

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



L'INTERET DU FIBROSCAN CHEZ LES PORTEURS INACTIFS DE L'AG HBS

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur CHARIF ILIASS
né le 20 Septembre 1982 à Nador

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : HEPATO-GASTROENTEROLOGIE**

**Sous la direction de :
Professeur AQODAD NOURDIN**

Juin 2013

PLAN

I. Introduction	2
II. Objectifs et protocole de l'étude	5
A. Objectifs de l'étude.....	6
B. Critères d'inclusion	6
C. Critères d'exclusion	7
D. Modalités de l'étude.....	7
E. Analyse statistique	9
III. Résultats	11
IV. Discussion.....	20
V. Conclusion.....	30
VI. Résumé.....	32
VII. Bibliographies.....	36

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème majeur de santé publique ; elle constitue la principale cause de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde(1). Environ un tiers de la population mondiale a un profil sérologique positif du VHB témoignant d'une infection guérie ou toujours active avec 350-400 millions de porteurs de l'Ag Hbs. Le spectre de la maladie ainsi que son histoire naturelle sont très diverses et variables allant de simples porteurs inactifs jusqu'à une vraie hépatite chronique progressive qui peut évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire(2). Des progrès majeurs ont été faits ces dernières années dans la prise en charge de l'hépatite B(dans sa forme active et inactive). Les progrès virologiques (et notamment l'amplification génomique quantitative et le génotypage) ont permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Les progrès biologiques (fibrotest, fibromètre) ou morphologiques (élastométrie par le fibroscan) dans l'évaluation non invasive de la fibrose permettent de déterminer la sévérité de la maladie hépatique et de poser ainsi les indications thérapeutiques(3).

Le fibroscan est un moyen simple, rapide, non invasif, développé en 2002(4), il permet d'évaluer la fibrose hépatique en mesurant son élasticité grâce à la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement. Plusieurs études ont montré l'intérêt clinique de ce moyen non invasif de fibrose caractérisée par une bonne reproductibilité montrant ainsi une bonne corrélation entre les résultats de cet examen et les résultats de la biopsie hépatique (étant considérée comme le gold standard d'évaluation de la fibrose hépatique). Validé dans l'hépatite C, le fibroscan est en cours de validation dans d'autres indications dont l'hépatite B. Récemment, plusieurs équipes se sont intéressées à l'évaluation de cet examen chez les porteurs inactifs de l'HVB.

Par ailleurs, il existe d'autres moyens non invasifs de fibrose comme le Fib-4 et l'APRI développés récemment. Le Fib-4 combine des paramètres biologiques (taux de plaquettes, ASAT, ALAT) à l'âge, testé initialement dans la coïnfection VHC-VIH, il garde une bonne sensibilité (92%) mais une faible spécificité (23%) dans la détection de la fibrose chez les patients ayant une coïnfection VHC-VIH (5), par contre l'APRI comporte uniquement des paramètres biologiques qui sont le taux de plaquettes et les ASAT. Il est étudié dans l'infection par le VHC. Sa sensibilité et spécificité sont successivement de 89% et 75 %(6).

L'objectif de notre étude était d'évaluer le degré de fibrose chez les porteurs inactifs de l'AgHBs en mesurant l'élasticité du foie, d'étudier la corrélation entre le fibroscan, l'APRI et le Fib-4 dans l'évaluation de la fibrose hépatique et de chercher les facteurs prédictifs de fibrose chez ces patients.

OBJECTIFS ET PROTOCOLE DE L'ETUDE

A. Objectifs de l'étude :

1- Objectif principal

- 1- Evaluer la fibrose hépatique par le fibroscan chez les porteurs inactifs

2- Objectifs secondaires

- 1- Etudier le profil épidémiologique des porteurs inactifs de l'Ag Hbs au CHU Hassan II de Fès
- 2- Evaluer l'intérêt de deux marqueurs sériques non invasifs (APRI et de Fib-4) dans la mise en évidence de la fibrose hépatique chez les porteurs inactifs de l'Ag HBs
- 3- Etudier la corrélation entre le fibroscan, l'APRI et le Fib-4 vis à vis la mise en évidence de la fibrose hépatique

B. Critères d'inclusion

- ü Tout patient répondant aux critères de définition des porteurs inactifs de l'Ag Hbs, c'est-à-dire un examen clinique strictement normal, une échographie hépatique normale, une fonction hépatique biologique normale, un AgHBs positif, un AgHBe négatif, des transaminases normales , et une charge virale inférieure à 2000UI/ml sur des contrôles trimestriels sur au moins un an. Pourtant, on a admis chez certains de nos patients, une charge virale pouvant aller jusqu'à 20000UI/ml en se basant sur les recommandations de l'EASL 2012(2). Notre étude comporte deux parties : une partie rétrospective allant de Janvier 2009 jusqu'à juin 2011 et une deuxième prospective allant du juin 2011 au mars 2013
- ü Pris en charge au service de gastroentérologie du CHU HASSAN II

C. Critères d'exclusion

- ü Les patients ne répondant pas à l'un des critères de définition des porteurs inactifs de l'Ag Hbs.
- ü Les patients ayant consulté dans notre unité d'hépatologie mais qui ne sont pas suivis au CHU Hassan II.

D. Modalités de l'étude

Dans le cadre de l'évaluation de la fibrose hépatique chez les porteurs inactifs de l'Ag Hbs, par l'utilisation du fibroscan comme un moyen non invasif performant, permettant de mettre en évidence la fibrose hépatique sans avoir recours à la biopsie hépatique, nous avons entamé une étude mono centrique observationnelle ouverte incluant tous les patients admis au CHU Hassan II des Fes pour prise en charge de l'hépatite chronique B. Nous avons exclus tous les patients ayant une autre forme d'hépatite chronique B en dehors du portage inactif.

1. Inclusion des patients

Parmi 200 patients ayant une hépatite chroniques B, 60 patients étaient porteurs inactifs de l'Ag HBs. Ces patients sont inclus à la base de la mise en évidence de l'Ag hbs, l'absence de l'Ag Hbe, avec un profil de portage inactif incluant une biologie normale ; absence de signes radiologique d'hypertension portale ou d'hépatopathie chronique, et une faible charge virale(les patients inclus avant l'apparition des recommandations de l'EASL 2012 (2) avaient une charge virale inférieure à 2000 UI/ml, cependant nous avons accepté un seuil limite de 20000UI/ml depuis la publication de ces recommandations). Ce profil de portage inactif a été confirmé sur des contrôles trimestriels sur au moins un an.

