

Note interdisciplinaire de synthèse

Réseau doctoral en santé publique

Prédiction de la progression des complications hépatiques chez les personnes atteintes d'hépatite B chronique : la contribution des comportements et modes de vie

Clémence RAMIER

Sous la direction de Patrizia CARRIERI et de Marc BOURLIERE

Ecole doctorale 659 – Recherches biomédicale (anciennement 62), Aix-Marseille Université

UMR 1252 SESSTIM (Sciences Economiques et Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale)

Réseau Doctoral en santé publique de l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP), parcours modélisation, sciences des données, recherche en biostatistiques

Nombre de mots : 2 941 dont 148 pour le résumé

Nombre de références : 28

Résumé

L'hépatite B chronique est une infection virale à fort impact en santé publique, causant plus d'un million de décès par an, principalement via des complications hépatiques telles que la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Malgré des efforts de prévention et de traitement, la maladie reste largement sous-diagnostiquée et sous-traitée, notamment en Afrique subsaharienne et en Asie, où elle est endémique.

Cette thèse explore le rôle des facteurs comportementaux modifiables (alcool, tabac, sodas, médecines traditionnelles) dans la progression de la maladie. Elle s'appuie sur trois cohortes prospectives en France, Pays-Bas, et Sénégal pour développer des outils de prédiction du risque de complications hépatiques et de mortalité.

Cette note de synthèse vise à situer le contexte de cette thèse, à résumer ses résultats et à souligner son approche interdisciplinaire qui mobilise l'épidémiologie, les sciences des données, les sciences humaines et sociales, et l'économie de la santé.

Introduction

Le virus de l'hépatite B (VHB) est une cause majeure de complications hépatiques graves (fibrose, cirrhose, carcinome hépatocellulaire (CHC)), à l'origine de 1,1 million de décès en 2022 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)[1]. Malgré une baisse des nouvelles infections grâce à la vaccination et aux plans de lutte contre les hépatites tant à l'échelle mondiale que nationale, la mortalité continue d'augmenter. La maladie, souvent asymptomatique, est sous-diagnostiquée : seulement 14% des personnes infectées sont diagnostiquées dans le monde [2]. Le suivi médical repose sur la surveillance biologique et vise à éviter ou retarder la progression des complications hépatiques. Toutefois, l'adhésion à ce suivi reste variable, ce qui compromet le diagnostic précoce de ces complications et la survie des patients.

Dans ce contexte, la thèse s'inscrit dans les objectifs de santé publique de l'OMS et met l'accent sur les facteurs comportementaux (consommation d'alcool à risque pour la santé, de tabac, etc.) encore peu étudiés, mais pourtant modifiables. En les intégrant dans des outils de prédiction du risque de complications hépatiques, cette recherche vise à la fois à améliorer et à personnaliser le suivi des patients et à réduire la mortalité liée à l'hépatite B.

Epidémiologie de l'hépatite B

L'infection par le VHB est généralement asymptomatique, surtout à ses débuts. Si l'infection est contractée à l'âge adulte, elle guérit souvent spontanément, mais dans 5 % des cas, elle évolue vers une forme chronique. Ce risque de chronicité est fortement lié à l'âge de la contamination et atteint 90% chez les nouveau-nés. L'infection chronique se définit par la persistance de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) au-delà de six mois. Elle est classée en cinq phases selon des critères biologiques (présence de l'antigène e de l'hépatite B (AgHBe), taux d'ADN du VHB, taux de transaminases, etc.), ce qui permet d'orienter les décisions thérapeutiques [3].

Le VHB compte dix génotypes aux comportements épidémiologiques variés. Certains (C, D, F) sont associés à des charges virales plus élevées et à un risque accru de cancer du foie (principalement des CHC) [4]. Le virus se transmet par le sang, les rapports sexuels non protégés ou de la mère à l'enfant. Cette dernière voie est la plus fréquente en zones de forte endémicité du virus. La vaccination néonatale, obligatoire en France depuis 2018, constitue l'outil majeur de prévention. L'OMS recommande en complément le dépistage des femmes enceintes et un traitement antiviral ciblé pour celles à forte charge virale (ADN VHB $\geq 200\,000$ UI/mL)[5].

Le traitement de l'hépatite B chronique n'est pas systématique : il est réservé aux personnes présentant des signes cliniques spécifiques (fibrose significative, co-infections, comorbidités, antécédents familiaux, etc.) [3,5]. Les antiviraux recommandés comme le tenofovir (TDF) ou l'entécavir (ETV) sont très efficaces et bien tolérés, mais doivent être poursuivis à vie sauf en cas de guérison virale (très rare).

Malgré ces progrès, la prise en charge reste insuffisante. En 2022, on estimait à 254 millions le nombre de personnes vivant avec une hépatite B chronique dans le monde, mais seulement 14 % connaissaient leur statut, et seulement 8 % des personnes éligibles à un traitement en recevaient un [2]. La maladie reste endémique en Afrique sub-saharienne et en Asie de l'Est [6]. En France, la prévalence est faible (0,3 %) mais inégalement répartie, avec une plus forte incidence chez les personnes précaires ou originaires d'Afrique [7].

Les complications hépatiques liées à l'hépatite B

L'hépatite B chronique peut entraîner de graves complications hépatiques, principalement la progression de la fibrose vers la cirrhose, ainsi que le développement d'un carcinome hépatocellulaire

(CHC). La fibrose résulte d'une inflammation chronique du foie due à la persistance du virus, provoquant une accumulation de tissu cicatriciel. Elle est évaluée à l'aide de scores comme METAVIR (de F0 à F4)[8] ou Ishak [9], et peut, dans certains cas, régresser grâce à un traitement antiviral adapté, notamment par analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (comme le TDF ou l'ETV) [10,11].

La cirrhose, stade avancé de la fibrose, peut être compensée (asymptomatique) ou décompensée (avec des complications comme l'ascite, l'hémorragie digestive ou l'encéphalopathie). Sa gravité est mesurée par des scores comme le Child-Pugh [12] ou le MELD [13]. Si elle n'est pas trop avancée, la cirrhose peut parfois régresser sous traitement [14], mais la re-compensation reste rare.

Le VHB a également un rôle cancérogène, tant direct (par l'intégration de son ADN dans le génome de la cellule hépatique) qu'indirect (via les lésions chroniques du foie). Il est responsable dans la majorité des cas de CHC, une tumeur maligne du foie. Contrairement à la fibrose ou à la cirrhose, le CHC ne peut pas être inversé par le traitement antiviral, bien que celui-ci en réduise le risque d'apparition [15,16].

Le suivi des personnes atteintes d'hépatite B est crucial, quel que soit le stade de la maladie. Historiquement basé sur la biopsie hépatique, ce suivi s'appuie de plus en plus sur des tests non invasifs (TNIs), tels que les scores sanguins FIB-4 [17] et APRI [18] ou les mesures d'élasticité hépatique par FibroScan®. Ces outils permettent d'évaluer la progression de la fibrose et d'adapter le suivi. Les TNIs basés sur l'imagerie (comme l'élastographie par IRM) sont réservés aux cas complexes.

Enfin, la détection du CHC repose sur l'imagerie (échographie, scanner, IRM) complétée parfois par une biopsie. Des scores prédictifs ont également été développés, comme le PAGE-B [19], qui permet d'estimer le risque de développer un CHC à cinq ans en fonction de l'âge, du sexe et du taux de plaquettes.

Prévalences des stades de la maladie hépatique et facteurs de progression

La prévalence des complications hépatiques associées à l'hépatite B chronique (fibrose, cirrhose, CHC) varie considérablement selon les régions du monde, reflétant des différences d'endémicité virale, d'exposition environnementale, de génotypes, de co-infections et d'accès aux soins. Les formes avancées de fibrose atteignent jusqu'à 45 % des patients en Asie [20], tandis que la cirrhose et le CHC sont particulièrement fréquents dans les pays à forte prévalence du VHB [20], en lien notamment avec la transmission verticale ou horizontale précoce et l'exposition à des facteurs carcinogènes comme l'aflatoxine.

