales à absentes <A2 et ou F2	Lésions histologiques Modérées à sévères ≥ A2 et ou F2	
Sexe			
Homme (n=100)	56 (56%)	44 (44%)	OR = 2,133 IC 95% [1,029 - 4.421] p = 0.040
Femme (n= 52)	38 (73,07%)	14 (26,93%)	

#### 5.3.4.3.2 Corrélation âge-histologie

Tableau 54: Relation Age - sévérité des lésions histologiques

	Lésions histologiques minimales à absentes <A2 et ou F2	Lésions histologiques modérées à sévères ≥ A2 et ou F2	
Age			
≤ 40ans (n=76)	68 (89.47%)	8 (10.53%)	OR: 0,157 IC 95% [0,48 – 0,509] p = 0.001
> 40ans (n=76)	26 (34,21%)	50 (65,79%)	

Le risque d'activité ou de fibrose modérée à sévère ≥ A2 F2 est d'autant plus élevé que l'âge est supérieur à 40 ans, OR 0,157, IC 95%, [0,48 – 0,509] et p=0,001.

#### 5.3.4.3.3 Corrélation IMC-histologie

Tableau 55: Relation taux de BMI - sévérité des lésions histologiques

	Lésions histologiques minimales à absentes <A2 et ou F2	Lésions histologiques Modérées à sévères ≥ A2 et ou F2	
BMI			
≤ 25 N=37	31 (83,78%)	6 (16,22%)	OR 4,26 IC 95% [1.65-11,00] p< 0.002
>25 N =115	63 (57,78%)	52 (45,22%)	

#### 5.3.4.3.4 Corrélation antécédents-histologie

Tableau 56: Relation des ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC-sévérité des lésions histologiques

	Lésions histologiques minimales à absentes <A2 et ou F2	Lésions histologiques Modérées à sévères ≥ A2 et ou F2	
ATCD			
Absence N=135	92 (68,15%)	43 (31,85%)	OR 16,04 IC 95%[3,51-73,03] p< 0.0001
Présence N =17	2 (11,76%)	15 (88,24%)	



Les patients qui ont des ATCD familiaux de cirrhose et/ou de CHC sont à risque de présenter des inflammatoires modérée à sévères dans les 2 groupes B et C. Il existe une différence significative avec un  $p < 0.001$  respectivement.

#### 5.3.4.3.5 Corrélation ALAT-histologie

Tableau 57: Relation ALAT - sévérité des lésions histologiques

	Lésions histologiques minimales à absentes <A2 et ou F2	Lésions histologiques modérées à sévères ≥ A2 et ou F2	
ALT normales (n=108)	81 (75%)	27 (25%)	OR 5.38 IC 95% [1,71 -16,91] p= 0.003
ALT > 40UI (n= 44)	13 (29,54%)	31 (70,46%)	

Les patients avec des ALAT>1N ont une fibrose significative ≥F2 avec  $p=0.003$ . Les patients avec des ALAT>1N sont exposés à lésions inflammatoires sévères ≥A2 avec  $p=0.003$  pour le groupe C. pour le groupe B, il fallait des ALAT>1.5N pour qu'il soit significatif  $p=0.005$ .

#### 5.3.4.3.6 Corrélation charge virale-histologie

Tableau 58: Relation taux de DNA VHB - sévérité des lésions histologiques

	Lésions histologiques minimales à absentes <A2 et ou F2	Lésions histologiques Modérées à sévères ≥ A2 et ou F2	
Groupe B n=92 (60,52%)	71 (77,17%)	21 (22,83%)	OR 2.88IC 95% [1.56-5.32] p< 0.001
Groupe C n=60 (39,48%)	23 (38,33%)	37 (61,66%)	

Tableau 59: Répartition des patients en fonction des ALAT, DNA, Histologie

Paramètres des patients en fonction de Fibrose (N=152)	Groupe B (n=92)		Groupe C (n=60)	
	ALAT N	ALAT élevé	ALAT N	ALAT élevé
F0	19	1	10	1
F1	42	9	10	2
Fibrose inférieure à F2	61	10	20	3
	71		23	
F2	11	4	7	12
F3	1	2	2	4
F4	2	1	4	8
Fibrose supérieure à F2	14	7	13	24
n = 58	21		37	

Tableau 60: Répartition des patients en fonction de la charge virale et des taux d'ALAT

	Effectifs	%
DNA < 20000 et ALAT Nle	75	49,3
DNA < 20000 et ALAT Élevée	17	11,18
DNA > 20000 et ALAT Nle	33	21,71
DNA > 20000 et ALAT Élevée	27	17,76

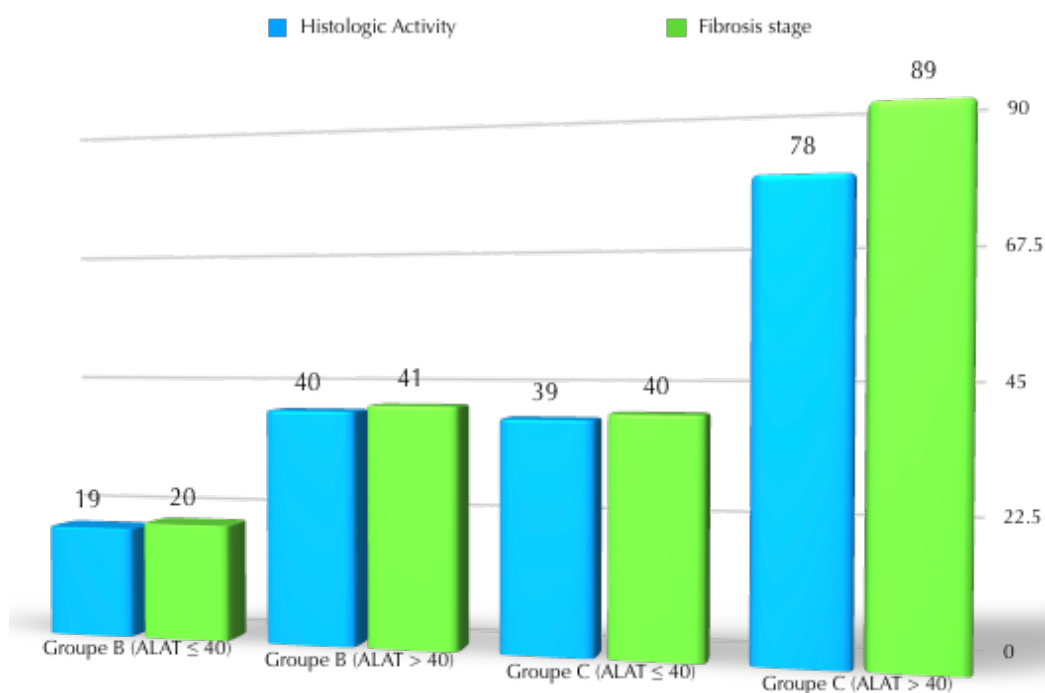


Figure 13: Prévalence de l'activité et de la fibrose > A2 and / or F2 en relation avec ALT and HBV DNA

### 5.3.4.3.7 Corrélation Fibroscan®-histologie

Tableau 61: Relation charge virale, Fibrose histologique et élastométrie Groupe B vs Groupe C

Elasticité hépatique Kpa	Groupe B DNA VHB 2000 et 20000 UI/mL (n=92)		Groupe C DNA VHB >20000 UI/mL (n=60)	
	Fibrose minime	Fibrose modérée à sévère	Fibrose minime	Fibrose modérée à sévère
≤ 6 n=85	59/71	3/21	18/23	5/37
> 6 n=67	12/71	18/21	5/23	32/37
	P value=0,0001 OR=0,042 IC à 95%= 0,014 - 0,128		P value=0,001 OR=6.79 IC à 95% 2.12-21,71	

### 5.3.4.3.8 Application des cut off proposés par EASL-ALEH

En appliquant les cut off proposés par EASL-ALEH à notre population nous avons résultats suivants ;

*Tableau 62: Répartition des malades en fonction des ALAT*

ALAT	N	%
≤ LSN	108	71
> LSN	44	29
LSN- 2LSN	21	14
> 2LSN	23	15
LSN-5LSN	44	29

#### 5.3.4.3.8.1 Chez les patients avec ALAT normales

Les cut off proposés par l'EASL-ALEH sont :

- Pour la Fibrose non significative (FOF1) = EH < **6 kPa**
- Fibrose sévère et cirrhose (F3F4) = EH > **9 kPa**
- Zone grise = EH **6-9 kPa**

ALAT normales + élasticité hépatique < 6 KPa

- **94,44 %** de nos patients étaient bien classés.
- **2,78%** étaient dans la zone grise et devraient bénéficier d'une PBH
- Seulement **2,78 %** avaient une fibrose classée à tort comme sévère (F3F4).

ALAT normales + élasticité hépatique > 9 KPa

- **47 %** de nos patients étaient bien classés.
- **35,4%** étaient dans la zone grise et doivent bénéficier d'une PBH
- Seulement **17,6%** avaient une fibrose classée à tort comme non significative (FOF1).

*Tableau 63: Distribution de la fibrose en fonction de la biopsie et sa corrélation avec le Fibroscan® selon les cut off de EASL-ALEH*

N=108	<6	[6-9]	>9
FOF1 (N=81)	68	10	3
F2 (N=17)	2	9	6
F3F4 (N=10)	2	0	8

#### 5.3.4.3.8.2 Chez les patients avec ALAT élevées

Les cut off proposés par EASL-ALEH sont :

- Pour la Fibrose non significative (F0F1) **< 6 kPa**
- Pour la -Fibrose sévère et cirrhose (F3F4) **> 12 kPa**
- Zone grise = **6-12 kPa**
- ALAT > LSN + élasticité hépatique < 6 kPa
- **77%** des patients étaient bien classés.
- **23%** étaient dans la zone grise,
- Aucun patient n'avait une élasticité classée à tort comme sévère (F3F4), 19 patients (17,5%) ont une élasticité entre 6 et 9 kPa,
- ALAT < LSN + élasticité > 12 kPa
- **41,6%** des patients étaient bien classés (F3F4)
- **50%** étaient dans la zone grise,
- 8,4% a une élasticité classée à tort comme sévère (F0F1), 19 patients (43%) ont une élasticité entre 6 et 12 kPa

Tableau 64: Distribution de la fibrose en fonction de la biopsie et sa corrélation avec le Fibroscan® selon les cut off de EASL-ALEH

N=44	< 6	[6-12]	> 12
F0F1 (N=13)	10	2	1
F2 (N=19)	3	10	6
F3F4 (N=12)	0	7	5

92 patients (60,52%) ont une charge virale < 20000 UI/mL

108 patients (71,05%) ont des ALAT normales (< 40 UI/mL)

### 5.3.4.4 Étude analytique univariée des patients (Groupe B et C)

Tableau 65: Facteurs prédictifs de Fibrose modérée à sévère  $\geq F2$

Paramètres	Groupe B (n=92)		Groupe C (n=60)		
	Fibrose minimale	Fibrose modérée à sévère	Fibrose minimale	Fibrose modérée à sévère	
<b>Sexe</b> - Hommes N=100 - Femmes N= 52	38/52 33/40	14/52 7/40	18/48 5/12	30/48 7/12	p=0.040 OR=2.133 IC à 95% (1.02-4.42)
<b>Age</b> ≤40 ans N= 76 > 40 ans N= 76	53/55 18/37	2/55 19/37	15/21 8/39	6/21 31/39	p=0.0001 OR=16.34 IC à 95% (6.83 -39.11)
<b>ALAT</b> ≤40 UI/mL N=108 > 40 UI/mL N= 44	61/75 10/17	14/75 7/17	20/33 3/27	13/33 24/27	p=0.0001 OR=7.15 IC à 95% (3.27-15.61)
<b>ASAT</b> ≤40 UI/mL N=106 > 40 UI/mL N= 46	60/74 11/18	14/74 7/18	20/32 3/28	12/32 25/28	p=0.0001 OR=7.03 IC à 95% (3.27 – 15.16)
<b>DNA</b> 2000-20000 N=92 >20000 N=60	71/92 -	21/92 -	- 23/60	- 37/60	p=0.0001 OR=5.43 IC à 95% (3.26 – 11.09)

