

# HