



**HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE
L'HEPATITE B
(INFECTION CHRONIQUE AG HBE NEGATIF)**

MEMOIRE PRESENTE PAR

Docteur EZZAKI Soukaïna

Née le 19/05/1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : GASTRO – ENTÉROLOGIE

Sous la direction du Professeur : ABID HAKIMA

Dr Abid Hakima
Professeur Agrégé
Hépatogastro-entérologie
INPE : 141246405

Session Juin 2023

Dr. Med ELABKARI
Professeur Agrégé
Hépatogastro-entérologie
Proctologie
CHU Hassan II - Fès P. 3

PLAN

Table des matières

PLAN.....	1
INTRODUCTION	7
RAPPEL THEORIQUE	10
A- L'HEPATITE VIRALE B.....	11
A-1 EPIDEMIOLOGIE	11
A-1-1 PREVALENCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE	11
A-1-2 MODES DE TRANSMISSION	13
A-2 RAPPEL VIROLOGIQUE.....	14
A-3 EVOLUTION NATURELLE ET CLASSIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VHB	15
A-4 PHYSIOPATHOLOGIE	17
A-5 DIAGNOSTIC POSITIF	18
A-5-1 MARQUEURS VIROLOGIQUES.....	21
B- INFECTION CHRONIQUE AG HBE NEGATIF	27
B-1 HISTOIRE NATURELLE.....	27
B-2 MODALITES DE SURVEILLANCE	28
B-3 TRAITEMENT	32
OBJECTIF DE L'ETUDE.....	34
MATERIELS ET METHODES	36
1) Type et lieu d'étude :	37

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

2) Population étudiée :	37
a. Critères d'inclusion :	37
b. Critères d'exclusion :	37
3) Recueil de données :	38
4) Analyse statistique	38
RESULTATS	39
I. Résultats descriptifs :	40
1. Données cliniques et épidémiologiques :	40
2. Données biologiques	43
3. Etude morphologique du foie et évaluation de la fibrose.....	44
a. Echographie abdominale	44
b. Elastométrie	45
c. Fibrotest/actitest.....	45
d. Ponction biopsie hépatique.....	45
4. Evolution et suivi	46
a. Durée de suivi et recul	46
b. Evolution	46
c. Caractéristiques des patients guéris (séroconversion Hbs).....	47
d. Caractéristiques des patients ayant évolué vers une fibrose significative : ..	49
5. Traitement	51
II. L'analyse univariée :	53
DISCUSSION	56

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

CONCLUSION	65
RESUME.....	68
BIBLIOGRAPHIE.....	79

TABLE DES ABREVIATIONS :

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADN ccc : Acide désoxyribonucléique circulaire clos de façon covalente

AFP : Alpha foeto protéine

Ag HBe : Antigène e de l'hépatite B

Ag HBc : Antigène core de l'hépatite B

Ag HBs : Antigène de surface de l'hépatite B

ALAT: Alanine aminotransférase

APRI: AST to Platelet Ratio Index

ASAT : aspartate aminotransférase

ATCD : antécédents

CHC : Carcinome hépato cellulaire

CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépto-gastro-entérologues

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DHBV : Virus de l'hépatite B du canard

EASL: European association for the study of the liver

ENSPHV : enquête nationale de séroprévalence des hépatites virales

ETV : Entecavir

FIB4 : score fibrosis 4

Gb : globules blancs

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

Hb : hémoglobine

HC : Hépatite chronique

HTA : hypertension artérielle

HTP: Hypertension portale

IC : infection chronique

IC : Inactive carrier

Ig : Immunoglobulines

IMC : indice de masse corporelle

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

Peg IFN α : Interféron pégylé alpha

Q Ag HBs: Quantification de l'antigène de surface de l'hépatite B

TDF : Tenofovir disoproxil fumarate

TAF : Tenofovir alafenamide fumarate

TP : taux de prothrombine

VIH : Virus de l'immunodéficience

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

L'hépatite B est un problème de santé public majeur à l'échelle mondiale. Malgré la disponibilité d'un vaccin sûr et efficace, on dénombre 257 millions de personnes chroniquement infectées. Seul 10% d'entre elles ont un statut viral connu et bien défini et seuls 16,7 % des personnes diagnostiquées recevaient un traitement [1] (OMS 2015). Le virus de l'hépatite B (VHB) est l'une des causes les plus fréquentes de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Ce risque est d'autant plus élevé, environ 90%, si l'infection survient à un âge précoce [2], notamment au cours de l'accouchement (transmission verticale) ou de la première enfance, avant l'âge de 5 ans (transmission horizontale) [3].

Elle contribue à plus de 880 000 décès par an à travers le monde. L'Asie et l'Afrique sont les continents plus particulièrement touchés avec une prévalence de 5 à 10% [4] (EASL 2017).

Selon les résultats de l'enquête nationale de séroprévalence des hépatites virales réalisée en 2019, la séroprévalence globale de l'hépatite B au Maroc est de 10,3%, avec 0.7% d'hépatite B chronique [5].

Les traitements actuels permettent de contrôler la réplication virale mais ne permettent pas d'éliminer le virus du fait de la persistance de l'ADN circulaire covalent clos (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes infectés.

L'objectif de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est d'éliminer les hépatites virales comme menace de santé publique à l'horizon 2030.

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

Selon la nomenclature mise en place en 2017 par l'EASL définissant les différentes phases de l'infection chronique par le VHB, le porteur inactif du VHB, ou infection chronique Ag Hbe négatif est caractérisé par la présence sérique d'Ag HBs, mais est Ag HBe négatif, Ac anti-HBe positif, a des transaminases normales, un ADN du VHB < 2000 UI/ml (mais pouvant aller jusqu'à 20 000UI/ml) sans lésions histologiques hépatiques. Par conséquent chez ces patients, en l'absence de comorbidité hépatique, il y a peu de progression vers la fibrose (risque de développer une cirrhose < 0,5 par 100 personne/année), peu de risque de développer un CHC (incidence CHC : 0,05 par 100 personne/année), une mortalité faible (incidence : 0,03 par 100 personne/année), la réactivation est rare (0-10%) et on dénote une perte de l'Ag HBs de l'ordre de 0,7- 1,9% par an. [41]

RAPPEL THEORIQUE

A- L'HEPATITE VIRALE B

A-1 EPIDEMIOLOGIE

A-1-1 PREVALENCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE

A-1-1-1 DANS LE MONDE

L' infection chronique par le virus B est un problème majeur de santé public du fait du risque d'évolution vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. [1]

On estime que 257 millions de personnes vivent avec une infection chronique virale B.

En 2017, le VHB est responsable de plus de 887 000 décès/an.

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

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.

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

- 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.

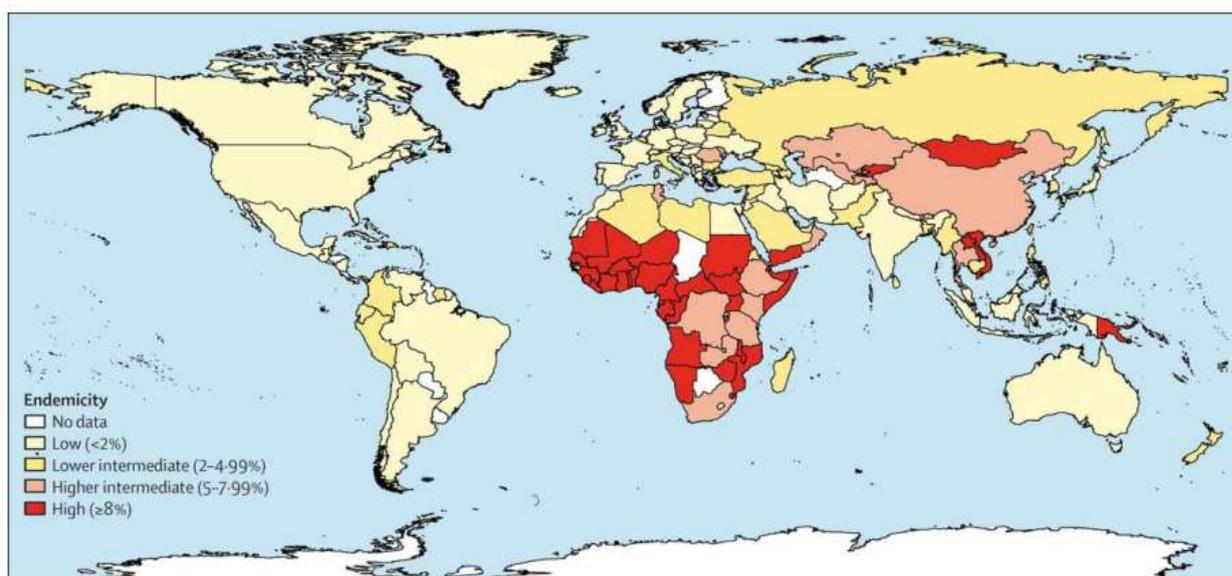


Figure 1 : Prévalence de l'Ag HBs dans le monde, EASL 2017

A-1-1-2 AU MAROC

Le Maroc est considéré comme un pays à moyenne endémicité par l'OMS et le Center of Disease Control (CDC) d'Atlanta pour l'hépatite virale B (HVB). Selon les données de l'ENSPHV de 2019, 10% de la population générale sont porteurs d'Ac anti-HBc, témoignant d'une infection ancienne ou récente au VHB. La chronicité de l'infection a été vérifiée chez 6,9% des cas (78 participants) par la présence de l'Ag HBs ; de ce fait, la séroprévalence nationale de l'HVB chronique est de 0,7%. Cette prévalence augmente à plus de 1% chez les adultes âgés de plus de 41 ans. Cette même étude [5] a révélé que la prévalence de l'Ag HBs est significativement plus élevée chez les participants ayant des antécédents de soins dentaires médicalisés et/ou non

médicalisés, des antécédents de transfusion sanguine, antécédents de saignées traditionnelles (Hijama), antécédents de recours à des services de barbiers traditionnels et les anciens détenus.

Dans la région centre, la prévalence du portage de l'Ac anti-Hbc est de 7,8% avec une prévalence de l'Ag Hbs de 6,9%. [5]

A-1-2 MODES DE TRANSMISSION

La contagiosité du virus B est liée à sa présence dans la plupart des liquides biologiques de sujets infectés : le sang (10⁸ à 10⁹ virions par ml), le sperme et les sécrétions vaginales (10⁶ à 10⁷ par ml), la salive (10⁵ à 10⁷ par ml).

Selon, l'OMS, le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus contaminant que le VIH.

Quatre modes de contamination sont identifiés [1]:

- La voie sexuelle : rapports sexuels non protégés
- La voie verticale : de la mère à l'enfant pendant l'accouchement ou par allaitement dans des régions où la prévention de l'infection chez le nouveau-né par vaccination à la naissance n'est pas faite (Afrique et Asie)
- La voie horizontale : transmission de la personne contaminée à son entourage proche (contacts intrafamiliaux) par l'intermédiaire de petites plaies ou objets de toilettes coupants ou piquants coupe-ongle, rasoir, ciseaux, brosse à dents)
- La voie percutanée : la toxicomanie intraveineuse (piqûres avec des seringues contaminées, partage de matériel), tatouages, piercing.

Dans les zones de forte endémie, les modes de propagation les plus courants de l'hépatite B sont la transmission périnatale (mère à l'enfant) et horizontale. [3]

A-2 RAPPEL VIROLOGIQUE

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN enveloppé, appartenant à la famille des Hepadnaviridae. Son génome est constitué d'un ADN circulaire partiellement double-brin, d'une longueur d'environ 3,2 kilobases. Les particules virales, également appelées virions, sont sphériques avec un diamètre d'environ 42 nm et contiennent un noyau nucléocapside hélicoïdal composé de protéines de capsid et de l'ADN viral.

Le cycle viral commence avec la liaison du virion à un récepteur sur la surface de la cellule hôte, suivie de l'entrée du virion dans la cellule, la libération de l'ADN viral et son transport vers le noyau pour intégration dans le génome de la cellule hôte. Le virus a également la capacité de se répliquer de manière autonome à l'intérieur de celle-ci.

Il existe dix génotypes de VHB différents (A-J), chacun ayant une répartition géographique distincte et présentant des variations dans la séquence d'ADN viral, la réponse immunitaire et la susceptibilité aux antiviraux. Les génotypes A à D sont répandus dans le monde entier, tandis que les génotypes E à H sont principalement associés à l'Afrique subsaharienne. Les génotypes A et D sont les plus couramment rencontrés en Europe et en Amérique du Nord, tandis que le génotype B est prédominant en Asie de l'Est. Le I est surtout répandu au Vietnam et au Laos alors que le J est localisé au Japon.

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

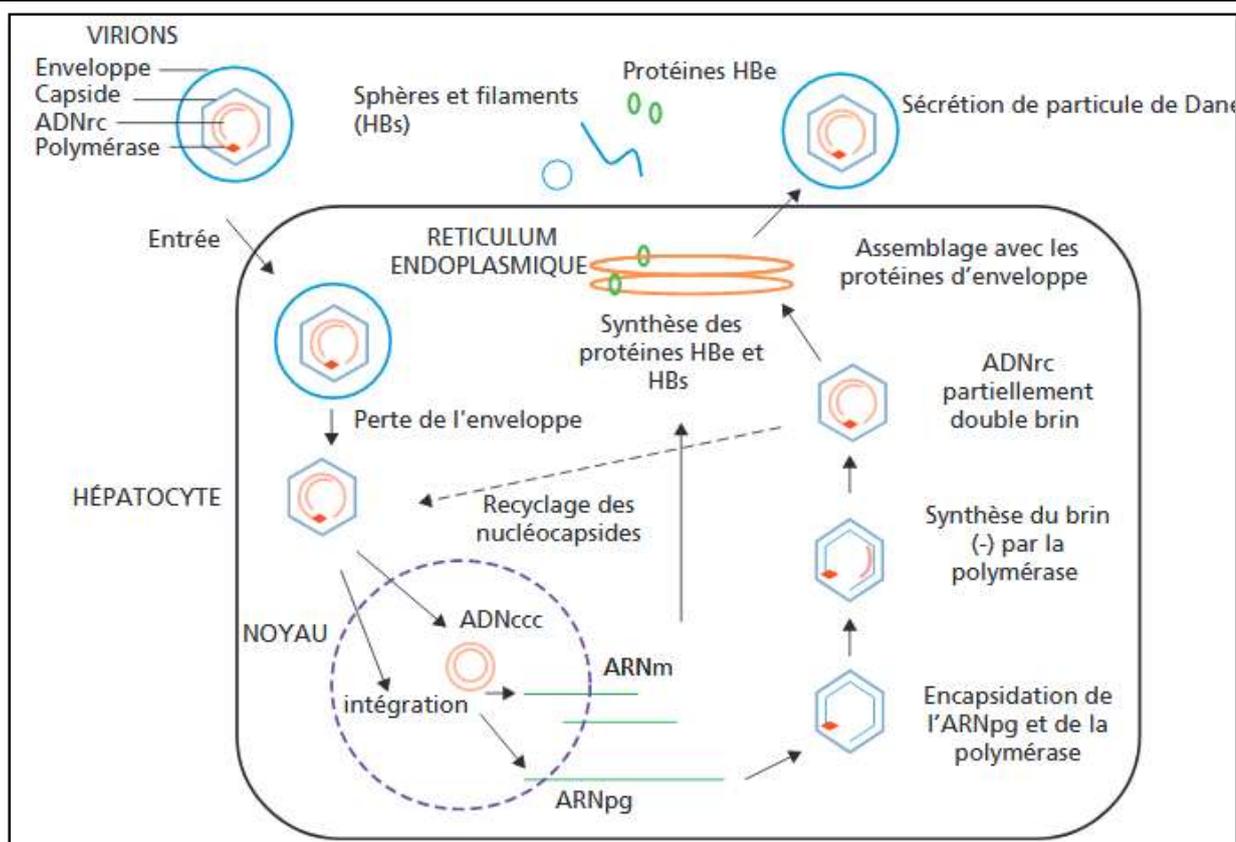


Figure 2 : Cycle de réplication virale intra hépatocytaire du VHB [40]

A-3 EVOLUTION NATURELLE ET CLASSIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VHB

L'infection chronique par le VHB ne se traduit pas par une hépatite B chronique chez tous les patients. Elle est caractérisée par différentes phases de progression distinctes qui sont le produit d'un processus d'interaction dynamique entre la réplication du virus et la réponse immunitaire du patient. A noter qu'une infection aiguë par l'hépatite B devient chronique dans 90 % des cas chez les nouveau-nés mais se résout spontanément chez 95 % des adultes immunocompétents.