Tableau 66: Facteurs prédictifs d'une activité modérée à sévère  $\geq A2$

Paramètres	Groupe B (n=92)		Groupe C (n=60)		
	Activité minimale	Activité modérée à sévère	Activité minimale	Activité modérée à sévère	
<b>Sexe</b> - Hommes N=100 - Femmes N=52	40/52 30/40	12/52 10/40	21/48 5/12	27/48 7/12	p=0.040 OR=2.133 IC à 95% (1.02 - 4.42)
<b>Age</b> ≤40 ans N= 76 >40 ans N=76	51/55 19/37	4/55 18/37	15/21 11/39	6/21 28/39	p=0.0001 OR=16.34 IC à 95% (6.83 -39.11)
<b>ALAT</b> ≤40 UI/mL N=108 > 40 UI/mL N=44	60/75 10/17	15/75 7/17	20/33 6/27	13/33 21/27	p=0.0001 OR=7.15 IC à 95% (3.27 -15.61)
<b>ASAT</b> ≤40 UI/mL N=106 > 40 UI/mL N= 46	59/74 11/18	15/74 7/18	20/32 6/28	12/32 22/28	p=0.0001 OR=4.99 IC à 95% (2.37-10.47)
<b>DNA</b> 2000-20000 N=92 >20000 N=60	70/92 --	22/92 --	-- 26/60	-- 34/60	p=0.0001 OR=4.16 IC à 95% (2.06-8.38)

### 5.3.4.4.1 Courbes ROC

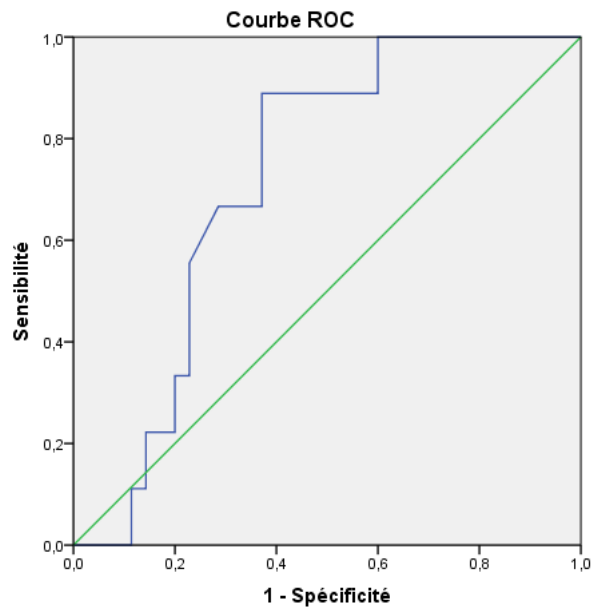


Figure 14: ROC Relation d'Élasticité hépatique et fibrose  $\geq$  F2

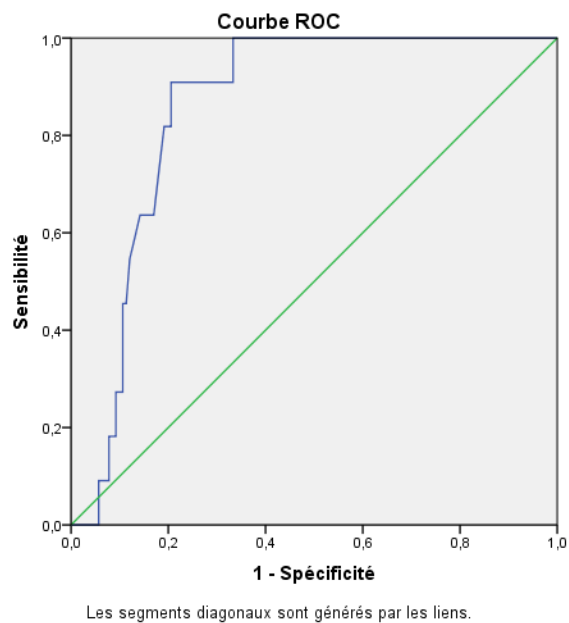


Figure 15: Relation d'Élasticité hépatique et fibrose  $\geq$  F3

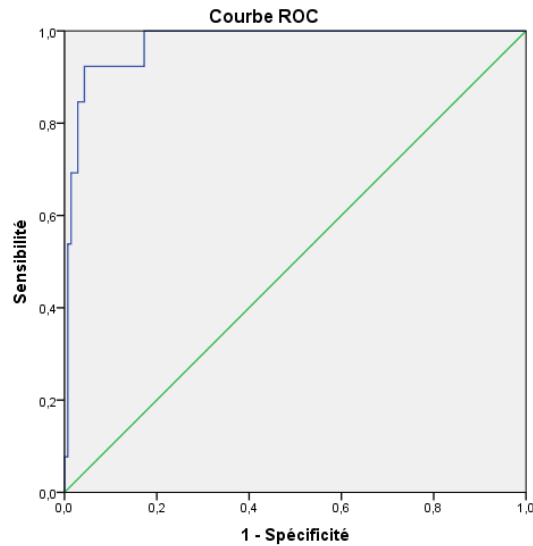


Figure 16: Relation d'Élasticité hépatique et fibrose F4 =cirrhose

#### 5.3.4.4.2 Aire sous la courbe ROC (AUROC)

Les performances diagnostiques du FS sont satisfaisantes pour la fibrose significative et la fibrose sévère. Pour le diagnostic de cirrhose, elles sont optimales mais la prévalence du stade F4 est faible et par conséquent, il est prématuré de conclure sur les performances diagnostiques dans la cirrhose.

Tableau 67: AUROC en fonction du stade de la Fibrose

Stade de Fibrose	Prévalence	AUROC
≥ F2	46.06%	0.807 [0.738 - 0.875]
≥ F3	15,13%	0.856[0.790 - 0.921]
F4	7,9%	0.973 [0.94 - 1]

Les Cut off identifiés pour le diagnostic de fibrose significative, fibrose sévère et cirrhose sont respectivement de : 7.5 ; 7.8 et 10,1 kPa

#### 5.3.4.4.3 Identification du Cut-off

Tableau 68: Cut-off

	Cut-off kPa	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
>F2	7,5	94,3	87,8
>F3	7,8	90,9	66.4
F4	10.1	92,3	82,1

# **DISCUSSION**



## 6 DISCUSSION

La fibrose hépatique est actuellement considérée comme le principal marqueur intermédiaire du développement de lésions sévères (108). De ce fait, les facteurs associés au développement des lésions hépatiques sont habituellement dénommés « facteurs associés à la progression de la fibrose ». Il faut cependant souligner que les lésions hépatiques au cours de l'hépatite chronique B ne se limitent pas au développement de la fibrose, mais associent également des perturbations architecturales, hémodynamiques et génétiques, notamment en cas de cirrhose.

L'évaluation de la sévérité des lésions hépatiques, par la ponction-biopsie hépatique (PBH) qui est la méthode de référence " Gold Standard ", permet de mettre en évidence l'existence d'une fibrose, d'apprécier sa gravité et de mettre en évidence les lésions nécrotico-inflammatoires ou d'autres lésions associées (stéatose). Le principal problème est l'indication de cette biopsie hépatique chez le bon patient qui aurait des lésions histologiques significatives pour différencier l'état de porteur inactif ou d'infection chronique Ag HBe négatif de l'hépatite chronique Ag HBe négatif (51, 59, 104). Afin d'identifier les patients ayant une fibrose au moins modérée (fibrose significative  $\geq$  F2) qui nécessitent un traitement antiviral et de détecter la survenue d'une cirrhose (F4) pour déclencher la prise en charge spécifique de cette dernière, qui consiste à dépister et à traiter les complications de l'hypertension portale et du carcinome hépatocellulaire (4, 6).

L'évaluation du degré de la fibrose peut se faire également par des méthodes non invasives à savoir le Fibroscan® et de suivre son évolution spontanée ou sous traitement et rechercher les facteurs prédictifs qui participent à la progression de la fibrose, permettant d'identifier les groupes de malades à risque de développer les lésions les plus graves (une cirrhose notamment), et pouvant justifier une intervention médicale (par exemple, arrêt de la consommation d'alcool. Agir sur l'obésité) (109).

Parmi ces facteurs :

L'âge du sujet au moment de la contamination par le VHB est un facteur très important. Plusieurs études suggèrent que les sujets contaminés après l'âge de 40-50 ans ont une progression de la fibrose beaucoup plus rapide que si la contamination intervient avant cet âge (109-113). Par ailleurs, certaines études suggèrent que la progression des lésions hépatiques n'est pas linéaire, et qu'il existerait une accélération importante après l'âge de 50 ans, quel que soit l'âge de

contamination (112). On invoque le vieillissement de différents mécanismes de défense et celui du système immunitaire.

Les femmes ont dans l'ensemble une progression de la fibrose plus lente que les hommes (111). Cette différence serait surtout nette en cas de fibrose importante (F3 ou F4) et après 20 ans d'infection (112). On invoque un effet inhibiteur des oestrogènes sur la fibrogenèse, suggéré par certains travaux expérimentaux (114).

Le surpoids, l'obésité et les troubles métaboliques fréquemment associés (diabète de type 2, hyperlipidémie) pourraient accélérer la progression de la fibrose (109). L'obésité viscérale (reflétée par la mesure du tour de taille) serait plus en cause que l'obésité globale (reflétée par l'indice de masse corporelle) (115). Dans l'étude de Ratziu et coll. (116), le surpoids et ses complications métaboliques semblaient surtout intervenir aux stades de fibrose évoluée (F3 ou F4). Le rôle néfaste du surpoids et des troubles métaboliques associés sur la progression de la fibrose se ferait par l'intermédiaire d'une insulino-résistance responsable du développement d'une stéatose hépatique (115, 117, 118). Une stéatose d'intensité variable est en effet souvent associée aux lésions d'hépatite chronique, la confirmation de l'influence néfaste du surpoids pourrait déboucher sur des conseils pratiques d'amaigrissement et de correction des troubles métaboliques (119). Une étude (120) suggère que la perte de poids entraîne une réduction de l'activité sérique des transaminases et, chez les quelques malades biopsiés, une diminution de la fibrose.

L'intervention de facteurs génétiques, comme les groupes HLA (121) ou certains polymorphismes enzymatiques impliqués dans les mécanismes de défense aux agressions (122) et dans le métabolisme de la matrice extracellulaire (123) ont été étudiés, mais aucune conclusion ferme ne peut en être tirée actuellement. Le rôle éventuel des mutations du gène *HFE*, impliqué dans l'hémochromatose héréditaire, est discuté plus loin avec celui de la surcharge en fer.

L'influence de l'activité biochimique (évaluée par le taux sérique de l'ALAT – alanine aminotransférase –) et histologique sur l'évolution de la maladie hépatique est suggérée dans la plupart des études, l'activité nécrotico-inflammatoire de la maladie hépatique semblait associée au risque de progression de la fibrose en analyse multivariée (109). Ceci est suggéré par des études longitudinales montrant d'une part une moindre sévérité de la fibrose chez les patients ayant une maladie moins active et une plus grande progression de la fibrose chez les patients ayant une maladie plus active (124). L'influence de l'activité biochimique et histologique peut se résumer de la façon suivante : une activité marquée est associée à un risque

de progression de la fibrose ([124](#), [125](#)) et à un risque accru de CHC en cas de cirrhose ([126](#)); l'absence d'activité paraît au contraire associée à une stabilité histologique ([127-131](#)) et à un moindre risque de CHC en cas de cirrhose (7 % *versus* 70 %) ([126](#)). Ce résultat est conforté par les études comparant les patients ayant des transaminases sériques constamment normales aux patients ayant des transaminases sériques constamment anormales : la vitesse de progression de la fibrose est significativement plus élevée chez les seconds ([128](#)).

L'existence d'une fibrose histologique significative, à un moment donné de l'évolution, paraît prédictive de sa propre aggravation ultérieure ([125](#)).

La stéatose serait un facteur pathogénique responsable de l'aggravation des lésions hépatiques chez les malades infectés par le VHB ([115](#), [117](#), [118](#)), mais ce point nécessite d'être confirmé. Si l'on se fonde sur les études impliquant la stéatose dans la genèse des lésions de stéatohépatite non alcoolique en dehors de toute infection, il paraît raisonnable d'admettre le rôle aggravant de cette lésion en cas d'hépatite chronique B. Cette constatation renforce l'intérêt des mesures d'interruption de la consommation d'alcool mais aussi d'amaigrissement, comme précédemment souligné.

Les autres facteurs liés à l'environnement, la consommation excessive d'alcool est un facteur majeur de progression de la fibrose identifié dans la plupart des études cliniques ([112](#), [132-135](#)). Expérimentalement, l'alcool augmente la réplication du VHB, la virémie quantitative est proportionnelle à l'importance de la consommation quotidienne d'alcool ([136](#)). Son rôle aggravant de la progression de la fibrose est bien établi pour une consommation quotidienne d'alcool supérieure à 40-50 grammes ([111](#), [112](#), [137](#)). L'influence de ce facteur serait surtout nette chez les malades ayant une fibrose significative (F2 à F4) après 10 ans d'infection, et ne concernerait pas (ou peu) les sujets ayant une fibrose minimale (F1) ([112](#)). L'interruption de la consommation d'alcool est généralement suivie, en tout cas à court terme, d'une diminution de l'activité biochimique et histologique de l'hépatite chronique. L'influence néfaste de quantités plus faibles d'alcool est controversée ; son étude se heurte à la difficulté pratique d'obtenir une évaluation précise de la consommation quotidienne. Une faible consommation d'alcool pourrait aggraver les lésions hépatiques ([138](#)), notamment en cas de stéatose associée ([139](#)). En pratique, il est habituellement conseillé aux malades atteints d'hépatite chronique B de cesser toute consommation régulière d'alcool.

