

Article original

Hépatite B Chronique à Antigène Hbe Négatif à Yaoundé, Cameroun

Epidemiological aspects of HBeAg negative chronic hepatitis B in Yaounde, Cameroon

Ankouane F, Kowo M, Njoya O, Biwolé Sida M, Tzeuton C, Ndjitoyap Ndam EC

Département de médecine interne, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé
Auteur correspondant : Dr Ankouane Firmin. Email : ankouaneandoulo@yahoo.com

ABRÉVIATIONS

AgHBe: antigène HBe; VHB: virus de l'hépatite B; AgHBs: antigène HBs; VHC: virus de l'hépatite C; ADN VHB: ADN du virus de l'hépatite B; ALAT: alanine aminotransférase; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; DO: densité optique; UI/ml: unités internationales par millilitre; LSN: limite supérieure de la normale; IC : intervalle de confiance ; IOR : interquartile. RR : risque relatif

RÉSUMÉ

OBJECTIFS. L'hépatite B chronique à antigène HBe (AgHBe) négatif est associée à un mauvais pronostic et à un taux de réponse soutenue au traitement antiviral faible. Notre étude avait pour but de déterminer les aspects épidémiologiques de l'hépatite B chronique à AgHBe négatif à Yaoundé, centre de référence du traitement des hépatites chroniques au Cameroun.

PATIENTS ET MÉTHODES. De 2004 à 2012, 315 patients consécutifs porteurs chroniques de l'AgHBs ont été enregistrés. Les analyses sérologiques ont été effectuées en utilisant des kits commerciaux ELISA pour détecter l'AgHBs, les anti-HBe totaux, l'AgHBe, les anti-HBe, l'anti-delta et les anti-VHC. Les taux d'ADN VHB ont été mesurés par la technique COBAS Ampliprep (Roche). Les tests biochimiques pour le calcul du fibrotest/actitest ont été réalisés avec l'automate COBAS (Roche). La prévalence de l'hépatite B chronique à AgHBe négatif, les données démographiques, l'association entre le taux d'ADN VHB et les dommages hépatiques ont été explorées.

RÉSULTATS. La prévalence de l'hépatite B chronique à AgHBe négatif était de 92,1%(290/315) [IC à 95% 88,4-94,7]. Le sexe ratio H/F était de 2,8. Les transaminases ALAT étaient normales chez 67,2% (195/290) de patients. La cirrhose existait chez 6,1% (8/132). La virémie médiane était de 1140 UI/ml, 70,3% (166/236) avaient un ADN VHB \leq 2000UI/ml et 20,3%(48/236) un ADN VHB indétectable. Aucune association statistiquement significative n'a été notée entre le taux d'ADN VHB et l'âge, le taux de transaminases ALAT ou la cirrhose.

CONCLUSION. L'hépatite B chronique à AgHBe négatif est la forme prédominante au Cameroun. Cette particularité soulève le problème de la prise en charge thérapeutique vu son mauvais pronostic.

MOTS CLÉS. Hépatite B chronique, prévalence, cirrhose du foie, maladies du foie, antigène HBe, ADN viral, charge virale, Cameroun

ABSTRACT

BACKGROUND. Chronic hepatitis B e antigen-negative hepatitis is known to be related to a poor outcome and a low rate of sustained viral response on antiviral therapy. The aim of this study was to determine the epidemiological aspects of chronic hepatitis B e antigen-negative hepatitis in Yaounde, one of Cameroon's reference treatment center for viral hepatitis.

PATIENTS AND METHODS. From 2004 to 2012, 315 consecutively confirmed cases of positive hepatitis B surface antigen (HBsAg) were recorded. Serological assays were done using commercial ELISA kits to detect HBsAg, hepatitis B core (HBc) antibodies, HBeAg, hepatitis D virus (HDV) antibodies and hepatitis C virus (HCV) antibodies. The COBAS Ampliprep (Roche) technique was used to quantify HBV DNA. Biochemical analysis to evaluate the level of liver fibrosis and activity were done using the COBAS equipment (Roche). The prevalence of hepatitis B e antigen-negative, demographic data, the association between the HBV DNA load and liver damages were analysed.