Tous les patients inclus ont bénéficiés d'une évaluation de la fibrose hépatique par le fibroscan.

Un CRF a été réalisée spécialement pour ces malades comprenant différents volets : cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques moyens d'évaluation de la fibrose hépatique (fibroscan, APRI, Fib-4).

2. Données cliniques et para cliniques :

Pour tous les malades, nous avons précisés l'âge, le sexe, l'origine, les circonstances de découvertes, les facteurs de risque de contamination, les comorbidités et les différents symptômes cliniques hépatiques et extra hépatiques

Sur le plan biologique, les patients ont bénéficiés d'un bilan biologique complet incluant un bilan hépatique complet, un bilan standard (taux de plaquettes, taux de prothrombine...), les sérologies des différentes infections éventuellement associées. En plus, on a calculé le score d'APRI selon la formule : *[le taux d'AST chez le malade/ le taux d'AST de référence) x 100] / le taux de plaquettes*, et le score de Fib-4 selon la formule suivante :

$$age [ans] \times AST ([U/L]) / ((PLT [109 / L]) \times (ALT [U/L])^{1/2}) ,$$

Tous nos patients ont bénéficiés d'une évaluation de la fibrose hépatique par le fibroscan

Le recours à la biopsie hépatique était indispensable dans certaines situations. Tous les patients ont bénéficiés d'une échographie abdominale par un seul opérateur afin d'éviter au maximum les différences inter opérateurs

3. Méthodes d'évaluation

Le fibroscan est fait chez un malade à jeun, en décubitus dorsal, la main droite fléchie, mise sous la tête. La sonde est mise en interscostal en regard du foie sur la ligne medio claviculaire. L'examen a été fait par des opérateurs entraînés. Les résultats sont exprimés en Kilopascals (kPa) et correspondent à la médiane des mesures valides. Les valeurs sont comprises entre 2,5 et 75 kPa. Lors de l'interprétation des résultats, il faut tenir compte de deux éléments : le taux de réussite (nombre de mesures valides par rapport au nombre de mesures effectuées) qui doit être supérieur à 60% et la variabilité des mesures valides appréciée par la valeur de l'interquartile range (IQR) qui doit être supérieure à 30% de la médiane

Fib-4 : Son étude dans l'hépatite C a montré qu'une valeur $< 1,45$ a une valeur prédictive négative de 94,7 % d'éliminer une fibrose sévère, par contre une valeur $> 3,25$ a une valeur prédictive positive de 82,1% de confirmer une fibrose sévère(F3-F4)(7)

APRI : une valeur d'APRI $< 0,5$ reflète une fibrose non significative, $>1,5$ une fibrose significative.

E. Analyse statistique :

Pour atteindre les objectifs que nous nous sommes assignés, nous avons adopté la stratégie suivante :

- Dans un premier temps, nous avons fait une description générale de notre échantillon en étudiant la distribution de toutes nos variables indépendantes (variables démographiques : âge, sexe; variables cliniques, variables para-cliniques dont les résultats du fibroscan ...).

- Par la suite, nous avons étudiés la corrélation entre les résultats des différents moyens non invasifs de fibrose étudiés dans notre travail (Fibroscan, APRI et Fib-4). Cette comparaison a aboutit a mettre en évidence l'intérêt de chacun de ces moyens d'exploration pour évaluer la fibrose hépatique chez les porteurs inactifs de l'Ag HBs

L'étude de la corrélation et la comparaison des moyennes ont été réalisée à l'aide du 'Student's test' en déterminant le degré de signification de chaque test. Toutes les valeurs manquantes étaient écartées des analyses. Les données ont été saisies sur le logiciel Excel et analysées sur les logiciels EPI info 2000 et SPSS

RESULTATS

A-ETUDE DESCRIPTIVE

I-Données cliniques et épidémiologiques :

1. AGE :

Soixante patients ont été inclus durant cette période d'étude

L'âge moyen des patients était de $42,08 \pm 10,26$ [20-68].

L'âge moyen en fonction du sexe est discrètement plus important chez les femmes que chez les hommes (Figure 1)

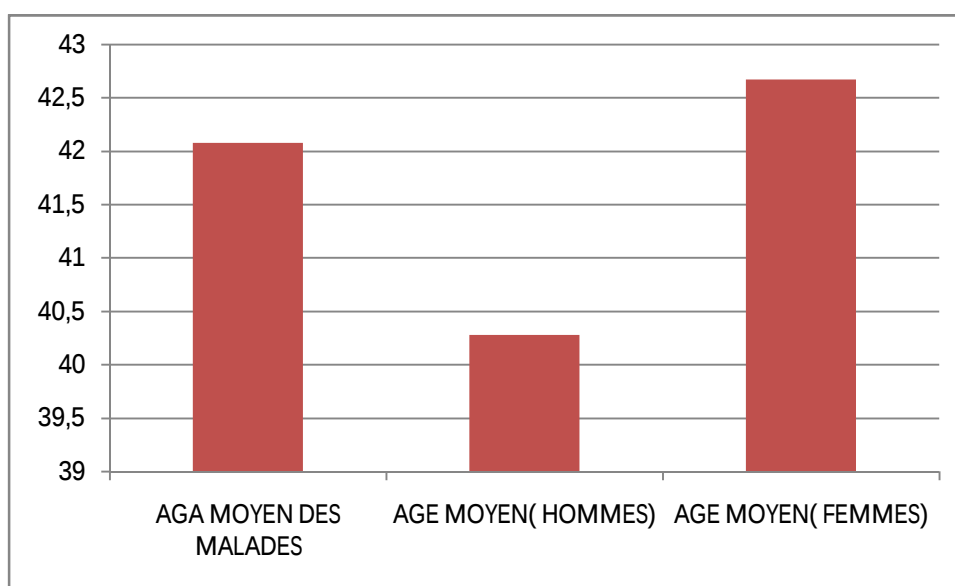


Figure 1 : répartition de l'âge moyen en fonction du sexe

2. SEXE :

Le sexe ratio homme/femme était de 1,1(32H/28F).