La consommation de tabac a un rôle aggravant sur la progression de la fibrose a été suggéré par plusieurs études ([140-142](#)). Ce rôle néfaste nécessite confirmation compte-tenu de la forte

prévalence du tabagisme. La conséquence pratique pour les malades serait l'arrêt du tabac, mais les conséquences réelles de cette mesure sur la progression de la fibrose sont encore inconnues.

Un grand nombre d'études suggèrent que le génotype viral influence sur la sévérité de la maladie hépatique surtout pour le génotype C plus que le B avec un risque accru de CHC. Parallèlement, l'index de fibrose croissait avec la charge virale, suggérant une influence directe de la virémie quantitative sur la fibrogenèse, indépendante de la stéatose et de la surcharge en fer. Il a été montré que la charge virale est plus élevée chez les patients développant une hépatite lobulaire ou chronique (143).

Un des objectifs importants de notre travail était d'identifier les facteurs prédictifs qui participent à la progression de la fibrose et de lésions histologiques significatives du foie afin de mieux indiquer la biopsie du foie, chez les sujets AgHbe négatif avec une charge virale entre 2000 et 20 000 UI/mL et supérieure à 20000 UI/mL

L'Algérie est classée comme une zone moyenne endémicité, avec une prévalence de l'antigène HBs estimée à 2,15% selon l'enquête nationale réalisée en 1998 par l'IPA et le MSPRH (15, 144).

Il existe toujours des variabilités épidémiologiques inter-régions dans un même pays expliquées par les modes de contamination. Selon une étude récente (13) ayant inclus 1876 patients porteurs chronique du VHB, 4 foyers de haute prévalence du VHB ont été identifiés : Adrar-Bechar (sud-ouest), El-Oued-Tebessa (Est), M'Sila-Setif (nord central) et Oran-Ain Temouchent (nord-ouest). 44% des patients, étaient originaires de la région de M'Sila pour le travail de N. Guessab (14).

Nos patients sont originaires de 10 différentes wilayates de l'Est, la majorité de Constantine 53% suivie de wilaya de Mila 12% et de Skikda 7,5%.

L'AgHBe négatif représente la majorité des patients infectés par le virus de l'hépatite B dans le monde (10) et en Algérie (15). Ils sont inactifs et peu répliatifs (145). Cette prévalence a été retrouvée dans plusieurs travaux algériens (16-18), (13). La fréquence des hépatites chroniques à Ag Hbe négatif peut être expliquée en partie par la prédominance du génotype D du VHB sous nos climats (17, 18).

La prédominance de cette forme d'hépatite a été également retrouvée dans d'autres pays maghrébins (19) et du pourtour méditerranéen (20, 21). Elle est devenue la forme prédominante dans le monde (22).

Les caractéristiques épidémiologiques de nos patients sont relativement comparables en ce qui concerne l'âge, la moyenne dans notre travail était de 40 ans; dans trois études locales, l'âge moyen était de 36 ans dans le travail de S. Gourari (18), de 35 ans dans le travail de F. Khelifa (17), et de  $37.85 \pm 12,2$ . Dans le travail de N. Guessab (14), cette moyenne d'âge était aussi similaire à celle retrouvée dans certaines études internationales (146, 147).

Comme attendu, on note une prédominance du sexe masculin. Le sexe ratio H/F était de 1.53 Cette prédominance masculine a été observée dans plusieurs études nationales (13, 16-18) et internationales (41, 148, 149).

Le portage familial est un facteur de risque important de transmission du VHB dans notre pays. Il a été estimé à presque 20% dans le travail de S. Gourari (18), 45% dans le travail de N. Guessab (14). Les 3 principaux modes de contamination communs retrouvés à l'interrogatoire dans notre étude sont les soins dentaires dans 40% des cas, 14% de nos patients avaient un ou plusieurs membre(s) de la famille porteur(s) du VHB et le tatouage a été retrouvé chez 10,5% des cas. Cette dernière pratique est signalée comme source de contamination dans des travaux locaux.

Les comorbidités retrouvées dans notre cohorte sont le diabète chez 15,5% des patients, l'HTA dans 11.5%, avec IMC supérieur à 25 dans 49% des cas.

Dans le groupe B et C, les transaminases sont constamment normales et ce dans 71% des cas. Les ALAT sont élevées (>LSN UI/mL) chez 29% d'entre eux, plusieurs travaux sont en concordance avec nos résultats, dans l'infection chronique Ag Hbe négatif les transaminases sont peu élevées (24, 51)

Dans notre travail, nous avons comparé la performance diagnostique du Fibroscan® à la biopsie hépatique chez 152 patients. Un seul opérateur avait réalisé toutes les mesures d'élasticité hépatique par le Fibroscan® ce qui permet d'éliminer un des biais méthodologiques liés à cette technique, mais il faut savoir que la reproductibilité intra- et interobservateurs est globalement excellente (32, 38). Leurs performances diagnostiques (41, 88, 105, 147) sont essentiellement utilisées pour deux principales cibles diagnostiques : la fibrose significative et la cirrhose (41, 150, 151). La précision diagnostique appréciée par l'aire sous la courbe ROC (AUROC) variaient entre 0.65 et 0.97 pour la fibrose significative et entre 0.80 et 0.97 pour la cirrhose (41, 44, 87, 88, 146, 147, 152, 153).

La mesure d'élasticité hépatique a été possible chez 356/360 patients avec un taux d'échec de 1% (avec les deux sondes M et XL) et 6,94% avec la sonde M. Dans la littérature ce taux varie entre 2,4% et 9,4% (dans la majorité des cas en rapport avec la sonde M) ([154](#)).

La cause principale d'échec de mesure d'élasticité hépatique est l'obésité ([155](#)). Ceci a été démontré dans une large étude ayant comporté 13369 examens ou le taux d'échec était estimé 3.1%, principalement due à l'obésité et à l'expérience insuffisante de l'opérateur ([156](#)). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude asiatique de 3205 patients avec un taux d'échec de 2.7% ([157](#)).

Le choix du cut off pour les différentes cibles diagnostiques dépend de ce que veut privilégier le clinicien : sensibilité, spécificité. Par exemple dans une étude française de 122 patients avec HCB, quatre différents cut off ont été proposés pour le diagnostic de cirrhose : 6.0 kPa pour une sensibilité à 95%; 10.3 kPa pour un maximum de sensibilité et spécificité ; 16.9 kPa pour une meilleure précision diagnostique et 14.3 kPa pour une spécificité à 95% ([158](#)). Dans une autre étude Italienne de 125 patients, le cut off de 9.4 kPa avait une sensibilité de 100% et une spécificité de 82% pour le diagnostic de cirrhose alors que le cut off de 13.1 kPa avait une meilleure spécificité de 93% et une moins bonne sensibilité 75%. De la même manière le cut off de 8.7 kPa avait une sensibilité de 64% et une spécificité de 92% pour le diagnostic de fibrose significative alors que le cut off de 6.2 kPa avait une meilleure sensibilité de 94% et une moins bonne spécificité 46% ([159](#)). Il faut savoir que les cut off avec une sensibilité élevée pourraient être utiles pour identifier les patients avec un risque faible d'existence de fibrose significative ou de cirrhose, cependant les cut off avec une spécificité élevée pourraient être utile pour confirmer l'existence de fibrose significative ou de cirrhose. En utilisant ces cut off, les patients avec des valeurs basses peuvent être rassurés, en revanche les patients avec des valeurs élevées peuvent être proposés pour un traitement antiviral sans le recours à la PBH. Les cut off avec une précision diagnostique élevée permettent une meilleure estimation des patients correctement classés ([160](#)).

Dans notre étude chez nos malades, le cut off de 7.2 kPa permet d'affirmer le diagnostic de fibrose significative  $\geq$  F2 avec une excellente spécificité (94,3%) mais avec une moins bonne sensibilité (87,6%).

Le choix du cut off de 7.2 kPa pour la sélection des patients à la PBH était celui proposé par Marcelin et coll ([41](#)). Ce même cut off a été aussi retrouvé dans l'étude de N.Guessab ([14](#)), Cardoso ([151](#)), de même il a été proposé dans d'autres travaux ([44](#), [45](#), [161](#))

L'élasticité hépatique mesurée par le Fibroscan® était inférieure à 6 kPa chez tous les patients du Groupe A : une charge virale indétectable dans 25% (n=48) avec un taux moyen de 308 UI/mL et un taux ALAT < 40 UI/mL dans 100% avec une élasticité hépatique < 6 kPa à 100%, avec un taux moyen d'élasticité hépatique de  $4.2 \pm 0,9$  considérant ainsi ce groupe comme de vrais porteurs inactifs. Ils n'ont pas bénéficié de PBF, ceci peut être expliqué par l'âge jeune de nos patients, l'absence des comorbidités à savoir éthyliisme chronique et obésité, 75% des patients ont un IMC < 25. Plusieurs travaux démontrent l'accélération de la fibrose à partir de 50 ans ([109](#), [111-113](#)).

Contrairement à la littérature, les patients avec charge virale inférieure à 2000 UI/mL peuvent avoir un risque de fibrose significative. Dans le travail de V. de Ledinghen et coll, publié sous forme de poster, qui a inclus 139 patients classés comme porteurs inactifs avec ADN du VHB < 2000 UI/mL. La médiane de l'EH était à 6.3 kPa. 46 patients avaient avec une élasticité > 6 kPa. Parmi eux 28 ont eu une PBH, 19 patients n'avaient pas de fibrose ou une fibrose minimale (F0F1), 9 patients avaient une fibrose significative avec respectivement F2= n = 5, F3 n = 3, F4=1 ([162](#)).

Dans la thèse N. Guessab une fibrose significative a été retrouvée dans 8.3% des patients inactifs étudiés ([14](#)).

Pour le Groupe B : 30 patients soit 32.6% ont une élasticité > 6 kPa avec une moyenne de  $7,05 \pm 4,1$  (3-23). Une fibrose hépatique significative à l'histologie est retrouvée chez 18 patients soit 86% quand l'élasticité > 6 kPa et chez 3/21 (14%) si l'élasticité < 6 kPa avec une différence statistiquement significative (p= 0.0001)

Pour le Groupe C : 37 patients soit 61,7%) avaient une élasticité hépatique supérieure à 6 kPa, avec une moyenne de  $9,59 \pm 5,41$  (3,4-24,5) avec un taux médian de 8,5 kPa, 18 patients soit 75% ont une fibrose minimale  $\leq F1$  pour une élasticité  $\leq 6$  kPa et 5 patients ont une fibrose significative  $\geq F2$ . Par contre quand l'élasticité > 6 kPa une fibrose modérée à sévère est retrouvée chez 32 patients soit 86%, et 14% seulement ont une fibrose minimale. Il existe une différence significative avec p=0.0001.

En divisant les patients bénéficiaires de la PBF en 3 groupes selon le taux d'ALAT et les résultats d'élasticité de Fibroscan® :

108 patients présentaient une ALAT normale, 72 patients soit 66% ont une élasticité < 6 kPa dont 68 patients (94,4%) étaient bien classés (F0F1). Deux patients (2,8%) avaient une Fibrose significative (F3F4) classés à tort et Deux patients (2,8%) avaient une Fibrose significative (F2)

étaient dans la zone grise. 17 patients soient (16%) une élasticité > 9 kPa dont 9 patients (47%) étaient bien classés (F3F4) et trois patients (17,6%) avaient une Fibrose minimales (F0F1) classés à tort. Six patients (35,4%) étaient dans la zone grise. 19 patients soient (18%) ont une élasticité comprise entre 6 kPa et 9 kPa.

44 patients présentent une ALAT > LSN, 13 patients soient 29,5% ont une élasticité < 6 kPa dont 10 patients (77%) étaient bien classés (F0F1). Un patient avait une fibrose significative (F3F4) classé à tort et trois patients (23%) avaient une fibrose significative (F2) étaient dans la zone grise. 12 patients soit 27,5% ont une élasticité > 12 kPa dont 5 patients (41,7%) étaient bien classés (F3F4) et un patient (8,3%) avait une fibrose minimale (F0F1) classée à tort. Six patients (50%) étaient dans la zone grise. 19 patients soient 43% ont une élasticité comprise entre 6 kPa et 12 kPa

La médiane de l'élasticité hépatique est de 8.5 kPa diffère de l'étude de Guessab qui était de 10 kPa (14).