RESULTS. The prevalence of chronic hepatitis B e antigen-negative was 92.1% (290/315) [CI at 95%, 88.4 – 94.7]. The male to female was 2.8. Alanine aminotransferase was normal in 67.2% (195/290) patients. Eight out of one hundred and thirty-two (6.1%) patients had cirrhosis. The median viral load was 1140 UI/ml, 70.3% (166/236) had a HBV DNA level \leq 2000UI/ml while it was undetectable in 20.3% (48/236) patients. There was no significant association between viral load, age, alanine aminotransferase and cirrhosis.

CONCLUSION. Chronic hepatitis B e antigen-negative predominates in Cameroon. It calls for special attention in the management of chronic hepatitis B in Cameroon due to poor outcome.

KEYWORDS. Prevalence, Liver Cirrhosis, Liver diseases, Viral Load, Hepatitis B, Hepatitis B e Antigens , Hepatitis B Surface Antigens, viral DNA, Cameroon

INTRODUCTION

L'hépatite B chronique affecte environ 350 millions d'individus à l'échelon mondial et particulièrement dans les pays d'Afrique Subsaharienne et d'Asie du Sud Est [1,2]. Les patients atteints d'hépatite B chronique à antigène HBe (AgHBe) négatif comptent, dans certaines régions, pour environ 50 à 80% du total de la population de patients atteints d'hépatite B chronique, notamment dans les pays de la méditerranée et en Asie du Sud Est [3-6]. L'infection chez ces patients est associée au développement de maladies hépatiques plus sévères, dont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire et à une rémission spontanée très faible [1,7-9]. Aussi, le taux de réponse soutenue au traitement antiviral est faible [7,8].

En zone urbaine à Yaoundé, centre de référence du traitement des hépatites au Cameroun, les caractéristiques des infections par le virus de l'hépatite B (VHB) ne sont pas bien définies. Pourtant, le Cameroun est une zone de forte endémicité pour l'infection au VHB, avec une prévalence estimée entre 8% et 20% de la population et une incidence élevée du carcinome hépatocellulaire [10]. Des programmes de prévention de l'infection initiale par le VHB, de même que les traitements antiviraux existent au Cameroun.

Le but de cette étude transversale et descriptive était de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, virologiques et histologiques de l'hépatite B chronique à AgHBe négatif à Yaoundé, afin d'adapter au mieux les programmes de prévention et de prise en charge thérapeutique mis en place au Cameroun.

PATIENTS ET MÉTHODES

Définition de cas, méthodes et variables recueillies

Tous les patients porteurs chroniques du VHB confirmés, à l'absence de traitement antiviral, vus par les hépatogastro-entérologues pendant la période d'étude étaient éligibles pour l'étude. L'infection chronique au VHB était définie par la persistance de l'AgHBs depuis au moins six mois. L'étude prospective et descriptive a été menée du 1^{er} juin 2004 au 28 février 2012 dans trois centres hospitaliers de Yaoundé au Cameroun par les membres du Réseau des Hépatites de la Société Camerounaise de Gastro-Entérologie (SCGE). Les paramètres démographiques (âge, genre), les tests biochimiques et virologiques ainsi que la morphologie du foie (ponction biopsie hépatique et fibrotest) ont été enregistrés. La recherche de l'AgHBs a été réalisée par un test ELISA de 3^{ème} génération, kit commercial DIA-HBV[®] (DiaProph.Med, Ukraine, Russie). Les résultats étaient positifs si la densité optique (DO) de l'échantillon-test était supérieure à la DO seuil. Le test était négatif si la DO seuil était supérieure à la DO échantillon-test. L'AgHBe, les Anticorps anti-HBe, les anticorps anti-VHC ont été recherchés par un test ELISA (Biomérieux Clinical Diagnostics, Genève, Suisse). Les anticorps anti-Delta ont été recherchés par un réactif EIA commercialisé par Adaltis (Rome, Italie). L'ADN du VHB a été mesuré par la technique COBAS Ampliprep/ COBAS TaqMan HBV version 2.0 de Roche (Meylan, France) avec un seuil de

