



Original Article

Progression de la Fibrose Hépatique Mesurée par le Fibroscan en Fonction de l'Antigénémie Hbs chez Deux Profils Biologiques de Porteurs Chroniques Inactifs du Virus B

Relation between antigenemia level and progression of hepatic fibrosis in two groups of Hepatitis B chronic carriers of Cote d'Ivoire

Doffou A.S.^{1,2}, El Hadj R.¹, Kouamé G.D.^{1,2}, Bangoura A.D.^{1,2}, Yaogo A.¹, Méité M.^{1,2}, Kissi H.^{1,2}, Attia K.A.^{1,2}

ABSTRACT

Background. Many authors have reported that inactive chronic carriers of hepatitis B virus (HBV) have a low risk of progression of hepatic fibrosis when the antigenemia is less than 1000 IU / ml. However, little is known about that subject in Africa. **Objective.** To describe the progression of fibrosis in black subjects who transmit HBV inactivating chronic with antigenemia HB <1000 IU / ml. **Methods.** This was a retrospective cohort study (February 2014 to December 2017). Eighty-three-thirteen patients with HBV-negative HBV-negative, normal transaminases and viral load less than 2000 IU / ml over one year were switched into two groups (M0) according to the HBs 1 antigenemia rate. <1000 IU / ml (n = 23) and group 2 \geq 1000 IU / ml (n = 70)). The endpoint of progression of the median value of fibrosis was determined by Fibroscope in the two groups (intra and intergroup) at the sixth month (M6) and the twelfth month (M12). **Results.** The two groups were comparable except for the level of alanine amino transferase (19 IU / l against 24 IU / l, P = 0.027) and the antigenemia HBs (251 IU / ml against 7110 IU / ml, P = 0, 0001). In group 1, there was no significant progression from hepatic fibrosis to M6 (4.6 kPa vs. 5.6 kPa P = 0.09) but to M12 (4.6 kPa versus 5.7 kPa; P = 0.03). For patients in group 2, there was no progression from hepatic fibrosis to M6 (5.1 kPa vs 5.9 kPa, P = 0.08) and M12 (5.1 kPa versus 5.5 kPa P = 0.18) There was no difference in hepatic fibrosis between groups 1 and 2 at M6 (5.6 kPa vs 5.9 kPa, P = 0.45) and at M12 (5.7 kPa vs 5.5 kPa, P = 0.68). **Conclusion.** Progression of hepatic fibrosis is not different in chronic HBV inactive carriers at the HBs antigenemia threshold of 1000 IU / ml.

1 : Service d'hépatogastroentérologie du CHU de Yopougon
2 : UFR des sciences médicales de l'université Félix Houphouët Boigny.

Correspondance :

Dr Doffou Adjéka Stanislas
Mail : das_stan@yahoo.ca
BP 1075 Abidjan 25

Key words: HBV inactive chronic carriers, antigenemia, liver fibrosis, Fibroscan.

Mots clés : porteurs chroniques inactifs du VHB, antigénémie, fibrose hépatique, Fibroscan.