Le taux médian de réussite était de 97%, le taux médian de réussite est de 100% dans l'étude de Guessab (14).

L'IQR médian dans notre étude était de 21%, il était de 12% dans l'étude de Guessab (14).

Dans le Groupe A, 190 patients avaient tous une élasticité hépatique inférieure à 6 kPa avec 36 patients (18.9%) une élasticité hépatique comprise entre 5 et 6 kPa. Ces patients avec DNA VHB inférieur à 2000 UI/mL, des dosages répétés normaux des transaminases (< 40 UI/mL), un échodoppler hépatique normal, une mesure d'élastométrie par le Fibroscan® inférieure à 6 kPa sont considérés dans notre travail comme de vrais porteurs inactifs. Ils n'ont pas bénéficié de ponction biopsie hépatique. Le dosage de l'Ag Hbs qui aurait permis de confirmer le portage inactif.

Dans l'étude de Guessab (14), 16 patients sur 193 (8,29%) classés comme des porteurs inactifs avaient une élasticité hépatique élevée ( $\geq 7.2$  kPa) confirmée par deux Fibroscan® suggérant l'existence d'une fibrose significative.

Dans le travail de Castera, et coll, 201 patients classés comme porteurs inactifs avec un ADN du VHB < 20000 UI/ ml, la médiane de l'EH était de 4.8 (4.1–5.8) kPa. 11 patients avaient une élasticité hépatique élevée  $\geq 7.2$  kPa au Fibroscan® initial. Pendant le suivi, l'EH est revenue aux valeurs < 7.2 kPa sauf pour deux patients suggérant l'existence d'une fibrose significative confirmée à la PBH avec respectivement un F2 et un F3) (45).



Dans le travail de V. de Ledinghen et coll, publié sous forme de poster, qui a inclus 139 patients classés comme porteurs inactifs avec ADN du VHB < 2000 UI/mL. La médiane de l'EH était à 6.3 kPa. 46 patients avaient avec une élasticité > 6 kPa. Parmi eux 28 ont eu une PBH, 19 patients n'avaient pas de fibrose ou une fibrose minimale (F0F1), 9 patients avaient une fibrose significative avec respectivement F2= n = 5, F3 n = 3, F4=1 ([162](#)).

Dans la Groupe B, 62 patients soient 67% ont une élasticité < 6 kPa, 59 patients (95%) présentaient une fibrose minimale (F0F1) bien classés et 3 patients (5%) avaient une fibrose significative ≥ F2 mal classés. 30 patients soit 33% ont une élasticité > 6 kPa. 18 patients (60%) avaient une fibrose significative ≥ F2 bien classés et 12 patients (40%) présentaient une fibrose minimale (F0F1) classés à tort.

Dans la Groupe C, 23 patients soient 38% ont une élasticité < 6 kPa, 18 patients (78%) présentaient une fibrose minimale (F0F1) bien classés et 5 patients (22%) avaient une fibrose significative ≥ F2 mal classé. 37 patients soient 62% ont une élasticité > 6 kPa. 32 patients (86,5%) avaient une fibrose significative ≥ F2 bien classés et 5 patients (13,5%) présentaient une fibrose minimale (F0F1) classés à tort.

Les complications majeures sont heureusement plus rares, estimées dans la littérature à 0.57% ([163](#)), représentées essentiellement par un hématome intra-hépatique et/ou sous-capsulaire, une hémorragie intra-péritonéale, une hémobilie, une péritonite biliaire, un pneumo-thorax, une ponction d'autres organes voisins ([164](#), [165](#)) donc son caractère invasif la rend inappropriée en tant que procédure de première ligne ([166](#)). Dans notre travail 152 patients ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique.

La morbidité post PBH dans notre série était de 21.4%. Dans la majorité des cas, il s'agissait de douleurs d'intensité modérée chez 21 patients (13,5%), douleur intense chez 10 patients (6,5%). La survenue d'un malaise vagal, était presque négligeable chez 2 patients (1.4%).

L'analyse histologique de la biopsie hépatique souffre de biais méthodologiques qui peuvent réduire sa performance diagnostique. Un des biais importants est la taille du fragment recueilli. De nombreuses études ont montré que l'augmentation de la taille des biopsies hépatiques réduisait les erreurs d'échantillonnage. Ainsi, il a été montré que l'estimation de la fibrose était correcte chez 65 % des patients à partir d'un échantillon de moins de 15 mm et chez 75 % des patients à partir d'un échantillon de 25 mm, exception faite pour la cirrhose ou les fragments de petite taille peuvent être suffisants ([167](#)).

Bedossa avait démontré qu'un fragment de 25mm de longueur été considéré comme la taille optimale pour une évaluation précise de la fibrose hépatique ([167](#)).

Il faut savoir qu'il n'y a pas de seuil limite pour la taille, mais il est démontré qu'une taille inférieure à 20 mm expose à une erreur d'échantillonnage liée à l'hétérogénéité de la distribution de la fibrose dans le parenchyme hépatique, qui fait que notamment les stades de fibrose puissent être difficiles à différencier ([167](#)).

En pratique cette taille de 25 mm est difficile à obtenir et la taille de 15mm a été considérée comme suffisante dans de nombreuses études ([24](#), [167](#), [168](#))

La taille moyenne des biopsies hépatiques réalisées chez nos patients été de 21,4 mm [ $\pm 7,6$ ] ce qui se rapproche fortement de la taille optimale suggérée par Bedossa ([167](#)). Le nombre moyen d'EP était de 12,6 [ $\pm 1,2$ ]. La majorité de nos biopsies avaient une taille  $\geq 20$  mm et un nombre d'espace porte médiane égale à 12 correspondants aux critères de qualité proposés par Colloredo et col ([169](#)). Ce qui constitue donc un point fort dans cette étude car cela augmente la performance diagnostic des biopsies hépatiques effectuées chez nos patients.

Autre limite de la PBH est la variabilité intra-observateur et inter-observateur. Elle est relativement plus faible pour les lésions de cirrhose que pour les autres stades de fibrose, avec un risque de sous-estimation de la fibrose lorsque la biopsie est fragmentée ou de petite taille ou si elle est réalisée dans une macro nodule. On peut aussi avoir une surestimation de la fibrose lorsque la biopsie est sous capsulaire ([73](#), [170](#)).

Dans l'étude de Rousselet et col, la concordance inter observateur de la lecture du score histologique de fibrose était globalement de 0,59 et elle était meilleure si la lecture était réalisée par un pathologiste expérimenté que par un pathologiste moins expérimenté (0,6 versus 0,52) ([171](#)). L'expérience du pathologiste est un paramètre important pour diminuer les erreurs d'interprétation de la biopsie hépatique.

Dans notre étude la lecture anatomopathologique est faite par un seul histopathologiste expérimenté spécialisés dans la pathologie hépatique, une relecture en cas de discordance sur la stadification METAVIR pour diminuer le risque d'erreur et augmente la fiabilité diagnostic du résultat histologique.

Une étude réalisée chez 124 patients ayant eu une biopsie en foie droit et une en foie gauche au cours d'une laparoscopie, a montré 33 % de variation d'un stade de fibrose, 24 % de variation d'un grade d'activité, 2,4 % de variation de deux stades de fibrose et 1,6 % de deux grades

d'activité entre les deux biopsies interprétées en score de Scheuer. Les coefficients de corrélation étaient 0,64 pour l'activité et 0,57 pour la fibrose entre les deux lobes. Dans cette étude, le pourcentage de faux négatifs de cirrhose était de 14,5% (73).

Baunsgaard et col avaient montré chez une cinquantaine de patients en prélevant deux fragments biopsiques pour chaque patient que la concordance de stade de fibrose été observée uniquement chez 36 patients et ils avaient conclu que le problème de l'hétérogénéité de la fibrose hépatique peut être résolu en prélevant plusieurs fragments chez un même patient mais cette procédure pose un grand problème éthique du fait de l'augmentation des risques de morbidité et mortalité lié à la PBH (172).

Enfin pour terminer avec les limites de la PBH, Le score semi quantitatif de METAVIR est un score avec une bonne reproductibilité sous les yeux d'experts mais il a l'inconvénient de séparer les stades de fibrose en classe, de briser la continuité de l'évolution de la fibrose et de ne pas prendre en compte la fibrose périsinusoïdale (105)

Notre travail sur le plan histologique, 94 patients avaient une fibrose minimale à absente soit 61.84% contre 43,5% dans le travail de Guessab (14), une fibrose significative est présente chez 58/152 soit 38.15%, la cirrhose établie est présente chez 13 patients soit 8.55% versus 5% dans l'étude de Guessab (14).

Pour le groupe B (n=92), des lésions d'activité et ou de fibrose modérées à sévères sont présentes chez 22 (23.91%) et 21 patients (22.88%) respectivement avec un  $p=0.0001$ .

Concernant le groupe C (n=60), des lésions histologiques et ou de fibrose significatives sont retrouvées chez 56.66% et 61.66% des patients respectivement avec une différence significative ( $p=0.0001$ ), signifiant une corrélation entre la charge virale > 20000 UI/mL et fibrose hépatique.

Pour le Groupe B, Il n'y a pas de différence significative de sévérité histologique selon le sexe avec un  $p$  égal à 0.83 pour l'activité et à 0.28 pour la fibrose.

Pour le Groupe C : Il n'y a pas de différence de sévérité histologique selon le sexe avec un  $p=0,896$  pour l'activité et 0,791 pour la fibrose

Chez les plus de 40 ans, des lésions histologiques et de fibrose significatives des patients du Groupe B sont présentes chez 18 patients (48.64%) et 19 patients (51.35%) respectivement ( $p=0.0001$ ), témoignant de la corrélation âge et sévérité histologique.

Pour le Groupe C, l'âge supérieur à 40 ans, expose à des lésions d'activité et/ou de fibrose significative **71,8%** et **79,5%** respectivement ( $p=0.0001$ ). La sévérité des lésions augmente avec l'âge.

L'âge était un autre facteur associé à la fibrose du foie. Cela allait à l'encontre des connaissances de base selon lesquelles la fibrose évoluerait et se développerait éventuellement en cirrhose à un âge plus avancé ([173](#), [174](#)). Une étude taïwanaise englobant 2303 patients, immunotolérants âgés de > 30 ans présentant des taux fluctuants d'ALAT ([104](#)) présentaient une fréquence plus élevée de nécro-inflammation (23,75%) que les patients âgés de moins de 30 ans avec ALAT N.

Une étude de Wong *et al* de Hong Kong a indiqué que le risque de fibrose hépatique augmente après l'âge de 35 ans chez les patients HBeAg positifs ([175](#)). Néanmoins, les patients présentant une fibrose avancée (F3 – F4).

Des antécédents familiaux de cirrhose et/ou de CHC sont retrouvés dans 6,4%. Pour le Groupe B : le risque de lésions inflammatoires  $\geq$  A2 3/5 (60%) et de fibrose  $\geq$  F2 4/5 (80%) avec un  $p=0,05$   $p=0.002$  le même risque d'activité et ou de fibrose significative  $\geq$  A2 et  $\geq$  F2 avec  $p=0.006$  et  $0.017$  respectivement pour le groupe C.

L'ADN du VHB est également un facteur prédictif du carcinome hépatocellulaire et de la cirrhose ([61](#), [93](#), [176](#)). Beasley *et al.* a établi l'association entre le VHB et le CHC chez 22000 hommes taiwanais AgHbs(+) par rapport aux témoins non infectés, leur risque relatif de CHC s'est avéré être de 63 ([94](#)). Depuis lors, les ATCD familiaux de CHC, le génotype C DU VHB supérieur à B, la consommation d'alcool ont tous été identifiés comme facteurs de risque pour le développement du CHC. Zoulim *et al.* a suggéré de commencer le traitement chez tous les patients présentant un taux normal d'ALAT et avec une virémie relativement faible, surtout les patients âgés de > 40 ans, afin de diminuer le risque de CHC même en l'absence de cirrhose ([177](#)).

Pour le Groupe B : Un IMC > 25 expose à un risque de fibrose significative  $\geq$  F2 18/61 (30%) avec  $p=0.032$ . Le risque est non significatif pour l'activité inflammatoire 26% (16/22) avec un  $p=0.465$ . Par contre pour le Groupe C. Il n'y a pas de différence de la prévalence de l'activité histologique significative selon l'IMC avec un  $p$  value= 0,602.

Les patients présentant une inflammation hépatique significative présentaient un IMC supérieur à ceux des autres groupes. Cependant, ces résultats n'ont pas été trouvés dans d'autres études chez des patients atteints d'HCB-HBeAg négatifs avec divers degrés d'ALAT ([178](#), [179](#)).

