

Article Original

Facteurs de risque de fibrose hépatique chez les porteurs chroniques du virus B suivis au CHU d'Oran

Risk factors of hepatic fibrosis at the chronic carriers of virus B followed at Oran university hospital center.

L Malle¹, A Safir¹, N Amani¹, M Amar, MR Belkahla, S Hakem¹, N Boumansour², N Midoun²

¹ Service d'hépatogastroentérologie CHU Oran

² Service d'épidémiologie EHU Oran

RESUME

Introduction : L'hépatite virale B constitue un problème de santé publique dans le monde. L'Algérie est un pays de moyenne endémicité pour le virus B, sa prévalence est estimée à 2,15 % dans la population générale, ce qui correspond à environ 700000 personnes infectées de façon chronique par le virus B. La gravité de l'affection est liée à son passage à la chronicité avec le risque d'évolution vers la cirrhose et vers le carcinome hépatocellulaire. L'objectif de notre travail est d'identifier les facteurs de risque associés à la progression de la fibrose hépatique.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective de type descriptive, incluant 508 patients chroniques du virus B, pris en charge au service d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalo-Universitaire d'Oran entre mars 2010 et février 2019. Tous les patients ont bénéficié d'une évaluation clinique, virologique, morphologique, ainsi que d'une évaluation de la fibrose hépatique. **Résultats :** Seulement 118 patients ont développé une hépatite chronique avec des lésions modérées à sévères. Les facteurs de risque associés à la fibrose hépatique identifiés chez nos patients sont le sexe masculin, l'âge > 40 ans, la charge virale > 20.000UI/ml, et le diabète. **Conclusion :** L'identification des facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique, chez les porteurs chroniques du virus B, permettrait d'élargir les indications thérapeutiques, contribuant ainsi à diminuer la fréquence des événements morbides, cirrhose et ses complications, en réduisant notamment l'incidence du carcinome hépatocellulaire.

Mots clés : Ag HBs, fibrose hépatique, facteurs de risque.

ABSTRACT

Introduction: Viral hepatitis B is a public health problem around the world. Algeria is a country of medium endemicity for B virus (HBV). Its prevalence is estimated at 2.15% in the general population, which corresponds to about 700000 people chronically infected by the B virus. The severity of the condition is linked to its transition to chronicity with the risk of progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The aim of our work is to identify the risk factors associated with the progression of liver fibrosis. **Patients and methods:** This is a descriptive prospective study, including 508 chronic B virus carriers, managed in the Hepato-gastroenterology unit of the University Hospital Center of Oran between March 2010 and February 2019. All patients have clinical, virological, and morphological evaluation, as well as an evaluation of hepatic fibrosis. **Results:** Only 118 patients developed chronic hepatitis with moderate to severe lesions. The risk factors associated with liver fibrosis identified in our patients are male, age > 40 years, viral load > 20,000 IU / ml, and diabetes. **Conclusion:** The identification of risk factors for progression of hepatic fibrosis, in chronic carriers of the virus B, would widen the therapeutic indications, thus helping to reduce the frequency of the morbid events, cirrhosis and its complications, reducing in particular the incidence of hepatocellular carcinoma.

Key words: HBsAg, hepatic fibrosis, risk factors

Corresponding author: Tel.:
E-mail Address:

Article received on:
Article accepted on:



1. Introduction

L'infection virale B est largement répandue dans le monde. On peut distinguer, selon sa prévalence, trois zones d'endémicité variable. L'Algérie est un pays de moyenne endémicité, la prévalence du virus B est estimée à 2,15 % dans la population générale [1].

Selon l'OMS, 30 % de la population mondiale a été en contact avec le VHB, dont 350 millions de porteurs chroniques [2,3].

Le VHB est considéré comme le 2ème agent carcinogène pour l'homme après le tabac [4]. Il est responsable d'environ 1 million de décès par an dans le monde.

En effet, la gravité de l'affection est liée essentiellement à son passage à la chronicité avec le risque d'évolution vers la cirrhose et vers le carcinome hépatocellulaire [5,6].

Le traitement antiviral, actuellement disponible, n'a qu'un effet suspensif, et ne s'adresse qu'à une minorité de patients infectés. De ce fait, l'objectif du traitement dans l'hépatite B n'est pas l'éradication virale, mais plutôt un contrôle virologique de la maladie, et une amélioration de la survie [7, 8,9].

L'objectif de notre étude est d'identifier les facteurs de risque associés à la progression de la fibrose hépatique chez les porteurs chroniques du virus B pris en charge au service d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalo-universitaire d'Oran (CHUO).

2. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, portant sur des patients âgés de 17 à 70 ans, ayant un Ag HBs positif depuis plus de 6 mois, et présentant des lésions hépatiques de sévérité variable. Nous avons inclus tous les patients admis au service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Oran entre mars 2010 et février 2019. La sévérité de l'atteinte hépatique est systématiquement appréciée, par une évaluation clinique, biologique, morphologique, et par la réalisation d'une ponction biopsie hépatique. Les lésions hépatiques ont été classées selon le score METAVIR [10, 11,12]. Les lésions \geq A1F1 sont considérées comme significatives (lésions modérées à sévères).

Les variables étudiées sont : l'âge, le sexe, la charge virale, le diabète, le statut HBe, dyslipidémie, et la stéatose. L'impact de ces variables sur la sévérité de l'hépatopathie a été analysé.

2.1 Définition des cas

- *Le portage chronique de l'Ag HBs* est défini par la persistance de l'antigène HBs depuis plus de 6 mois.
- *L'hépatite chronique B* associe, au portage chronique de l'Ag HBs, des lésions histologiques de sévérité variable.
- *Cirrhose* : Le diagnostic de cirrhose est porté sur une évaluation histologique, ou non invasive, ou lorsque le diagnostic est évident sur le plan clinique, biologique, et/ou morphologique (signes d'HTP, complications, insuffisance hépatocellulaire).

2.2 Analyse statistique

La saisie et l'analyse des données sont réalisées avec le logiciel SPSS.

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyennes \pm écarts-types pour les variables quantitatives.

Pour la comparaison des variables discontinues, les tests du Chi Deux (χ^2) et de Fisher sont utilisés.

L'interprétation des résultats tient compte du degré de significativité « p » ($\alpha = 0,05$).

Les fréquences et les caractéristiques de dispersion sont déterminées par un intervalle de confiance de 95%.

L'étude multivariée est basée sur la régression logistique, utilisant la variable fibrose hépatique comme variable dépendante associant les variables indépendantes.

3. Résultats

Au terme de cette évaluation incluant 508 porteurs chroniques du virus B, seulement 118 patients (23.22 %) ont développé une hépatite chronique significative, des lésions hépatiques considérées modérées à sévères (lésions \geq A1F1)

Tableau 1 : Caractéristiques des porteurs chroniques de l'Ag Hbs

(n=508)	
Age (moyenne, ans)	42.3 ± 3.3
Sex ratio	1.34
Ag HBe (-) (%)	85.8
Ac anti-VHD (%)	1.3
Ac anti-VHC (%)	2.2
ADN VHB (%)	
<2000 (UI/ml)	58.7
2000-20000	16.4
≥20000	24.9
Diabète (%)	9.3

Certaines caractéristiques des patients porteurs d'une hépatite chronique significative (n=118) sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques des hépatites chroniques

(n=118)	
Age (moyenne, ans)	52.3 ± 3.2
Sex ratio	2.8
Ag HBe (-) (%)	88.1
Ac anti-VHD (%)	0.8
Ac anti-VHC (%)	5.1
ADN VHB	
<2000 (UI/ml)	31.4
2000-20000	12.7
≥20000 (UI/ml)	55.9
Diabète (%)	26.3
Traitement (%)	88
Analogues (%)	100,0

Différents facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique ont été étudiés chez nos patients porteurs d'une hépatite chronique significative.

Tableau 3 : Analyse des facteurs de risque de progression de fibrose

	(n=118) %	P
Sexe		
Masculin	73,7	< 0,0001
Féminin	26,3	
Age		
>40ans	72,0	< 0,0001
<40 ans	28,0	
Stéatose		
Oui	6,8	NS
Non	93,2	
AgHBe		
Positif	11,8	NS
Négatif	88,2	
Diabète		
Oui	26,3	<0,001
Non	73,7	
ADN VHB		
>20000 U/ml	55,9	< 0,001
<20000 U/ml	44,1	

Les sujets âgés de plus de 40 ans ont plus de lésions significatives (72%) que les patients de moins de 40 ans qui ont majoritairement des lésions minimales (62%).

La répartition de la sévérité des lésions hépatiques a montré une différence significative entre les deux sexes. Ainsi des lésions significatives sont retrouvées chez 73,7% des patients de sexe masculin

Les lésions significatives sont plus fréquemment retrouvées quand le taux d'ADN viral est > 20.000UI/ml (56%), contre 44% en cas de charge virale de moins de 20.000 UI/ml. Une charge virale faible n'est pas toujours synonyme d'un portage inactif.