3. Antécédent/ comorbidités :

La majorité des patients (83,3%) n'avaient aucun ATCD pathologique particulier(tableau 1). Dix patients avaient une comorbidité soit d'ordre général (hypertension artérielle, hypercholestérolémie..) ou qui était derrière la découverte de l'hépatite chronique B (hypoplasie médullaire..). le tableau 1 résume les

différentes comorbidités ainsi que les ATCD retrouvés chez nos patients porteurs inactifs de l'Ag Hbs.

Tableau I : Les ATCD pathologiques et comorbidités des malades inclus (n=60)

ATCD/comorbidites	N(%)
Soins dentaires	3(5%)
Episiotomie	3(5%)
HTA	2(3,3%)
Hypercholestérolémie	1(1,6%)
Hypoplasie médullaire	1(1,6%)
Polyarthrite rhumatoïde	2(3,3%)

4. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Chez nos patients, l'hépatite B a été découverte fortuitement dans la plupart des cas (71,6%) lors d'un bilan systémique fait lors d'une autre affection alors que les patients sont complètement asymptomatiques. Quatre patients (6,6%) étaient suivis pour une affection nécessitant une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur ayant nécessité un bilan virologique préalable afin d'éliminer une infection occulte pouvant être réactivée par la suite. Les autres circonstances de découvertes sont détaillées dans le tableau 2

Tableau 2 : circonstances de découverte de l'hépatite B chez nos patients

Circonstances de découverte	N(%)
Bilan systématique	43(71,6%)
Exposition au sang	1(1,6%)
Don de sang	5(8,3%)
Suivi de grossesse	2(3,3%)
Asthénie	5(8,3%)
Bilan pré chimiothérapie	4(6,6%)
- Myélome multiple	1(1,6%)
- Lymphome MALT	1(1,6%)
- Polyarthrite rhumatoïde	2(3,3%)

5. Données cliniques

La majorité des patients (91,6%) étaient asymptomatiques, et uniquement 5(8,3%) patients se plaignaient d'une asthénie qui était tolérable. Aucun des patients n'a présenté un signe d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale ou autre.

6. Données biologiques

Le taux moyen des ASAT était de 25,3+/- 11,1. Le taux moyen des ALAT était de 24,0+/- 11,8. Deux patients (3,3%) avaient une thrombopénie auto-immune alors que le taux moyen des plaquettes était de 209278,3+/- 62421,7. La charge virale chez nos patients variait entre 20 et 18000UI/ml avec un taux moyen de 1426,0+/- 2782,6.

7. Données radiologiques

Tous les patients ont bénéficiés d'une échographie abdominale. Chez 54 (90%) patients, l'échographie abdominales était tout à fait normale sans aucune lésion mise en évidence. Par contre, elle a montre un foie de stéatose chez 6(10%) patients. Aucun de nos patients n'a présenté des signes radiologiques d'hypertension porte ou d'hépatopathie chronique.

8. Résultats du Fibroscan

Tous les patients ont bénéficiés d'une évaluation de la fibrose hépatique par le fibroscan. L'examen a été fait par un seul appareil avec des operateurs différents. L'élasticité de nos patients variait entre 2,4 Kpa et 10,4 Kpa avec un taux moyen de $4,7 \pm 1,3$ Kpa. Le taux moyen de l'IQR était de $0,7 \pm 0,3$ (0,1-2). Le taux de réussite variait entre 63% et 100% avec un taux moyen de $88,7 \pm 12,1$.

La répartition des patients selon le degré de la fibrose lié aux valeurs d'élasticité retrouvées chez nos patients a été faite selon le seuil de 7,2 kpa, en se basant sur l'étude de Marcelin publiée en 2009(8)

La fibrose hépatique a été classée en trois grade : absence ou présence d'une fibrose minime ($< 7,2$ Kpa) ; fibrose modérée ($\geq 7,2$ Kpa) et fibrose sévère (≥ 10 Kpa). La figure 2 montre les pourcentages des patients n'ayant pas ou ayant une fibrose minime (fibrose non significative : $< F2$), une fibrose modérée (fibrose significative : $= F2$) ou une fibrose sévère($= F3$). Aucun cas de cirrhose($F4$) n'a été mis en évidence.

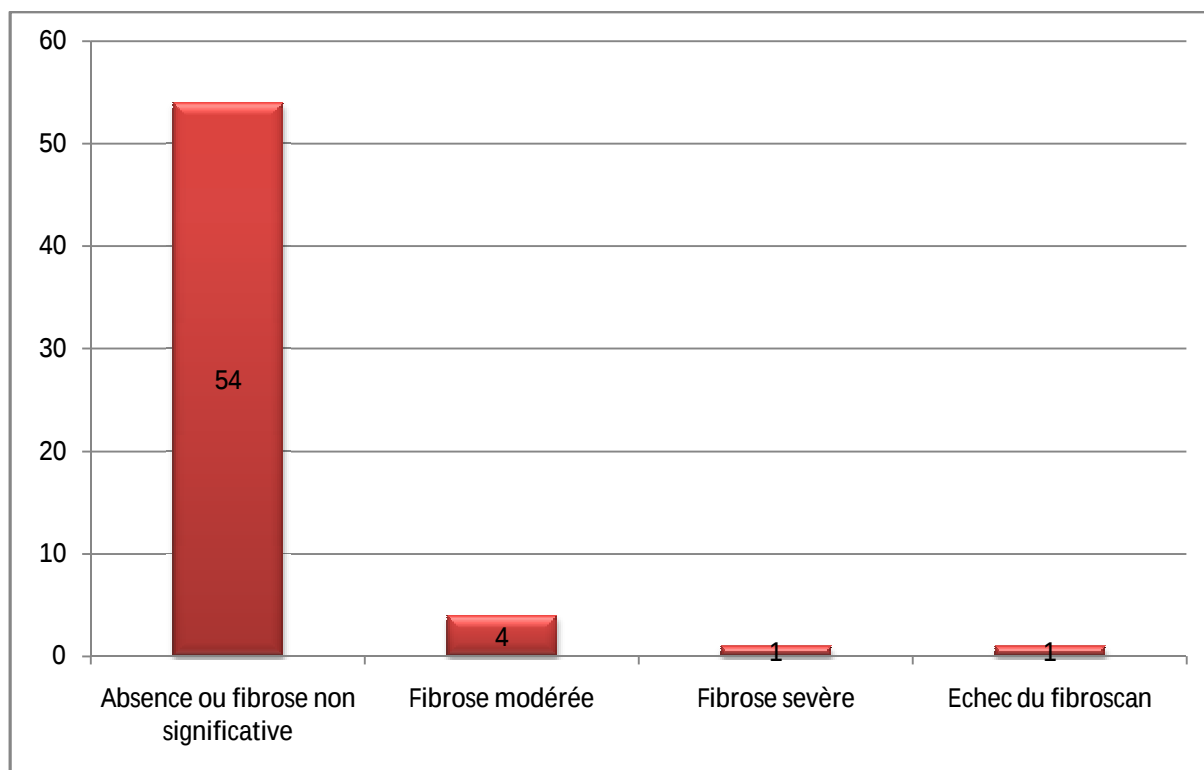


Figure 2 : répartition des patients selon les stades de fibrose retrouvés par le Fibroscan