La surveillance des patients porteurs chronique de l'AgHbe négatifs sur la base de l'activité ALAT est controversée et les directives actuelles favorisent la biopsie hépatique en cas DNA>2000 UI/ML. Quatre études incluant 246 patients avaient des ALAT normales une activité nécro-inflammatoire minime a été observée seulement dans 10% et 8% avaient au moins une fibrose modérée avec des ALT N versus 81 % et 35% respectivement pour ALAT >N (51).

Dans une étude de 192 patients, une fibrose et une activité hépatiques significatives sont rapportées chez 37% des patients avec ALT normales, en particulier lorsque l'âge était supérieur à 40ans et que les ALT étaient proches de la limite supérieure de la normale (180). La prévalence de lésions histologiques hépatiques chez les patients Ag HBe négatif chronique avec ALAT normales varie entre 0 pour l'inflammation et la fibrose dans l'étude de Zackarakis, à 3% pour l'inflammation et 17% pour la fibrose pour Papatheodoridis (181, 182). Une méta-analyse a montré qu'environ un patient sur cinq avec ALT normales persistantes avait des scores de fibrose  $\geq$  F2 (183).

Dans notre étude, des lésions histologiques significatives sont retrouvées avec un DNA VHB entre 2000 et 20000 UI/mL et ALAT normales chez 15 patients (20%) pour une activité  $\geq$  A2, et 14 patients (18.6%) pour une fibrose  $\geq$  F2. A l'opposé, 80% et 82% n'ont pas d'activité ni de fibrose significative respectivement, ces cas peuvent être considérés comme de véritables porteurs du VHB inactifs (160) qui ne nécessitent ni biopsie hépatique ni traitement immédiat mais un suivi continu par contre ALAT > LSN. 7 patients (41%) présentent des lésions et/ou une fibrose significative avec un  $p=0.04$ .

Pour le Groupe C, pour une ALAT>LSN (77.77%, 88.88%) présentent des lésions et fibrose significative respectivement, avec  $p=0.003$ .

De nombreuses études ont signalé des lésions histologiques de patients atteints d'ALAT N mais avec des charges virales en ADN VHB élevées (105, 179). Kumar et al détecte la fibrose avancée chez plus de 40% des patients avec ALAT N (105, 184). Ces données indiquent qu'une proportion non négligeable de patients atteints de ALAT N avait développé des lésions hépatiques sévères,

Dans l'étude de Croagh et al., on a constaté que l'augmentation de la charge virale du VHB est associée à risque de fibrose hépatique significative dans l'hépatite B chronique Ag HBe négatifs mais pas AgHbe positif ou l'âge était le seul prédicteur d'une fibrose significative ( $p=0.003$ ) et ALAT est le seul prédicteur de l'inflammation (179). L'association a également été trouvée dans l'étude de Mohamadnejad et al. (185) avec une sensibilité de 74% et une spécificité de 80% à la valeur limite à 4,91 log UI / ml. Les taux d'ADN du VHB étaient également en corrélation avec la

fibrose avancée chez les patients atteints d'HCB-HBeAg négatifs avec une ALT normale et à différents âges chez Xiao et al. (178). En revanche, ce résultat n'a pas été trouvé chez les patients atteints d'HCB HBeAg-positifs (178, 179, 185, 186). Pour cette raison, un taux d'ADN du VHB avec une valeur seuil de 5,5 log UI / ml pourrait être un marqueur sérique prometteur pour la prévision de la fibrose hépatique chez les patients naïfs atteints d'HCB-HBeAg négatifs avec indication positive de la biopsie du foie, comme recommandé par les directives AASLD et APASL.

Dans notre travail, 152 patients ont bénéficié d'une étude histologique hépatique, et classés en 4 groupes : GI (DNA VHB <20000 et ALAT < 40 (n=75), GII (DNA VHB <20000 et ALAT > 40 (n=17), GIII (DNA VB >20000 et ALAT < 40 (n=23), GIV (DNA VHB >20000 et ALAT > 40 (n=27).

Des lésions significatives d'activité  $\geq$  A2 sont retrouvées dans 20% (15/75), 41.8% (7/17), 56.5% (13/23) et 77.8% (21/27) des cas respectivement.

Des lésions significatives de fibrose  $\geq$  F2 sont retrouvées dans 18.6% (14/75), 41.8% (7/17), 56.5% (13/23) et 88.9% (24/27) des cas respectivement.

Dans l'étude de S. Berkane et coll (187) présentée à l'EASL 2013, rétrospective, multicentrique, colligeant 218 patients Ag HBe négatif de 2009 à 2012, a retrouvé selon les groupes :

- 2000 < DNA < 20000 et ALAT Normales : 14% activité et 21% fibrose
- 2000 < DNA < 20000 et ALAT Élevées : 22% activité et 31% fibrose,
- DNA > 20000 et ALAT Normales : 27% activité et 39% fibrose,
- DNA > 20000 et ALAT Élevées : 54% activité et 70% fibrose.

En analyse uni-variée, une activité et ou une fibrose significative  $\geq$  A2 et ou F2 étaient plus fréquentes, chez l'homme  $p=0.040$  OR=2.133 IC à 95% (1.02-4.42), à un âge > 40ans  $p=0.040$  OR=2.133 IC à 95% (1.02-4.42), une élévation des ALAT > 40 UI/mL  $p=0.0001$  OR=7.03 IC à 95% (3.27-15.16) et un DNA VHB  $\geq 20$  000IU/ml  $p=0.0001$  OR=5.43 IC à 95%(3.26-11.09). Les mêmes facteurs prédictifs de la fibrose sont retrouvés dans l'étude Algérienne âge > 40ans (54,7% vs 38%  $p=0,022$ ), une élévation des ALAT (63,1% vs 33,5%  $p = 0.001$ ) et un DNA VHB  $\geq 20$  000IU/mL (37,7% vs 17,4%  $p < 0,001$ ), sauf pour le sexe, il était à la limite de la signification. Pour un âge >40 ans avec un  $p=0.001$ .  $p=0.05$  respectivement.

En analyse univariée, des ALT > N et un DNA VHB  $\geq 20.000$ UI/mL sont des facteurs indépendants d'une activité modérée à sévère (OR 7,30 CI 95%, 3,25-16.31  $p = 0.001$ ) et ou de la fibrose (OR 8,61, CI 95%, 3,88- 19,06  $p=0,001$ ) sont relevés dans l'étude de Berkane (187).

Dans notre étude, les ALAT prédisent la présence de lésions histologiques hépatiques significatives chez les patients Ag HBe négatifs. L'ASC du taux d'ALAT associée au diagnostic de lésions nécro-inflammatoires significatives était de 0,618 ( $p = 0,003$ ). L'ASC du taux d'ALAT associée au diagnostic de fibrose significative était de 0,59 ( $p = 0,0049$ ).

Dans une autre étude prospective menée chez 203 patients Ag HBe négatif, de génotype D chez 86% des patients, répartis en 4 groupes selon les ALAT et le taux du DNA VHB,  $\geq 20\ 000$  UI/mL versus  $\geq 2000$  UI/mL, une fibrose histologique significative (METAVIR,  $\geq F2$ ) est retrouvée dans : 18,9% ( $n=74$ ), 57,5% ( $n=40$ ), 52,9% ( $n=34$ ), et 72,7% ( $n=55$ ), respectivement ( $P < 0,0001$ ). Il n'y avait pas de différence significative selon le taux d'ADN VHB 20 000 vs 2000 UI/mL. La spécificité, la valeur prédictive positive et négative des ALAT élevées persistante dans la détection de la fibrose  $\geq F2$  pour la virémie  $\geq 2000$  UI/mL (80%, 69% et 65%, respectivement) ou  $\geq 20\ 000$  UI / mL (86%, 73% et 63%, respectivement) étaient similaires ([188](#)).

Une autre étude de 116 patients, VHB chronique Ag HBe négatif, ADN VHB entre 2000 à 20 000 UI/mL, avec biopsie hépatique, une fibrose  $> F2$ , était retrouvée dans (18,1%) des cas, ne différant pas des patients avec un DNA  $< 2000$  UI/mL (19,6%), ( $p=0,782$ ). L'activité inflammatoire significative était retrouvée chez 17.2% des patients ([189](#)).

Dans cette étude, les lésions significatives étaient plus fréquentes si le taux des ALAT était élevé ou fluctuant par rapport à un taux normal persistant (25,3% vs 13,6%,  $p=0,03$ ) (13,6%). Chez les moins de 40 ans, (12,5%) avaient une fibrose  $>F2$  par rapport à ceux plus âgés (28,2%;  $P = 0,004$ ). L'analyse de régression logistique a identifié les AST élevées [OR, 6,21; IC à 95%, 2,48-15,54;  $p < 0,0001$ ], albumine basse (OR, 0,86; IC à 95%, 0,78-0,95;  $P = 0,002$ ), numération plaquettaire (OR, 0,99; IC 95%, 0,98-0,99;  $P = 0,013$ ), et l'âge (OR, 1,05; 95% CI, 1,01-1,09;  $P = 0,024$ ) comme facteurs prédictifs indépendants de la fibrose. Les patients avec DNA VHB entre 2000 et 20000, ont 18.1 et 17.2% de fibrose et d'activité respectivement ([189](#)).

Chez les patients présentant des ALAT N avec ADN HBV  $< 20\ 000$  UI/mL, la biopsie hépatique pourrait être évitée dans 88% lorsqu'au Fibroscan® l'élasticité est  $< 7$  kPa, mais 12% des lésions importantes seraient manquées. Chez les Patients présentant des ALAT  $> LSN$  avec un ADN HBV  $\geq 20\ 000$  UI/mL, la nécessité la biopsie hépatique pourrait être réduite de 53% avec un taux de faux positif de 14% lorsque la LSM  $\geq 7$  kPa est utilisée comme prédictive de lésions pathologiques ([190](#)).

Une association statistiquement significative relie un ADN du VHB à un taux supérieur à 20000 UI/mL à une fibrose hépatique significative ([191](#)).

Dans notre étude, un taux d'ADN du VHB supérieure à 20 000UI/mL prédit une fibrose hépatique significative, associée à une inflammation hépatique significative.

Dans le travail de Diktas H et coll, l'analyse de régression logistique multivariée a montré une relation positive entre la fibrose et le taux d'ADN du VHB. Le taux d'ADN du VHB était un facteur prédictif indépendant de l'activité inflammatoire et la fibrose chez les sujets Ag Hbe négatif ([192](#)).

Les hépatites chroniques B, Ag Hbe négatif, avec des ALT élevées persistantes ou transitoires et un ADN VHB  $\geq$  20000 UI/mL nécessitent presque toujours un traitement anti viral, sans recours à l'histologie. Ceci a été confirmé dans notre étude, des lésions significatives d'activité  $\geq$  A2 sont retrouvées chez 21 patients (77.8%) et de fibrose  $\geq$  F2 chez 24 patients (88.9%) des cas respectivement. Les taux élevés d'ALAT sériques sont des indicateurs d'une activité nécrotico-inflammatoire hépatique. L'activité des ALT associée à une activité histologique, est utilisée pour différencier une infection hépatique inactive d'une hépatite active ([160](#), [181](#), [182](#), [184](#)).

Cependant, le taux d'ALAT sérique et de l'ADN du VHB ne prédisent pas toujours avec précision des lésions significatives ([160](#), [181](#), [182](#), [184](#)).

Le taux des ALAT fluctue dans de nombreux cas avec de longues périodes de taux normaux, pourrait être trompeur. De nombreuses études ont rapporté un large éventail de prévalence de lésions hépatiques significatives sur le plan histologique, principalement liées aux caractéristiques du VHB, aux variations régionales du mode de transmission et à la définition des ALAT normales persistantes ([160](#), [181](#), [182](#), [184](#)).

La survenue d'une hypertransaminasémie chez les patients Ag HBe négatif avec des ALAT basales normales est plus élevée la première année (15 à 20%) ([193](#), [194](#)) et diminue après 3 années de suivi ([6](#)). Une surveillance fréquente au cours des trois premières années est essentielle pour déterminer si un patient a des ALAT normales persistantes. Une proportion importante de patients avec une infection chronique VHB présente des taux d'ALAT normaux à légèrement augmentés peut présenter une inflammation et une fibrose importantes à la biopsie hépatique ([195](#), [196](#)).

D'autres auteurs ont rapporté chez des patients avec des taux normaux persistants des ALAT et un ADN du VHB  $<$  20 000 UI/mL, divers degrés d'altérations histologiques de l'ordre de 17 à 41% ([182](#), [184](#), [192](#)).



# **CONCLUSION & RECOMMENDATIONS**

## 7 CONCLUSION

Cette étude confirme l'utilité de la surveillance régulière des patients porteurs chroniques de l'AgHbe négatif par le taux de transaminases, la charge virale sérique ainsi que le Fibroscan® dans l'évaluation de la fibrose hépatique.

Il faut cependant souligner que les meilleures performances ont été obtenues pour l'évaluation des stades extrêmes de fibrose (Fibrose minimale ou absente F0-F1 et cirrhose F4). Les stades intermédiaires (F2-F3) sont moins bien évalués par le Fibroscan®.

Le Fibroscan® permet donc de classer les malades en 3 catégories :

1. Ceux ayant une forte probabilité de ne pas avoir de fibrose, qui relèvent d'une simple surveillance.
2. Ceux ayant une forte probabilité d'avoir une fibrose extensive, qui nécessite un traitement antiviral et un dépistage du CHC et des signes d'HTP.

Une catégorie intermédiaire où le Fibroscan® ne peut pas trancher et nécessite la réalisation d'une PBH. Cette dernière garde son intérêt aussi lorsque le résultat du Fibroscan® n'est pas satisfaisant et ne permet pas de conclure sur la sévérité de l'atteinte hépatique. Il faut souligner l'intérêt majeur de répéter la mesure d'élasticité hépatique au cours de l'évolution de l'HCB, ce qui permettra de confirmer le résultat de l'examen initial et de suivre l'évolution de la maladie. Le Fibroscan® trouve aussi son intérêt chez les porteurs inactifs. Il permet d'identifier les faux porteurs inactifs qui sont en réalité des patients avec une hépatite Ag Hbe négative.

Le seuil d'élasticité hépatique > 6 kPa est un bon compromis pour identifier les patients avec fibrose significative.

## **8 RECOMMANDATIONS NATIONALES 2020**

Tout patient avec Hépatite Chronique AgHBe + ou – et :

1. ALAT  $>2N^1$ , confirmée, en l'absence d'une autre cause de cytolyse, ADN VHB  $> 20\ 000$  UI/mL (AgHBe +) et  $> 2\ 000$  UI/mL (AgHBe -) indépendamment du stade de fibrose.
2. Cirrhose: traiter dès que l'ADN du VHB est détectable, quel que soit le taux des ALAT.
3. ALAT  $>$  à la limite supérieure de la normale, ADN du VHB  $> 20\ 000$  UI/mL (AgHBe +) et  $> 2\ 000$  UI/mL (AgHBe -) et lésions histologiques du foie activité  $\geq A2$  et/ou fibrose  $\geq F2$ .
4.  $2000 < \text{ADN VHB} < 20\ 000$  UI/mL, avec ALAT constamment normales : évaluer l'élasticité du foie par le Fibroscan®:
  - a.  $< 7$  kPa : fibrose non significative, pas de traitement
  - b.  $> 12$  kPa : F3/F4, traitement
  - c.  $7 - 12$  kPa, confirmée par un second Fibroscan®, évaluation de la fibrose hépatique (PBF) si projet thérapeutique.
5. Patients avec manifestations extra-hépatiques sévères
6. Patient immunotolérant, âgé de plus de 30ans, avec des antécédents familiaux de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire.

---

<sup>1</sup> Le taux normal des ALAT correspond au taux inférieur à la limite supérieure du test utilisé par le laboratoire.

# ANNEXES

# LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Prévalence de l'Ag HBs dans le monde (6).....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 2: Prévalence de l'AgHBS en Algérie en 2006 (15).....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 3: Phases de l'infection chronique du VHB (6).....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 4 : Fibroscan® .....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 5 : Paramètres de Fibroscan®.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 6: Algorithme EASL-ALEH (24).....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 7: Nombre de malades .....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 8: Fibrose hépatique.....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 9: Activité hépatique .....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 10: Fibrose hépatique.....</i>	<i>63</i>
<i>Figure 11: Activité hépatique .....</i>	<i>63</i>
<i>Figure 12: Patients avec PBH.....</i>	<i>70</i>
<i>Figure 13: Prévalence de l'activité et de la fibrose &gt; A2 and / or F2 en relation avec ALT and HBV DNA .....</i>	<i>74</i>
<i>Figure 14: ROC Relation d'Élasticité hépatique et fibrose ≥ F2.....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 15: Relation d'Élasticité hépatique et fibrose ≥ F3 .....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 16: Relation d'Élasticité hépatique et fibrose F4 =cirrhose .....</i>	<i>79</i>

# LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Stratégies de diagnostic de l'infection VHB et profils sérologiques</i> .....	24
<i>Tableau 2: Score de METAVIR (<a href="#">71</a>)</i> .....	43
<i>Tableau 3: Classification de Brunt (<a href="#">107</a>)</i> .....	44
<i>Tableau 4: Répartition des patients selon l'origine géographique</i> .....	47
<i>Tableau 5: Répartition selon le texte</i> .....	47
<i>Tableau 6: Répartition des patients selon l'âge</i> .....	48
<i>Tableau 7: Modes de contamination</i> .....	48
<i>Tableau 8: Répartition selon les comorbidités</i> .....	48
<i>Tableau 9: Répartition selon les ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC</i> .....	49
<i>Tableau 10: Répartition selon l'IMC</i> .....	49
<i>Tableau 11: Répartition des patients selon les transaminases</i> .....	49
<i>Tableau 12: Répartition des patients selon l'ADN du VHB</i> .....	50
<i>Tableau 13: Taux d'échec de Fibroscan®</i> .....	50
<i>Tableau 14: Morbidité post biopsie</i> .....	50
<i>Tableau 15: Tranches d'âge (an) et sexe</i> .....	51
<i>Tableau 16: Répartition des patients selon le taux des transaminases</i> .....	51
<i>Tableau 17: Répartition des malades selon le taux du DNA VHB</i> .....	52
<i>Tableau 18: Répartition des patients selon le sexe et l'âge au moment de diagnostic</i> :.....	53
<i>Tableau 19: Répartition des patients selon le taux des transaminases</i> .....	53
<i>Tableau 20: Répartition des patients selon l'élasticité hépatique par le Fibroscan®</i> .....	54
<i>Tableau 21: Répartition selon la taille des fragments de la PBF et le nombre d'espaces portes</i>	54
<i>Tableau 22: Répartition selon l'Activité et la fibrose histologique hépatique</i> .....	55
<i>Tableau 23: Relation sexe et sévérité des lésions hépatiques</i> .....	56
<i>Tableau 24: Relation Age et les lésions hépatiques</i> .....	56
<i>Tableau 25: Relation IMC et les lésions hépatiques</i> .....	57
<i>Tableau 26: Relation ALAT et lésions hépatiques</i> .....	58
<i>Tableau 27: Relation ASAT et lésions hépatiques</i> .....	58
<i>Tableau 28: Relation Élasticité hépatique et Fibrose hépatique</i> .....	59

<i>Tableau 29: Analyse univariée des facteurs prédictifs influençant les lésions d'activité inflammatoire de modérée à sévères <math>\geq</math> A2.....</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 30: Analyse univariée des facteurs prédictifs de la Fibrose hépatique modérée à sévère <math>\geq</math> F2.....</i>	<i>60</i>
<i>Tableau 31: Analyse multivariée des facteurs prédictifs influençant les lésions d'activité inflammatoire de modérée à sévères <math>\geq</math> A2.....</i>	<i>60</i>
<i>Tableau 32: Analyse multi variée pour la fibrose hépatique Groupe B .....</i>	<i>60</i>
<i>Tableau 33: Répartition des patients selon le sexe et l'âge au moment du diagnostic.....</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 34: Répartition des patients selon les transaminases.....</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 35: Répartition des selon l'élasticité hépatique au Fibroscan® .....</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 36: Répartition selon la Taille et le Nombre d'espaces portes à la biopsie hépatique..</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 37: Répartition selon le stade de fibrose hépatique à l'histologie (PBF).....</i>	<i>63</i>
<i>Tableau 38: Répartition selon le degré de l'activité hépatique à l'histologie.....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 39: Relations sexe et sévérité des lésions histologiques hépatiques .....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 40: Relation entre l'âge et les lésions histologiques hépatiques .....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 41: Relation ATCD de cirrhose et/ou de CHC et les lésions hépatiques.....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 42: Relation IMC et les lésions hépatiques .....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 43: Relation ALAT et lésions histologiques hépatiques.....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 44: Relation ASAT et les lésions histologiques hépatiques .....</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 45: Relation l'élasticité au Fibroscan® et la Fibrose hépatique .....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 46: Analyse univariée des facteurs prédictifs des lésions d'activité inflammatoire modérée sévère <math>\geq</math> A2 .....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 47: Analyse univariée des facteurs prédictifs de la fibrose hépatique modérée à sévère <math>\geq</math> F2.....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 48: Analyse multi variée des facteurs prédictifs des lésions d'activité inflammatoire modérée sévère <math>\geq</math> A2 .....</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 49: Analyse multivariée de fibrose hépatique pour une charge virale <math>&gt;</math> 20000 UI/mL.</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 50: Caractéristiques biologiques Groupe B versus Groupe C.....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 51: Répartition selon le degré de l'activité et de la fibrose hépatique à l'histologie ....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 52: : Caractéristiques histologiques Groupe B versus Groupe C .....</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 53: Relation Sexe-sévérité des lésions histologiques .....</i>	<i>72</i>
<i>Tableau 54: Relation Age - sévérité des lésions histologiques.....</i>	<i>72</i>
<i>Tableau 55: Relation taux de BMI - sévérité des lésions histologiques .....</i>	<i>72</i>

<i>Tableau 56: Relation des ATCD Familiaux de cirrhose et/ou CHC-sévérité des lésions histologiques</i>	72
<i>Tableau 57: Relation ALAT - sévérité des lésions histologiques</i>	73
<i>Tableau 58: Relation taux de DNA VHB - sévérité des lésions histologiques</i>	73
<i>Tableau 59: Répartition des patients en fonction des ALAT, DNA, Histologie</i>	73
<i>Tableau 60: Répartition des patients en fonction de la charge virale et des taux d'ALAT</i>	74
<i>Tableau 61: Relation charge virale, Fibrose histologique et élastométrie Groupe B vs Groupe C</i>	74
<i>Tableau 62: Répartition des malades en fonction des ALAT</i>	75
<i>Tableau 63: Distribution de la fibrose en fonction de la biopsie et sa corrélation avec le Fibroscan® selon les cut off de EASL-ALEH</i>	75
<i>Tableau 64: Distribution de la fibrose en fonction de la biopsie et sa corrélation avec le Fibroscan® selon les cut off de EASL-ALEH</i>	76
<i>Tableau 65: Facteurs prédictifs de Fibrose modérée à sévère <math>\geq</math> F2</i>	77
<i>Tableau 66: Facteurs prédictifs d'une activité modérée à sévère <math>\geq</math> A2</i>	77
<i>Tableau 67: AUROC en fonction du stade de la Fibrose</i>	79
<i>Tableau 68: Cut-off</i>	79



# ABREVIATIONS

Ag HBc	Antigène core de l'hépatite B
Ag HBe	Antigène e de l'hépatite B
Ag HBs	Antigène de surface de l'hépatite B
Ag HBs Q	Quantification de l'antigène de surface de l'hépatite B
ALAT	Alanine Amino transférase
ALEH	Latin American Association for the Study of the Liver
ARN pg	Acide ribonucléique pré génomique
ASAT	Aspartate Amino transférase
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CV	Charge virale
DHBV	Virus de l'hépatite B du canard
EASL	European association for the study of the liver
EDTA	EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique
ELISA	ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assays.
HAS	HAS ; Haute Autorité de santé
HC	HC : Hépatite chronique
HTA	HTA : hypertension artérielle
HTP	Hypertension portale
IC	Inactive carrier
IC	Infection chronique
IC VHB	Infection chronique de l'hépatite B
Ig	Immunoglobulines
IMC	Indice de masse corporelle
Log	Logarithme décimal.
OMS	Organisation Mondiale de la santé
PBH	Ponction biopsie hépatique.
PCR	Polymerase Chain Reaction.
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WHO	World Health Organization
$\gamma$ GT	Gamma glutamyl transferase.