Pour simplifier la compréhension de l'évolution naturelle de l'infection au VHB et par conséquent la prise en charge clinique des individus infectés, l'EASL propose une nouvelle classification des états chroniques de la maladie en 5 phases (tableau I). Elle est basée sur deux marqueurs indicatifs de la chronicité, la présence ou pas de

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

l'antigène « e » du virus de l'hépatite B (AgHBe) et les niveaux sériques d'alanine amino- transférase (ALAT). Les phases décrites sont les suivantes :

- Phase 1, infection chronique à AgHBe(+) : présence de l'AgHBe, virémie élevée, ALAT dans la norme, nécro inflammation et fibrose hépatique minime ou absente, haute contagiosité : cette phase est fréquente et prolongée dans le contexte d'une transmission verticale (selon l'ancienne nomenclature : immunotolérant).

- Phase 2, hépatite chronique à AgHBe(+) : présence de l'AgHBe, très haute virémie, ALAT élevée ou fluctuante, nécro inflammation modérée ou sévère et fibrose rapidement évolutive (anciennement : stade de réactivité immunitaire).

- Phase 3, infection chronique à AgHBe(-) : absence de l'AgHBe, faible virémie, ALAT dans la norme, nécro inflammation ou fibrose minimales ou absentes, progression de maladie minime (anciennement : portage inactif).

- Phase 4, hépatite chronique à AgHBe(-) : absence de l'AgHBe, haute virémie, ALAT élevée, nécro inflammation et fibrose installées, rémission spontanée improbable (anciennement : Hépatite chronique à AgHBe-).

- Phase 5, AgHBs(-) infection occulte : absence de l'AgHBs, présence des anticorps anti-HBc, faible taux de répllication virale (avec charge virale sérique non décelable dans la plupart des cas), ALAT dans la norme, faible risque de cirrhose ou de CHC (sauf dans le cas où la disparition de l'AgHBs est survenue après le développement d'une cirrhose).

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

Tableau 1 : Evolution naturelle et classification de l'infection par le VHB [62]

Phase	1. Infection chronique AgHBe(+)	2. Hépatite chronique AgHBe(+)	3. Infection chronique AgHBe(-)	4. Hépatite chronique AgHBe(-)	5. Phase latente AgHBs(-)
Ancienne nomenclature	Phase de tolérance immunitaire	Phase immunoactive	Portage inactif	Hépatite chronique AgHBe(-)	
AgHBe	+	+	-	-	-
ADN du VHB	>10 ⁷ UI/ml	10 ⁴ -10 ⁷ UI/ml	<2000 UI/ml	>2000 UI/ml	<2000 UI/ml
ALAT	Dans la norme	Elevée	Dans la norme	Elevée	Dans la norme
Histologie hépatique	Nécro inflammation ou fibrose minimale ou absente	Nécro inflammation modérée ou sévère et fibrose rapidement évolutive	Nécro inflammation ou fibrose minimale ou absente	Nécro inflammation et fibrose installées	Faible risque de cirrhose et CHC

A-4 PHYSIOPATHOLOGIE

L'effet cytopathogène du virus de l'hépatite B est faible. Les lésions sont secondaires à des réactions immunologiques à médiation cellulaire. Ces réactions sont dirigées contre les hépatocytes qui expriment sur leur membrane les antigènes de la nucléocapside du virus de l'hépatite B, en cas de répllication virale complète. Les interférons jouent un rôle important dans le contrôle de ces réactions

L'hépatite aiguë est un rejet immunologique des hépatocytes infectés.

La virémie et la présence dans le foie des antigènes viraux sont brèves. Les cellules impliquées sont les lymphocytes T et les non T (cellules Natural killer). La cytotoxicité va de pair avec l'expression à la surface de l'hépatocyte des antigènes de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité qui sont fortement exprimés. Cette expression est sous la dépendance des trois types d'interféron. Les manifestations

extra hépatiques sont dues aux dépôts de complexes immuns circulants impliquant les Ag viraux et les Ac spécifiques anti HVB.

A-5 DIAGNOSTIC POSITIF

A-5-1 Circonstances de découverte

HVB chronique asymptomatique Situation habituelle

- Découverte fortuite de l'Ag Hbs : lors d'un don de sang, bilan de grossesse, dépistage familial, perturbation des tests hépatiques, sujets à risque.
- Persistance de l'Ag Hbs dans le suivi d'une HVB aigue.
- Complication : cirrhose, CHC

HVB chronique symptomatique

Manifestations hépatiques : non spécifiques, communes a toute hépatite chronique

- Subictère ou prurit
- Douleurs de l'hypocondre droit atypiques souvent modérées et intermittentes
- Cirrhose compensée ou décompensée

Manifestations extra-hépatiques

- **Asthénie** : Symptôme le plus fréquemment rapporté mais non spécifique a l'HVB avec intensité variable dans le temps chez un même malade et d'un malade a l'autre.
- **PAN** : Complexes immuns circulants Hbs/anti Hbs, dépôts au niveau des artères de moyen et petit calibre.
- **Glomérulopathie par dépôts de complexes immuns**: la GEM est l'atteinte la plus fréquente, un traitement antiviral efficace permet la rémission.
- **Les autres manifestations extra hépatiques** sont :
 - Cryoglobulinémie
 - Purpura rhumatoïde;

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

- Mono névrite, polynévrite, polyradiculonévrite, syndrome de Guillain barré
- Myalgies; Arthralgies de type inflammatoires simulant une PR
- Phénomène de Raynaud ; Syndrome Sec
- Auto anticorps (+): AAN , AML, anti-cardiolipine
- Erythème noueux
- Thrombopénie

A-5-2 Examen clinique:

- pauvre, hépatomégalie modérée, signes d'hypertension portale et/ou d'insuffisance hépatocellulaire.
- signes extra-hépatique

A-5-3 Biologie

Bilan hépatique de routine Non spécifique à l'HVB

Transaminases: Les ALAT constituent un indice biologique d'activité

- augmentation modérée 1,5N a 5N de façon prolongée
- Rapport ALAT/ ASAT > 1 sauf si cirrhose

PAL: souvent normal ou peu augmentées

GGT: augmentée à 1 à 3x la N

Bilirubine: normale ou légèrement augmentée

EPP: Albumine normale (sauf si cirrhose)

Gama globulines: peuvent être modérément augmentées en l'absence de cirrhose, bloc $\beta\gamma$

TP - facteur V: Sont normaux, diminués si cirrhose.

A-5-4 Radiologie : Echographie abdominale

- Le plus souvent normale, hépatomégalie.
- Signes d'HTP : SMG > 12cm et un TP > 13 cm sont évocateurs d'une maladie déjà

avancée voire d'une cirrhose constituée.

- Nodule de CHC, ascite

A-5-5 Evaluation de la fibrose

Moyens invasifs : PBH

Fragment au moins de 15mm de long et comportant au moins 6 espaces portes

Intérêt :

- Détermine le degré de l'atteinte hépatique par calcul du score METAVIR
- Recherche des lésions associées en cas de comorbidités (alcoolisme, syndrome métabolique, hémochromatose)
- Exclut d'autres causes de maladie de foie

Moyens non invasifs

Elastométrie hépatique : La mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® a été la technique la plus étudiée dans l'hépatite chronique virale B. Ses performances diagnostiques sont généralement similaires à celles observées dans les autres hépatopathies chroniques. En revanche, les seuils optimaux sont variables selon les études, mais sont globalement plus bas que ceux validés dans l'hépatite C. Les recommandations de l'EASL-ALEH suggèrent d'utiliser un seuil de 6 kPa pour affirmer l'absence de fibrose significative, avec une valeur prédictive négative proche de 90% [56]. A l'inverse, un seuil supérieur à 9 kPa si les ALAT sont normales et 12 kPa si les ALAT sont élevées permet de suspecter fortement une fibrose au moins avancée. Les valeurs comprises entre ces deux seuils correspondent à la « zone grise ». La mesure de l'élasticité hépatique ne peut pas être interprétée si les ASAT ou les ALAT sont supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale. Les techniques de mesure de l'élasticité hépatique « shearwave » ont également été étudiées, avec une performance et des seuils comparables à ceux de la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan®

[57]

Thrombopénie et TP bas : évocatrice d'une cirrhose déjà constituée ou d'une fibrose avancée.

Fibrotest : Dans une étude française, une valeur de Fibrotest® < 0,28 était associée à un très faible risque d'évènement hépatique à long terme, ce qui en fait un outil très précieux pour le diagnostic d'infection virale antigène HBe négatif.

Acide hyaluronique : le + fiable des marqueurs directs. PD proche de celle du TP. Son taux augmente au cours des hépatopathies chroniques et reflète la fibrose péri sinusoidale. Un taux < 60 µg / L rend très peu probable une fibrose extensive ou une cirrhose.

A-5-6 MARQUEURS VIROLOGIQUES

- AgHBs : signe la présence du VHB dans l'organisme.
- Ac anti-HBc (IgM et IgG) : marqueurs de contact avec le VHB. Les IgM anti-HBc sont les marqueurs biologiques de primo -infection si les titres sont élevés ou de réactivation si les titres sont faibles.
- Ac anti-HBs : anticorps protecteurs, marqueurs biologiques de « guérison » ou présents en cas de vaccination (dans ce dernier cas, les Ac anti-HBc sont négatifs). Ils persistent en moyenne dix ans après guérison mais peuvent parfois disparaître rapidement.
- AgHBe : marqueur de réplication active sauf en cas de mutant pré C (la PCR devient alors le seul témoin de la réplication).
- Ac anti HBe : signe l'arrêt de la réplication virale avec la séroconversion HBe.
- PCR ADN-VHB : Mesure de la charge virale avec un seuil de détection désormais à 12, 15 ou 20UI/ml, selon les kits de détection, permet de quantifier la réplication virale.

A-6 TRAITEMENT

A-6-1 INDICATIONS

L'indication de traiter est basée sur la combinaison de 3 critères (11) :

- Le taux d'ADN du VHB
- Le taux d'ALAT
- La sévérité de la maladie hépatique

Un traitement antiviral est donc à initier dans les situations suivantes :

- Hépatite chronique à Ag HBe positif ou Ag HBe négatif défini par une charge virale

DNA VHB > 2000UI/ml, un taux d'ALAT élevé et au moins une nécro-inflammation ou une fibrose hépatique modérée.

- Cirrhose compensée ou décompensée avec taux détectable d'ADN du VHB, indépendamment du taux d'ALAT.

• ADN du VHB > 20 000 UI /ml et ALAT > 2 fois la normale indépendamment du degré de fibrose (recours à une méthode non invasive pour évaluer le degré de fibrose)

- Infection chronique du VHB à Ag HBe positif chez les patients de plus de 30 ans indépendamment de la sévérité des lésions histologiques hépatiques. Cette recommandation récente a pour but de diminuer le risque d'évolution vers le CHC, qui semble favorisée par une multiplication virale longtemps forte.

- Infection chronique du VHB à Ag HBe positif ou négatif présentant un antécédent familial de CHC ou de cirrhose, de manifestations extra hépatiques.

A-6-2 MOLECULES ANTI VIRALES

A-6-2-1 INTERFERON ALPHA PEGYLE

- Activité antivirale directe
- Stimulation de la réponse immune innée et adaptative
- Effet anti prolifératif, anti fibrinolytique.

Son mécanisme d'action consiste en une dégradation post-transcriptionnelle des ARN viraux et une diminution de la protéine core aboutissant à une inhibition de l'assemblage de la nucléocapside et à une diminution de l'export nucléaire des ARN. [58]

Le PegIFN alpha peut être utilisé en traitement de première ligne dans les formes légères à modérées d'hépatite du VHB à Ag HBe négatif ou positif [4]. Il semble toutefois moins souvent efficace dans les hépatites liées aux génotypes D et E, chez les patients AgHBe négatifs.

La durée standard de traitement est de 48 semaines. Des essais conduits avec des traitements de 72 à 96 semaines ont toutefois montré un taux plus élevé de réponses virologiques soutenues. La réponse au traitement doit être monitorée et on a défini des règles d'arrêt à 12 et 24 semaines de traitement, en cas de réponse insuffisante.

Ses nombreux effets secondaires : dépression, perte pondérale, alopecie, asthénie, céphalées, myalgies, syndrome pseudo-grippal en limitent l'utilisation aux patients plus jeunes, dépourvus de lourde comorbidité.

Il est contre indiqué en cas de cirrhose.

La séroconversion anti-HBe après traitement est observée chez 30% des patients environ.

Pour les patients Ag HBe positifs, des valeurs élevées de transaminases, une

faible virémie et certains géotypes du VHB (A et B) sont des facteurs pronostiques favorables de réponse au traitement par interféron alpha pégylé.

Une élimination de l'Ag HBs est observée chez environ 10% des patients 5 ans après l'arrêt du traitement.

A-6-2-1 ANALOGUES NUCLEOS(T)IDIQUES

Ils inhibent l'étape de la transcription inverse par compétition avec les désoxyribonucléotides, empêchant l'élongation des brins d'ADN viraux, en particulier l'activité ADN polymérase dépendant de l'ADN et par inhibition de la transcriptase inverse.