positivité de 20 UI/ml (linéarité de 20 UI/ml à 170.000.000 UI/ml). Les tests biochimiques utilisés pour le calcul du fibrotest/actitest ont été réalisés avec des réactifs Roche (Meylan, France) sur l'automate COBAS de Roche. Le calcul des scores de fibrose a été réalisé par le site internet de la société Biopredictive (www.biopredictive.com) au profit du laboratoire Cerba, 95066 Cergy Pontoise Cedex 9 France (www.lab-cerba.com). La biopsie hépatique a été réalisée selon la technique classique trans-pariétale sous-costale sous anesthésie locale à la Xylocaïne[®] 1% par un hépatogastroentérologue et par un radiologue. L'histologie a été réalisée au Centre Pasteur du Cameroun et au service d'Anatomie du Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé. L'ADN VHB était classé à ≤ 2000 UI/ml et > 2000 UI/ml, l'ADN VHB était positif au seuil de 20 UI/ml, le score de fibrose selon METAVIR [11] était classé $\leq F1$ et $> F1$, F1 correspondant à la fibrose portale sans septa, et les taux d'alanine aminotransférase (ALAT) étaient classés en deux groupes de patients (1xLimite Supérieure de la normale (LSN) $< \text{ALAT} < 2 \times \text{LSN}$ groupe transaminases ALAT normales et $\text{ALAT} \geq 2 \times \text{LSN}$ groupe transaminases ALAT élevées). Les patients AgHBs positif/anti-delta positif, AgHBe positif/anti-HBe positif (02), AgHBe négatif/anti-HBe négatif (01) n'ont pas été pris en considération. De même les patients co-infectés au VIH et les patients présentant d'autres étiologies des maladies du foie (ex. : alcool, métabolique, auto-immune) ont été exclus de l'étude. Les patients AgHBe négatif et AcHBe positif sont appelés hépatite B chronique à AgHBe négatif.

Analyses statistiques

Les données ont été saisies puis analysées à l'aide des logiciels Epi info 6.04 et Excel 2007. Pour les variables quantitatives, les moyennes et leurs écarts types, les médianes et leurs interquartiles (IQR) ont été calculés. Les proportions ont été établies pour les variables qualitatives avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95%.

Pour examiner la relation entre deux variables discrètes, nous avons utilisé le test χ^2 de Pearson et calculés les risques relatifs. La correction de Yates et le test exact de Fischer ont été utilisés pour les effectifs réduits. Le seuil de signification a été fixé à 5%.

Considérations éthiques

L'étude a été approuvée par le CIER de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé 1, et le consentement éclairé, signé a été obtenu de tous les participants inclus dans cette étude.

RÉSULTATS

Au total 315 malades AgHBs positifs répondaient aux critères d'inclusion. Il s'agissait de 235 (74,6%) hommes et de 80 (25,4%) femmes d'âge médian de 35ans (interquartile 29-42 ans). La prévalence de l'AgHBe positif était de 7,9%(25/315) [IC à 95% : 5,3-11,6] et celle de patients AgHBe négatif de 92,1%(290/315) [IC à 95% : 88,4-94,7]. La moyenne d'âge des patients AgHBe négatif était de 35,3 \pm 9,8 ans, parmi eux on retrouvait 214(73,8%) hommes et 76(26,2%) femmes, dominé par

la tranche d'âge de 20-39ans 192(66,2%) patients, résultats représentés au tableau I.

Tableau I : Distribution de l'AgHBe selon l'âge et le genre chez les patients porteurs d'hépatite B chronique à Yaoundé, Cameroun (N=290. Moyenne : 35.3±9,8).

Table 1: Distribution of HBeAg with respect to age and gender among chronic hepatitis B carriers in Yaounde, Cameroon (n = 290)

Variables	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
Âge			
< 20	14	4,8	2,7-8,0
20-39	192	66,2	60,4-71,6
40-59	81	27,9	22,8-33,5
≥ 60	3	1,0	0,2-3,0
Genre			
Femme	76	26,2	21,2-31,7
Homme	214	73,8	68,3-78,8

IC à 95%= Intervalle de confiance à 95%; DS= déviation standard ; AgHBe = antigène HBe ; IC of 95%= confidence interval of 95%; DS= standard deviation; HBeAg = hepatitis B e antigen

Selon les résultats biochimiques, 195(67,2%) patients AgHBe négatif avaient des transaminases ALAT normales. La fibrose était inférieure au score 1 chez 52,6%(72/137) des patients qui ont effectués un fibrotest et des lésions histologiques de cirrhose étaient retrouvées chez 6,1% (8/132) de ceux qui ont bénéficiés d'une ponction biopsie hépatique. La médiane de la virémie était de 1140 UI/ml, 70,3%(166/236) des patients avaient un ADN VHB ≤ 2000UI/ml, et 20,3%(48/236) avaient un ADN indétectable comme représenté au tableau II.

Tableau II : Caractéristiques biochimiques, virologiques et histologiques des patients porteurs d'hépatite B chronique à AgHBe négatif à Yaoundé, Cameroun

Table 2: Biochemical, virological and histological characteristics of chronic carriers of hepatitis B e antigen-negative hepatitis in Yaounde, Cameroon

Variables	Effectif	%	IC à 95%
ALAT (n=290)			
Élevées	95	32,8	27,4-38,5
Normales	195	67,2	61,5-72,6
Fibrose hépatique (n=137)			
≤ 1	72	52,6	43,9-61,1
> 1	65	47,4	38,9-56,1
Cirrhose (n=132)			
8	6,1	2,7-11,6	
ADN VHB (UI/ml) (n=236)			
≤ 2000	166	70,3	64,1-76,1
> 2000	70	29,7	23,9-35,9
ADN VHB (n=236)			
Positif	188	79,7	74,0-84,6
Négatif	48	20,3	15,4-26,0
ADN VHB (UI/ml) (médiane) 1140			

IC à 95%= Intervalle de confiance à 95%; ALAT=alanine aminotransférase ; AgHBe = antigène HBe ; VHB= virus de l'hépatite B ; IC of 95%= confidence interval of 95%; ALAT = alanine aminotransferase; AgHBe = hepatitis B e antigen; VHB = hepatitis B virus; ADN = deoxyribonucleic acid.

En analyse univariée, on ne retrouvait aucun lien d'association entre le taux d'ADN VHB avec l'âge (p=0,688), le taux de transaminases ALAT (p=0,107), le score de fibrose (p=0,154) et la cirrhose (p=0,621). Par contre, le taux d'ADN VHB ≤ 2000 UI/ml était significativement associé à la femme, la proportion de femmes avec un ADN VHB ≤ 2000 UI/ml était de 82,1%(46/56) contre 66,7%(120/180) d'hommes (risque relatif 1,94 ; IC à 95% : 1,04-3,62 ; p=0,04 en faveur des femmes) (Tableau III).

Tableau III : Lien d'association entre le taux d'ADN VHB ≤ 2000 UI/ml avec le genre, le taux de transaminases ALAT, le score de fibrose et la présence de cirrhose chez les patients porteurs d'hépatite B chronique à AgHBe négatif à Yaoundé, Cameroun (analyse univariée)

Table 3: Relation between a HBV DNA ≤ 2000 UI/ml and gender, ALAT level, score of fibrosis and the presence of cirrhosis among chronic hepatitis B e antigen-negative carriers in Yaounde, Cameroon (univariate analysis)

Variables	RR	IC à 95%	Valeur P
Genre			
Homme	1		
Femme	1,94	1,04-3,62	0,04
Transaminases ALAT			
Normales	1		
Élevées	0,71	0,49-1,03	0,107
Fibrose hépatique			
> 1	1		
≤ 1	1,37	0,91-2,05	0,154
Cirrhose			
non	1		
oui	0,93	0,18-4,87	0,621

VHB= virus de l'hépatite B ; RR= risque relatif ; IC à 95%= Intervalle de confiance à 95% ; ALAT=alanine aminotransférase ; VHB = hepatitis B virus; ADN = deoxyribonucleic acid. RR= relative risk, IC of 95%= confidence interval of 95%; ALAT = alanine aminotransferase

DISCUSSION

L'hépatite B chronique à AgHBe négatif compte dans certaines régions pour 50 à 80% du total de la population de patients atteints d'hépatite B chronique [5]. L'épidémiologie de l'hépatite B chronique à AgHBe négatif est marquée par une prédominance masculine, les patients sont le plus souvent âgés (en moyenne 35ans) par rapport à ceux de l'hépatite B chronique à AgHBe positif. Au niveau biologique et virologique, les taux d'ALAT sont très souvent normaux et les taux d'ADN VHB sont majoritairement bas. Enfin, à l'histologie la cirrhose est plus fréquente [1, 5, 12,13].

Peu de données existent sur la prévalence de l'hépatite B chronique à AgHBe négatif en dehors de l'Asie [2, 5, 14,16].

Cette étude nous a permis de relever que l'hépatite B chronique à AgHBe négatif est prédominante à Yaoundé,

Cameroun avec une prévalence de 92,1%. Cette observation est importante pour l'optimisation de la prise en charge clinique de l'hépatite B chronique dans notre contexte endémique. Nous avons aussi trouvé que nos patients étaient relativement âgés par rapport à ceux AgHBe positif et aussi, que le sexe masculin était prédominant. De même, les sujets de la tranche d'âge de 20 à 39 ans étaient majoritaires et la cirrhose relativement peu fréquente (6,1%). Du point de vue biologique et virologique, la majorité de nos patients avaient des transaminases ALAT normales et une virémie basse ≤ 2000 UI/ml. Aucun lien d'association n'était relevé entre le taux d'ADN VHB et l'âge des patients ou le taux de transaminases ALAT d'une part et avec la présence de fibrose ou de cirrhose d'autre part.

Plusieurs études épidémiologiques menées antérieurement à la notre [3, 5,12-14,18-20] ont étudié ces différentes variables. Dans l'ensemble, il n'existe pas assez de particularités dans notre étude, les résultats sont presque similaires à une exception près, l'association entre le taux d'ADN VHB ≤ 2000 UI/ml et le genre féminin, sans qu'une explication soit trouvée.

Le fait important dans notre étude est qu'il s'agit d'une des rares études traitant du sujet en Afrique Subsaharienne, zone de forte endémicité pour le VHB. Initialement, il était admis que dans notre région, le virus sauvage était dominant et que le virus mutant était une exception. Ce travail prouve le contraire, et affirme la prédominance de l'hépatite B chronique à AgHBe négatif dans notre milieu. Il serait important de savoir si la théorie de l'histoire naturelle de l'infection chronique au VHB avec une séroconversion à long terme de l'AgHBe est la seule explication dans notre milieu. En effet, l'histoire naturelle de l'infection au VHB se caractérise par une première phase associée à un AgHBe positif puis par une seconde phase marquée par la perte de l'AgHBe. C'est à ce stade que surviennent des mutations du génome viral (mutant pré Core) qui aboutissent à une hépatite B chronique à AgHBe négatif [21-24]. La faible prévalence de l'hépatite B chronique à AgHBe négatif dans la tranche d'âge de moins de 20 ans dans notre série serait en faveur de cette évolution de la maladie. De même l'augmentation de la prévalence des hépatites chroniques à AgHBe négatif et la diminution de la prévalence des hépatites B chroniques à AgHBe positif dans des études en Europe, en Asie et aux États-Unis d'Amérique qui s'expliqueraient par la diminution de nouvelles infections au VHB et par le vieillissement des porteurs existants sont en faveur de cette théorie également [7]. Encore récemment, l'hépatite B chronique à AgHBe négatif était décrite comme relativement rare et largement confinée dans les pays d'Asie [14,25] et dans la région méditerranéenne plus qu'en Amérique et en Europe du Nord [26]. Dans une revue de la littérature, Funk *et al* [5] ont conclu que la prévalence de l'hépatite B chronique à AgHBe négatif était plus importante que celle suspectée, ceci avec des variations selon les régions géographiques. En effet, la proportion de patients atteints d'hépatite B chronique à Antigène HBe (AgHBe) négatif est de 80 à 90% dans les pays méditerranéens à génotype

D, 22,1 à 71% en France, 30 à 50% en Asie du Sud Est et moins de 10% aux États-Unis d'Amérique et en Europe du Nord Ouest [3-6, 12, 14, 20,27].

La moyenne d'âge de 35ans retrouvée dans cette étude est similaire aux résultats de la littérature et s'explique dans notre contexte par une contamination verticale et horizontale précoce comme modes majeurs de contamination.

Dans les études épidémiologiques disponibles à travers le monde, les taux d'ADN VHB sont bas et les transaminases ALAT normales chez les patients avec une hépatite chronique à AgHBe négatif [9, 28,29]. Dans notre étude, 70,3% des patients avaient un ADN VHB ≤ 2000 UI/ml, et 67,2% avaient des transaminases normales conforme aux résultats rapportés dans la littérature. Aussi, l'absence de corrélation entre le taux de l'ADN VHB sérique avec l'âge, les anomalies histologiques et les taux de transaminases ALAT est bien connue depuis longtemps [2, 12, 13,17].

L'hépatite B chronique à AgHBe négatif est associée au développement de maladies hépatiques plus sévères notamment la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [1, 4, 5, 8, 17,30]. Nous rapportons une proportion de 6,1% de patients avec une cirrhose. Ce résultat est différent de ceux rapportés par Chan *et al* à Hong Kong (15%) [14] et Khelifa *et al* en Algérie (21%) [3]. Cependant, ce résultat est proche de celui d'Ahmad *et al* au Bangladesh (9,2%) [31]. Cette faible proportion s'expliquerait par la rareté des lésions histologiques significatives retrouvées chez les sujets atteints d'hépatite B chronique à AgHBe négatif dont les taux d'ALAT sont normales et les taux d'ADN VHB bas [32] ce qui était le cas de la majorité de nos patients.

Cette étude a des limites. Il s'agit d'une étude transversale, le dosage des transaminases et de la virémie sont ponctuelles et n'indiquent pas les fluctuations que peuvent présenter les patients lors d'un suivi à distance. La détermination du statut actif et inactif est donc difficile. Egalement, les coûts des examens biologiques et le refus des patients de subir une ponction biopsie hépatique peuvent avoir sous estimé la prévalence de la cirrhose parmi nos patients.

CONCLUSION

L'hépatite B chronique à AgHBe négatif est prédominante au Cameroun. Comparés aux patients AgHBe positif, les patients AgHBe négatif sont relativement âgés, ont des transaminases ALAT normales et des taux d'ADN VHB bas. Il n'y a pas d'association entre le taux d'ADN VHB et le taux de transaminases ALAT ou la présence de cirrhose. Ces caractéristiques cliniques et épidémiologiques devront être prises en compte dans le futur pour la prise en charge des hépatites B chroniques et lors de la mise en route des stratégies de traitement des hépatites. Les enfants de mères AgHBs positif doivent être systématiquement vaccinés dès la naissance et l'adhésion au programme élargi de vaccination, effectif depuis 2005, doit être totale.

REMERCIEMENTS

1. Hoffmann-La Roche Ltd. Cameroon Branch. Avenue De Gaulle, Rue Noury. P.O. Box 871 Douala-Bonapriso, Cameroon.
2. Dr Jean-Dominique PAVEDA Médecin biologist. Directeur adjoint du Laboratoire Cerba, 95066 Cergy Pontoise Cedex 9, France.
3. Dr Dang Isabelle et Dr Tagni-Sartre Michèle du Centre Médical la Cathédrale.