Les lésions hépatiques significatives sont plus fréquemment retrouvées en cas de charge virale élevée >20.000UI/ml associée à une cytolysse.

En analyse univariée, une différence significative est retrouvée pour certaines variables (sexe, âge, diabète, charge virale). Seulement ces quatre variables sont retenues pour l'analyse multivariée, et sont incluses dans le modèle d'analyse « Stepwise ».

Tableau 4 : Analyse multivariée selon la méthode « Stepwise » des facteurs de risque

Variable	β	e^{β} = OR	IC _{95%}	Erreur standard	P
Age	1,57	4,85	[1,66-8,85]	0,30	0,0001
Sexe	-1,07	0,34	[0,19-0,60]	0,29	0,001
PCR	1,99	7,35	[3,20-16,84]	0,42	0,005
Diabète	-1,15	0,32	[0,14-0,70]	0,40	0,004
Constant	-1,60				

Les patients âgés de plus de 40 ans ont un risque relatif de 4,85 fois supérieur à ceux qui ont un âge inférieur à 40 ans de développer une fibrose hépatique significative.

Les patients ayant de fortes charges virales (>20.000 UI/ml), ont un risque de développer une fibrose significative de 7,35 fois supérieur à ceux ayant de faibles charges virales.

Les patients diabétiques ont un risque relatif de 0,32 fois supérieur, de développer une fibrose hépatique significative, que les patients non diabétiques.

4. Discussion

Plusieurs facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique (facteurs virologiques, facteurs liés à l'hôte, facteurs liés à l'environnement) ont été décrits dans la littérature [13, 14, 15, 16] et semblent associés au développement de cirrhose B. Les facteurs de risque les mieux établis dans la littérature sont le sexe masculin, l'âge élevé et une charge virale supérieure à 2000UI/ml.

Il en ressort de notre étude, qu'en analyse multivariée, le pourcentage des lésions hépatiques significatives augmente avec le sexe, l'âge des patients, le niveau de la charge virale, et le diabète.

Seul le diabète, parmi les facteurs métaboliques étudiés, serait associé chez nos patients aux lésions hépatiques significatives. Les autres paramètres métaboliques semblent être sans influence sur l'histoire naturelle de l'infection virale B chez nos patients. Cependant, une étude américaine, réalisée chez 64 patients porteurs chroniques du VHB [17], a démontré

l'influence de l'HTA, et la dyslipidémie sur le cours évolutif de l'hépatopathie B.

La participation du « diabète » dans la progression de la fibrose hépatique, au cours de l'infection virale B, n'est pas démontrée, elle est même controversée vue que les données publiées sont rares [18, 19].

Néanmoins, une étude prospective chinoise publiée en 2014, affirme que le diabète multiplie par 1,1 le risque de survenue d'une fibrose hépatique [20]. Une autre étude longitudinale asiatique, montre qu'il existe un risque significatif augmenté de 5 fois de développer une cirrhose chez les patients diabétiques infectés par le VHB [21], par rapport aux patients infectés non diabétiques.

Les données concernant la contribution du statut HBe dans la progression de la maladie hépatique constituent aussi une source de confusion pour le clinicien.

La double mutation du promoteur et du gène pré-C serait associée à une évolution plus rapide vers la cirrhose [22,23]. Cette notion est cependant contestée par des études asiatiques où la population infectée est majoritairement Ag HBe positif, ainsi que par une étude prospective, longitudinale italienne publiée en 2014 [24].

Cette dernière étude, considérée comme une référence pour l'étude de l'histoire naturelle de l'hépatite B chez les caucasiens, a montré que la persistance de l'Ag HBe, suggérant un haut niveau de réplication, était associée à un risque de décès de cause hépatique augmenté de 33 fois chez ces patients.

L'étude algéroise menée par CHIKHI, a retrouvé en analyse multivariée que la cytolysé et la charge virale ≥ 20.000 UI/ml étaient des facteurs indépendants associés à la sévérité des lésions hépatiques chez les patients AgHBe négatifs [25].

Au Maroc, les facteurs de risque déterminés, selon une analyse multivariée seraient l'âge supérieur à 40 ans, le sexe masculin, l'ADN du VHB supérieur à 4,3 log₁₀ IU/ml, et la présence des mutations pré-C [26].

L'impact négatif de la charge virale sur le développement d'une cirrhose est illustré par l'étude Taïwanaise REVEAL (n=4155). En

effet, le risque relatif de cirrhose est proportionnel à la charge virale. Il est de 2,5 ; 5,6 et 6,5 lorsque le niveau de la charge virale est respectivement $\geq 10^4$, 10^5 , et 10^6 copies/ml [27, 28].