Les facteurs de risque de ces complications sont multiples. Certains sont non modifiables, tels que le sexe masculin, l'âge, la charge virale élevée (ADN VHB), la positivité de l'AgHBe, certains génotypes viraux (notamment C et G), ainsi que des marqueurs génétiques spécifiques. D'autres sont biologiques ou cliniques : anomalies des transaminases, gamma-GT, alpha fetoprotéine, ou marqueurs de dysfonction hépatique, et sont intégrés à divers scores prédictifs (FIB-4, APRI, PAGE-B, etc.).

Les co-infections par le VIH, le virus de l'hépatite C ou Delta (VHC ou VHD) augmentent de manière significative le risque de progression vers la cirrhose ou le CHC. Par ailleurs, la présence de comorbidités métaboliques (diabète, obésité, hypertension artérielle, stéatose hépatique) constitue un facteur aggravant reconnu.

Enfin, les facteurs comportementaux, bien que modifiables, jouent un rôle crucial : consommation d'alcool à risque [21], tabagisme [22], exposition alimentaire à l'aflatoxine [23], mais aussi, potentiellement, la prise de médicaments protecteurs (aspirine, statines) ou la consommation d'aliments comme l'ail ou le thé. L'effet protecteur du café reste controversé [24,25].

Ce faisceau de déterminants souligne l'importance d'une évaluation multidimensionnelle du risque hépatique chez les personnes vivant avec le VHB, intégrant données virologiques, biologiques, comportementales et contextuelles, afin d'optimiser la prévention et la prise en charge des complications hépatiques.

Justification et objectifs de recherche

Dans le cadre de l'élimination des hépatites virales d'ici 2030, l'OMS a fixé des objectifs incluant une réduction significative de la mortalité liée à l'hépatite B, une meilleure prise en charge centrée sur la personne, et un renforcement des mesures préventives. Pour respecter ce calendrier, il est essentiel d'identifier les facteurs modifiables, en particulier comportementaux et liés aux modes de vie, associés au développement des complications hépatiques et à la mortalité précoce chez les personnes atteintes d'hépatite B chronique.

Le travail de thèse s'articule autour de trois axes principaux :

- Développer un score prédictif de CHC intégrant des variables biologiques et des comportements, et comparer les méthodes statistiques classiques aux approches d'apprentissage automatique.
- Identifier les facteurs comportementaux et socio-économiques prédicteurs de complications hépatiques dans des sous-populations spécifiques, notamment les co-infectés par le VIH et les personnes vivant en Afrique sub-saharienne.
- Déterminer les comportements et modes de vie influençant la mortalité chez les personnes avec hépatite B chronique, en tenant compte du statut migratoire et d'une éventuelle co-infection par le VHD.

Cette recherche vise ainsi à enrichir la compréhension des déterminants modifiables des complications et de la mortalité liées à l'hépatite B chronique, afin de mieux orienter les stratégies de prévention et de prise en charge personnalisée.

Méthodes

Cette recherche s'appuie sur trois cohortes observationnelles prospectives multicentriques : la cohorte française ANRS CO22 HEPATHER [26](22 000 participants avec hépatite B ou C suivis entre 2012 et 2019), la cohorte néerlandaise ATHENA [27](suivi continu depuis 1996 de toutes les personnes infectées par le VIH aux Pays-Bas), et la cohorte sénégalaise SEN-B [28](personnes avec hépatite B chronique suivies depuis 2019 à Dakar).

Les données recueillies dans ces cohortes diffèrent selon leur organisation : HEPATHER combine collecte de données cliniques lors d'entretiens et prélèvements biologiques standardisés, ATHENA s'appuie sur les dossiers médicaux des patients complétés par des données socio-économiques du Bureau Central de la Statistique néerlandais (CBS), tandis que SEN-B collecte des données cliniques lors de visites médicales.

Plusieurs articles issus de ces cohortes ont été publiés ou soumis dans le cadre de cette thèse :

- De la cohorte HEPATHER, quatre articles abordent les facteurs de mortalité, les comportements associés à la mortalité, le développement de scores prédictifs de CHC, et la comparaison des méthodes statistiques classiques avec les approches de machine learning.
- De la cohorte ATHENA, un article analyse les facteurs prédictifs de complications hépatiques chez les personnes coinfectées par le VIH et le VHB.
- De la cohorte SEN-B, une étude porte sur les facteurs associés à la fibrose et à la cirrhose chez des patients mono-infectés par le VHB au Sénégal.