Les patients n'ayant pas de fibrose ou ayant une fibrose minime avaient une élasticité variant entre 2,4 Kpa et 7 Kpa avec une moyenne de $4,6 \pm 0,5$, un IQR variant entre 0,1 et 2. Par ailleurs, les patients ayant une fibrose significative avaient une élasticité variant entre 7,2 Kpa et 8,6 Kpa, un IQR variant entre 0,4 et 1,5 dont les valeurs de l'élasticité moyenne correspondante étaient $< 30\%$. Un seul patient avait une fibrose sévère à 10,4 Kpa. L'évaluation de la fibrose a échoué chez un seul patient malgré plusieurs tentatives.

L'interprétation du fibroscan en fonction des ALAT a montré la présence de trois statuts de fibrose : F0F1 le plus fréquent suivi par F1F2 et un seul patient avait un statut F2F3 (figure 3)

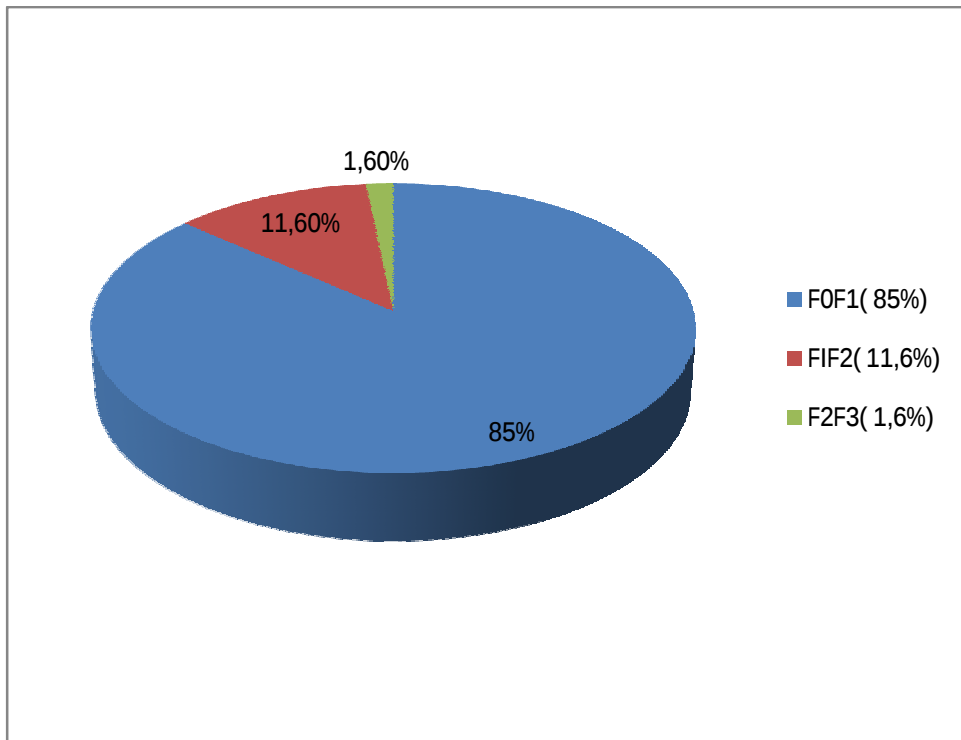


Figure 3 : interprétation des résultats du fibroscan en fonction des ALAT

9. Autres moyens non invasifs d'évaluation de fibrose hépatique : (APRI et Fib4)

A coté du fibrosan, deux autres marqueurs non invasifs de fibrose hépatique ont été étudiés chez nos patients : le score d'APRI et le score de Fib-4 vu qu'ils sont disponibles gratuitement.

Le taux moyen d'APRI chez nos patients était de $0,3 \pm 0,2$. Tous les patients avaient un score APRI inférieur à 1.5 ce qui correspond à l'absence de fibrose significative. Le taux moyen de Fib-4 était de $1,1 \pm 0,6$. Quarante cinq (75 %) patients avaient un score de Fib-4 $< 1,45$ correspondant à un statut $\leq$ ou égal F2 de fibrose. quatorze (23,3%) patients avaient un score de Fib-4 entre 1,45 et 3 ;25. Par ailleurs un seul patient avait un Fib-4 de 3,67($>3,25$) correspondant à un statut de fibrose significative.

10. Cocncordance entre le Fibroscan, l'APRI et le Fib-4

Dans un deuxième temps, et en se basant sur les résultats du fibroscan ainsi que de l'APRI et du Fib-4, on a étudié la concordance qui existe entre le fibroscan et le Fib-4 d'une part, et entre le fibroscan et le score d'APRI d'autre part, pour savoir la corrélation qui existe entre ces trois moyens non invasifs vis à vis la mise en évidence de la fibrose chez les porteurs inactifs de l'Ag Hbs. Pour cela, on s'est basé sur le modèle de degrés d'accord et les valeurs de Kappa proposé par Landis et Koch (tableau 3)(5)

Tableau 3 : Degré d'accord et valeur de Kappa proposé par Landis et Koch

Accord	Kappa
Excellent	0,81 - 1
Bon	0,80 - 0,61
Modéré	0,60 - 0,21
Mauvais	0,20 - 0,0
Très mauvais	< 0,0

L étude la concordance entre le fibroscan et le Fib-4 a concerné les statuts de fibrose les plus fréquemment retrouvés, c'est-à-dire les F0F1 (élasticité < 7,2 Kpa) et les F1F2(élasticité > ou égale 7,2 Kpa mais < 10 Kpa) retrouvés par le Fibroscan d'une part, et les statuts F0F1-F1F2(Fib-4< 1,45) et F3F4 (Fib-4> 3,25) d'autre part. Le tableau 4 met en évidence la répartition des malades en fonction des résultats du fibroscan et du fib-4.