# FICHE PATIENT

Nom :                    -Prénom :                    -Age :

Date de naissance :

Wilaya de résidence :-Nom du médecin :-service :

Date du diagnostic

Mode supposé de contamination :

\*Néonatal                    \* nosocomial                    \*sexuel                    \*inconnu

Comorbidités :

\*Alcool ... g/j                    \*Tabac ,p/an,                    \*Cannabis,,,,,,,,,,,,,

IMC : -Poids :-Taille:

TA :- Périmètre A : - HTA : -Diabète :---

BIOLOGIE :

NFS: \*GB :                    \* Hb :                    \* plaquette :

PAL :                    - GGT :                    -TP :

Bilirubine T :- Bilirubine Conjuguée :                    - Albumine :

Cholestérol :                    \*HDL :                    \* LDL :                    - TG :

ASAT(Dates :                    valeur...../.....LSN)

ALAT (valeur...../.....LSN)

AFP

\*Ag Hbe   \*Ac HCV   \*Ac HDV                    \*AC HIV

\*PCR VHC   \*PCR VHD

DNA VHB quantitatif :

Date                    :- valeur :                    UI/mL                    log

-technique :

Écho doppler :

Dysmorphie hépatique : -oui : -non :

Signe d'HTP -oui : -non :

Suspicion CHC : - oui : -non :

Endoscopie haute: VO / VG -oui : - non :

PBF : - date : -Numéro :

-Taille de fragment : - Nb espace porte :

- Activité : - fibrose :

- Stéatose(classification kleiner) :

Système de score de 0 à 3

0 = < 5% de stéatose,

1 = 5% a 33%

2 = > 33% a 66%

3 = > 66% des hépatocytes. Un score de stéatose >2 définit comme modérée à sévère.

\*Contrôle à 2ans - ASAT ALAT / 3 mois

- DNA VHB/ 6mois

PBF : oui non

Traitement : oui non motif

\*Contrôle à 3ans - ASAT ALAT / 3 mois

- DNA VHB / 6 mois

**PBF** oui non

**Traitement** oui non motif

Perdu de vu :

# BIBLIOGRAPHIE

1. 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;386:1546-1555.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, 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;380:2095-2128.
3. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-185.
5. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;388:1081-1088.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
7. Boujguenna I. Cancer colique compliqué d'occlusion. Thèse N° 030 de Doctorat de Médecine: Université de Marrakech; 2018.
8. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol* 2014;20:5427-5434.
9. National Survey (OMS, IPA, INSP). In; 1998.
10. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52-61.
11. Hwang EW, Cheung R. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) Infection. *NAJMS* 2011;4:7-13.
12. Ezzikouri S, Pineau P, Benjelloun S. Hepatitis B virus in the Maghreb region: from epidemiology to prospective research. *Liver Int* 2013;33:811-819.
13. Bensalem A, Selmani K, Narjes H, Bencherifa N, Soltani M, Mostefaoui F, Kerioui C, et al. Widespread geographical disparities in chronic hepatitis B virus infection in Algeria. *Arch Virol* 2017;162:1641-1648.
14. Guessab N. Evaluation de la fibrose hépatique au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B : Comparaison des méthodes non invasives a la biopsie hépatique. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales: Faculté de Médecine. Université d'Alger; 2017.

15. Berkane S. Communication at Congrès Maghrébin de Pathologie, Algiers. In; 2006.
16. Berkane S. Etude prospective anatomo-clinique des hépatites chroniques d'origine virale de l'adulte. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales: Faculté de Médecine. Université d'Alger; 2003.
17. Khelifa F, Thibault V. [Characteristics of hepatitis B viral strains in chronic carrier patients from North-East Algeria]. *Pathol Biol (Paris)* 2009;57:107-113.
18. Gourari S. Analyse moléculaire de souches de virus des hépatites B et D provenant de patients Algériens. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales: Faculté de Médecine. Université d'Alger; 2012.
19. Bahri O, Cheikh I, Hajji N, Djebbi A, Maamouri N, Sadraoui A, Mami NB, et al. Hepatitis B genotypes, precore and core promoter mutants circulating in Tunisia. *J Med Virol* 2006;78:353-357.
20. Rodriguez-Frias F, Jardi R, Buti M, Schaper M, Hermosilla E, Valdes A, Allende H, et al. Hepatitis B virus genotypes and G1896A precore mutation in 486 Spanish patients with acute and chronic HBV infection. *J Viral Hepat* 2006;13:343-350.
21. Kondili LA, Brunetto MR, Maina AM, Argentini C, Chionne P, La Sorsa V, Resuli B, et al. Clinical and molecular characterization of chronic hepatitis B in Albania: a country that is still highly endemic for HBV infection. *J Med Virol* 2005;75:20-26.
22. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008;359:1486-1500.
23. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, Barange K, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006;45:355-360.
24. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-264.
25. Seeff LB, Beebe GW, Hoofnagle JH, Norman JE, Buskell-Bales Z, Waggoner JG, Kaplowitz N, et al. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *N Engl J Med* 1987;316:965-970.
26. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
27. Kennedy PTF, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushiro-Lumb I, Tan AT, Naik S, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143:637-645.
28. INPES. L'hépatite B. In; 2018.
29. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-1843.

30. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:216-219.
31. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981;94:744-748.
32. Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, Oberti F, et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:693-701.
33. European Association for Study of L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
34. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-624.
35. Yim SY, Um SH, Jung JY, Seo YS, Yim HJ, Ryu HS, Chun HJ, et al. Role of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in identifying true inactive HBsAg carriers infected with genotype C hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:166-171.
36. Brouwer WP, Chan HL, Brunetto MR, Martinot-Peignoux M, Arends P, Cornberg M, Cherubini B, et al. Repeated Measurements of Hepatitis B Surface Antigen Identify Carriers of Inactive HBV During Long-term Follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1481-1489 e1485.
37. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Zwang L, Beersma MF, Hansen BE, Janssen HL. A comparison of two assays for quantification of Hepatitis B surface Antigen in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2011;51:175-178.
38. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-973.
39. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, Miselli F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756-763.
40. Maimone S, Calvaruso V, Pleguezuelo M, Squadrito G, Amaddeo G, Jacobs M, Khanna P, et al. An evaluation of transient elastography in the discrimination of HBeAg-negative disease from inactive hepatitis B carriers. *J Viral Hepat* 2009;16:769-774.
41. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-247.
42. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, Negus SE, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452-1457.

43. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, Cheung SK, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
44. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, Bonino F, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008;14:6154-6162.
45. Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, Couzigou P, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455-465.
46. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191-194.
47. Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, Archimandritis AJ, et al. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005;77:173-179.
48. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-631.
49. Chen YC, Huang SF, Chu CM, Liaw YF. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2012;19:138-146.
50. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, Hoofnagle JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-1667.
51. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196-202.
52. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:16-26.
53. Araya V, Feyssa EL, Parsikia A, Azhar A, Thummalakunta L, Hashemi N, Basi P, et al. Predictors of Histologic Severity in Chronic Hepatitis B-infected Patients. *Journal of Experimental & Clinical Medicine* 2011;3:300-303.
54. Gobel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, Baldus SE, Sagir A, Heinzl-Pleines U, et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol* 2011;83:968-973.
55. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
56. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.

57. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
58. Heymann D-L: Control of communicable diseases manual. In: APHA, ed. Washington DC: APHA, 2004; 253-261.
59. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
60. Taida T, Arai M, Kanda T, Hige S, Ueno Y, Imazeki F, Izumi N, et al. The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2017;52:113-122.
61. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis* 2007;11:797-816, viii.
62. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *J Hepatol* 2017;67:847-861.
63. Marone D. Cohorte de surveillance des porteurs inactifs de l'Ag HBs (PIBAC) : Description de la population à l'inclusion. Thèse de Doctorat en Médecine: Université de Tours; 2018.
64. Société Tunisienne de Gastro entérologie (STGE). Les hépatites virales B : Actualisation des recommandations tunisiennes. In; 2019.
65. In: WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing. Geneva, 2017.
66. (HAS) HAdS. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. In; 2011.
67. Halfon P, Pol S, Bourlière M, Cacoub P. Les génotypes du virus de l'hépatite B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2002;26:1005-1012.
68. Billioud G, Ait-Goughoulte M, Zoulim F. Cycle de réplication du VHB et molécules antivirales. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2010;14:73.
69. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
70. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
71. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-293.
72. Nousbaum JB, Cadranel JF, Bonnemaison G, Bourlière M, Chiche L, Chor H, Denninger MH, et al. [Clinical practice guidelines on the use of liver biopsy]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:848-878.
73. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, Feng ZZ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.



74. Bonny C, Rayssiguier R, Ughetto S, Aublet-Cuvelier B, Baranger J, Blanchet G, Delteil J, et al. [Medical practices and expectations of general practitioners in relation to hepatitis C virus infection in the Auvergne region]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1021-1025.
75. Dhumeaux D. *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C : rapport de recommandations 2014*. Paris: EDP sciences, 2014: xxxv, 510 pages.
76. Fartoux L, Serfaty L. Évaluation de la fibrose hépatique: place respective de la biopsie hépatique, du FibroScan® et du FibroTest®? *La Lettre de l'Infectiologue* 2008; Tome XXIII - n° 1 - janvier-février.
77. Ziolk M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
78. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-1713.
79. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, Forzy G, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1083-1089.
80. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606-613.
81. Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology* 2006;44:513-514.
82. Colombo S, Belloli L, Fau - Zaccanelli M, Zaccanelli M, Fau - Badia E, Badia E, Fau - Jamoletti C, Jamoletti C, Fau - Buonocore M, Buonocore M, Fau - Del Poggio P, Del Poggio P. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. *Dig Liver Dis* 2011;43:231-236 LID - 210.1016/j.dld.2010.1007.1008 [doi].
83. Lebray P, Varnous S, Charlotte F, Varaut A, Poynard T, Ratzu V. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. *Hepatology* 2008;48:2089.
84. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47:592-595.
85. Song ZZ. Re: Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;48:1351-1352.
86. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-384.

- 87.Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Bonino F, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14:360-369.
- 88.Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, et al. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1002-1007.
- 89.Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, Seitz HK, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718-1723.
- 90.Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, Bahr MJ. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009;29:1500-1506.
- 91.Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, American Association for the Study of Liver D. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283.
- 92.Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V, Ingiliz P, Munteanu M, Lebray P, Thabut D, et al. An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (FibroTest-ActiTest) and viral load. *PLoS One* 2008;3:e2573.
- 93.Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, Risk Evaluation of Viral Load E, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
- 94.Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-741.
- 95.Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1797-1803.
- 96.Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981;1:550-551.
- 97.Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-352.
- 98.Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:493-496.
- 99.Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-1859.
- 100.Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2261-2267.

- 101.Chen CJ, Wang LY, Yu MW. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl:E3-6.
- 102.Denis Fo, Berges P, Chastagner M, Delpeyroux C. Dépistage de l'Ag HBs chez les femmes enceintes : quel taux de couverture ? Enquête en Haute-Vienne, 1999. In: BEH: Institut de veille sanitaire; 2003. p. 157-158.
- 103.Collège Français des Pathologistes (CoPath). Item 163 (ex item 83) – Hépatites virales. In: Université Médicale Virtuelle Francophone; 2013.
- 104.Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008;2:263-283.
- 105.Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20:15-20.
- 106.I.N.S.P. Recommandations de de la conférence de consensus algérienne, sous l'égide du MSPRH - (INSP-Alger, le 24 mai 2012). 2012.
- 107.Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
- 108.Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47-56.
- 109.Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408-2414.
- 110.Institut national de la santé et de la recherche médicale. Hépatite C transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteintes. Paris: Inserm, 2003: XX-257.
- 111.Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
- 112.Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol* 2001;34:730-739.
- 113.Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C--a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000;7:268-275.
- 114.Bissell DM. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology* 1999;29:988-989.
- 115.Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-1364.

116. Ratziu V, Munteanu M, Bonyhay L, Charlotte F, Opolon P. Impact du surpoids dans la progression de la fibrose au cours de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25 : A15.
117. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-1219.
118. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002;36:729-736.
119. Heathcote J. Weighty issues in hepatitis C. *Gut* 2002;51:7-8.
120. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, Jonsson JR, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94.
121. Renou C, Halfon P, Pol S, Cacoub P, Jouve E, Bronowicki JP, Arpurt JP, et al. Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 2002;51:585-590.
122. Sonzogni L, Silvestri L, De Silvestri A, Gritti C, Foti L, Zavaglia C, Bottelli R, et al. Polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase gene and severity of HCV-related liver disease. *Hepatology* 2002;36:195-201.
123. Gewaltig J, Mangasser-Stephan K, Gartung C, Biesterfeld S, Gressner AM. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with the rate of progression of HCV-induced liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2002;316:83-94.
124. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, Carnot F, Zylberberg H, Brechot C, Pol S. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001;32:904-909.
125. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334-1340.
126. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, Shimizu A, Tamai S, Miyakawa K, Aoki H, et al. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 1999;86:589-595.
127. Stanley AJ, Haydon GH, Piris J, Jarvis LM, Hayes PC. Assessment of liver histology in patients with hepatitis C and normal transaminase levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:869-872.
128. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, Cazier A, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;27:868-872.