Ce travail a également impliqué une collaboration en immersion de deux mois avec l'équipe néerlandaise SHM pour approfondir les analyses.

Résultats

Le premier objectif de cette thèse était de développer un score prédictif de CHC tenant compte des comportements et de variables bio-cliniques simples, chez les personnes avec hépatite B chronique. Pour répondre à cet objectif, nous avons développé deux scores, ADAPTT et SADAPTT, basés sur l'âge, l'infection par le VHD, la consommation d'alcool à risque pour la santé, le taux de plaquettes, le tabagisme et la prise d'un traitement pour le VHB pour ADAPTT et les mêmes variables auxquelles s'ajoute la consommation quotidienne de soda pour SADAPTT. Pour ces deux scores, le seuil de risque de développement de CHC était fixé à trois. Les performances de nos scores étaient comparables à celles des scores prédictifs existants dans la littérature ne tenant pas ou peu compte des comportements, soulignant que ces derniers ont autant de poids que les variables cliniques dans la prédiction du CHC. Pour confirmer les performances de nos scores et vérifier qu'ils ne puissent pas être optimisés, une seconde analyse, comparant cette fois les performances des méthodes, a été menée. Ainsi, les performances de deux scores basés sur des modèles de Cox à risque proportionnels ont été comparées avec celles de modèles construits à l'aide de méthodes de machine learning et de deep learning. Ici encore, nos scores ont montré des performances similaires voire meilleures que les modèles d'intelligence artificielle, soulignant la robustesse de nos scores.

Le second objectif était d'identifier les facteurs de complications hépatiques dans des populations spécifiques de personnes avec hépatite B chronique. Pour cela, nous avons travaillé sur les cohortes ATHENA et SEN-B, nous permettant d'identifier d'une part les facteurs de complications hépatiques chez les personnes vivant à la fois avec l'hépatite B et le VIH, et d'autre part, d'identifier les facteurs de fibrose et de cirrhose chez les personnes avec hépatite B chronique dans le contexte de l'Afrique sub-saharienne. Ces analyses ont mis en lumière que, chez les personnes vivant aux Pays-Bas, les principaux facteurs de complications hépatiques étaient la coinfection par le VHC et le syndrome métabolique. Étonnamment, le poids de la coinfection par le VIH semblait négligeable, bien que significatif, par rapport à ces deux facteurs de risque. Dans la population d'Afrique sub-saharienne, notre résultat principal était l'impact de l'utilisation de médecines traditionnelles sur le développement d'une cirrhose. Dans ces deux populations, la consommation à risque d'alcool n'a pas significativement d'effet sur la santé hépatique, sans doute dû à une sous-déclaration de la part des participants, notamment à cause du mode de collecte des données (via la consultation médicale) qui peut conduire à un biais de désirabilité.

Le dernier objectif était d'identifier les facteurs de mortalité chez les personnes avec hépatite B chronique. Deux analyses ont été menées en lien avec cet objectif : une première nous permettant de mettre en lumière la mortalité réduite des personnes migrantes, et une seconde comparant les facteurs de mortalité entre les personnes monoinfectées par le VHB et celle surinfectées par le VHD. Dans cette dernière étude, le résultat principal était le risque de mortalité accru en cas de consommation quotidienne de soda avec un risque encore plus élevé chez les personnes avec hépatite Delta. Dans ces deux analyses, la consommation à risque d'alcool et le tabagisme étaient associés à une mortalité plus importante.

Approche interdisciplinaire de cette thèse

Épidémiologie et biostatistiques

Ce travail de thèse repose sur l'analyse de données issues de trois cohortes prospectives (HEPATHER en France, ATHENA aux Pays-Bas et SEN-B au Sénégal). Ces données ont permis de construire des scores prédictifs de complications hépatiques et de mortalité, en utilisant à la fois des approches

classiques (modèles de Cox) et des méthodes d'apprentissage basées sur des algorithmes de machine learning et de deep learning. D'un point de vue épidémiologique et statistique, ce travail de thèse a permis de quantifier l'incidence et la prévalence de la progression des complications hépatiques chez les personnes vivant avec une hépatite B chronique et d'en connaître les facteurs de risque.