Ces molécules inhibent très efficacement la réplication virale mais ne parviennent pas à éliminer totalement le pool d'ADNccc présent dans le noyau des hépatocytes infectés.

Un rebond de la charge virale peut être observé après l'arrêt du traitement impliquant une administration prolongée de ces médicaments.

Au regard de la sévérité de la maladie, les analogues nucléos(t)idiques avec une haute barrière de résistance sont le traitement de premier ligne à savoir l'ENTECAVIR (ETV) le TENOFOVIR (TDF) et le TENOFOVIR ALAFENAMIDE (TAF). Ce dernier n'a toutefois de résistance sont le traitement de premier ligne à savoir l'ENTECAVIR (ETV) le TENOFOVIR (TDF) et le TENOFOVIR ALAFENAMIDE (TAF).

Le TAF est une pro-drogue du TDF. Il induit une inhibition de la réplication virale à faible doses tout en ayant des concentrations intracellulaires élevées. La concentration systémique du TAF est au moins 90% moins importante que celle du TDF.

Dans certaines circonstances l'ETV et le TAF doivent être préférés au TDF [4]

- Age > 60 ans

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

- Atteinte osseuse : utilisation prolongée des corticostéroïdes ou autres médicament altérant la densité minérale osseuse, histoire de fragilité osseuse, ostéoporose

- Fonction rénale altérée : DFG <60ml/min/1.73m², albuminurie > 30mg/24h, hypophosphorémie (< 2.5mg/dl), hémodialysés.

Le TAF doit être préféré à l'ETV en cas d'exposition préalable aux analogues nucléos(t)idiques.

L'ETV doit être ajusté en cas de DFG < 50ml/min.

Pas d'ajustement nécessaire pour le TAF chez les adultes ou adolescents (> 12ans) avec DFG > 15ml/min ou chez les patients ayant un DFG < 15ml/min hémodialysés.

Les analogues nucléos(t)idiques à faible barrière de résistance (LAMIVUDINE, ADEFOVIR, TELBIVUDINE) ne sont plus recommandés, des résistances virales se développant avec le temps en cas d'utilisation prolongée.

Le traitement par analogue est arrêté après disparition confirmée de l'AgHBs. Il peut être interrompu plus d'un an après séroconversion anti-HBe, si la charge virale reste constamment indétectable. Une surveillance rapprochée est alors nécessaire, du fait du risque de rechute. Il peut être interrompu chez des patients sélectionnés négatifs pour l'AgHBe, après plus de 3 ans de charge virale indétectable ; là encore avec une surveillance rapprochée. [4]

A-6-2-1 PERSPECTIVE THERAPEUTIQUES

La virosuppression est atteinte chez la majorité des patients traités par analogues nucléos(t)idiques de nouvelle génération (haute barrière de résistance : entecavir et tenofovir) ; mais la perte de l'Ag HBs n'est atteinte que chez 10% des patients traités par analogues ou PEGINF- α après 5 ans de suivi. [59]

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

La combinaison de deux analogues ou d'un analogue et du PEGINF- α n'a pas prouvé d'efficacité dans l'amélioration de la réponse au traitement aboutissant seulement à la perte de l'Ag HBe et non à l'élimination du réservoir d'ADNccc.

Les nouveaux objectifs des traitements anti viraux sont l'obtention d'une virosuppression prolongée mais aussi l'obtention d'une réponse immunitaire anti VHB associé à l'élimination du contingent de cccDNA. [60]

2 types d'objectifs thérapeutiques pour la prise en charge future du VHB :

- La guérison fonctionnelle : reflet d'un contrôle durable de l'activité de réplication de l'ADNccc intra hépatique
- La guérison virologique : éradication totale du réservoir d'ADNccc.

Il existe donc actuellement un regain d'intérêt en ce qui concerne le cycle de réplication du virus B ainsi que les interactions spécifiques avec les cellules hôtes du virus afin de définir de nouvelles cibles thérapeutiques et ainsi développer de nouvelles molécules anti virales afin d'améliorer la prise en charge du VHB (meilleure réponse au traitement, réduction de la résistance au traitement et réduction de l'incidence de la cirrhose et du CHC) [61]:

- Inhibition directe de la réplication : inhibiteurs d'entrée via la protéine NTPC (Myrcludex, ezetimibe)
- Molécules ciblant l'HBV polymérase (TAF, Besifovir, CMX157...)
- Molécules ciblant le cccDNA (IFN- α , inhibiteurs HDAC...)
- Molécules ciblant l'assemblage de la capsid (CpAM : NVR 3-778, REP-2139)
- Molécules ciblant les ARN transcrits (siARN)
- Molécules ciblant la sécrétion des protéines d'enveloppe du virus (Rep 2129)
- Restauration de la réponse innée (agonistes TLR.)
- Restauration de la réponse adaptative : agonistes PPR (TLR8-L..) ; inhibiteurs

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

des checkpoint régulateurs PD1/PDL1 ou inhibiteurs de CTLA4 ; vaccins

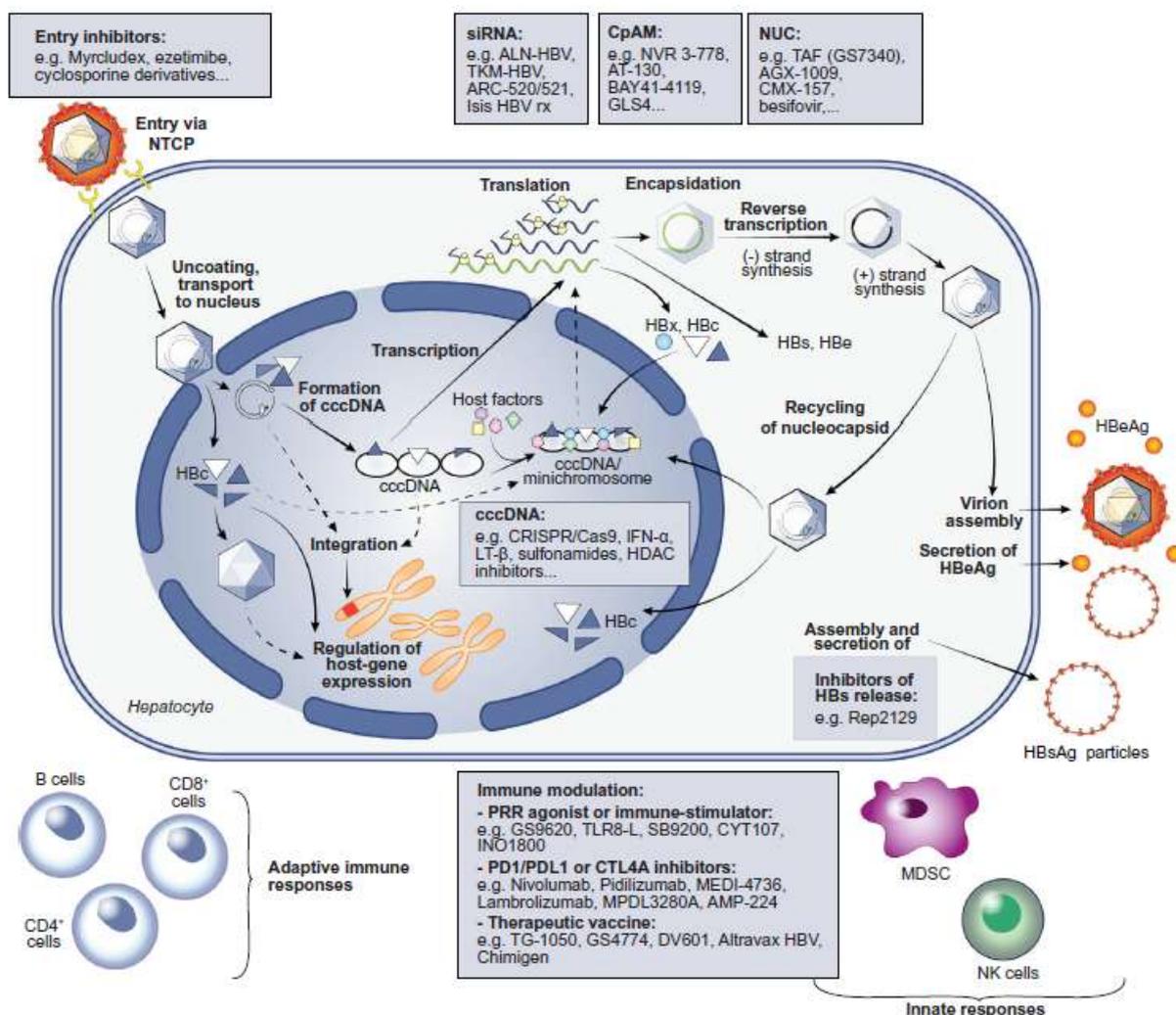


Figure 3 : Cycle du VHB et principales classes d'antiviraux en cours de développement. [61]

B- INFECTION CHRONIQUE AG HBE NEGATIF

B-1 HISTOIRE NATURELLE

Comme précédent décrit et selon la nouvelle nomenclature le porteur inactif du VHB est caractérisé par la présence sérique d'Ag HBs, mais est Ag HBe négatif, Ac anti-HBe positif, a des transaminases normales, un ADN du VHV < 2000 UI/ml (mais pouvant aller jusqu'à 20 000UI/ml) sans lésions hépatique histologique.

Par conséquent:

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

- 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

B-2 MODALITES DE SURVEILLANCE

La surveillance initiale repose sur les transaminases et l'ADN du VHB tous les 3 mois la première année.

Ensuite 2 cas de figure sont à différencier :

Patient avec une charge virale < 2000 UI/mL : surveillance des ALAT / 6 à 12 mois, le dosage quantitatif de l'ADN du VHB ainsi que l'évaluation de la Fibrose par des moyens non invasifs, tous les 2 à 3 ans et un Ag HBs / an

-Patient avec une charge virale > 2000 UI/mL et <20000 UI/ml : surveillance des ALAT / 3 mois durant la première année puis / 6 mois ensuite, avec un dosage quantitatif de l'ADN du VHB une évaluation de la fibrose annuels pendant 3 ans. En cas d'absence d'anomalies, le patient sera ultérieurement surveillé à l'instar du groupe avec ADN VHB < 2000 UI/mL.

B-2-1 EVALUATION DE LA FIBROSE

L'utilisation des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose (FibroScan®, fibrotest, score APRI) est recommandée par l'EASL. [4]

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.

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

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. [42,43]

Une élasticité hépatique $< 5-6$ kPA correspond à une fibrose nulle ou minime, chez ces patients infectés par le VHB.

La ponction biopsie hépatique n'est pas recommandée pour évaluer la fibrose dans le cas du porteur inactif.

En cas d'élasticité hépatique $> 7,2$ kPA chez des patients ayant des transaminases normales et un ADN-VHB < 2000 UI/ml, une surveillance rapprochée est indiquée. En cas de persistance d'un chiffre d'élasticité élevé, il doit être recherché une autre cause d'hépatopathie en réalisant une ponction biopsie hépatique. [4]

B-2-2 QUANTIFICATION DE L'AG HBS

L'intérêt de la quantification de l'Ag HBS est fondé sur des études montrant une association entre le titre d'Ag HBS et la quantité d'ADNccc présent dans l'hépatocyte [44].

En effet le titre de l'Ag HBS semble corrélé à l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc car il mesure la combinaison des protéines d'enveloppe AgHBS comprenant les particules complètes, filamenteuses et sphériques. [8]

Il reflète chez les malades AgHBe positifs la quantité d'ADNccc présent dans le noyau et chez ceux qui sont Ag HBe négatif l'activité transcriptionnelle d'ADNccc. [45]

Plusieurs tests quantitatifs immuno-enzymatiques ont été commercialisés [45]:

- Le test Architect® quantitatif QT (laboratoire Abbott) : le plus utilisé, mesure des taux de 0,05 à 250 UI/ml, les taux supérieurs à 250 UI /ml sont mesurés après une ou

plusieurs dilutions automatiques.

– Le test Elecsys® quantitatif (laboratoire Roche) : explore des taux compris entre 0,5 et 52 000UI/ml, les taux supérieurs à 52 000 nécessitent une dilution manuelle.

Il existe une très bonne corrélation entre ces deux test .Ils utilisent tous les deux une réaction chimio luminescente.

– Le test Diasorin Murex : explore des taux entre 0,3 et 250 UI/ml.

Chez un même patient il est souhaitable d'utiliser la même technique.

La quantification de l'Ag HBs a surtout permis l'identification des porteurs inactifs.

En effet, il est important de différencier l'infection chronique à VHB Ag HBe négatif (porteur inactif) de l'hépatite chronique à VHB Ag HBe négatif qui, elle, est à risque d'évoluer vers la cirrhose et nécessite un traitement anti viral.

Plusieurs études ont évalué l'intérêt du titre de l'Ag HBs pour le diagnostic de l'infection chronique à VHB Ag HBe négatif.

Dans une première étude italienne [48] puis française [49], chez des patients de génotype D (suivi mensuel des transaminases et de la charge virale), l'association d'un Ag HBs <1000UI/ml et d'un ADN VHB< 2000UI/ml permet de définir le porteur inactif du VHB AgHBe négatif avec une performance diagnostique de 94,3%, une valeur prédictive positive de 87,3%, une valeur prédictive négative de 96 ,7% sur une seule détermination.

Dans la cohorte REVEAL, chez des patients de génotype B et C, cette association avait une performance diagnostique de 78% avec une VPP de 83%. [50]

Dans une étude rétrospective mondiale (8 centres) avec un suivi médian de 8 ans et chez des patients Ag HBe négatifs avec transaminases normales, taux ADN VHB <20 000UI/ml sans cirrhose, il a été montré que la combinaison Ag HBs < 100UI/ml

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

et ADN VHB < 1000 UI/ml identifiait les porteurs inactifs pour toute la durée du suivi quel que soit le génotype avec une spécificité de 98% et une VPP de 97% [27] :

– Concernant la séroconversion HBs , d'après Chen et al , la quantification de l'Ag HBs tous les 2 ans chez les patients Ag HBe (-) avec des taux normaux de transaminases de manière persistante permettait de prédire la perte de l'Ag HBs : un déclin de plus de 1 log₁₀ IU/ml pendant cette période ou la mesure unique d'un titre < 200 UI/ml étaient les meilleurs indices pour prédire la perte de l'Ag HBs (VPP : 100%) [51]

D'après l'étude de Martinot–Peignoux et al [8], chez les patients AgHBe (-) et ADN VHB < 1000 UI/ml, une décroissance annuelle de l'Ag HBs de 0,3 log UI/ml permettrait d'identifier les patients avec forte probabilité de perte de l'Ag HBs. (VPN : 95%, VPP : 85%)

B-2-3 AG HB CORE RELATED (Ag HBcr)

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'antigène associé au core (Ag HBcr) comme nouveau marqueur sérologique dans l'infection chronique virale B outre la quantification de l'Ag HBs et la charge virale.

