

**PORTAGE ASYMPTOMATIQUE DE L'ANTIGENE HB_s CHEZ UNE
FEMME DE 23 ANS**

Jean-Baptiste NOUSBAUM

CHU La Cavale Blanche – Hépatogastroentérologie – 29609 – BREST CEDEX –

jean-baptiste.nousbaum@chu-brest.fr

Observation

Une jeune femme âgée de 23 ans, d'origine vietnamienne, a une infection virale B découverte à l'occasion d'un bilan pré-nuptial. Elle vit en France depuis 1 an. Elle n'a pas d'antécédent médical ou chirurgical. Elle est l'aînée d'une fratrie de 3. Ses deux parents et ses deux frères sont en bonne santé apparente.

L'examen clinique est normal. Les examens biologiques montrent les résultats suivants : activité des ALAT à 18 UI/L (N< 35), ASAT 25 UI/L (N< 35) gamma GT 30 UI/L (N< 40), phosphatases alcalines 84 UI/L (N<121), bilirubine totale 14 $\mu\text{mol/L}$, bilirubine conjuguée 3 $\mu\text{mol/L}$, TP 95 %, présence de l'antigène HBs, de l'antigène HBe, absence d'anticorps anti-HBe, absence d'anticorps anti-delta, charge virale à $1\,306 \times 10^6$ UI/mL, absence d'anticorps anti-VHC. L'échographie montre un foie de contours réguliers, un parenchyme hépatique homogène.

Question 1 : Quel est votre diagnostic ?

1. Portage inactif du VHB
2. Immunotolérance
3. Portage asymptomatique du VHB
4. Hépatite chronique à virus B sauvage
5. Aucun diagnostic de certitude n'est possible à ce stade

Réponse : 2 (immunotolérance)

La phase d'immunotolérance est caractérisée par la présence de l'Ag HBe, une charge virale élevée (habituellement supérieure à 10^7 UI/mL), une activité normale des transaminases [1].

La phase d'immunotolérance est plus fréquente chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes ayant une infection virale B acquise à la naissance ou dans les premières années de la

vie [2]. Une explication possible serait que le passage transplacentaire de l'Ag HBe maternel induit la tolérance par l'absence de réponse cytotoxique T [3]. Chez les sujets immunocompétents, le virus B n'est pas cytopathogène et les lésions hépatocytaires sont induites par la réponse immunitaire. La phase d'immunotolérance peut durer quelques années à plus de 30 ans [4].

Question 2 : Quels examens complémentaires sont recommandés pour évaluer la fibrose ?

1. La biopsie hépatique
2. L'élastométrie
3. Un test sanguin non invasif
4. L'association d'une élastométrie et d'un test sanguin non invasif
5. On peut se dispenser à ce stade d'une évaluation de la fibrose

Réponse : 5

A ce stade d'immunotolérance, la fibrose est absente ou minime et une biopsie n'est pas systématiquement recommandée à condition que tous les critères de tolérance immunitaire soient réunis : a) positivité de l'Ag HBe, b) activité constamment normale des transaminases, c) charge virale élevée à plus de 10^7 copies/mL (soit 20×10^6 UI/mL). Dans l'étude rapportée par Hui et al. [4], chez 57 patients AgHBe positifs avec des transaminases normales, la fibrose était minime (F1) dans 2/3 des cas et absente (F0) dans un tiers (Tableau 1). Dans l'étude d'Andreani et al. [5], chez 40 patients en grande majorité d'origine asiatique (36/40), la fibrose était minime dans la moitié des cas et absente dans la moitié des cas.

La nécessité d'évaluer l'atteinte histopathologique est controversée [6-8]. Les recommandations 2008 de la société européenne pour l'étude du foie (EASL) [9,10] indiquent la biopsie hépatique : a) lorsque l'activité des ALAT est augmentée et/ou b) lorsque la charge virale dépasse 2000 UI/mL ou c) pour évaluer d'autres maladies du foie telles qu'une stéatose ou une stéato-hépatite. Dans le cas particulier de la phase de tolérance immunitaire, il est précisé que la majorité des patients âgés de moins de 30 ans ne nécessitent pas de biopsie hépatique lorsqu'il n'y a pas de suspicion de maladie hépatique et pas d'antécédent familial de cirrhose ou de carcinome hépato-cellulaire (CHC).