Sciences comportementales et sciences humaines et sociales

Ce travail repose essentiellement sur les facteurs comportementaux (consommations d'alcool, de tabac, de soda, et usage de médecines traditionnelles). Ces éléments sont rarement intégrés dans les scores de prédiction ou dans l'étude des facteurs de risque, malgré leur rôle reconnu dans la progression de la maladie. Cette thèse permet de ré-affirmer l'intérêt et l'importance de l'étude des comportements en santé publique. La dimension culturelle, notamment en Afrique subsaharienne, a aussi été explorée à travers l'usage des médecines traditionnelles, révélant leur association avec un risque accru de cirrhose. De plus, si l'on compare les résultats des différentes études menées au travers de cette thèse, on s'aperçoit que les facteurs de risques diffèrent selon les pays, avec une différence plus marquée entre les pays d'Europe (France et Pays-Bas) et d'Afrique (Sénégal), où les consommations d'alcool et de tabac sont sans doute sous-déclarées.

Science des données et modélisation

La comparaison entre les méthodes statistiques classiques et celles basées sur des méthodes de machine learning et deep learning a permis de montrer que les modèles simples intégrant des données comportementales pouvaient être aussi efficaces, voire plus, que des approches plus complexes, tout en restant interprétables et utilisables en contexte clinique. De plus, les deux scores prédictifs de CHC développés et les facteurs de risque de progression des complications hépatiques permettent de modéliser l'évolution de la maladie.

Économie et politiques de santé

L'intégration de comportements modifiables dans les outils prédictifs pourrait permettre une allocation plus efficace des ressources de santé, en identifiant les personnes à haut risque de complication hépatiques qu'il faut suivre de façon prioritaire. Cela peut contribuer à réduire les coûts liés au traitement des complications avancées en plus d'augmenter significativement l'espérance de vie des patients.

Implications en santé publique

Les résultats de cette thèse soulignent l'importance de dépasser une approche strictement biomédicale pour intégrer pleinement les comportements et les modes de vie dans la prévention, la prise en charge et le suivi des personnes vivant avec une hépatite B chronique. Cette orientation ouvre plusieurs perspectives concrètes en matière de santé publique, tant au niveau des pratiques cliniques que des politiques de prévention.

- Intégrer l'évaluation des comportements dans le parcours de soins

A ce jour, les comportements ne sont pas suffisamment pris en compte dans le parcours de soins des personnes avec hépatite B chronique. Pourtant, les résultats de cette thèse soulignent le poids qu'ils peuvent avoir sur le risque de complications hépatiques. L'identification de ces comportements modifiables, tels que la consommation d'alcool à risque pour la santé, le tabagisme, la consommation quotidienne de soda, ou l'usage de médecines traditionnelles, met en lumière la nécessité d'intégrer systématiquement une évaluation comportementale dans les consultations médicales. Les professionnels de santé devraient être formés à repérer et discuter ces facteurs, à l'aide d'outils validés, simples et culturellement adaptés. Cette évaluation pourrait être réalisée dès le dépistage et lors du suivi hépatologique spécialisé. De plus, l'intégration des comportements dans les modèles

prédictifs de complications hépatiques, aux côtés des marqueurs biologiques et cliniques, permettrait d'individualiser le suivi médical en fonction du profil global du patient et ainsi de diagnostiquer plus tôt les possibles anomalies hépatiques, réduisant les couts associés à des traitements plus lourds en cas de diagnostic tardif.

- Renforcer la prévention ciblée et contextualisée

Les comportements à risque identifiés appellent au renforcement des stratégies de prévention primaire. Des campagnes d'information spécifiques à destination des personnes vivant avec une hépatite B chronique et des professionnels de santé sont nécessaires, notamment autour des risques liés au tabagisme et à la consommation de soda. Ces campagnes devraient tenir compte des contextes socioculturels, notamment dans les pays à forte endémicité, et être co-construites avec les personnes concernées pour en assurer la pertinence et l'efficacité.