Tableau4 : répartition des malades en fonction des résultats du fibroscan et du fib-4

		Fibrosan	
		< 7.2	>7.2
<u>Fib4</u>	<1. 45	41	3
	>3. 25	15	1
			60

Par ailleurs, concernant le score d'APRI, tous les patientst inclus dans notre série avaient un APRI < ou égale 0,5(F0F1) ce qui correspondait à une seule variable constante. Par conséquence, Cela a rendu l'étude de la concordance entre le fibroscan et l'APRI très difficile voire même impossible

Les résultats obtenus de l'étude de la concordance ont montre une très mauvaise corrélation entre le fibroscan et le Fib-4 vis à vis l'évaluation de la fibrose hépatique chez nos patients, alors qu'il était impossible d'étudier la concordance entre le fibroscan et l'APRI en raison de la variable constante de l'APRI (tableau (5)).

Tableau 5 : les résultats de l'étude de la concordance entre le fibroscan, le fib-4 et

	l'APRI		
	Valeur	Erreur standard asymptotique	T approximé
Mesure d'accord Kappa (fibroscan- Fib-4)	-0,07	0,94	-0,78
Mesure d'accord Kappa (fibroscan- APRI)	,000 ^a	,000	-

a. Aucune statistique n'est calculée car APRI car est une constante.

11. Ponction biopsie hépatique

La ponction biopsie hépatique(PBH) a été réalisée chez deux patients. Chez un patient, la PBH a été réalisée suite à une thrombopénie inexpliquée. L'étude histologique a montré un statut de fibrose correspondant à A1F1 et le fibroscan a mis en évidence une élasticité à 4,1KPa. Le deuxième patient avait une polyarthrite rhumatoïde, ayant nécessité un traitement par rituximab et lamivudine. La PBH a mis en évidence un statut de fibrose à A1F0 et le fibroscan a montré une élasticité à 4,6 KPa.

DISCUSSION

L'histoire naturelle de l'hépatite chronique B est caractérisée par son polymorphisme de présentation incluant le portage inactif de l'antigène HBs. Environ un tiers des porteurs chroniques de l'Ag HBs sont des porteurs inactifs(3) avec des estimations autour de 300 millions porteurs inactifs dans le monde (8- 9). Dans notre série, les porteurs inactifs de l'Ag Hbs constituaient 30 % de l'ensemble des hépatites chroniques B colligées durant la période d'étude.

Le statut de portage inactif ne semble pas être influencé par l'âge de survenu. Pourtant, on note une prédilection de survenue à l'âge adulte. Par ailleurs, on note une prédominance du sexe masculin dans la plupart des séries décrites dans la littérature (tableau7).

Tableau 7 : âge moyen et sexe ratio des porteurs inactifs de l'Ag Hbs en comparaison avec d'autres séries

	Age moyen	Sexe ratio(H/F)
Villeneuve et al. 1994(n=317) (10)	29	4,2
Manno et al. 2004(n=296) (11)	36	3,5
JIN-DE CHEN et al. 2010(n=20069) (12)	47,4	1,3
Fateen et al. 2012(n=30) (13)	30,6	2,3
Notre série (n=60)	42	1,1

La fibrose hépatique chez les porteurs inactifs est souvent faible voire même absente (dans notre étude, 88,3% des patients n'avaient pas ou avaient une fibrose

minime). Le recours à la ponction biopsie hépatique ne paraît pas logique, étant donné qu'elle est un examen invasif dont la mortalité et la morbidité ne sont pas nulles(14) (dans notre série, uniquement deux patients ont bénéficié d'une PBH). L'apparition des scores non invasifs sanguins évaluant la fibrose hépatique et le FibroScan ont permis de révolutionner la prise en charge des malades atteints d'hépatopathie chronique dont l'hépatite chronique B. Toutes les études de performance diagnostique des marqueurs non invasifs ont été faites par comparaison à la PBH(14), comme étant l'examen de référence pour l'évaluation de la fibrose hépatique (15-17). Or, la place limitée de la PBH chez les porteurs inactifs de l'Ag Hbs d'une part et la performance modérée de la PBH pour le diagnostic de la fibrose significative (aire sous la courbe ROC d'environ 0,80) (18) d'autre part rendent difficile de définir avec précision la performance des marqueurs non invasifs pour le diagnostic de fibrose significative, puisque même la technique de référence est imparfaite(14). Cependant, les marqueurs non invasifs de fibrose(dont le Fibroscan) restent de nouveaux outils diagnostiques d'intérêt majeur qu'il convient de connaître et de savoir interpréter sans pour autant toujours les comparer à la PBH. Le tableau 8 montre les avantages de la PBH et des marqueurs non invasifs dans l'hépatite B

Tableau 8 : Avantages respectifs de la PBH et des marqueurs non invasifs dans l'hépatite B(19).

	PBH	Marqueurs/ Fibroscan
Pronostic	Activité Fibrose Lésions associées	Activité non prise en compte Fibrose en cours de validation -
Décision thérapeutique	Diagnostic cirrhose Intérêt pour ne pas traiter (A < 1 et F < 1)	FibroScan performant Distinction F1/F2 difficile Activité non prise en compte

L'élastométrie ou Fibroscan(figure4) est un dispositif médical qui permet le diagnostic et la quantification non invasive de la fibrose hépatique. Son fonctionnement repose sur la technique de l'élastographie impulsionnelle(20). L'appareil génère par vibration une onde de choc de faible amplitude (« pichenette » indolore) dont la vitesse de propagation à travers le parenchyme hépatique permet d'estimer l'élasticité de ce parenchyme (la vitesse est d'autant plus importante que le milieu dans lequel elle se propage est dur). Le volume exploré correspond à un cylindre d'1 cm de diamètre sur 4 cm de long, débutant à 2,5 cm de profondeur, ce qui correspond à un volume au moins 100 fois supérieur à celui d'un fragment obtenu par PBH(16).



Figure 4 : Appareil FibroScan(CHU Hassan II, Fès).