RÉSUMÉ

Contexte. Les sujets porteurs chroniques inactifs du virus de l'hépatite B (VHB) ont un risque faible de progression de la fibrose hépatique lorsque l'antigénémie HBs est inférieure à 1000 UI/ml. Toutefois, aucune étude sur ce sujet n'est disponible sur des sujets noirs africains en Afrique. **Objectifs.** Évaluer la progression de la fibrose hépatique chez les sujets noirs africains porteurs chroniques inactifs du VHB avec antigénémie HBs < 1000 UI/ml. **Méthodes.** Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective (février 2014 à Décembre 2017). Quarante-vingt-treize patients porteurs chroniques inactifs du VHB (Ag HBe négatif, transaminases normales et charge virale B inférieure à 2000 UI/ml sur un an) ont été séparés en deux groupes (M0) selon le taux d'antigénémie HBs (groupe 1 < 1000 UI/ml (n= 23) et groupe 2 \geq 1000 UI/ml (n=70)). Le critère de jugement était la progression de la valeur médiane de la fibrose hépatique déterminée par Fibroscan dans les deux groupes (intra et inter groupe) au sixième mois (M6) et au douzième mois (M12). **Résultats.** Les deux groupes étaient comparables sauf pour le taux d'alanine amino-transférase (19 UI/l vs 24 UI/l ; P=0,027) et l'antigénémie HBs (251 UI/ml vs 7110 UI/ml ; P=0,0001). Dans le groupe 1, il n'y avait pas de progression significative de la fibrose hépatique à M6 (4,6 kPa vs 5,6 kPa P = 0,09) mais à M12 (4,6 kPa vs 5,7 kPa ; P = 0,03). Pour les patients du groupe 2, il n'existait pas de progression de la fibrose hépatique à M6 (5,1 kPa vs 5,9 kPa ; P = 0,08) et à M12 (5,1 kPa vs 5,5 kPa ; P = 0,18) Il n'existait pas de différence de la fibrose hépatique entre les groupe 1 et 2 à M6 (5,6 kPa vs 5,9 kPa ; P = 0,45) et à M12 (5,7 kPa vs 5,5 kPa ; P = 0,68). **Conclusion.** Au seuil d'antigénémie HBs de 1000 UI/ml, la progression de la fibrose hépatique n'est pas différente chez les sujets porteurs chroniques inactifs du VHB.

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) demeure un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale et représente la principale cause de pathologie hépatique aiguë ou chronique [1]. La prévalence de l'infection virale B est élevée en Afrique subsaharienne où les modes de transmission sont majoritairement périnatal et horizontal intrafamilial dans la petite enfance [2]. Selon l'OMS, un tiers de la population mondiale a été exposée à ce virus au cours de leur vie et on estime à près de 10 à 30 millions de nouvelles contaminations par an. Le nombre de porteurs chroniques du VHB est estimé à 257 millions avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose (20-25%) et le carcinome hépatocellulaire (CHC) (5-10%) [2 – 6]. L'infection virale B chronique comprend différentes phases dont la phase de portage inactif [7, 8]. Cette phase est définie par une virémie B (ADN VHB) \leq 2000UI/ml et des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) strictement normaux pendant au moins 1 an de suivi chez un patient AgHBe négatifs [8 - 9]. Ces patients ont un risque faible de progression vers la cirrhose et le CHC mais ce risque n'est pas nul et est surtout lié à une réactivation du virus [8, 11]. Leur surveillance régulière sans traitement anti viral est recommandée [11]. Cependant, il peut être difficile de distinguer, en l'absence d'évaluation de la fibrose hépatique les vrais porteurs inactifs (infection virale B chronique à AgHBe négatifs) d'une hépatite virale B chronique à AgHBe négatifs et d'une réactivation virale B [12, 13]. Cette difficulté expose le patient à un risque élevé d'évolution vers des complications en l'absence de traitement anti viral B. selon plusieurs auteurs, la combinaison d'une virémie VHB inférieure à 2000 UI/ml et d'une antigénémie HBs inférieure à 1000 UI/ml est associée à un risque faible de progression de la fibrose hépatique chez les patients AgHBe négatifs dans les populations caucasiennes et asiatiques [2, 4, 5, 9, 11]. Dans ces populations, les génotypes VHB prédominants sont B, C et D [2, 13]. Le fibroscan est une méthode non invasive validée pour évaluer la fibrose hépatique dans l'hépatite virale B [14]. En Côte d'Ivoire, le génotype E est prédominant [15]. La majorité des porteurs chroniques du VHB en Afrique noire sont à AgHBe

négatifs avec souvent des transaminases normales chez l'adulte [8, 16, 17]. A notre connaissance aucune étude n'a été réalisée en Côte d'Ivoire sur la progression de la fibrose hépatique chez les patients porteurs chroniques inactifs du VHB en fonction du seuil de l'antigénémie HBs. Notre étude avait pour objectif d'évaluer la progression de la fibrose hépatique en fonction du seuil de l'antigénémie HBs à 1000 UI/ml chez les porteurs inactifs du VHB.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée à partir de dossiers médicaux de patients noirs africains suivis dans deux structures médicales de février 2014 à Décembre 2017 à Abidjan. Tous les patients porteurs d'hépatites chroniques inactifs du virus B ont été inclus. Les patients avec co infections virales C, D ou à VIH et les alcooliques n'étaient pas inclus dans l'étude. Le statut inactif avait été défini par, un Ag HBe négatif, des transaminases normales (alanine amino-transaminase ou ALAT) sur un an et une charge virale inférieure à 2000 UI/ml sur la même période. Deux sous-groupes de patients ont été ensuite constitués selon leur taux d'antigénémie HBs : ceux ayant un taux inférieur à 1000 UI/ml (groupe 1) et ceux avec un taux supérieur ou égal à 1000 UI/ml (groupe 2). Les paramètres recueillis à l'inclusion étaient démographiques (âge sexe), biologiques (Antigénémie HBs, charge virale B, taux de prothrombine et transaminases sanguines) et élastométrique (valeur du fibroscan). Le critère de jugement principal était la progression de la fibrose hépatique évaluée par Fibroscan dans les deux groupes (inter groupe et intra groupe) au sixième mois (M6) et au douzième mois (M12).

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel STATA. Les variables descriptives ont été exprimées en médiane avec leurs valeurs interquartiles pour celles quantitatives, et en pourcentage pour les variables qualitatives. La comparaison entre les groupes ou à l'intérieur d'un même groupe pour les variables quantitatives était faite avec le test t de Student (seuil de signification 5%).

L'étude était conforme à la déclaration d'Helsinki de 1975.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 93 dossiers médicaux (23 patients pour le groupe 1 et 70 pour le groupe 2). Les deux groupes étaient comparables sauf pour le taux des ALAT ($P=0,027$) et l'antigénémie HBs ($P=0,0001$). Le tableau I présente les caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion (M0). Les dix patients ayant réalisé le génotypage sont tous de génotype E (4 patients du groupe 1 et 6 patients du groupe 2). Dans le groupe 1, il n'y avait pas de différence significative de la fibrose hépatique médiane entre M0 et M6, mais la différence était significative entre M0 et M12. Toutes les valeurs médianes de la fibrose hépatique étaient inférieures à 7,2 kPa (Figure 1). Pour les patients du groupe 2, il n'existait pas de différence significative ni à M6 ni à M12 (Figure 2) par rapport à l'inclusion. Dans le groupe 1, les valeurs médianes de l'antigénémie à l'inclusion n'étaient pas significativement différentes à 6 mois (4206 UI/ml vs 3659 UI/ml ; $P=0,649$) et à 12 mois (4206 UI/ml vs 5288 UI/ml ; $P=0,755$). Dans le groupe 2, les valeurs médianes de l'antigénémie à l'inclusion n'étaient pas différentes significativement à 6 mois (7110 UI/ml vs 7319 UI/ml $P=0,592$) et à 12 mois (7110 UI/ml vs 7928 UI/ml $P=0,772$). Lorsqu'on comparait la fibrose hépatique entre les deux groupes à M6 (Figure 3) et à M12 (Figure 4), on ne notait aucune différence statistique.

Tableau I : Caractéristiques générales des deux groupes

Paramètres étudiés	Groupe 1 n=23	Groupe 2 n=70	P
Paramètres démographiques			
Age (années)*	48 (38,5-55,5)	39,5 (33,25-49)	0,134
Hommes [n(%)]	13 (56,52%)	43 (61,43%)	0,531
Paramètres biologiques			
Aspartate aminotransférase (UI/L)*	22 (19-26,5)	24 (20,3-27,8)	0,721
Alanine aminotransférase (UI/L)*	19 (15-23)	24 (16,3-33,8)	0,027
Taux de Prothrombine (%)	97 (82,8-100)	90,50 (81,8-100)	0,848
Marqueurs de Fibrose hépatique			
Fibroscan (kPa)*	4,6(4,3-5,6)	5,1 (4,5-6,3)	0,07
Fibroscan (seuil <7,2 kPa) [n (%)]	21 (91,3%)	62 (88,6%)	1
Marqueurs virologiques VHB			
ADN (UI/ml)*	93 (31,4-320,5)	300 (136,5-652,5)	0,082
Ag HBs quantitatif (UI/ml) *	251 (117,8-475,1)	7110 (3358-14365,5)	0,0001
* médiane (intervalle interquartile)	VHB = virus de l'hépatite B		kPa : KiloPascal

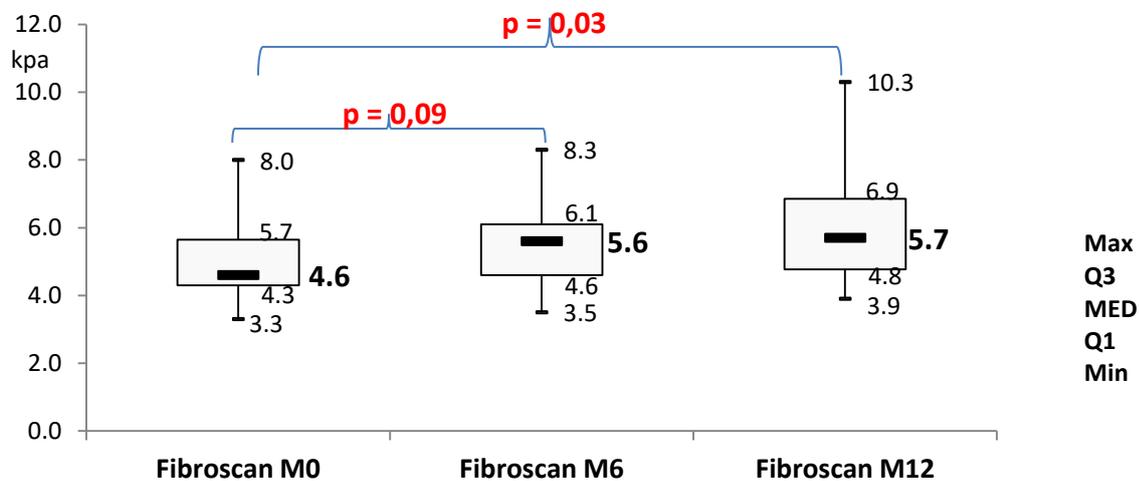


Figure 1 : Mesures semestrielles de l'élasticité du foie par le Fibroscan chez les patients du groupe 1 (Ag HBs < 1000UI/ml)

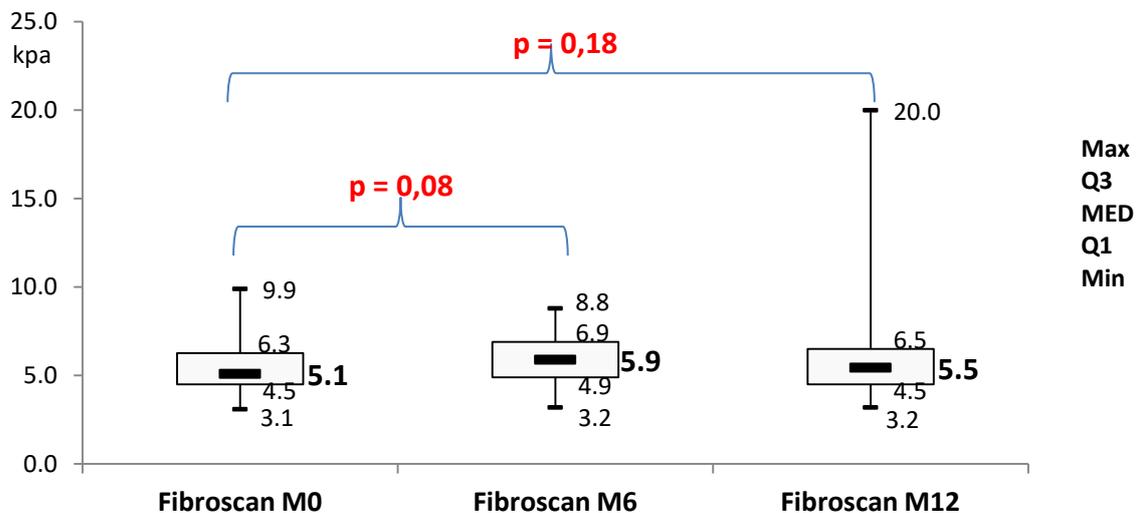


Figure 2 : Mesures semestrielles de l'élasticité du foie par le Fibroscan chez les patients du groupe 2 (Ag HBs ≥ 1000UI/ml)