La place des tests non invasifs dans l'évaluation de la fibrose au cours de l'hépatite chronique virale B n'est pas encore établie [11]. Pour les tests sanguins (Fibrotest ou Fibromètre), les aires sous la courbe (AUROC) sont moins bonnes pour l'hépatite B que pour l'hépatite C pour différencier les stades de fibrose ≥ 2 . Peu de données sont disponibles pour les stades de fibrose minime.

En ce qui concerne l'élastométrie, les performances pour le diagnostic de fibrose significative au cours de l'hépatite B semblent similaires à celles observées chez les malades atteints d'hépatite C [13]. Le seuil optimal pour le diagnostic de cirrhose reste débattu [12,13]. La cirrhose étant fréquemment macronodulaire au cours de l'infection par le virus B, il est possible que la quantité de fibrose dans un foie cirrhotique chez les malades infectés par le VHB soit inférieure à celle rencontrée chez les malades infectés par le VHC.

Question 3 : Le risque d'évolution vers une cirrhose à 10 ans est à ce stade :

1. 3 %
2. 7 %
3. 13 %
4. 17 %

5. 22 %

Réponse : 2 (7 %)

Dans l'étude de Hui et al [4], le suivi par biopsies après une moyenne de 5 ans n'a révélé aucune modification de la fibrose chez 41 des 48 malades qui restaient dans la phase d'immunotolérance [4]. En cas d'augmentation de l'activité des ALAT, la progression de la maladie s'observait plus fréquemment chez les malades qui restaient en phase d'immunotolérance. A la fin de la période de suivi de 5 ans, un malade avait une fibrose F2. Il a été montré que la réactivation de l'hépatite B était le facteur de risque principal de progression vers la cirrhose [14,15].

Le risque de développer une cirrhose était de 7 % (15/202 malades) après un suivi moyen de 10,8 ans dans l'étude de Chu et al. [16], chez 202 patients Ag HBe positifs avec activité initialement normale des transaminases. Dans l'étude de Chu et al. [16], aucun cas de cirrhose n'était documenté à la fin de la période de suivi chez les patients âgés de moins de 45 ans, tandis qu'une cirrhose était documentée chez 3/11 malades de plus de 45 ans ayant un génotype C contre 0/5 malades de plus de 45 ans ayant un génotype B.

De récentes études ont montré qu'une séroconversion HBe tardive après l'âge de 40 ans et une charge virale élevée après l'âge de 40 ans étaient associées à un risque accru de survenue de complications de l'hépatopathie [17,18].

Le traitement n'est pas recommandé car la séroconversion HBe est faible chez les patients ayant une activité normale des transaminases [19]. De plus, du fait de la nécessité de traitements prolongés, de la bénignité de l'évolution chez la très grande majorité des patients au stade d'immunotolérance, et de la possibilité d'une évolution bénigne chez les patients ayant une séroconversion HBe précoce dans l'existence, un traitement n'est pas recommandé chez les patients jeunes (moins de 35 ans) à la phase d'immunotolérance. Des essais

thérapeutiques sont toutefois en cours avec les analogues nucléosidiques/nucléotidiques plus puissants et ayant une haute barrière génétique de résistance.

Une surveillance a été proposée chez cette patiente : ALAT tous les 3 mois, charge virale tous les 6 mois. L'activité des transaminases était normale entre 19 et 25 UI/L pendant 2 années et la charge virale était mesurée à 9 388 612 UI/mL. A 2 ans de suivi, on notait une augmentation des ALAT à 200 UI/L et la charge virale était de 142 825 UI/mL.

Question 4 : Proposez-vous un traitement ?

1. Par interféron pégylé
2. Par entecavir
3. Par tenofovir
4. Par association lamivudine + tenofovir
5. Non

Réponse : 5 (non, pas de traitement)

A ce stade, la perte de tolérance peut conduire à une phase d'hépatite chronique active, et au statut de porteur inactif du VHB (Fig.1). Andreani et al. [5] ont observé que 2/3 des patients immunotolérants devenaient rapidement des porteurs inactifs. Par conséquent, une phase d'observation avec contrôles biologiques rapprochés est envisageable avant de décider d'instaurer un traitement anti-viral. L'évolution vers une forme chronique avec atteinte hépatique significative justifierait l'introduction des antiviraux.

A 6 mois d'évolution, la charge virale a diminué à 2571 UI/mL, et l'Ag HBe a disparu. A 9 mois, on note l'apparition d'Ac anti HBe. L'activité des ALAT est à 17 UI/L, la charge virale à 1084 UI/mL.