Références

- [1] Global Hepatitis Report 2024: Action for Access in Low- and Middle-Income Countries. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2024.
- [2] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:879–907. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00197-8).
- [3] Cornberg M, Sandmann L, Jaroszewicz J, Kennedy P, Lampertico P, Lemoine M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2025;0. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.018>.
- [4] Lin C-L, Kao J-H. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2017;31:249–55. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.010>.
- [5] Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. World Health Organization. 2024.
- [6] Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:796–829. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00124-8).
- [7] Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard J-B, et al. HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy. *BMC Infect Dis* 2019;19:896. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4493-2>.
- [8] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289–93. <https://doi.org/10.1002/hep.510240201>.
- [9] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–9. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(95\)80226-6](https://doi.org/10.1016/0168-8278(95)80226-6).
- [10] Lee SW, Kim SM, Hur W, Kang B-Y, Lee HL, Nam H, et al. Tenofovir disoproxil fumarate directly ameliorates liver fibrosis by inducing hepatic stellate cell apoptosis via downregulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *PLoS One* 2021;16:e0261067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261067>.
- [11] Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1).
- [12] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>.
- [13] Nagai S, Chau LC, Schilke RE, Safwan M, Rizzari M, Collins K, et al. Effects of Allocating Livers for Transplantation Based on Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Scores on Patient Outcomes. *Gastroenterology* 2018;155:1451–1462.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.025>.
- [14] Ju Y-C, Jun D-W, Choi J, Saeed WK, Lee H-Y, Oh H-W. Long term outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis B associated decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2018;24:4606–14. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i40.4606>.
- [15] Kaur SP, Talat A, Karimi-Sari H, Grees A, Chen HW, Lau DTY, et al. Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus-Infected Patients and the Role of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg). *Journal of Clinical Medicine* 2022;11:1126. <https://doi.org/10.3390/jcm11041126>.
- [16] Yuan B-H, Li R-H, Huo R-R, Li M-J, Papatheodoridis G, Zhong J-H. Lower risk of hepatocellular carcinoma with tenofovir than entecavir treatment in subsets of chronic hepatitis B patients: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:782–94. <https://doi.org/10.1111/jgh.15783>.

- [17] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317–25. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>.
- [18] Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518–26. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>.
- [19] Papatheodoridis G, Dalekos G, Sympsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800–6. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.035>.
- [20] Fung J, Lai C-L, But D, Wong D, Cheung T-K, Yuen M-F. Prevalence of Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: Implications for Treatment and Management. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2008;103:1421.
- [21] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- [22] Yu M-W, Hsu F-C, Sheen I-S, Chu C-M, Lin D-Y, Chen C-J, et al. Prospective Study of Hepatocellular Carcinoma and Liver Cirrhosis in Asymptomatic Chronic Hepatitis B Virus Carriers. *American Journal of Epidemiology* 1997;145:1039–47. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009060>.
- [23] Liu Y, Chang C-CH, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:2125–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.009>.
- [24] Barré T, Fontaine H, Ramier C, Di Beo V, Pol S, Carrieri P, et al. Elevated coffee consumption is associated with a lower risk of elevated liver fibrosis biomarkers in patients treated for chronic hepatitis B (ANRS CO22 Hepather cohort). *Clin Nutr* 2022;41:610–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.01.016>.
- [25] Ong A, Wong VW-S, Wong GL-H, Chan HL-Y. The effect of caffeine and alcohol consumption on liver fibrosis - a study of 1045 Asian hepatitis B patients using transient elastography. *Liver Int* 2011;31:1047–53. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02555.x>.
- [26] Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol* 2017;66:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.021>.
- [27] Boender TS, Smit C, Sighem A van, Bezemer D, Ester CJ, Zaheri S, et al. AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) national observational HIV cohort: cohort profile. *BMJ Open* 2018;8:e022516. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022516>.
- [28] Ramírez Mena A, Ngom NF, Tine J, Ndiaye K, Fortes L, Ndiaye O, et al. Prevalence and Predictors of Liver Fibrosis in People Living with Hepatitis B in Senegal. *Viruses* 2022;14:1614. <https://doi.org/10.3390/v14081614>.