PAPATHEODORIDIS, dans une étude multivariée (n=128), montre également que l'âge est un facteur indépendant important de progression de la maladie quel que soit son stade [29].

En France, les principaux facteurs favorisant la progression vers la cirrhose étant la consommation d'alcool et les co-infections virales [30]. De même qu'un âge et une charge

virale élevés, et le sexe masculin selon une étude réalisée auprès de 128 patients [31].

5. Conclusion

L'identification de ces facteurs de progression pourrait aider à la décision thérapeutique avant l'installation de la cirrhose, ou du moins, elle pourrait contribuer à la sélection d'un sous-groupe de patients qui nécessiterait une surveillance particulière, afin de prévenir l'installation de la cirrhose et la survenue des complications, modifiant de ce fait l'histoire naturelle de l'infection virale B.

6. Références bibliographiques

1. Tebbal S, Bougermouh A, Belabbes H. et al. Enquête nationale séro-épidémiologique de l'Ag HBs en Algérie -1998.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
3. Heymann DL, Viral hepatitis B. In: control of communicable diseases manual. Washington Dc : APHA, 2004:253-61.
4. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 ; 19 : 3-23.
5. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.
6. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus : a prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 1129-33.*
7. Niederau K, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term Follow-up of HBe Ag-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-7.
8. Tinè F, Liverati A, Craxi A, Almasion P, Pagliaro L. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B : a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993; 18: 154-62.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Gestion de l'hépatite B chronique. *Journal of Hepatology*. Volume 57, Numéro 1 , Juillet 2012, Pages 167-185.
10. The French Metavir Cooperative study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994 ; 20 : 15-20.
11. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The Metavir cooperative study group. *Hepatology* 1996 ; 24 : 289-93.
12. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatology* 2007; 47: 598-607.
13. Fattovich G. Histoire naturelle et pronostic de l'hépatite B *Semin Liver Dis*, 23 (2003), pp. 47-58.
14. Ganem D, Prince AM. L'hépatite B virus-l'histoire naturelle et les conséquences cliniques *N Engl J Med*, 350 (2004), pp. 1118-1129.
15. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Gestion de l'hépatite B: résumé d'un atelier de recherche clinique *Hepatology*, 45 (2007), pp. 1056-1075.
16. Liaw YF. Prévention et la surveillance de l'hépatite B liés au carcinome hépatocellulaire. *Semin Liver Dis*, 25 (2005), pp. 40-47.
17. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, Prakash S, Gramlich T, Jondle DM, Younossi ZM. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007 ; 27 : 607-11.
18. Livingston SE, Deubner H, McMahon BJ, et al. Steatosis and hepatitis C in an Alaska Native/American Indian population. *Int J Circumpolar Health* 2006 ; 65(3) : 253-60.
19. Wang CS, Yao WJ, Chang TT, et al. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 ; 18(7) : 2054-60.
20. Wong GL, Chan HL, Yu Z, Chan AW, Choi PC, Chim AM, et al. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in

- patients with chronic hepatitis B-a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39 : 883–893.
21. Huo TI, Wu JC, Hwang SJ, Lai CR, Lee PC, Tsay SH, et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 12 : 687–693.
22. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003 ; 125(2): 444–51.
23. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100(16): 1134-43.
24. 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 in press.
25. Chikhi Y, Berkane S, Debzi N, et al. Utilité de la biopsie hépatique chez le sujet Ag HBe négatif avec DNA VHB entre 2000-20000 UI/ml et ALAT normales ? *Communication Orale-* 2012.
26. Kitab B, Essaid El Feydi A, Afifi R, Trepo C, Benazzouz M, et al. Variability in the Precore and Core Promoter Regions of HBV Strains in Morocco: Characterization and Impact on Liver Disease Progression. *PLoS ONE* 7(8): e42891. (2012) doi :10.1371/journal.pone.0042891
27. 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.
28. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006 ; 295 : 65-73.
29. Papatheodoridis GV, Maresis E, Hadziyannis SJ. « The long-term outcome of interferon – alpha treated and untreated patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B » *J Hepatol*, 2001, 34, 2, 306-13.
30. Marcellin P, Équignot F, Delarocque –Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France. Evidence for the role HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol.* 2008 ; 48(2) : 2007.
31. Brunetto MR, Olivieri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients : A long-term cohort study. *F. Journal of Hepatology*, 2002, 36, 263-270.