Tableau II : Comparaison inter-groupes des proportions des patients selon les seuils du Fibroscan et selon la charge virale B

Paramètres étudiés	Groupe 1 n (%)	Groupe 2 n (%)	p
Fs* ≥ 7,2 à M0	2/23 (8,7%)	8/70 (11,4%)	1
Fs* ≥ 7,2 à M12	3/23 (13,04%)	11/70 (15,7%)	1
Fs* ≥ 11 à M12	0 (0%)	3/70 (4,28%)	1
CV > 2000 UI/ml à M12	2/19 (10,53%)	11/56 (19,64%)	0,49

Fs* : Fibroscan en kPa CV : Charge virale B

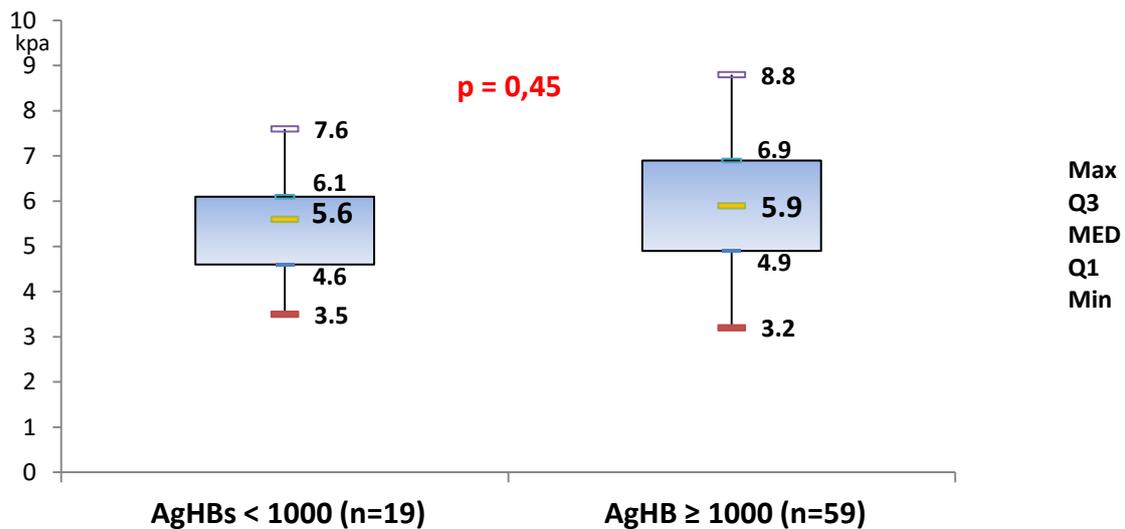


Figure 3: Comparaison inter groupe des valeurs médianes de l'élasticité hépatique à M6