Après pression sur un bouton, un piston transmet une impulsion à la surface de la peau, ce qui entraîne la propagation d'une onde mécanique à travers le parenchyme hépatique permettant ainsi l'estimation de l'élasticité du tissu. Cette estimation est faite à partir d'un cylindre de 4 cm de long et 1 cm de diamètre situé de 25 à 65mm sous la peau (figure 5)

Les valeurs normales d'élasticité hépatique sont mal connues. La valeur moyenne d'élasticité hépatique chez les sujets « normaux » est de $5,5 \pm 1,6$ kPa (21). Les valeurs d'élasticité hépatique sont plus importantes chez les hommes que chez les femmes, chez les sujets obèses et chez les sujets avec syndrome métabolique (dans notre série, un seul patient avait une élasticité à 10,4 Kpa . cette élasticité importante pourrait être expliquée par la présence d'une stéatose importante chez ce patient).

L'élastométrie a été initialement étudiée dans l'hépatite chronique C (22, 23) avec une bonne corrélation entre les valeurs d'élasticité hépatique et les différents stades de fibrose, les meilleures performances étant obtenues pour la fibrose sévère et la cirrhose avec des AUROC supérieures à 0,90(19). Par ailleurs, plusieurs travaux ont étudiés l'intérêt du fibroscan en cas d'hépatite B aigue ou chronique, et même chez les porteurs inactifs (13,24-28). Cet examen requiert un intérêt majeur chez les porteurs inactifs de l'Ag HBs, car la présence d'une fibrose généralement minime d'une part et le fait que la PBH est un examen invasif avec une morbi-mortalité qui n'est pas nulle font que le recours à cet examen non invasif chez les porteurs inactifs de l'Ag HBs permet d'évaluer l'état de la fibrose hépatique, d'avoir un suivi au fil du temps et d'éviter les éventuelles complications de la PBH.

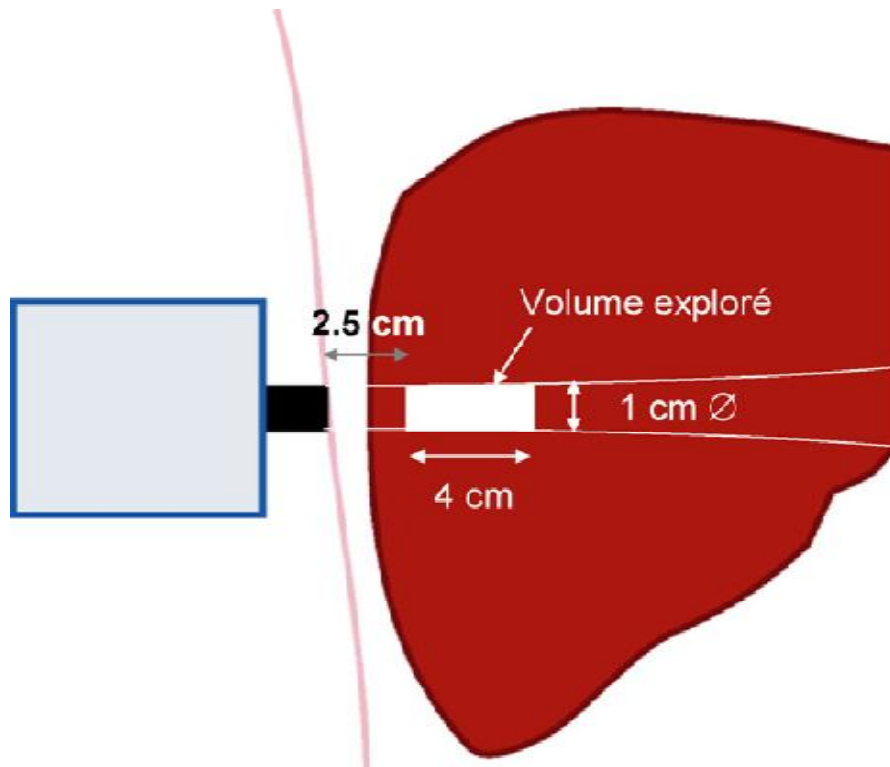


Figure 6(14) : Schéma de mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan.

L'élasticité hépatique chez les porteurs inactifs de l'Ag Hbs est généralement normale ou montrant une fibrose minime (élasticité < 7,2), ce qui a été retrouvé chez 90 % des patients dans notre série. La même observation a été rapportée par Castera L et al (94,5%). Par ailleurs, la fibrose modérée à sévère a été retrouvée chez 5 patients (8,3 %) dans notre série et chez 11(5,5%) patients dans l'étude de Castera et al.

Dans notre étude, l'élasticité moyenne était de $4,3 \pm 1,7$ Kpa. Des valeurs proches ont été retrouvées par d'autres études dont toutes correspondent à une valeur normale de l'élasticité hépatique(Tableau 9), confirmant ainsi le statut normal ou de fibrose minime chez les porteurs inactifs de l'Ag Hbs

Tableau 9 : Comparaison de l'élasticité moyenne chez nos patients avec celles de la littérature

Etude	Nombre de malades	Succes de Fibroscan	Elasticité moyenne (Kpa)
Oliveri et al	68		5,0+ / - 1,8
Maimone et al	125		4,8+ / - 1,2
Hilleret et al	111	94	5,3
Notre série	60	98 ,3	4,3+ / - 1,7

D'autres marqueurs sériques ont été étudiés pour évaluer la fibrose hépatique au cours de certaines hépatopathies chroniques. La plupart de ces marqueurs sériques ont été étudiés au cours de l'hépatite chronique virale C. Cependant, peu à peu, ces marqueurs retrouvent leurs places dans d'autres indications dont l'hépatite B.

Dans notre étude, on a étudié l'intérêt de deux marqueurs sériques simples chez les porteurs inactifs de l'Ag HBS(la chose qui n'a pas été étudiée avant à nos connaissances) : l'APRI et le Fib-4.