L'AgHBcr détecte une séquence de 149 acides aminés commune à l'Ag HBe, l'AgHBc et une protéine précore de 22kDa.

Des études asiatiques ont montré que l'Ag HBcr est bien corrélé à l'ADNccc intrahépatique.

Dans l'étude de Seto et al, il existe une bonne corrélation entre l'Ag HBcr et la charge virale à toutes les phases de l'infection chronique. [52]

Chez les patients AgHBe (+) l'AgHBcr est plus élevé dans la phase d'immunotolérance (8,54 log U/ml) que dans la phase d'immunoclearance (7,92 log U/ml).

Il apparait également être dans cette étude un bon marqueur virologique pour

distinguer chez les patients Ag HBe(-) l'infection chronique (porteur inactif) de l'hépatite chronique (2,60 log U/ml versus 4,92 log U/ml).

- Dans l'étude de Maassoumy et al, où prédominaient les géotypes A et D, le taux d'AgHBcr variait significativement entre les différentes phases de l'infection chronique à VHB. [53]

En effet, les taux d'Ag HBcr étaient significativement plus élevés chez les patients Ag HBe(+), plus importants dans la phase d'immunotolérance comparée à la phase d'immunoclearance (8,41 log UI/ml versus 8,11 log UI /ml).

Des taux significativement moins élevés étaient observés chez les patients Ag HBe (-), plus importants chez les patients avec hépatite chronique que ceux avec une infection chronique (4,82 versus 2,00 log U/ml).

Le titre de l'Ag HBcr semble plus discriminant que le titre de l'Ag HBS pour identifier les patients ayant une infection chronique à VHB AgHBe(-), chez les patients avec un ADN VHB < 2000UI/ml quel que soit le géotype alors que la quantification de l'Ag HBs n'est, dans ce travail, apparue utile que chez les géotypes D. [54].

B-3 TRAITEMENT

Le traitement antiviral n'est pas recommandé chez les patients ayant une infection chronique VHB AgHBe(-).

Deux études ont cependant évalué l'intérêt d'un traitement par PEGIFN α dans ce groupe de patients.

La première étude, européenne, comparant un traitement par PEGIFN α + analogues (adefovir ou tenofovir) à un groupe contrôle pendant 48 semaines chez des patients Ag HBe(-) à faible charge virale (ADN VHB < 2000UI/ml) n'a pas montré d'intérêt en terme de négativation de l'AgHBs. [55]

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

La deuxième étude, asiatique, comparant un traitement par PEGIFN α , PEGIFN α + adefovir à un groupe contrôle a révélé des taux élevés de perte de l'Ag HBs à la semaine 48 (29,8% et 20,2%), puis 96 (44,7% et 38,3%) sans effet secondaire notable, suggérant son utilisation.

Le bénéfice à long terme de la perte de l'Ag HBs n'est par ailleurs pas clairement défini dans l'infection chronique à VHB AgHBe (-).

Cependant peuvent être traités par analogues les patients ayant une infection chronique à VHB Ag HBs (-) et [4] :

- Un antécédent familial de cirrhose ou CHC
- Des manifestations extra- hépatiques d'infection à VHB
- Co infectés VIH/VHB et transplantés d'organes
- Co infectés VHC/VHB

Et les professionnels pratiquant des gestes à risque avec une charge virale > 200 UI/ml.

Les patients recevant une chimiothérapie, ou un traitement immunosuppresseur, des corticoïdes durant plus de un mois, une immunothérapie par Ac ciblés doivent être traités par ENTECAVIR ou TENOFOVIR.

Le traitement est alors débuté avant ou en même temps que le traitement immunosuppresseur et poursuivi 12 à 18 mois après l'arrêt du traitement.

Une surveillance de l'ADN-VHB et des tests hépatiques sera effectuée tous les 3 mois pendant le traitement et 12 mois après l'arrêt du traitement préemptif.

OBJECTIF DE L'ETUDE

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

Notre objectif est de décrire le profil épidémiologique et l'évolution des porteurs inactifs de l'hépatite B suivis au sein du service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II, ainsi que de mesurer l'incidence de survenue d'évènements hépatologiques défavorables (passage à l'hépatite active, fibrose significative, cirrhose, CHC) et favorables (clairance de l'Ag Hbs : séroconversion Hbs ou perte de l'Ag Hbs).

MATERIELS ET METHODES

1) Type et lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive mono-centrique réalisée au sein du service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II entre le mois de janvier 2009 et le mois de mars 2023.

2) Population étudiée :

a. Critères d'inclusion :

- Age > 18 ans
- Ag HBs positif depuis plus de 6 mois, Ag HBe négatif, anticorps anti-HBe positifs, ADN VHB < 2000UI/ml à deux reprises au minimum au cours de l'année du diagnostic et régulièrement sous ce seuil depuis (PCR ultrasensible avec un seuil de détection < 10UI/ml), ou entre 2000ui/ml et 20000ui/ml pendant 3 ans.

Et

- Transaminases ASAT et ALAT < à la limite supérieure de la normale (LSN) (40IU/L) à trois reprises au moins au cours de l'année du diagnostic et régulièrement normales depuis.

Et

- Absence de fibrose et d'activité \geq à A2 sur les moyens non invasifs d'évaluation de la fibrose et/ou la biopsie hépatique.

b. Critères d'exclusion :

- Les patients de moins de 18 ans.
- Cirrhose ou fibrose \geq F2 et/ou activité \geq A2 à la biopsie hépatique ou par des méthodes non invasives (FibroScan®, Fibrotest, Fibromètre).

- Coïnfection VHC, VHD, VIH.
- Hépatocarcinome ou signe d'hypertension portale.
- Les dossiers insuffisamment documentés.

3) Recueil de données :

Le recueil des données a été fait de façon rétrospective à partir du système d'information hospitalier HOSIX, à l'aide d'une fiche d'exploitation établie après revue de la littérature. (Annexe 1)

4) Analyse statistique

La saisie et l'analyse statistique des données ont été réalisées à l'aide de Microsoft Excel et du logiciel IBM SPSS statistics 26.

RESULTATS

I. Résultats descriptifs :

Au total 118 patients ont été inclus durant la période de l'étude.

Les résultats de notre étude sont les suivants :

1. Données cliniques et épidémiologiques :

a. L'âge :

L'âge moyen était de 48,25 +/- 12 ans avec des extrêmes de 25 et 91 ans.

b. Le sexe :

Nous avons noté une prédominance féminine (65 femmes vs 53 hommes) avec un sexe ratio H/F de 0.81.

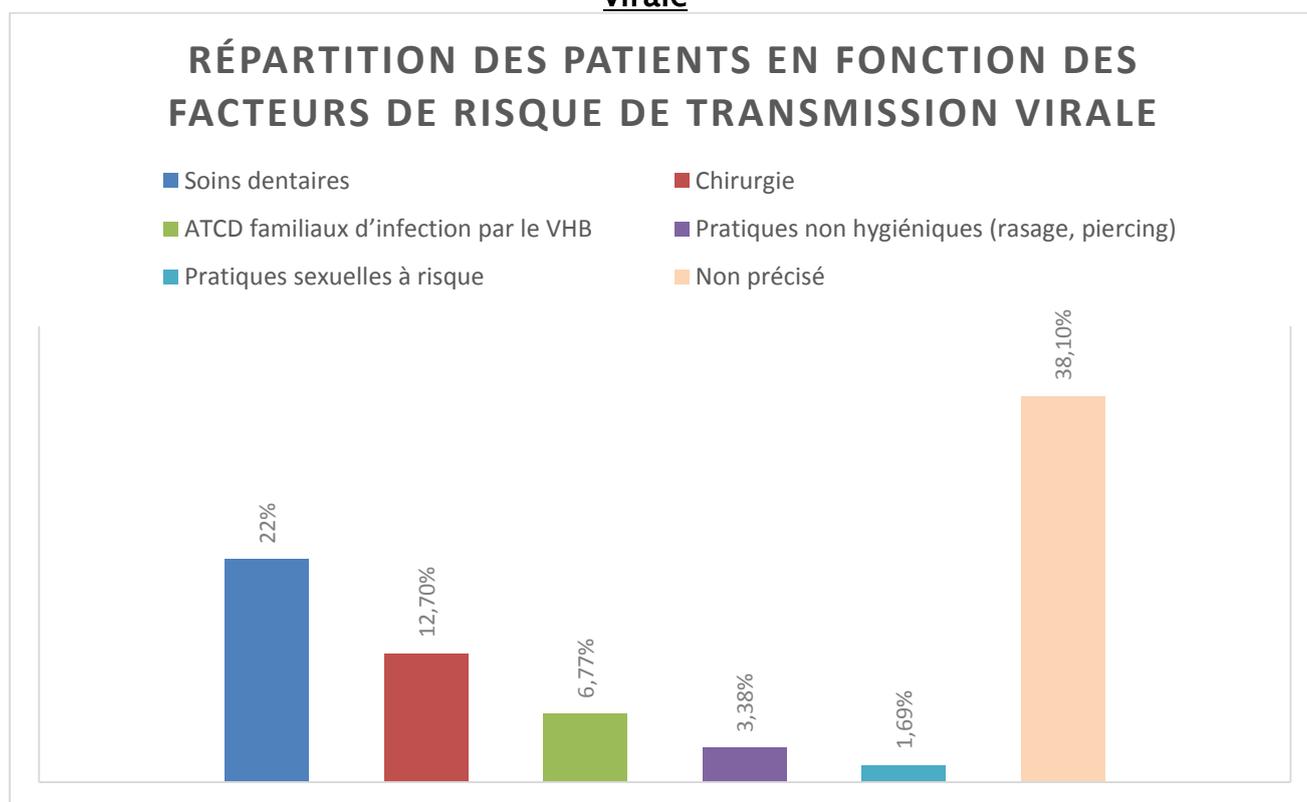
c. Les comorbidités :

Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'obésité 10.2%(n=11), définie par un indice de masse corporelle >30kg/m², et le diabète 7.6%, 2.54% des patients (n=3) étaient sous traitement antihypertenseur, 1 patiente était sous traitement hypolipémiant. Un patient se disait éthylique chronique sévère. Une patiente était insuffisante rénale chronique au stade d'hémodialyse. Un patient était suivi pour hypoplasie médullaire, et un patient était suivi pour leucémie lymphoïde chronique.

d. Les facteurs de risque de transmission virale

Les facteurs de risque de transmission virale étaient dominés par les soins dentaires avec 22%(n=26), suivis de la présence d'antécédents chirurgicaux 12.7%(n=15), les antécédents familiaux d'infection par le VHB avec 6.77%(n=8), de pratiques non hygiéniques (rasage, piercing) 3.38% (n=4) et de pratiques sexuelles à risque 1.69%(n=2).

Figure : répartition des patients en fonction des facteurs de risque de transmission virale



e. Circonstances de découverte

L'infection virale B était révélée lors d'un don de sang dans 34.7% des cas (n=41), au cours d'un bilan systématique 27.1%(n=32) dont 14 grossesses soit 11.9% des cas, au cours du bilan d'une autre affection 22.9% (n=27), 14.4% (n=17) dans le cadre d'un bilan pré-immunosuppresseur ou pré-chimiothérapie, devant des symptômes 10.2% (n=12) (une asthénie n=7, un ictère n=4, prurit n=1) à l'occasion d'un dépistage familial chez 5% (n=6) des patients, ou en cas d'anomalies biologiques 1.7% (n=2).

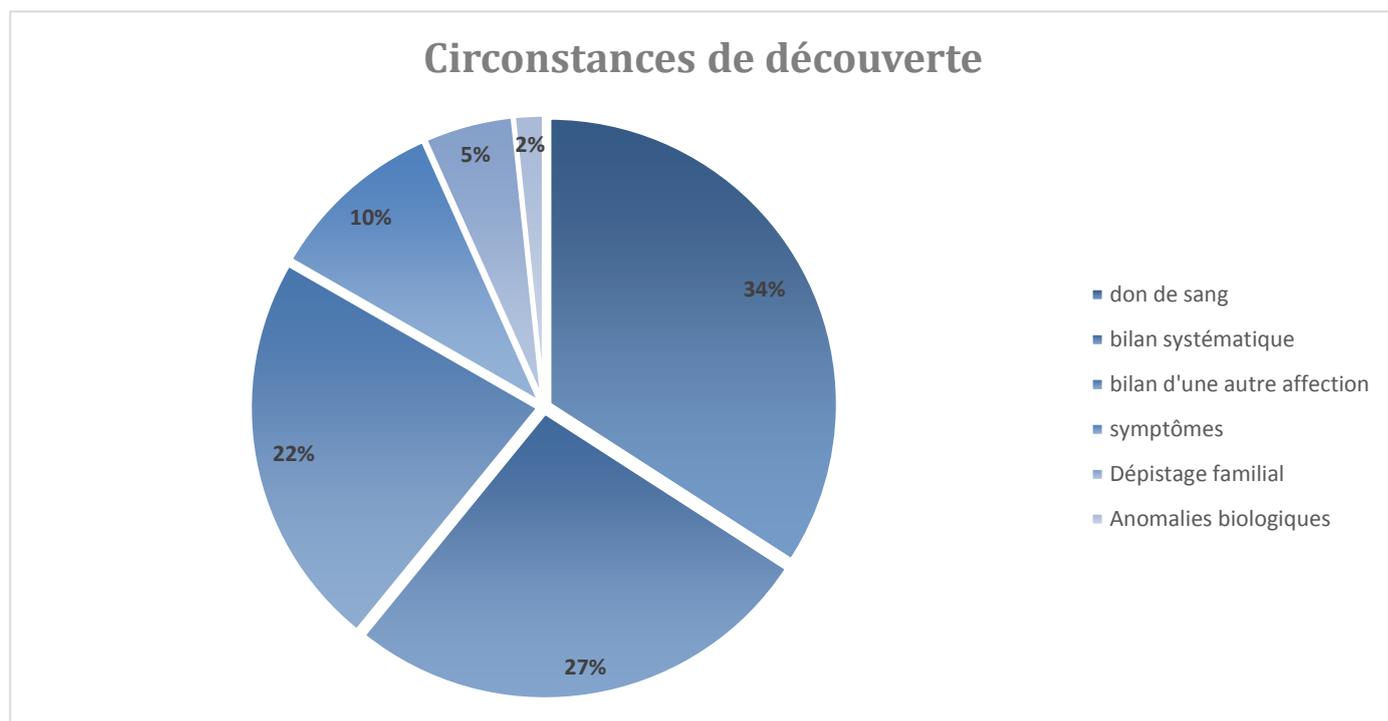


Figure 1 : répartition des patients selon les circonstances de découverte de l'infection virale B

f. Données cliniques

L'examen clinique chez 99.15% de nos patients ne retrouvait pas de signe d'hypertension portale, ni de signe d'insuffisance hépatocellulaire. Un seul patient présentait une splénomégalie en rapport avec une leucémie lymphoïde chronique.