RÉFÉRENCES

1. Lemoine M, Nayagam S, Thursz M. Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies: current and future challenges. *Future Virol.* 2013; 8(4):371-380.
2. Chen P, Yu C, Wu W, Wang J, Ruan B, Ren J, et al. Serological profile among HBsAg-Positive Infections in Southeast China: A Community-Based Study. *Hepat Mon.* 2013; 13(1):e7604. doi: 10.5812/hepatmon.7604.
3. Khelifa F, Thibault V. Caractéristiques des souches virales responsables d'hépatites chroniques B en Algérie du Nord-Est. *Pathol Biol.* 2009; 57(1):107-13. doi: 10.1016/j.patbio.2008.07.031.
4. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-24.
5. 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(1):52-61.
6. Manesis EK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: from obscurity to prominence. *J Hepatol* 2006; 45: 343-346.
7. Hui CK, Lau GK. Treatment of Hepatitis B e Antigen-negative Patients. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10(6):474-82.
8. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int.* 2013; 7(1):88-97.
9. Dan Bekku, Makoto Arai, Fumio Imazeki, Yutaka Yonemitsu, Tatsuo Kanda, Keiichi Fujiwara, et al. Long-term Follow-up of Patients with Hepatitis B e Antigen Negative Chronic Hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26(1):122-128.
10. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current emerging prevention and control measures. *J Viral Hepatol.* 2004; 11: 97-107.
11. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-93.
12. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Fédération nationale des Pôles de référence et des Réseaux Hépatites. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol.* 2006; 45(3):355-60.
13. Shao J, Wei L, Wang H, Sun Y, Zhang LF, Li J, Dong JQ. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(14):2104-7.
14. Chan HL, Leung NW, Hussain M, Wong ML, Lok AS. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology.* 2000; 31(3):763-8.
15. Merican I, Guan R, Amarpuka D, Alexander MJ, Chutaputti A, Chien RN, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15(12):1356-61.
16. Choi JW, Ahn SH, Park JY, Chang HY, Kim JK, Baatarkhuu O, et al. Hepatitis B e antigen-negative mutations in the precore and core promoter regions in Korean patients. *J Med Virol.* 2009; 81(4):594-601. doi: 10.1002/jmv.21452.
17. Kim ES, Seo YS, Keum B, Kim JH, Yim HJ, Kim YS, et al. The HBV DNA cutoff value for discriminating patients with HBeAg negative chronic hepatitis B from inactive carriers. *Hepat Mon.* 2011; 11(5):351-7.
18. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007; 46(4):1057-70.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

19. Liu SQ, Zhu XJ, Sun XH, Li M, Gao YQ. Characteristic of liver pathology in HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with mildly elevated ALT. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2012; 20(5):348-52. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.05.009.
20. Cadranet JF, Lahmek P, Causse X, Bellaiche G, Bettan L, Fontanges T, et al. Epidemiology Of Chronic Hepatitis B Infection In France: Risk Factors For Significant Fibrosis – Results Of A Nationwide Survey Alimentary. *Pharmacology & Therapeutics* 2007; 26(4) :565–576. Doi: 10.1111/j.13652036.2007.03400.x
21. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008; 48(2):335-52.
22. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26(4):628-38. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06695.x.
23. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. REVEAL-HBV Study Group. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology.* 2010; 139(2):474-82.
24. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral Hepatitis. *Lancet* 2003; 3: 2089-94.
25. Yoo BC, Park JW, Kim HJ, Lee DH, Cha YJ, Park SM. Precore and core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Korea. *J Hepatol* 2003; 38: 98-103.
26. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C et al. U.S. HBV Epidemiology Study Group. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. *Hepatology* 2003; 38: 619-28.
27. Liaw Y-F, Brunetto MR, Hadziyannis SJ. The natural history of chronic HBV infection and geographical differences *Antiviral Therapy* 2010; 15 Suppl 3:25-33 doi: 10.3851/IMP1621
28. Rabbi FJ, Rezwani MK, Shirin T. HBeAg/anti-HBe, alanine aminotransferase and HBV DNA levels in HBsAg positive chronic carriers. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2008; 34(2):39-43.
29. Seo Y, Yoon S, Nakaji M, Yano Y, Nagano H, Ninomiya T, et al. Hepatitis B virus DNA in anti-HBe-positive asymptomatic carriers. *Intervirology.* 2003; 46(1):43-9.
30. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26 Suppl 1:123-30. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x.
31. Ahmad N, Alam S, Mustafa G, Adnan AB, Baig RH, Khan M. e-antigen-negative chronic hepatitis B in Bangladesh. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008; 7(4):379-82.
32. 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(1):196-202. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.030.