129. Jamal MM, Soni A, Quinn PG, Wheeler DE, Arora S, Johnston DE. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States. *Hepatology* 1999;30:1307-1311.
130. Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, Palmentieri B, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118:760-764.
131. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, Levy S, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001;34:1000-1005.
132. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997;26:485-490.
133. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2002;36:S220-S225.
134. Vento S, Cainelli F. Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol? *Lancet Infect Dis* 2002;2:303-309.
135. Degos F. Hepatitis C and alcohol. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1:113-118.
136. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, Degott C, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717-1722.
137. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805-809.
138. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002;37:837-842.
139. Serfaty L, Poujol-Robert A, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon RE, Poupon R. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1807-1812.
140. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, Rueff B, et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:121-125.
141. Wang CS, Wang ST, Chang TT, Yao WJ, Chou P. Smoking and alanine aminotransferase levels in hepatitis C virus infection: implications for prevention of hepatitis C virus progression. *Arch Intern Med* 2002;162:811-815.

142. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavrier JP, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52:126-129.
143. Feray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Mishiro S, Maertens G, Reynes M, et al. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 1995;108:1088-1096.
144. Berkane S. Communication at Congrès Maghrébin de Pathologie, Algiers. In; 1995.
145. Liaw YF, Brunetto MR, Hadziyannis S. The natural history of chronic HBV infection and geographical differences. *Antivir Ther* 2010;15 Suppl 3:25-33.
146. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013-1021.
147. Chen XB, Zhu X, Chen LY, Chen EQ, Tang H. [Accuracy of FibroScan for the diagnosis of liver fibrosis influenced by serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2011;19:286-290.
148. Chan HL, Tsang SW, Liew CT, Tse CH, Wong ML, Ching JY, Leung NW, et al. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:406-412.
149. Huang R, Jiang N, Yang R, Geng X, Lin J, Xu G, Liu D, et al. Fibroscan improves the diagnosis sensitivity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Exp Ther Med* 2016;11:1673-1677.
150. Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Cho IR, et al. Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012;7:e35825.
151. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, Asselah T, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612-621.
152. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, Yoon KT, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2009;54:1758-1763.
153. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, Challies TL, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:772-779 e771-773.
154. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-847.

155. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:411-412.
156. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828-835.
157. Wong GL, Wong VW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Li MK, Chan HL. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:300-305.
158. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, Dhumeaux D, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-1517.
159. Vigano M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, Rigamonti C, et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:353-362.
160. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, et al. Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. *Am J Med* 2006;119:977-985.
161. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, Bota S. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2010;16:4832-4837.
162. de Ledinghen V, Serejo F, Coco B, Oberti F, Han K, Pop S, Ollivier I, et al. 365 INACTIVE HBV CARRIERS: IS LIVER STIFFNESS MEASUREMENT USEFUL? A MULTICENTRE PROSPECTIVE STUDY. *Journal of Hepatology* 2011;Volume 54:S146 - S147.
163. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477-481.
164. Association française pour l'étude du foie (AFEF), Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE). Ponction Biopsie Hépatique. Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique. In; 2001.
165. Grant A, Neuberger J, Day C, Saxseena S. British Society of Gastroenterology and the British Association for the Study of the Liver - Guidelines on the use of Liver Biopsy in Clinical Practice. In; 2004.
166. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-173.
167. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.

- 168.Schlichting P, Holund B, Poulsen H. Liver biopsy in chronic aggressive hepatitis. Diagnostic reproducibility in relation to size of specimen. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:27-32.
- 169.Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-244.
- 170.Siddique I, El-Naga HA, Mada JP, Memon A, Hasan F. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:427-432.
- 171.Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, Cales P, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;41:257-264.
- 172.Baunsgaard P, Sanchez GC, Lundborg CJ. The variation of pathological changes in the liver evaluated by double biopsies. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1979;87:51-57.
- 173.Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
- 174.Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531-561.
- 175.Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan HY, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3071-3081.
- 176.Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43:S173-181.
- 177.Zoulim F, Mason WS. Reasons to consider earlier treatment of chronic HBV infections. *Gut* 2012;61:333-336.
- 178.Xiao L, Xian J, Li Y, Geng A, Yang X, Han L, Xu H. Parameters associated with significant liver histological changes in patients with chronic hepatitis B. *ISRN Gastroenterol* 2014;2014:913890.
- 179.Croagh CMN, Bell SJ, Slavin J, Kong YXG, Chen RY, Locarnini S, Desmond PV. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver International* 2010;30:1115-1122.
- 180.Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007;47:760-767.
- 181.Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, Bilalis A, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff



level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008;48:1451-1459.

182.Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, Tzara F, Vafeiadis N, Papoutselis M, Maltezos E, et al. The role of serial measurement of serum HBV DNA levels in patients with chronic HBeAg(-) hepatitis B infection: association with liver disease progression. A prospective cohort study. *J Hepatol* 2008;49:884-891.

183.Chao DT, Lim JK, Ayoub WS, Nguyen LH, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase  $\leq$  40 IU/L and significant hepatic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:349-358.

184.Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134:1376-1384.

185.Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, Forouzanfar MH, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2537-2545.

186.Seto WK, Wong DK, Fung J, Ip PP, Yuen JC, Hung IF, Lai CL, et al. High hepatitis B surface antigen levels predict insignificant fibrosis in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012;7:e43087.

187.Berkane S, N. Debzi, Y. Chikhi, N. Afredj, S. Cheraitia, N. Guessab, M. Merniz, et al. Is Liver biopsy useful for HbeAg negative patients with HBV DNA between 2000-20000IU/mL and normal ALT ? In: 48th Annual Meeting Of The European Association For The Study Of The Liver. Amsterdam, The Netherlands; 2013.

188.Sanai FM, Helmy A, Bzeizi KI, Babatin MA, Al-Qahtani A, Al-Ashgar HA, Al-Mdani AS, et al. Discriminant value of serum HBV DNA levels as predictors of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2011;18:e217-225.

189.Abdo AA, Bzeizi KI, Babatin MA, AlSohaibani F, AlMana H, Alsaad KO, AlGhamdi H, et al. Predictors of significant fibrosis in chronic hepatitis B patients with low viremia. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:e50-56.

190.Charatcharoenwitthaya P, Phisalprapa P, Pausawasdi N, Rungkaew P, Kajornvuthidej S, Bandidniyamanon W, Chotiyaputta W, et al. Alanine aminotransferase course, serum hepatitis B virus DNA, and liver stiffness measurement for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2016;46:1347-1357.

191.Croagh CM, Bell SJ, Slavin J, Kong YX, Chen RY, Locarnini S, Desmond PV. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2010;30:1115-1122.

192.Diktas H, Karacaer Z, Ozturk, II, Cicek H. Comparison of relationship between histopathological, serological and biochemical parameters in patients with chronic hepatitis B infection. *Postgrad Med J* 2016;92:693-696.

- 193.ter Borg F, ten Kate FJ, Cuypers HT, Leentvaar-Kuijpers A, Oosting J, Wertheim-van Dillen PM, Honkoop P, et al. Relation between laboratory test results and histological hepatitis activity in individuals positive for hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B e antigen. *Lancet* 1998;351:1914-1918.
- 194.Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, Wong BC, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-1614.
- 195.Nguyen MH, Trinh H, Garcia RT, Ahmed A, Keeffe EB. Significant histologic disease in hbv-infected patients with normal to minimally elevated alt levels at initial evaluation. *Hepatology* 2005;42:498A-597A.
- 196.Lai M, Afdhal N, Nguyen MH. Role of liver biopsy in patients with normal alt and high HBV DNA. *Hepatology* 2005;42:703A-747A.

---

**Abstract: Relationship between serum HBV DNA level and severity of liver damage in patients with chronic HBV HBV negative**

---

**Introduction:** Necrotico-inflammatory activity and hepatic fibrosis are two important prognostic factors in the therapeutic evaluation and progression of chronic hepatitis. International guidelines recommend performing a liver biopsy in the case of serum DNA > 2000 IU / mL and high ALTs according to national consensus.

**Objectives :** Our goal is to study the correlation between the predictive factors of fibrosis as sex, age, BMI, ALT level, viral load, .. and histological lesions and to study the impact of Fibroscan® on fibrosis in chronic hepatitis B

**Methods :** This is a prospective descriptive study, collecting 360 patients (60% men, average age: 40 years) suffering from chronic hepatitis B with AgHbe negative. They were subdivided into 3 groups according to the rate of viral load (Group A <2000 IU / mL, Group B between 2000 and 20000 and Group C > 20000). They all had a Fibroscan® and 152 patients from both groups B and C underwent PBF and 18 patients had no biopsy.

**Results :** Group A (n = 190) presenting an ALT <40 IU / L, a hepatic elasticity <6 kPa are considered as real inactive carriers. PBF (Groups B and C) found significant necrotico-inflammatory activity (A2-A3), significant fibrosis (F2-F4) in 37%, 38% of cases respectively. They are correlated with age groups > 40 and <40 years ((66% versus 10%, p = 0.001), sex (male 44% versus 27% female, p = 0.04), BMI (45% for BMI > 25 vs 16% for BMI <25, p = 0.002), with familial ATCD of cirrhosis and / or CHC (88% presence vs 31% absence, p = 0.0001), at ALAT rate (70% ALAT > LSN vs 25% ALAT N, p = 0.003) thus for the viral load (61% for > 20,000 vs 23% for <20,000) The elasticity of Fibroscan® is correlated with histological fibrosis with 94% well classified for elasticity <6 kPa and 47% for elasticity > 9 kPa for ALT N. 77% for elasticity <6 kPa with ALT > LSN.

**Conclusion :** Age, transaminases and viral load are correlated with histological lesions during hepatitis B AgHbe negative. The results of the Fibroscan® in the gray area should require the performance of a liver biopsy since 23% of our patients were in this area for an ALT > ULN and 35% for an ALT N.

---

**Key-words :** ALT, PBF, National Consensus, Hepatic elasticity, Fibroscan®

---

---

**Résumé : Relation entre le taux du DNA VHB sérique et sévérité des lésions hépatiques chez le patient porteur chronique du VHB AgHBe négatif**

---

**Introduction :** L'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose hépatique constituent deux facteurs pronostiques importants dans l'évaluation thérapeutique et l'évolution d'une hépatite chronique. Les guidelines internationales recommandent la réalisation d'une biopsie hépatique en cas de DNA sérique >2000 UI/mL et des ALAT élevés selon consensus national.

**Objectifs :** Notre but est d'étudier la corrélation entre les facteurs prédictifs de fibrose à savoir le sexe, l'âge, IMC, le taux d'ALAT, la charge virale ... et des lésions histologiques et d'étudier l'impact du Fibroscan sur la fibrose au cours d'une hépatite chronique B.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective descriptive, colligeant 360 patients (60% hommes, âge moyen : 40 ans) atteints d'une hépatite chronique B à AgHBe négatif. Ils sont subdivisés en 3 groupes selon le taux de la charge virale (Groupe A < 2000 UI/mL, Groupe B entre 2000 et 20000 et le Groupe C > 20000). Ils ont tous eu un Fibroscan et 152 malades des deux groupes B et C ont subi une PBF et 18 malades n'ont pas eu de biopsie.

**Résultats :** Le groupe A (n=190) présentant une ALAT < 40 UI/L, une élasticité hépatique < 6 kPa sont considérés comme des vraies porteurs inactifs. La PBF (Groupes B et C) retrouve une activité nécrotico-inflammatoire significative (A2-A3), une fibrose significative (F2-F4) dans 37%, 38% des cas respectivement. Elles sont corrélées aux tranches d'âge > 40 et < 40 ans ((66% versus 10%, p=0.001), au sexe (masculin 44% versus 27% féminin, p=0,04), au BMI (45% pour BMI >25 vs 16% pour BMI < 25, p=0.002), aux ATCD familiaux de cirrhose et/ou de CHC (88% présence vs 31% absence, p=0.0001), au taux ALAT (70% ALAT >LSN vs 25% ALAT N, p=0.003) ainsi pour la charge virale (61% pour > 20000 vs 23% pour <20000). L'élasticité de Fibroscan® est corrélée à la fibrose histologique avec 94% bien classé pour élasticité < 6 kPa et 47% pour une élasticité >9 kPa pour une ALAT N. 77% pour élasticité < 6 kPa avec ALAT>LSN.

**Conclusion :** L'âge, les transaminases et la charge virales sont corrélés aux lésions histologiques au cours de l'hépatite B à AgHBe négatif. Les résultats du Fibroscan® dans la zone grise devraient imposer la réalisation d'une biopsie hépatique puisque 23% de nos patients étaient dans cette zone pour une ALAT > LSN et 35% pour une ALAT N.

---

Mots-Clés: ALAT, PBF, Consensus National, Elasticité hépatique, Fibroscan®

---