2. Données biologiques

a. **Biologie standard** :

Les données biologiques des patients sont représentées dans le tableau suivant

Tableau 3 : données biologiques des patients

Paramètre biologique	N	Minimum	Maximum	Moyenne	%
ASAT	118	8	39	24	100
ALAT	118	15	37	22.6	100
GGT	65	7	270	24.88	55
PAL	60	17	260	93.19	50.8
BT	67	3	14	7.8	56.7
Albumine	45	30.7	52.7	43.6	38.1
TP	109	70	100	93.3	92.3
Hémoglobine	105	9.5	18	13.7	88.9
GB	105	2840	14300	7075.3	88.9
Plaquettes	105	152 000	475 000	228 942.8	88.9

Les anomalies du bilan biologiques telles que l'anémie étaient notées chez les patientes enceintes, la leucopénie a été notée chez un patient suivi pour hypoplasie médullaire, la cholestase était présente chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique.

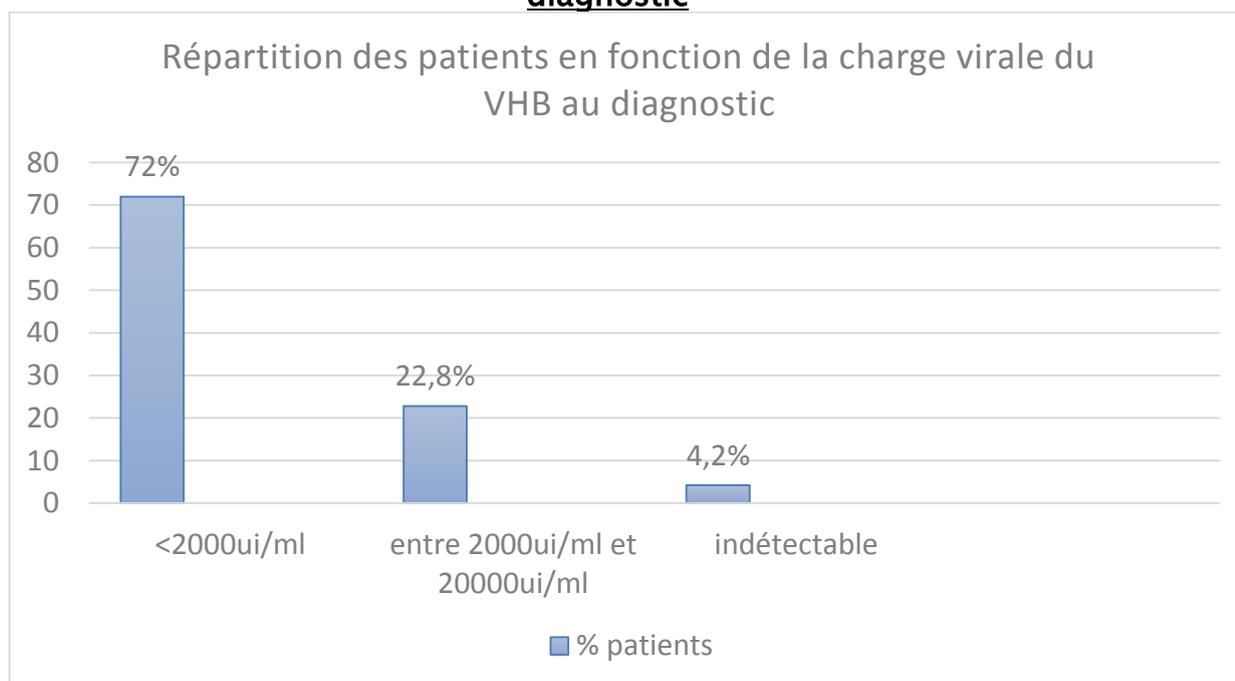
b. **Charge virale du VHB** :

La charge virale au diagnostic était inférieure à 2000ui/ml dans 72% des cas

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

(n=86), entre 2000ui/ml et 20000ui/ml 22.88% des cas (n=27), et indétectable 4.23% des cas (n=5).

Figure. 4 : Répartition des malades selon la charge virale du VHB au diagnostic



c. Ag Hbs quantitatif :

La quantification de l'Ag Hbs a été initialement réalisée chez 24 patients au diagnostic. Elle était située entre 100 et 999ui/ml chez 8.5%, supérieure à 1000ui/ml chez 11.9% et inférieure à 100 chez 0.84% de nos patients.

d. Coïnfections :

La sérologie de l'hépatite D était réalisée chez 68.6% des patients et était négative chez 100% de ces malades.

3. Etude morphologique du foie et évaluation de la fibrose

a. Echographie abdominale

Une échographie hépatique a été réalisée chez tous les patients. Elle était

normale dans 78% des cas (n=92). Le foie était stéatosique dans 21.1% des cas (n=25), des angiomes étaient retrouvés dans 2.5% des cas. 0.84% (n=1) des patients avaient une vésicule biliaire lithiasique, et 0.84% (n=1) avaient une splénomégalie (en rapport avec une LLC).

b. Elastométrie :

L'élastométrie hépatique a été réalisée au diagnostic chez 86.44% des patients (n=102). Le retard de réalisation chez les autres patients était secondaire soit à des problèmes de disponibilité ou de validité de l'examen dans l'évaluation de la fibrose chez les patients VHB au moment du diagnostic, ou au manque de moyens des malades.

L'élasticité moyenne était de 4.7 kPa [2.4;10.9]. 4 patients avaient une élasticité supérieure à 6kPa, ce qui a motivé la réalisation d'une PBH ne montrant pas de fibrose ni d'activité significatives (A1F1 n=3, A0F1 n=1).

c. Fibrotest/actitest

Le fibrotest/ actitest a été réalisé chez 13 patients. Il ne retrouvait pas de fibrose significative et pas d'activité (A0F0 ou F1) chez 11 patients. Il a été demandé aux patients qui présentaient une fibrose significative au FibroScan® n=2 ou à ceux chez qui le FibroScan® était irréalisable (échec n=3, manque de moyens, manque de disponibilité de l'examen).

d. Ponction biopsie hépatique

La ponction biopsie hépatique était indiquée devant l'indisponibilité de moyens non invasifs validés pour l'évaluation de la fibrose chez les patients VHB au moment du diagnostic (2.5%; n=3), chez les patients dont l'élasticité était située en zone grise

à l'évaluation initiale (3.38%; n=4). L'étude histologique n'a pas révélé de fibrose \geq F2 ni d'activité \geq A2.

4. Evolution et suivi

a. Durée de suivi et recul

Le suivi était réalisé en consultation au centre diagnostic ou en hôpital de jour à l'aide d'une évaluation clinique, biologique et évaluation morphologique du foie et mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan®.

Le recul moyen était de 7.5ans avec des extrêmes de 1 et 25 ans. Certains patients étaient déjà suivis à titre externe avant d'entamer les consultations d'hépatologie au CHU Hassan II.

b. Evolution

Ponction biopsie hépatique :

La ponction biopsie hépatique était indiquée au cours du suivi chez les patients ayant une fibrose significative sur les différents moyens non invasifs (3.3% ; n=4), ceux dont l'élasticité hépatique était située en zone grise au (2.5% ; n=3), ceux ayant un aspect de foie d'hépatopathie chronique à l'échographie (0.84% ; n=1), devant une anomalie biologique (thrombopénie) avec échographie normale et élasticité normale (0.84% ; n=1).

L'étude histologique chez nos patients n'a pas révélé de fibrose \geq F2 ni d'activité \geq A2.

Tableau 6 : évolution des patients suivis pour infection virale B Ag Hbe négatif

Evolution des patients	N	%
Infection chronique Ag Hbe négatif	42	35.6%
Hépatite chronique Ag Hbe négatif	2	1.69%
Perte de l'Ag Hbs sans séroconversion documentée	6	5%
Séroconversion Hbs	9	7.62%
Fibrose significative	3	2.54%
Perdu de vue	54	45.7%
CHC	0	0
Cirrhose	0	0

c. Caractéristiques des patients guéris (séroconversion Hbs)

- Sexe :

Une légère prédominance masculine a été notée. Le sexe ratio H/F était de 1.25 (5H, 4F).

- Age au diagnostic :

L'âge moyen au diagnostic était de 42 +/- 12ans avec des extrêmes de 29 ans et 58 ans.

- Charge virale au diagnostic :

Chez ces patients, la charge virale au diagnostic était <2000ui/ml dans 88.8% des cas (n=8), entre 2000ui/ml et 20000ui/ml dans 0% des cas, indétectable dans 11.1% des cas (n=1)

- Quantification de l'Ag Hbs :

La quantification de l'Ag Hbs n'a pu être réalisée au diagnostic chez ces patients.

- Etude morphologique du foie et évaluation de la fibrose

L'échographie abdominale était normale chez 66.6% des patients, elle retrouvait une stéatose hépatique dans 22.2% des cas, une splénomégalie chez un patient suivi pour LLC dans 11.1% des cas (n=1) ;

L'élastométrie hépatique a été réalisée chez tous les patients, l'élasticité moyenne était de 4.67 kPa [3.3 ; 5.7] kPa.

La ponction biopsie hépatique a été réalisée chez 2 patients. L'indication chez 1 patient était l'absence de moyens non invasifs validés pour l'hépatite B, et l'aspect hétérogène du foie chez le dernier patient. Les résultats de l'étude anatomopathologique des carottes biopsiques étaient A1F1 (n=1) et A1F0 (n=1).

- Délai de guérison

Le délai moyen pour l'obtention d'une séroconversion Hbs était de 8.8 ans, avec des extrêmes de 3 ans et 17ans.

A noter qu'un patient avait reçu un traitement préemptif par entecavir dans le

cadre de la prévention d'une réactivation virale au cours d'une chimiothérapie pour leucémie lymphoïde chronique. Ce patient a reçu le traitement antiviral pendant 2 ans. La séroconversion a été constatée 3 ans après l'arrêt de l'entecavir.

d. Caractéristiques des patients ayant évolué vers une fibrose significative :

3 patients ont évolué vers une fibrose significative découverte à l'élastométrie hépatique (>9kPa). Leurs caractéristiques sont les suivantes :

- Age :

La moyenne d'âge au diagnostic était de 37.8 ans avec des extrêmes de 20 et 52 ans

- Sexe :

Le sexe ratio était de 2 (2H, 1F)

- Charge virale au diagnostic :

La charge virale était inférieure à 2000ui/ml chez un patient, elle était située en 2000 et 20000UI/ml chez 2 patients.

- Quantification de l'Ag Hbs :

Aucun patient n'a bénéficié d'une quantification de l'Ag Hbs au diagnostic.

- Echographie abdominale :

Elle était normale chez 2 patients. 1 patient avait une stéatose hépatique.

- Elastométrie :

Tous les patients avaient initialement une élasticité <6kPa.

Au cours du suivi, nous avons noté une ascension de l'élasticité au-delà de 9kPa.

– **Ponction biopsie hépatique :**

La PBH a été réalisée chez un patient devant l'apparition d'une élasticité à 6.7kPa au cours du suivi. L'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un score METAVIR A1F1.

Par ailleurs la PBH n'a pu être réalisée après découverte de la fibrose sur les moyens non invasifs en raison d'une rupture de suivi.

– **Délai d'apparition :**

Le délai moyen d'évolution vers la fibrose était de 3,3 ans.

e. Caractéristiques des patients ayant évolué vers un statut d'hépatite chronique Ag Hbe négatif

2 patients ont évolué vers un statut d'hépatite chronique Ag Hbe négatif retenue sur la découverte d'une cytolysse hépatique >LSN (ALAT respectivement 4xN et 2xN) en l'absence d'autre étiologie pouvant expliquer l'ascension des transaminases. Leurs caractéristiques sont les suivantes :

– **Age :**

La moyenne d'âge au diagnostic était de 38 ans, les patients étaient âgés respectivement de 36 et 42ans.

- **Sexe :**

Le sexe ratio était de 1 (1H, 1F)

- **Charge virale au diagnostic :**

La charge virale était inférieure à 2000ui/ml chez les 2 patients.

- **Quantification de l'Ag Hbs :**

Elle a été réalisée chez un patient et était de 4240 UI/ml.

- **Echographie abdominale :**

Elle était normale chez les 2 patients.

- **FibroScan® :**

Tous les patients avaient une élasticité <6kPa

- **Ponction biopsie hépatique :**

La PBH n'a pas été réalisée chez ces patients.

- **Délai d'apparition :**

Le délai moyen d'évolution était de 3,5 ans.

5. Traitement

- **Patients traités :**

Au cours du suivi, un traitement antiviral à but préemptif a été débuté chez

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

6.77% des patients (n=8).

- Indication :

Les indications de traitement chez nos patients étaient la polychimiothérapie 4.23% (n=5), l'introduction d'un traitement immunosuppresseur 1.69% (n=2), l'introduction d'un traitement anti TNF 0.84% (n=1).

- Molécules :

Tableau 7 : répartition des patients en fonction du traitement administré

Molécule	N	%
Lamivudine	2	25%
Tenofovir	2	25%
Lamivudine puis Tenofovir	1	12.5%
Telbivudine	1	12.5%
Entecavir	2	25%

Le traitement préemptif était maintenu 12mois après la fin de la chimiothérapie.

II. L'analyse univariée :

Nous avons tenté d'identifier les facteurs associés à une évolution favorable (perte de l'Ag Hbs avec ou sans séroconversion Hbs) ainsi qu'à une évolution défavorable chez nos patients. Dans un premier temps, nous avons comparé les patients qui sont restés porteurs inactifs et les patients ayant obtenu une clairance de l'Ag Hbs. Dans un second temps, nous avons comparé ces deux groupes avec les patients ayant développé une fibrose significative et/ou un profil d'hépatite chronique Ag Hbe-.

Les différences qualitatives et quantitatives entre les sous-groupes ont été analysées par le test de khi-carré ou le test exact de Fisher.

L'analyse uni variée a montré une différence significative ($p=0.004$) entre l'âge du diagnostic chez les patients qui sont restés porteurs inactifs et ceux qui ont évolué favorablement. En effet, les patients ayant perdu l'Ag Hbs (avec ou sans séroconversion) étaient plus âgés au diagnostic. Nous avons également constaté que les patients ayant évolué favorablement avaient tous une charge virale $<2000\text{ui/ml}$ ($p=0.049$).

Par ailleurs, il n'y avait pas d'association significative entre l'administration d'un traitement antiviral et l'évolution favorable. Cependant, il faut noter qu'aucun patient traité n'a évolué vers la fibrose ou vers un statut d'hépatite chronique Ag Hbe négatif.