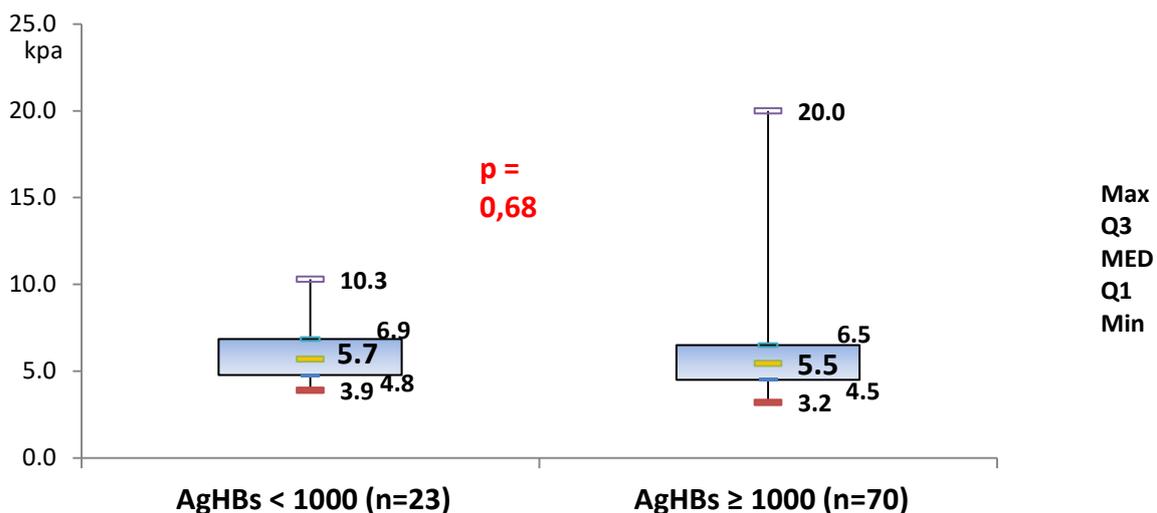


Figure 4 : Comparaison inter groupe des valeurs médianes de l'élasticité hépatique à M12.

DISCUSSION

Dans notre étude, la fibrose hépatique a été évaluée par le Fibroscan de façon semestrielle chez les 93 patients

porteurs chroniques inactifs du virus de l'hépatite B inclus dans l'étude. En intragroupe, bien que chez ceux avec antigénémie HBs < 1000 UI/ml la valeur médiane

de la fibrose hépatique augmentait progressivement au bout d'un an, elle était inférieure au seuil de 7,2 kPa définissant une fibrose hépatique F2 au fibroscan chez le patient porteur d'un VHB. Tandis que chez ceux à antigénémie HBs ≥ 1000 UI/ml, cette valeur médiane restait stable durant la même période. En intergroupe, ni à 6 mois, ni à un an, on ne notait pas de différence significative d'élasticité hépatique.

Plusieurs éléments pouvaient expliquer le caractère non discriminant de l'antigénémie HBs dans notre étude. La taille de l'échantillon était faible (93 patients dont seulement 23 dans le groupe antigénémie HBs < 1000) suggérant un manque de puissance de l'étude. Dans les autres séries, l'effectif excédait parfois 1000 patients [4, 11]. Le seuil d'antigénémie HBs (1000 UI/ml) choisi pour distinguer les porteurs inactifs n'était pas validé dans des populations africaines noires. D'autre part, selon Liu et al, la combinaison d'une charge virale B < 2000 UI/ml et d'une antigénémie HBs < 1000 UI/ml avaient respectivement une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de 71%, 85%, 83% et 74% [11]. En plus, dans les études asiatiques, d'autres seuils d'antigénémie HBs avaient été retenus notamment 2000 UI/ml et 2044 UI/ml [5, 13]. Le génotype est un facteur influençant le seuil d'antigénémie définissant le porteur inactif [4, 9, 13]. Les génotypes variaient selon les zones géographiques [4, 11, 13]. En Côte d'Ivoire le génotype E retrouvé chez tous les 10 patients ayant été testé était le plus fréquent [15]. Le génotype de nos patients était inconnu (seuls dix patients tous de génotype E avaient été testés). Le suivi d'un an dans notre étude pouvait être trop court pour mettre en évidence une différence [4, 9, 11, 12].

La proportion de patient ayant une fibrose significative et une cirrhose n'a pas augmenté au cours de la surveillance après un an. Ces patients pouvaient correspondre à une réactivation virale antérieure à l'étude, à des fluctuations de la charge virale ou/et des transaminases dans le cadre d'authentiques hépatites chroniques virale B passées inaperçues [9].

CONCLUSION

Au seuil d'antigénémie HBs de 1000 UI/ml, la progression de la fibrose hépatique n'était pas différente chez les sujets porteurs chroniques inactifs du VHB.

Des études prospectives sur de grands effectifs, une longue durée de suivi et de détermination d'un seuil d'antigénémie HBs de discrimination sont nécessaires chez des patients noirs africains porteurs chroniques inactifs du VHB de génotype E.