Question 5 : Il s'agit :

1. D'une hépatite chronique à virus mutant
2. D'un portage inactif du VHB
3. D'une situation frontière à surveiller

Réponse : 2 (portage inactif du VHB)

Cette patiente a les critères d'un portage inactif de l'Ag HBs. Après séroconversion spontanée HBe, 67 à 80 % des patients deviennent des porteurs inactifs [14,20,21].

Un traitement n'est pas indiqué. Cependant, une surveillance des ALAT et de la charge virale VHB est nécessaire à des intervalles de 3 mois après cette phase de séroconversion durant la première année, et à des intervalles de 6 mois par la suite, pour affirmer qu'il s'agit bien d'un portage inactif. La plupart des porteurs inactifs ont une charge virale détectable, fluctuante et faible. Aucune donnée à l'heure actuelle ne permet de dire si un traitement antiviral peut améliorer le pronostic chez ces malades ou éviter la réactivation virale.

Question 6 : A ce stade, quelles sont les propositions exactes parmi les suivantes, d'après les connaissances actuelles ?

1. Une séroconversion HBs peut survenir spontanément de l'ordre de 1 % à 3 % par an
2. Le risque de réactivation spontanée varie de 1 à 17 %
3. En cas de traitement immunosuppresseur, une réactivation sévère est possible
4. Le risque de cirrhose persiste et peut atteindre 7 % en cas de séroconversion HBe spontanée.
5. Le risque de carcinome hépatocellulaire est nul et une surveillance n'est pas justifiée

Réponses : 1, 2, 3, 4

Plusieurs études de suivi à long terme montrent que le pronostic des porteurs inactifs est favorable, en particulier si le portage inactif est acquis précocement. La définition du portage inactif nécessite la stricte et constante normalité de l'activité des transaminases ainsi qu'une charge virale basse inférieure à 2000 UI/mL ou indétectable. Ces personnes doivent être surveillées car une réactivation de la réplication virale B peut survenir après des délais variables au cours de la phase de portage inactif [22]. Des études longitudinales à long terme (jusqu'à 23 années) ont montré que 15 à 24 % des porteurs inactifs pouvaient développer une hépatite chronique active Ag HBe négative et qu'une rechute d'hépatite chronique Ag HBe positive était possible dans 1 à 17 % des cas [14,20].

Une étude chez 296 italiens porteurs inactifs de l'Ag HBs a montré l'absence de surmortalité et de complication hépatique après 23 ans [23]. 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 [24].

Le risque de cirrhose n'est pas nul chez les sujets porteurs inactifs, probablement du fait de réactivation virale [25], L'incidence de la cirrhose a été estimée à 0,01 pour 100 personnes par an dans une étude européenne [23] et à 0,07 pour 100 personnes par an dans une étude menée à Taïwan [14]. Le risque de carcinome hépatocellulaire est beaucoup plus faible qu'en cas d'hépatite virale B active, mais non nul. L'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire était estimée à 0,02 pour 100 personnes dans l'étude de Manno et al. [23]. Il n'existe pas de recommandation quant au rythme de surveillance échographique chez ces malades.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

- [1] Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-92.
- [2] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49:S45-S55.
- [3] Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2003;38:1075-86.
- [4] Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
- [5] Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-41.
- [6] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-61.
- [7] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- [8] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-41.
- [9] European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
- [10] Recommandations de pratiques cliniques de l'EASL. Prise en charge de l'hépatite chronique B. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 (sous presse).
- [11] Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300-14.

- [12] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-7.
- [13] Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. 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.
- [14] 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.
- [15] Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-34.
- [16] Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005;43:411-7.
- [17] Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2007;14:147-52.
- [18] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:100-7.
- [19] Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-94.

- [20] 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.
- [21] McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-68.
- [22] Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1458-65.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1693-9

Tableau 1 Evaluation histologique chez les sujets infectés par le virus B en phase d'immuno-tolérance.

Stage of fibrosis in chronic hepatitis B patients in immuno-tolerant phase

Auteurs, année	n	Age moyen (ans) (extrêmes)	Ag HBe Positif %	ALAT (UI/L) médiane (extr.)	Stade de fibrose
Hui et al. 2007	57	31 (18-41)	100	30 (4-42)	19 F0/ 38 F1
Andreani et al. 2007	40	29,2 (17-59)	100	21 (9-35)	20 F0/ 20 F1

Figure 1 Histoire naturelle de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B

(d'après Mc Mahon (2))

Natural history of chronic hepatitis B infection (adapted from McMahon (2))