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

Tableau 8 : facteurs associés à une clearance de l'Ag Hbs en comparant les patients qui sont restés porteurs inactifs et ceux qui ont perdu l'Ag Hbs

Caractéristiques		Total patients (N=57)	Porteurs inactifs (N=42)	Perte de l'Ag Hbs et/ou séroconversion Hbs (N=15)	P value
Sexe (H/F)		24/33	16/26	8/7	0.305
Age au diagnostic (années)		39.14 +/- 11.26	36.64 +/- 10.5	46.13 +/- 10.7	0.004
Age actuel (années)		50 +/- 11.4	47.7 +/- 11.1	56.6 +/- 9/9	0.009
Recul (années)		10 +/- 4.1	9.9 +/- 4.1	10.2 +/- 4.3	0.829
Diabète (%)		5.3	2.3	13.3	0.166
HTA (%)		1.8	0	6.6	0.263
Obésité (%)		10.5	7.1	20	0.18
ATCD familiaux de VHB chronique (%)		5.3	7.1	0	0.559
Elasticité (kPa)		4.7 +/- 1.4	4.7 +/- 1.4	4.7 +/- 1.4	
Hémogramme	Hb (g/dl)	14.25 +/- 2.1	12.5 +/- 0.7	14.8 +/- 2.2	0.214
	GB (/mm3)	6268 +/- 2053	6268 +/- 2063	6284 +/- 2070	0.083
	Plaquettes (10 ⁴ /mm3)	23.07 +/- 6.7	23.63 +/- 6.9	21.28 +/- 6.13	0.298
Bilan hépatique	ALAT	22,61 +/- 10,6	23 +/- 11,5	21,43 +/- 7,6	0.637
	ASAT	23,70 +/- 8,9	24,33 +/- 9,2	21,79 +/- 7,9	0.363
	GGT	29,68 +/- 44,2	30,5 +/- 50,3	27 +/- 13	0.848
	PAL	86 +/- 41,6	80 +/- 21	108 +/- 82,2	0.148
TP		93,7 +/- 7,6	94.3 +/- 6,8	92 +/- 10	0.387
APRI		0.28 +/- 0.19	0.29 +/- 0.2	0.27 +/- 0.12	0.911
FIB 4		0.94 +/- 0.62	0.88 +/- 0.62	1.17 +/- 0.58	0.173
ADN VHB (Ui/ml) (%)	INDETECTABLE	7	4.7	13.3	0.281
	<2000UI/ML	75.4	86.6	71.42	0.049
	ENTRE 2000 ET 20000UI/ML	17.5	23.8	0	0.312
Echographie abdominale (%)	Normale	71.9	76.1	60	0.317
	Anormale	28.1	23.8	40	
Traitement antiviral (%)		7	7.14	6.6	1.000

HTA, hypertension artérielle ; Hb, hémoglobine ; Gb, globules blancs ; ALAT alanine aminotransférase, ASAT, aspartate aminotransférase, ATCD antécédents ; TP taux de prothrombine ; APRI AST to Platelet Ratio Index ; FIB4 score fibrosis 4

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

Tableau 9: facteurs associés à une évolution défavorable (fibrose significative, hépatite chronique Ag Hbe-)

Caractéristiques		Total patients (N=62)	Porteurs inactifs et clairance Ag Hbs (N=57)	Progression de la fibrose, hépatite chronique Ag Hbe - (N=5)	P value
Sexe (H/F)		27/35	24/33	3/2	0.645
Age au diagnostic (années)		39.14 +/- 11.26	37.9 +/- 11.9	37.7 +/- 12.5	0.529
Age actuel (années)		49.7 +/- 11.4	50 +/- 11.4	46.2 +/- 11	0.476
Recul (années)		10 +/- 4.1	10 +/- 4.1	3.4 +/- 1.3	0.004
Diabète (%)		6.4	5.5	20	0.292
HTA (%)		1.6	1.7	0	1.000
Obésité (%)		9.6	10.5	0	1.000
ATCD familiaux de VHB chronique (%)		6.4	5.2	20	0.292
Elasticité (kPa)		4.2 +/- 1.1	3.75 +/- 0.5	4.5 +/- 1.1	0.736
Hémogramme	Hb (g/dl)	14,3 +/- 2	14.25 +/- 2.1	13.6 +/- 1.9	0.219
	GB (/mm3)	6268 +/- 2053	6268 +/- 2053	6256 +/- 1849	0.150
	Plaquettes (10 ⁴ /mm3)	22.89 +/- 5.9	23.07 +/- 6.7	23.12 +/- 5.9	0.093
Bilan hépatique	ALAT	22.7 +/- 10.8	22,61 +/- 10,6	24.5 +/- 15.8	0.740
	ASAT	23.75 +/- 10.9	23,70 +/- 8,9	24.5 +/- 9.9	0.864
	GGT	29 +/- 43.7	29,68 +/- 44,2	27 +/- 39	0.617
	PAL	84.5 +/- 40.7	86 +/- 41,6	64.5 +/- 19	0.481
TP		93.12 +/- 8	93,7 +/- 7,6	86.4 +/- 9.7	0.05
APRI		0.27 +/- 0.18	0.28 +/- 0.19	0.22 +/- 0.1	0.586
FIB 4		0.92 +/- 0.6	0.94 +/- 0.62	0.63 +/- 0.16	0.392
ADN VHB (Ui/ml) (%)	INDETECTABLE	6.45	7	0	1.000
	<2000UI/ML	74.2	75.4	60	0.597
	ENTRE 2000 ET 20000UI/ML	19.3	17.5	40	0.246
Traitement antiviral (%)		6.4	7	0	1.000

DISCUSSION

Tableau 10 : histoire naturelle du portage inactif du VHB dans différentes études de cohorte

auteur	Pays	Nombre de patients	Sexe masculin (%)	Age moyen (années)	Recul (années)	Perte Ag Hbs(%)	Reactivation HVB	CHC
De Franchis [6]	Italie	68	81	31	10.8	15	4.4	0
Villeneuve [7]	Canada	200	81	29	16	0.7/an	0.5	0
Martinot-Peignoux [8]	France	38	54	34	3.2	3.5	2.6	NA
Hsu [9]	Taiwan	189	79	32	8.2	4.8	NA	1.6
Manno [10]	Italie	296	78	36	30	32	2.1	0.7
Fattovich [11]	Italie	40	63	30	23	45	0	5
Causse [12]	France	606	46	42	5	6.4	2.1	0
Habersetzer [13]	France	109	NA	NA	6	10	NA	NA
Notre étude	Maroc	118	45	48	7.5	12.7	1.7	0

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

A notre connaissance, très peu d'études se sont concentrées sur l'infection chronique au VHB Ag Hbe- au Maroc et dans le monde bien qu'ils constituent le groupe le plus important dans notre pratique [14, 15, 16] (59% dans la série de Bennajma et al, 76% dans la série d'ElKholti et al, 36% dans la série de Cherkaoui et al).

Notre cohorte ne présente pas la prédominance masculine des précédentes, elle s'accorde cependant avec la large population de l'étude de Causse et al⁷ où une prédominance féminine a été notée.

Nos patients étaient jeunes, comme dans la plupart des cohortes de porteurs inactifs, avec peu de comorbidités.

Dans notre étude, les facteurs de transmission étaient dominés par les soins dentaires, les antécédents chirurgicaux et les antécédents familiaux d'infection par le VHB. Ces derniers ont été rapportés dans d'autres séries à des taux allant de 13 à 63%. [17-21]. Une étude brésilienne [22] a décrit une possible transmission verticale ou intrafamiliale chez 43% des patients. Il est difficile d'établir ce type de lien dans notre étude, cependant les programmes de dépistage prénatal (11.9% des patientes de notre série ont été identifiées pour cette raison), la vaccination et la prophylaxie primaire pendant l'accouchement et la période postnatale sont bien établis.

Actuellement, la nécessité du dépistage d'une infection virale B a été bien établie chez les patients candidats à un traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie. Ainsi, dans notre série 14.4% des patients ont été dépistés dans le cadre d'un bilan pré-chimiothérapie ou pré-immunosuppresseur. Néanmoins, nous devons continuer à sensibiliser à la nécessité du dépistage, car des réactivations continuent à se produire dans ce groupe de patients.

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

La plupart des patients était asymptomatique, seulement 10% présentaient des symptômes dominés par une légère asthénie. Nous n'avons noté aucun décès lié au VHB. Cependant, près de la moitié de nos malades est en rupture de suivi à ce jour. Ceci ne nous étonne pas étant donné leur âge jeune, les rares symptômes, l'absence de traitement prescrit et la pandémie COVID qui a bouleversé même les plus observants des patients.

La majorité des malades avaient une charge virale $< 2000 \text{ UI/ml}$ (72%), ce qui est concordant avec les données de la littérature. Les patients avec une charge virale entre 2000 et 20000 UI/ml représentaient 22.8% dans notre étude, 21.1% dans la série de Diallo et al (Sénégal), 21% dans la série de Tong [23] et 23.8% dans la série de Gigi et al [24] (Grèce). La charge virale était indétectable chez 4.2% de nos patients ; dans la littérature cette proportion varie entre 34 et 45% [18, 25, 26]

Une grande étude rétrospective dans 8 centres experts répartis dans le monde à propos de 292 patients Ag HBe négatifs avec initialement des transaminases normales et un ADN VHB $< 20\ 000 \text{ UI/ml}$, suivis sur une période médiane de 8 ans, a étudié la valeur prédictive de la titration de l'Ag HBs [27]. Le titre d'Ag HBs était évalué par l'une des deux méthodes commercialisées : méthode Architect (Abbott laboratories, Abbott Park, IL) ou la méthode Elecsys (Roche Diagnostics, India-napolis, IN). La combinaison d'un Ag HBs $< 1\ 000 \text{ UI/ml}$ et d'un ADN VHB $< 2\ 000 \text{ UI/ml}$ identifiait les IC VHB Ag HBe- pendant toute la période de suivi avec une spécificité de 88 %, une valeur prédictive positive de 92 % et une performance diagnostique de 71 %. La meilleure combinaison en termes de spécificité et de valeur prédictive positive dans cette étude était l'association d'un Ag HBs $< 100 \text{ UI/ml}$ et d'un ADN VHB $< 2\ 000 \text{ UI/ml}$ avec une spécificité de 98 % et une valeur prédictive de 97 %, quel que soit le génotype du VHB [27].

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

Cette étude a confirmé la valeur de la combinaison Ag HBs < 1 000 UI/ml et ADN VHB < 2 000 UI/ml pour identifier les IC VHB Ag HBe- car seulement 3 % des patients présentant ces caractéristiques ont eu une réactivation après trois années de suivi [27]. Cette étude, par ailleurs, identifiait d'une part des vrais « porteurs inactifs » avec un Ag HBs < 100 UI /ml, un ADN VHB \leq 2 000 UI/ml, des transaminases normales, et des patients en « rémission VHB » avec un Ag HBs entre 100 et 1 000 UI/ml, un ADN VHB \leq 2 000 UI/ml et des transaminases normales et d'autre part des porteurs actifs avec un Ag HBs > 1 000 UI/ml ou un ADN VHB > 2 000 UI/ml.

Malheureusement, dans notre étude très peu de patients ont bénéficié d'une quantification de l'Ag Hbs en raison du manque de disponibilité de cet examen dans nos hôpitaux.

Les IC VHB Ag Hbe- ont un excellent pronostic à long terme en raison du contrôle immunologique de l'infection avec une faible activité nécrotico-inflammatoire, peu de progression de la fibrose, un faible risque de cirrhose et de CHC. [6-11] [27]

L'étude de Wong et al [18] a colligé 244 patients répondant à la définition des IC VHB Ag HBe-. Après 44 mois de suivi, seuls 3 % des patients avaient une augmentation > 30 % de leur élasticité hépatique. Une étude multicentrique japonaise a observé 388 IC Ag Hbe - pendant 5 ans. Aucun patient n'a évolué vers la cirrhose, et aucun CHC n'a été diagnostiqué.

Gigi et al [24] n'ont rapporté aucun développement de CHC chez 307 porteurs inactifs avec un suivi moyen de 7,5 ans. D'autre part, Chen et al [25] ont suggéré que le taux d'incidence du CHC pour 100 000 personnes-années était de 64 pour les porteurs inactifs du VHB, contre 15 pour les témoins non infectés par le VHB.

L'étude REVEAL menée sur des patients asiatiques a cependant démontré que les patients classés infection chronique Ag Hbe négatif dont le taux d'ADN du VHB était supérieur à 2 000 UI/mL étaient plus à risque de décès lié au foie, d'évoluer vers une cirrhose, ou de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC), d'où l'intérêt d'un suivi clinico-biologique et radiologique continu. Malheureusement, on constate souvent que les porteurs du VHB dont la fonction hépatique normale sont perdus de vue à long terme.

Une étude chez 296 italiens porteurs inactifs de l'Ag HBs a montré l'absence de surmortalité et de complication hépatique après 23 ans [10]. Toutefois, chez les sujets infectés dans la période périnatale, la rupture de tolérance est souvent tardive, et il est possible qu'une phase de tolérance prolongée au-delà de l'âge de 40 ans soit associée à un risque accru de développer un carcinome hépatocellulaire en rapport avec le rôle carcinogène direct de la charge virale élevée [28].

Dans notre étude, seulement 2.5% des patients ont évolué vers une fibrose significative, aucun patient n'a développé une cirrhose ni un CHC.

Certains patients identifiés comme porteurs inactifs présentent des taux transitoirement élevés d'ALT ou d'ADN du VHB et évoluent spontanément en HC Ag Hbe-. Dans une étude japonaise, 19.3% patients ont cessé de répondre aux critères de portage inactif et les facteurs associés à la hausse de l'ADN du VHB et de l'ALT ont pu être identifiés. La quantification de l'Ag HBs a été corrélée à l'élévation du taux d'ADN du VHB (plus de 4 log copies par millilitre). Tseng et al [39] ont rapporté qu'un titre d'AgHBs plus élevé à l'entrée dans l'étude était associé au risque de poussée d'hépatite ou de cirrhose au cours de la période de suivi.

Seules quelques études ont abordé la question du développement de l'hépatite chronique active chez des patients caucasiens AgHBe négatifs avec des valeurs d'ALAT toujours normales et des niveaux d'ADN du VHB inférieurs à 20 000 UI/mL sur des tests sensibles basés sur la PCR [3, 17, 29,30]. Avec un suivi limité entre 1 et 5 ans, la prévalence globale de la progression vers l'hépatite chronique active dans ces études était de 0,0 % chez les patients avec un niveau d'ADN du VHB < 2 000 UI/mL et variait largement de 0,0 % à 50,0 % chez ceux avec un niveau d'ADN du VHB > 2 000 UI/mL. Özgür M Koc et al [31] ont constaté que la progression spontanée vers l'HCA sur 10 ans était de 1,2 % et de 11,7 % chez les patients dont le niveau initial d'ADN du VHB était < 2 000 UI/mL et le niveau d'ADN du VHB > 2 000 UI/mL, respectivement. Ces chiffres sont inférieurs à ceux rapportés précédemment et pourraient être attribués à des différences dans la population étudiée, la durée du suivi et l'utilisation de différents critères pour l'HCA [3, 17, 29,30]. De plus, le nombre de patients avec un niveau initial d'ADN du VHB > 2.000 UI/mL dans les études précédentes était faible (n = 4 – 46). Dans la cohorte belge, 81 patients avaient un taux initial d'ADN du VHB > 2 000 UI/mL. Papatheodoridis et al [29] ont également confirmé la relation entre le niveau initial d'ADN du VHB > 2 000 UI/mL et le risque de réactivation du VHB chez les patients en Grèce.