Contributions des auteurs

Doffou A.Stanislas: conception et mise au point de l'étude, analyse des données, écriture de l'article et approbation finale de la version soumise après relecture critique.

Kouamé G.Dimitri, Yaogo Abdoulatif et Koné Mamonman: collecte des données et mise au point de l'étude.

Kissi Henriette et Bangoura A.Demba: collecte des données, analyse et interprétation des données.

Attia K.Alain: conception et mise au point de l'étude, analyses statistiques et approbation finale de la version soumise après relecture critique. Analyse critique amenant des modifications significatives au contenu intellectuel.

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale de ce manuscrit.

Remerciements

Yao Bathaix Fulgence Mamert et Alassan Kouamé Mahssadi : pour leurs contributions substanciellles dans le recueil et l'analyse des données.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. WGO global guideline 2015 : Hépatite B. Version 2.0, février 2015.
2. Inês P, Ana Maria HV, Hélder C, Guilherme M. Hepatitis B inactive carriers: An overlooked population? *GE Port J Gastroenterol*. 2014;21(6):241-9
3. Asselah T, Lada O, Boyer N, et al. Traitement de l'hépatite chronique B. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008; 32:749-68
4. Tseng TC1, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Hsu CA, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):441-50.
5. Lin CL, Tseng TC, Kao JH. What can we learn from hepatitis B virus clinical cohorts? *Liver Int*. 2015 Jan;35 Suppl 1:91-9.
6. Salamata Diallo, Marie Louise Bassène, Mamadou Ngoné Gueye, Mame Aissé Thioubou, Daouda Dia, Mouhamadou Mbengue, et Mamadou Lamine Diouf. Hépatite virale B: aspects cliniques, paracliniques et évolutifs dans le service d'Hépatologie Gastroentérologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec: à propos de 728 cas. *Pan Afr Med J*. 2018; 31: 82.
7. EASL 2017 : European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines : Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67:370-98.
8. Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. *Liver Int*. 2016 Jan; 36Suppl1:100-4.
9. Brunetto MR1, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, Romagnoli V, Cherubini B, Moscato G, Maina AM, Cavallone D, Bonino F. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):483-90.
10. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2016 Sep;36(9):1239-51.
11. Liu J, Yang HI, Lee MH, Jen CL, Batrla-Utermann R, Lu SN, Wang LY, You SL, Chen CJ. Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen and DNA Can Predict Inactive Carriers With Low Risk of Disease Progression. *Hepatology*. 2016 Aug;64(2):381-9.
12. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B Surface Antigen Serum Levels Help to Distinguish Active From Inactive Hepatitis B Virus Genotype D Carriers. *Gastroenterol*. 2010;139(2):483-90
13. Park H, Lee JM, Seo JH, Kim HS, Ahn SH, Kim DY, Han KH, Chon CY, Park JY. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. *Liver Int*. 2012;32(5):796-802.

14. Wong GL. Prediction of fibrosis progression in chronic viral hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(3):228-36.
15. Lawson-Ananissoh LM, Attia A, Diallo D, Doffou S, Kissi YH, Bangoura D, Kouamé D, Mahassadi KA, Yao-Bathaix F, Yoman TN. Distribution et implications cliniques des génotypes du virus de l'hépatite B chez 33 porteurs chroniques du virus de l'hépatite B en Côte-d'Ivoire. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*. 2017; 11(3): 116–120.
16. Bonnard P, Sombié R, Lescure FX, Bougouma A, Guiard-Schmid JB, Poynard T, Calès P, Housset C, Callard P, Le Pendevén C, Drabo J, Carrat F, Pialoux G. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(3):454-8.
17. Shimakawa Y, Njie R, Ndow G, Vray M, Mbaye PS, Bonnard P, Sombié R, Nana J, Leroy V, Bottero J, Ingiliz P, Post G, Sanneh B, Baldeh I, Suso P, Ceesay A, Jeng A, Njai HF, Nayagam S, D'Alessandro U, Chemin I, Mendy M, Thursz M, Lemoine M. Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa. *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):776-784.