Le score APRI a été certainement le test le plus fréquemment utilisé après le Fibrotest et le Fibrometre. Son intérêt est sa grande simplicité d'utilisation puisqu'il utilise deux paramètres sanguins courants : l'aspartate aminotransférase (ASAT) et le taux de plaquettes. Sa performance diagnostique est inférieure à celle du FibroTest ou du Fibromètre. Au-delà de la valeur de 1,5, la sensibilité et la spécificité du score APRI pour le diagnostic de fibrose significative est respectivement de 81 % et 50 % (29). Le FIB- 4, est un autre test simple et gratuit qui pourrait aussi être utile,(30). Ce test comprend lui aussi trois paramètres courants : l'alanine aminotransférase (ALAT), l'ASAT et le taux de plaquettes. L'intérêt d'une standardisation des conditions pré-analytiques et analytiques de ces tests est la

même que pour les tests brevetés. La valeur diagnostique des combinaisons de ces tests mérite d'être étudiée (31).

Dans notre étude , toutes les valeurs de l'APRI constituaient une variable constante inférieure à 0,5 chez tous nos malades reflétant un statut F0F1 de fibrose même chez les patients chez qui on a trouvé une fibrose modérée à sévère par le fibroscan. Pour cette raison l'étude de la concordance était impossible. Ce qui limite l'intérêt de ce marqueur chez les porteurs inactifs de l'Ag Hbs. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour bien éclaircir son intérêt chez cette catégorie de patients. Par ailleurs, les valeurs du fib-4 étaient inférieures à 1,45(correspondant à un statut $\leq$ ou égal à F2) chez la majorité de nos patients (75%), alors qu'un seul patient avait un Fib-4 $> 3,25$ (F3F4), pourtant 14(23,3%) patients avaient un Fib-4 entre 1,45 et 3,25 et donc non classés reflétant ainsi le point faible de ce score. Ainsi, nous avons pu étudier la sensibilité ; la spécificité, la VPP et la VPN du Fib-4 chez les porteurs inactifs de l'Ag Hbs de notre série en les comparant avec les résultats obtenus en cas de coïnfection hépatite C- VIH(32). La sensibilité était de 92% dans la série de l'HVC et de 73,2% dans notre série. La spécificité était de 23% et 25% successivement. Dans notre série, le Fib-4 a une forte VPP à 93,2 %, par contre une faible VPN à 6,2%. Malgré que les résultats du Fib-4 s'approchent de ce qui a été retrouvé par le Fibroscan, l'étude analytique de la concordance entre le Fibroscan et le Fib-4 a mis en évidence une très mauvaise corrélation (Kappa : -0,07) entre ces deux examens concernant l'évaluation de la fibrose chez les porteurs inactifs de l'Ag HBs.

Le fibrotest représente un autre moyen non invasif d'évaluation de la fibrose hépatique. Il a été étudié chez les porteurs inactifs de l'Ag HBs en comparaison avec des témoins (n'ayant pas d'hépatite B) et des patients ayant une hépatite chronique B. il n'y avait pas de différence significative entre les porteurs inactifs et les témoins,

par contre, la différence était très significative entre les porteurs inactifs et les porteurs d'une hépatite chronique B. dans notre travail, on n'a pas étudié ce test chez nos patients.

À ce jour, peu de publications rapportent l'intérêt d'associer plusieurs marqueurs sériques. Cependant, c'est une approche qui mérite d'être étudiée si elle limite les faux positifs et les faux négatifs. Malgré qu'il ne faut pas utiliser deux tests qui contiennent les mêmes paramètres dans leur formule, comme par exemple le score APRI et le score Fib-4, puisque dans ce cas là, il existe une forte probabilité qu'ils soient concordants sans pour autant refléter la réalité(14), notre étude a infirmé cette hypothèse chez les porteurs inactifs de l'Ag Hbs. Des études avec des tests avec des variables différentes comme par exemple le FibroTest et le score APRI, ou même le FibroTest, le score APRI et le score de Forns (31-33).

CONCLUSION

Le stade de portage inactif constitue une particularité dans l'histoire naturelle de cette infection, en raison de l'activité très faible du virus et l'évolution exceptionnelle vers la cirrhose et ces complications. L'évaluation de la fibrose chez les porteurs inactifs a connu récemment beaucoup de publications avec l'utilisation de nouveaux tests non invasifs. Dans notre travail, l'évaluation de la fibrose hépatique par le Fibroscan chez les porteurs inactifs de l'Ag HBs a mis en évidence des valeurs proches de celles rapportées dans la littérature chez la population générale. L'utilisation d'autres moyens non invasifs comme le Fib-4 et l'APRI pourrait apporter un intérêt notable. Cependant, la concordance entre ces différents moyens reste faible. L'évaluation de la fibrose chez ces patients garde un intérêt majeur permettant ainsi de confirmer le diagnostic de portage inactif, de chercher les malades ayant des stades de fibrose significative et à risque important d'évolution vers la cirrhose et ses complications.

RESUME

INTRODUCTION

Le Fibroscan est un moyen simple, non invasif, développé en 2002, il permet d'évaluer la fibrose hépatique en mesurant son élasticité grâce à la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement. Validé dans l'hépatite C, le Fibroscan est en cours de validation dans d'autres atteintes hépatiques.

Plusieurs études se sont intéressées récemment à évaluer l'intérêt de ce moyen non invasif chez les porteurs inactifs de l'AgHBs, ainsi que chez les patients porteurs d'une hépatite B chronique active.

Le but de notre travail était d'évaluer le degré de fibrose chez nos malades porteurs inactifs de l'AgHBs en mesurant l'élasticité du foie par le Fibroscan tout en comparant ces résultats avec ceux obtenus par deux autres moyens non invasifs (Fib-4 et APRI).

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude, mono centrique, réalisée au service d'hépatogastroentérologie au CHU Hassan II de Fès, étalée sur une période allant de janvier 2009 au mars 2013. Notre étude comporte deux parties : une partie rétrospective allant de Janvier 2009 jusqu'à juin 2011 et une deuxième prospective allant du juin 2011 au mars 2013, incluant tout les patients porteurs inactifs de l'AgHBs, définis par un examen clinique strictement normal, une échographie hépatique normale, une fonction hépatique biologique normale, un AgHBs positif, un AgHBe négatif, des transaminases normales et une charge virale inférieure à 2000UI/ml sur des contrôles trimestriels sur 1an. Pourtant, on a admis chez certains patients une charge virale pouvant aller jusqu'à 20000UI/ml (EASL 2012). Une fibrose non significative est définie par une élasticité inférieure à 7,2KPa, une fibrose significative est définie par une élasticité supérieure à 7,2KPa, et une fibrose sévère correspond à une élasticité supérieure à 10KPa.

RESULTATS

Durant cette période, 60 patients porteurs inactifs de l'AgHBs ont été inclus, il s'agissait d'une population jeune, d'un âge moyen de $42,08 \pm 10,26$ ans, avec une discrète prédominance masculine (32H/28F) et un sex-ratio de 1,1. L'élasticité de nos patients variait entre 2,4 Kpa et 10,4 Kpa avec un taux moyen de $4,7 \pm 1,3$ Kpa. Le taux moyen de l'IQR était de $0,7 \pm 0,3$ (0,1-2). Le taux de réussite variait entre 63% et 100% avec un taux moyen de $88,7 \pm 12$, L'absence de fibrose significative (<F2) était notée chez 54 patients (90%), avec des chiffres d'élasticité variant de 2,4 Kpa et 7 Kpa avec une moyenne de $4,6 \pm 0,5$, un IQR variant entre 0,1 et 2 dont les valeurs étaient <30% de l'élasticité moyenne correspondante. Un taux de réussite variant de 70% à 100%. Une estimation de fibrose significative ($\geq F2$) était notée chez 4 patients (6,6%). Parmi ces patients, un avait en plus une stéatose hépatique qui pourrait expliquer, en partie, l'élévation de l'élasticité hépatique. Une fibrose sévère (F3) était constatée chez 1 patient, chez qui la mesure de l'élasticité était de 10,4 KPa, avec un IQR de 3,1 et un TDR de 100%. Chez une patiente, il y a avait un échec du fibroscan à cause de la présence d'un pannicule adipeux gênant la réalisation de l'examen.

L'étude de la concordance entre le Fibroscan et les deux autres tests non invasifs de fibrose étudiés (Fib-4 et APRI) a mis en évidence une très mauvais concordance entre le Fibroscan et le Fib-4 alors qu'il était impossible d'étudier la concordance entre le Fibroscan et l'APRI car les valeurs de ce dernier test est une constante

CONCLUSION

La valeur moyenne d'élasticité chez nos patients rapproche celle retrouvée dans la population générale comme ça été rapporté par d'autres études. Le Fibroscan a permis de confirmer l'absence de fibrose hépatique significative chez 90% des malades. Ainsi, Il pourrait être utilisé, chez les porteurs inactifs de l'AgHBs comme complément au bilan biologique (transaminases, charge virale, quantification de l'AgHBs), pour réconforter notre diagnostic et identifier les patients nécessitant des investigations plus poussées pour rechercher d'autres causes associées de fibrose.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Tarik Asselah, Marie-Pierre Ripault, Patrick Marcellin. Hépatite chronique B : qui traiter et comment ? Gastroenterol Clin Biol 2005;29:374-383
- (2) European Association for the Study of the Liver . EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>
- (3) Stanislas Pol. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. Hépatogastro, vol. 14, numéro spécial, septembre 2007
- (4) Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2002; 49: 436-446
- (5) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple non-invasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV co-infection. Hepatology 2006;43:1317—25.
- (6) Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38:518—26
- (7) FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology, 2007 Jul;46(1):32-6

- (8) Patrick Marcellin, Marianne Ziol, Pierre Bedossa, Catherine Douvin, Raoul Poupon, Victor De Lédighen, Michel Beaugrand Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver international*, 2009;29:242-247.
- (9) Sanjeev Kumar Sharma, Nitin Saini and Yogesh Chwla. Hepatitis B Virus: Inactive carriers. *Virology Journal* 2005, 2:82
- (10) Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994; 106:1000–5.
- (11) Manno M, Camm`a C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in Northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756–63.
- (12) JIN-DE CHEN, HWAI-I YANG, UCHENNA H. ILOEJE, SAN-LIN YOU, SHENG-NAN LU, LI-YU WANG, JUN SU, CHIEN-AN SUN, YUN-FAN LIAW, and CHIEN-JEN CHEN, Carriers of Inactive Hepatitis B Virus Are Still at Risk for Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death, *GASTROENTEROLOGY* 2010;138:1747–1754,
- (13) Amr Abdelkader Fateen, Rasha Youssef Shahin, Mohamed Nazmy Farres, Mai Ahmed Eldeeb, Hanaa Ahmed Amer. Assessment of hepatic fibrosis and necroinflammation among inactive HBs Ag carriers in Egypt. *Annals of Hepatology*, Vol 11, N 4, 2012, 464-470.

- (14) J. Vergniol, V. de Ledinghen, Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique : modalités pratiques d'utilisation des marqueurs sanguins et du FibroScan. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2009) 33, 334—344
- (15) Bataller R, Brenner DA: Liver fibrosis. J Clin Invest 2005; 115: 209–218.
- (16) Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S: Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. J Hepatol 2005; 42:S22–S26.
- (17) Dienstag JL: The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36:S152– S160.
- (18) Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38:1449—57.
- (19) Laurent Castera, Comment évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique au cours de l'hépatite chronique B à l'ère des marqueurs non invasifs de fibrose ? Hépatogastro, vol. 14, numéro spécial, septembre 2007.
- (20) Castera L. Le FibroScan : un nouvel outil pour l'évaluation non invasive de la fibrose au cours des maladies chroniques du foie. Hépatogastro 2007 ; 14 : 290-8.
- (21) Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J Hepatol 2008;48:606—13.

- (22) Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 343-50.
- (23) Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005 ; 41 : 48-54.
- (24) Marcellin P, De Ledinghen V, Dhumeaux D, Poupon R, Ziol M, Bedossa P, et al. Non invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B using FibroScan. *Hepatology* 2005 ; 42 (Suppl.1) : 715A ; (abstract).
- (25) Marcelin P, Ziol M, Bedossa P et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitisB liver. *Liver Int* 2009, 29: 242-7
- (26) Castéra L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, Couzigou P, de Lédighen V. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Feb;33(4):455-65
- (27) Viganò M, Massironi S, Lampertico P, Iavarone M, Paggi S, Pozzi R, Conte D, Colombo M. Transient elastography assessment of the liver stiffness dynamics during acute hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Feb;22(2):180-4

- (28) Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Wong VW. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2009;16:36-44
- (29) Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46:912-21.
- (30) Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-6.
- (31) Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat* 2006;13:659-70.
- (32) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple non-invasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006;43:1317—25.
- (33) Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686—93.