En raison de l'épidémie croissante d'obésité, on s'attend à ce que de plus en plus de patients atteints de VHB chronique présentent une NASH coexistante. La NASH est un facteur de risque indépendant de cirrhose et de CHC. Dans certaines séries, l'obésité était également un facteur de risque de maladie hépatique avancée chez les patients dont le taux initial d'ADN du VHB était > 2 000 UI/mL. [31,32]

Dans une étude précédente, les patients atteints du VHB dont les niveaux d'ADN du VHB étaient durablement inférieurs à 2000 UI/mL, les causes les plus fréquentes d'élévation du taux d'aminotransférase étaient la stéatose hépatique non alcoolique et la consommation d'alcool. Dans les pays où la consommation d'alcool est limitée et où les maladies hépatiques d'origine alcoolique sont rares, la stéatose est un facteur majeur d'aggravation de l'hépatopathie chez les patients présentant des taux bas d'ADN du VHB [33]. Une étude japonaise a montré que la présence d'une stéatose hépatique avait une valeur prédictive positive de progression de la maladie hépatique. [34]

La clairance de l'Ag HBs est un événement rare dans l'évolution clinique des patients atteints d'une infection chronique par le VHB ; ainsi, son incidence estimée est d'environ 0,1---0,8% chez les patients qui contractent l'infection dans l'enfance, et de 0,4---2% chez ceux qui la contractent à l'adolescence ou à l'âge adulte, comme cela pourrait être le cas dans notre population. Des études plus récentes avec un suivi de 25 à 30 ans estiment que le taux annuel d'élimination de l'Ag HBs se situe entre 1 % et 1,8 % [35]. Dans une cohorte espagnole, ce taux était de 0.94%. Parmi ces patients, environ la moitié développent des anti-HBs, parfois plusieurs mois plus tard [30]. Quarante-vingt pour cent des patients qui ont éliminé l'HBsAg présentaient une ALT <40 mU/mL et une charge virale <2000 IU/mL au moment du diagnostic dans tous les cas, étant indétectables dans 80% d'entre eux. Ceci est cohérent avec l'étude de Martinot et al [8] qui suggère que les patients qui éliminent l'AgHBs présentent un ADN-VHB faible ou constamment indétectable des années avant la séroconversion avec une perte cumulative de l'Ag HBs entre 32 % à 45 %.

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

La perte de l'Ag HBs est associée au titre initial de l'Ag HBs. Après 10 ans de suivi, les patients ayant un titre d'Ag HBs < 100 UI/ml ont vingt fois plus de chance de perdre l'Ag HBs que les patients ayant initialement un titre de l'Ag HBs > 1 000 UI/ml. (Brouwer et al) [27]

Il faut tenir compte du fait que les patients âgés de plus de 50 ans qui éliminent l'Ag HBs, ont un risque accru de développer un CHC [36]. Par conséquent, même si à l'heure actuelle les preuves accumulées sont insuffisantes pour recommander de les inclure dans un programme de dépistage du CHC, il serait prudent de les programmer pour un suivi annuel ou biannuel. En fait, certaines études suggèrent que le risque de CHC n'est pas réduit chez les patients qui éliminent l'Ag HBs par rapport à ceux qui ne l'éliminent pas [37,38] et que l'élimination de l'Ag HBs n'implique pas nécessairement un bon pronostic.

CONCLUSION

L'identification des patients porteurs d'une infection virale B chronique Ag Hbe négatif est importante, car le contrôle immunologique de l'infection en rapport avec ce statut est associé à une évolution favorable à long terme avec un risque moindre de survenue de cirrhose, d'hépatocarcinome ou de mortalité de cause hépatique.

Il s'agit donc d'une évolution favorable d'une hépatite préalablement active, souvent acquise à un âge jeune (période périnatale ou enfance). En effet, la plupart des patients deviennent porteurs inactifs du VHB après une séroconversion anti-HBe, avec un bon pronostic s'ils demeurent à ce stade inactif.

Une faible proportion peut cependant développer une hépatite chronique Ag Hbe négatif, avec le risque d'une progression vers la cirrhose et ultérieurement vers un CHC, si elle demeure non traitée.

Une première difficulté est donc de bien distinguer les porteurs inactifs du VHB des hépatites chroniques actives Ag HBe négatif, liées à des VHB mutés, dont l'évolution peut alterner des phases de cytolysse et de virémie élevée, et des phases de quiescence que l'on peut confondre avec un portage inactif. Seule une surveillance suffisamment prolongée permettra de les identifier.

Une deuxième difficulté est de parvenir à convaincre les vrais porteurs inactifs, auxquels on a expliqué qu'ils n'avaient pas besoin de traitement, de la nécessité de poursuivre au long cours une surveillance qui risque de leur paraître futile.

La troisième difficulté, mal résolue à ce jour, est de déterminer comment surveiller des porteurs inactifs du VHB qui sont exposés à d'autres facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique (syndrome métabolique, consommation chronique d'alcool, de tabac, d'aflatoxines...).

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

Des études sont nécessaires pour évaluer le rôle des facteurs additionnels, comme le taux d'Ag HBs et les comorbidités (obésité, diabète, consommation d'alcool, de tabac ou d'aflatoxines, dysbiose intestinale) sur le risque évolutif vers la cirrhose et le cancer.

RESUME

L'hépatite B est un problème de santé public majeur à l'échelle mondiale. Malgré la disponibilité d'un vaccin sûr et efficace, on dénombre 257 millions de personnes chroniquement infectées.

L'infection chronique par le virus B est un processus dynamique, à l'image des interactions entre le virus et la réponse immunitaire de l'hôte. En effet, l'histoire naturelle du VHB peut être classée en cinq phases, d'ordre chronologique variable, reposant d'une part sur la présence d'une infection ou d'une hépatite et d'autre part sur la présence ou l'absence de l'Ag Hbe.

L'infection chronique VHB B Ag HBe négatif (IC VHB Ag HBe-), anciennement appelée portage inactif, est caractérisée par la présence d'un Ag HBs positif, d'Ac anti HBe, d'un ADN VHB indétectable ou $< 2\ 000$ UI/ml et des transaminases normales, qui doivent être confirmés de façon trimestrielle au cours de la première année de suivi. Ces patients ont en général un titre faible d'Ag HBs ($< 1\ 000$ UI/ml) et aucune lésion hépatique nécrotico- inflammatoire ou de fibrose. Ils ont le plus souvent un excellent pronostic à long terme (peu de progression de la fibrose, faible risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire, taux élevé de séroconversion Hbs).

Notre objectif est de décrire le profil épidémiologique et l'évolution des porteurs inactifs de l'hépatite B suivis au sein du service d'hépto-gastroentérologie du CHU Hassan II.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive mono-centrique réalisée dans le service d'hépto-gastroentérologie du CHU Hassan II entre le mois de janvier 2009 et le mois de mars 2023, colligeant les patients porteurs d'une infection virale B chronique à Ag Hbe négatif (portage inactif).

Ont été exclus les patients âgés de moins de 18ans, ne répondant pas à la

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

définition du portage inactif du VHB et les dossiers insuffisamment documentés.

Nous avons inclus 118 patients âgés de plus de 18 ans, présentant une infection virale B Ag Hbe négatif (portage inactif de l'Ag HBs). L'âge moyen était de 48,25 +/- 12 ans avec des extrêmes de 25 et 91 ans.

Nous avons noté une prédominance féminine (65 femmes vs 53 hommes) avec un sexe ratio de 0.81. Les facteurs de risque de transmission virale étaient dominés par les soins dentaires avec 22%(n=26), suivis de la présence d'antécédents chirurgicaux 12.7 %(n=15), d'un apparenté au 1^{er} degré porteur du virus avec 6.77%(n=8), de pratiques non hygiéniques (rasage, piercing) 3.38% (n=4) et de pratiques sexuelles à risque 1.69% (n=2). L'infection virale B était révélée lors d'un don de sang dans 34.7% des cas (n=41), au cours d'un bilan systématique 27.1%(n=32) dont 14 grossesses soit 11.9% des cas, au cours du bilan d'une autre affection 22.9% (n=27), devant des symptômes 10.2%(n=12) (une asthénie chez 7 patients) ou à l'occasion d'un dépistage familial chez 5% des patients. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'obésité 10.2%(n=11) et le diabète 7.6%, 3 patients étaient sous traitement antihypertenseur, un seul patient était éthylique et une seule patiente était insuffisante rénale chronique au stade d'hémodialyse.

La charge virale au diagnostic était inférieure à 2000ui/ml dans 72% des cas, entre 2000ui/ml et 20000ui/ml 22.88% des cas, et indétectable 4.23% des cas. La quantification de l'Ag Hbs a été initialement réalisée chez 24 patients au diagnostic. Elle était située entre 100 et 999ui/ml chez 8.5%, supérieure à 1000ui/ml chez 11.9% et inférieure à 100 chez 0.84% de nos patients.

L'échographie abdominale était réalisée chez tous les patients, elle était normale dans 78% des cas, le foie était stéatosique dans 21.1% des cas, des angiomes étaient retrouvés dans 2.5% des cas.

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

L'évaluation de la fibrose par moyens non invasifs était réalisée chez 98% des patients. En cas de discordance entre les différents tests non invasifs (FibroScan®, fibrotest...), ou de découverte d'une fibrose significative au cours du suivi, une ponction biopsie hépatique avec calcul du score METAVIR était réalisée. La ponction biopsie hépatique était indiquée au cours du suivi chez les patients ayant une fibrose significative sur les différents moyens non invasifs (3.3% ; n=4), ceux dont l'élasticité hépatique était située en zone grise au (2.5% ; n=3), ceux ayant un aspect de foie d'hépatopathie chronique à l'échographie (0.84% ; n=1), devant une anomalie biologique (thrombopénie) avec échographie normale et élasticité normale (0.84% ; n=1). L'étude histologique chez nos patients n'a pas révélé de fibrose \geq F2 ni d'activité \geq A2.

8 patients ont été mis sous traitement antiviral à but préemptif. Des analogues nucléosidiques et nucléotidiques ont été utilisés (tenofovir n= 3, telbivudine n=1, lamivudine n=3, entecavir n=2). Les indications principales étaient l'administration d'une chimiothérapie (n=5), d'un traitement immunosuppresseur (rituximab, MTX, corticothérapie au long cours) (n=2), et un traitement par anti TNF alpha (n=1).

Le recul était en moyenne de 7.5ans [1-25ans].

Au terme de notre étude, 35.6% (n=42) des patients répondaient toujours aux critères de portage inactif du VHB, 12.7% ont présenté une clairance de l'Ag Hbs (n=15) avec 7.6% de séroconversion Hbs documentée (n=9). Ces patients avaient une charge virale au diagnostic <2000 ui/ml dans 88.8 % des cas. Le délai moyen de séroconversion était de 8.8ans [3-17ans]. 3 patients (2.54%) ont évolué vers une fibrose significative (F2), 2 patients (1.69%) ont désormais un statut d'hépatite chronique Ag Hbe négatif. La charge virale était inférieure à 2000ui/ml chez les 2

HISTOIRE NATURELLE DU PORTAGE INACTIF DE L'HEPATITE B

patients, l'échographie abdominale était normale et l'élasticité hépatique était inférieure à 6kPa au diagnostic. 45.7% ont été perdus de vue depuis au moins 1 an.

L'analyse univariée a montré une différence significative ($p=0.004$) entre l'âge du diagnostic chez les patients qui sont restés porteurs inactifs et ceux qui ont évolué favorablement. En effet, les patients ayant perdu l'Ag Hbs (avec ou sans séroconversion) étaient plus âgés au diagnostic. Nous avons également constaté que les patients ayant évolué favorablement avaient tous une charge virale $<2000\text{ui/ml}$ ($p=0.049$).

Pour conclure, notre population de porteurs inactifs était majoritairement jeune, à prédominance féminine, avec une charge virale au diagnostic $<2000\text{ui/ml}$. 35% des patients sont restés porteurs inactifs, 7.6% ont pu obtenir une séroconversion Hbs, 2.54% ont évolué vers une fibrose significative et 1,69% ont développé une hépatite chronique Hbe-. 45.7% ont été perdus de vue depuis au moins 1 an. Impact de la pandémie COVID ou difficultés liées au suivi d'une pathologie asymptomatique et non traitée ?

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

PORTAGE INACTIF DU VHB : HISTOIRE NATURELLE

Données épidémiologiques

Date du diagnostic de l'infection HVB:

Date de la prise en charge :

Mode de découverte :

- ✓ Dépistage : Oui Non
 Si oui, précisez :
- ✓ Don de sang : Oui Non
- ✓ Bilan systématique : Oui Non
- ✓ Bilan d'une autre affection : Oui Non
 Si oui, Précisez :
- ✓ Symptômes : Oui Non
 Si oui, Précisez :
 Asthénie Ictère Signes d'HTP Autres :
- ✓ Anomalies biologiques : Oui Non
 Si oui, Précisez :
 Cytolyse Thrombopénie Autres :

Facteurs de risque de transmission virale :

- ✓ Professionnel de santé : Oui Non
- ✓ Hémodialyse : Oui Non
- ✓ Tatouage : Oui Non
- ✓ Endoscopie digestive : Oui Non
- ✓ Hospitalisation médicale : Oui Non
- ✓ Geste obstétrical : Oui Non
- ✓ Chirurgie : Oui Non
- ✓ Toxicomanie IV: Oui Non
- ✓ pratiques sexuelles à risque : Oui Non
- ✓ soins dentaires : Oui Non
- ✓ Autres, précisez :
-

Date présumée de contamination :

Données cliniques

Antécédents :

- ✓ Cardiopathie oui Non si oui :la quelle :.....
- ✓ Diabète : Oui Non
- ✓ Obésité : oui non
- ✓ HTA : Oui Non
- ✓ AVC ou AIT dans les 3 mois précédents : oui Non
- ✓ Ethylisme : Abstinent Buveur régulier Buveur occasionnel
- Buveur excessif Indéterminée
- ✓ Hémodialyse : Oui Non
- ✓ Prise médicamenteuse oui Non
 - Si oui laquelle :.....
 - Présence d'interactions avec le traitement anti viral : oui Non
 - Type d'interaction :.....
 - Contre-indication d'association médicamenteuse : Absolue Relative
- ✓ Autres :

Clinique :

- ✓ Taille: [m] Poids : [kg] BMI :[Kg/m2]
- ✓ Asthénie : Oui Non
- ✓ Signes de dysthyroïdie :.....
- ✓ Manifestations extra-hépatiques : Oui Non

Si oui, précisez :

- Arthrite-dermatite : Oui Non
- Périartérite noueuse : Oui Non
- Glomérulonéphrite : Oui Non
- Cryoglobulinémie : Oui Non
- Autres, précisez :

Données paracliniques

➤ Bilan biologique standard

ALT (SGPT)	_____ UI/L	(X) fois la limite supérieure de la normale _____
AST (SGOT)	_____ UI/L	(X) fois la limite supérieure de la normale _____
Gamma-GT	_____ UI/L	(X) fois la limite supérieure de la normale _____
Bili T	_____ UI/L	X) fois la limite supérieure de la normale _____
Cholestérolémie		_____ g/dl
HDL cholestérol		_____ g/dl
triglycérides		_____ g/dl
Acide urique	_____ mg/l	
Glycémie		_____ g/dl
Albumine		_____ g/l
Taux de Prothrombine		_____ %
Bilan rénal		Urée : _____ g/l Créatinine : _____ mg/l
	Clairance :	
NFS	Hémoglobine _____ g/dl	
	Plaquettes _____ x 1000	
	Globules blancs _____ /mm ³	
	Polynucléaires neutrophiles _____ /mm ³	
EPP	Gammaglobulines : _____ g/l	
	Alpha globulines : _____ g/l	
	Béta globulines _____ g/l	
	Albumine _____ g/l	
Beta HCG si femme en âge de procréation		

➤ Bilan virologique :

- ✓ Ag HBs Quantification de l'Ag Hbs Ac anti HBc Ag HBe Ac HBe
- ✓ ADN VHB / Charge virale : UI/ml Log UI
- ✓ Co-infection delta : Oui Non
- ✓ Co-infection C : Oui Non
 - ARN viral de l'HVC:UI/ml /Log(ui/ml)
- ✓ Co-infection HIV : oui non

Évolution

Contrôle biologique

- La première année :
 - 3 mois : ASAT ALAT ADN VHBui/ml
 - 6 mois : ASAT ALAT ADN VHBui/ml
 - 9 mois : ASAT ALAT ADN VHBui/ml
 - 12 mois : ASAT ALAT ADN VHBui/ml

- Porteur inactif confirmé à 1 an: Oui Non
- Charge virale > 2000 ui/ml oui non
- Surveillance CV <2000ui :
 - /12 mois : A SAT ALAT
 - /24 mois : ADN VHBUI/ML Fibroscan

- Surveillance CV > 2000 UI/ML
 - 1^{ère} année : /3 mois : T1 ASAT ALAT
 - T2 ASAT ALAT
 - T3 ASAT ALAT
 - T4 ASAT ALAT
 - /an ADN VHBUI/ML Fibroscan
 - 2^{ème} année /6mois : T1 ASAT ALAT
 - T2 ASAT ALAT
 - /an ADN VHBUI/ML Fibroscan

- Surveillance :
 - ASAT ALAT ADN VHBUI/ML
 - FIBROSCAN
 - CIRRHOSE OUI NON

- Statut : Porteur inactif oui non
- Séroconversion Hbs : Oui Non Délai :
- Clairance Ag Hbs : Oui Non Délai :
- Perdu de vue
- Recul :ans

Commentaires

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016–2021, vers l'élimination de l'hépatite virale, juin 2016, p53.
2. Noureddine C. Hépatite B et grossesse et revue de la littérature, Thèse Pharm. Rabat, Université Mohamed V, 2010 ; N°70
3. Odenheimer E; Müllhaupt B et Cerny A: Hepatite B, 50 questions et réponses; SEVHep (Swiss-Experts in virale-Hépatite); 2012, 2ème édition, 32 p7.
4. European association for the study of the liver. Clinical practice guidelines on the management of Hepatitis B infection. EASL 2017.
5. Enquête nationale de séroprévalence des hépatites virales 2019 Principaux résultats https://www.sante.gov.ma/Publications/Etudes_enquete/Documents/2022/Brochure_Etude-HV_VF.pdf
6. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:
7. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology*. avr 1994;106(4):1000-5.
8. Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Asselah T. [Hepatitis B: clinical application of HBsAg quantification]. *Ann Biol Clin (Paris)*. nov 2013;71:19-26.
9. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522–7.

10. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756–63.
11. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84–90.
12. Xavier Causse, Hélène Labadie, Jean-François Cadranel, Gilles Macaigne, Hatem Salloum, David Zanditenas, Jean Henrion, Christophe Renou , Séverine Hommel , Jean-Pierre Arpurt , Isabelle Ollivier (CHU Caen), Solange Bresson , Thierry Fontanges , Nathalie Boyer , Matthieu Schnee , Isabelle Rosa , Louis Bettan , Simonea Coscone , Corinne Castelnau , Sylvain Beorchia , Frédéric Heluwaert , Bertrand Hanslik , Corinne Bonny , Anne-Marie Roque (APHP), ANGH et CREGG . Description de la population incluse dans l'étude de surveillance des porteurs inactifs de l'antigène HBs (PIBAC) Le graal de la perte de l'antigène HBs : un évènement pas si rare ! JFHOD 2023
13. Habersetzer F, Moenne-Loccoz R, Meyer N, Schvoerer E, Simo-Noumbissie P, Dritsas S, et al. Loss of hepatitis B surface antigen in a real-life clinical cohort of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int* 2015; 35:130–9.
14. I.Bennajma et al L'approche épidémiologique et le profil du porteur chronique du VHB, thèse n°40. Université Cadi Ayyad, Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. 2008
15. Elkoti Ilham, Rouibaa Fedoua, Tamzaourte Mouna, Hnach Youssef, Akka Rachid, Addioui Tarik, Aourarh Aziz. Portage inactif du virus de l'hépatite virale B chronique (à propos de 225 cas), JFHOD 2013

16. Profil sérologique des familles porteuses de l'hépatite B H. Cherkaoui (1), I. Ouchicha (1), M. Lahlali (1), A. Lamine (1), N. Lahmidani (1), A. El Mekkaoui (2), M. El Yousfi (1), D.A. Benajah (1), S.A. Ibrahimi (1), M. El Abkari (1), H. Abid (1)(1) Fès, MAROC ; (2) Oujda, MAROC. JFHOD 2023
17. Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, Tzara F, Vafeiadis N, Papout-selis M, 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;49:884–91.
18. Wong GL, Chan HL, Yu Z, Chan HY, Tse CH, Wong VW. Liver fibrosis progression is uncommon in patients with inactive chronic hepatitis B: a prospective cohort study with paired transient elastography examination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;1842–8.
19. Fabris P, Baldo V, Baldovin T, Bellotto E, Rassa M, Trivello R, et al. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:527–32.
20. Giannousis IP, Papatheodoridis GV, Deutsch MJ, Manolakopoulou SG, Manesis EK, Koskinas JS, et al. The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver diseases in a Greek referral tertiary centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:172–9.
21. Chen E-Q, Huang F-J, He L-L, Bai L, Wang L-C, Zhou T-Y, et al. Histological changes in Chinese chronic hepatitis B patients with ALT lower than two times upper limits of normal. *Dig Dis Sci.* 2010;55:432–7.
22. Chachá SG, Ferreira Sda C, Costa TV, Almeida Filho LC, Villanova MG, Souza FF, et al. Clinical, demographic and epidemiological characteristics of patients with

- hepatitis B followed at a uni-versity hospital in Southeastern Brazil: predominance of HBeAgnegative cases. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44:13---7.14.
23. Tong MJ, Trieu J. Hepatitis B inactive carriers: clinical course and outcomes. *J Dig Dis.* 2013; 14(6): 311–317. PubMed | Google Scholar
 24. Gigi E, Lalla T, Orphanou E, Sinakos E, Vrettou E, Raptopoulou-Gigi M. Long term follow-up of a large cohort of inactive HBsAg (+)/HBeAg (+)/anti-HBe (+) carriers in Greece. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007; 16(1): 19–22. PubMed | Google Scholar
 25. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY et al. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group; Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology.* 2010 May; 138(5): 1747–54.
 26. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B-Alaska, 2001–2010. *J Clin Virol.* 2013 Oct; 58(2): 396–400.
 27. Brouwer WP, Chan HL, Brunetto MR, Martinot-Peignoux M, Arends P, Cornberg M, et al. Repeated Measurements of Hepatitis B Surface Antigen Identify Carriers of Inactive HBV During Long-term Follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1481–9 e1485.
 28. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678–86.

29. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg–negative chronic hepatitis B virus infection. *Journal of viral hepatitis*. 2008;15(6):434–41.
30. Oliveri F, Surace L, Cavallone D, Colombatto P, Ricco G, Salvati N, et al. Long-term outcome of inactive and active, low viraemic HBeAg–negative–hepatitis B virus infection: Benign course towards HBsAg clearance. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;37(11):1622–31.
31. Özgür M. Koc, Geert Robaeys, Halit Topal, Rob Bielen, Dana Busschots, , Johan Fevery, Ger H. Koek, and Frederik Nevens Outcome in Caucasian patients with hepatitis B e antigen negative chronic infection: A long-term observational cohort study *J Med Virol*. 2020 Dec; 92(12): 3373–3380.
32. Verhaegh P, Bavalia R, Winkens B, Masclee A, Jonkers D, Koek G. Noninvasive Tests Do Not Accurately Differentiate Nonalcoholic Steatohepatitis From Simple Steatosis: A Systematic Review and Meta–analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(6):837–61.
33. Tokushige K, Hyogo H, Nakajima T, et al. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: multicenter survey. *J Gastroenterol*. 2016;51(6):586–96
34. Takashi Taida , Makoto Arai , Tatsuo Kanda , Shuhei Hige , Yoshiyuki Ueno , Fumio Imazeki , Namiki Izumi , Eiji Tanaka , Noboru Shinkai , Kentaro Yoshioka ,

Yasunari Nakamoto , Shuhei Nishiguchi , Masataka Tsuge , Masanori Abe , Michio Sata , Hiroshi Yatsunami , Akio Ido , Kazuhiko Kita , Ryouzaku Azemoto , Yoshio Kitsukawa, Nobuaki Goto, Osamu Yokosuka The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study June 2016 Journal of Gastroenterology 52(1) DOI:10.1007/s00535-016-1229-6

35. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: Appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology*. 2007;45:1187---92.
36. Yuen MF, Wong DK, Fung J, Ip P, But D, Hung I, et al. HBsAg sero-clearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1192---9.
37. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chi-nese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology*. 2004;39:1694---701.
38. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic car-riers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology*. 1998;28:231---6.
39. Tai-Chung Tseng , Chun-Jen Liu, Hung-Chih Yang, Tung-Hung Su, Chia-Chi Wang, Chi-Ling Chen, Stephanie Fang-Tzu Kuo, Chen-Hua Liu, Pei-Jer Chen, Ding-Shinn Chen, Jia-Horng Kao. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012 May;142(5):1140-1149.e3; quiz e13-4. doi: 10.1053/j.gastro.2012.02.007. Epub 2012 Feb 11.
40. Fabien Lebossé, Fabien Zoulim. Biologie moléculaire de l'ADN circulaire clos de

façon covalente (ADNccc) du virus de l'hépatite B : impact physiopathologique et thérapeutique. Hépatogastro & Oncologie Digestive volume 19, numéro 6, Juin 2012.

41. BOURLIERE M. Le portage inactif du VHB = infection chronique VHB Ag Hbe négatif. POST'U 2018
42. Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V, Ingiliz P, Munteanu M, Lebray P, 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. 2 juill 2008;3(7):e2573.
43. Castera L, Bernard P-H, Lebaill B, Foucher J, Trimoulet P. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. Aliment Pharmacol Ther. 2011;
44. Volz T, Lutgehetmann M, Wachtler P, Jacob A, Quaas A, Murray JM, et al. Impaired Intrahepatic Hepatitis B Virus Productivity Contributes to Low Viremia in Most HBeAg- Negative Patients. Gastroenterology. sept 2007;133:843-52.
45. Chan HL-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. J Hepatol. nov 2011;55(5):1121-31.
46. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)- infection: a European perspective. J Hepatol. avr 2010;52(4):514-22.
47. Nguyen T, Thompson AJV, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis

B: a perspective on Asia. *J Hepatol.* avr 2010;52(4):508-13.

48. 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. *Gastroenterology.* août 2010;139(2):483-90.
49. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Laouénan C, Lada O, Netto-Cardoso ACF, Boyer N, et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* oct 2013;58(2):401-7.
50. Liu J, Yang H-I, Lee M-H, Jen C-L, Batrla-Utermann R, Lu S-N, et al. Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen and DNA Can Predict Inactive Carriers With Low Risk of Disease Progression. *Hepatol Baltim Md.* 2016;64(2):381-9.
51. Chen Y-C, Jeng W-J, Chu C-M, Liaw Y-F. Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mars 2012;10(3):297-302.
52. Seto W-K, Wong DK-H, Fung J, Huang F-Y, Liu KS-H, Lai C-L, et al. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* Nov 2014;20(11):1173-80.
53. Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with

genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2015;21(6):606.e1–10.

54. Riveiro-Barciela M, Bes M, Rodríguez-Frías F, Tabernero D, Ruiz A, Casillas R, et al. Serum hepatitis B core-related antigen is more accurate than hepatitis B surface antigen to identify inactive carriers, regardless of hepatitis B virus genotype. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2017;23(11):860-7.
55. De Niet A, Jansen L, Stelma F, Willems SB, Kuiken SD, Weijer S, et al. Peginterferon plus nucleotide analogue treatment versus no treatment in patients with chronic hepatitis B with a low viral load: a randomised controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):576-84.
56. Demetris AJ, Bellamy CO, Ghandi CR, Prost S, Nakanuma Y, Stolz DB. Functional Immune anatomy of the liver—as an allograft. *Am J Transplant* 2016;16:1653–80.
57. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant* 2016;16:2816–35.
58. Billioud G, Aït-Goughoulte M, Zoulim F. Cycle de réplication du VHB et molécules antivirales. *Virologie.* juill 2010;14 (supplément 1):S57 S73.
59. Zoulim F, Durantel D. Antiviral Therapies and Prospects for a Cure of Chronic Hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 avr 2015;5(4):a021501-a021501.
60. Lebossé F, Zoulim F. Vers de nouveaux concepts thérapeutiques pour vaincre les hépatites B chroniques. *Presse Médicale.* janv 2016;45:1-3

61. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol.* avr 2016;64(1 Suppl):S117-31.
62. Gkouvatsos, K., Goossens, N., Spahr, L., Negro, F., Hépatite B : nouvelles recommandations de prise en charge, *Rev Med Suisse*, 2017/572 (Vol.3), p. 1458-1463. DOI: 10.53738/REVMED.2017.13.572.1458 URL: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-572/hepatite-b-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge>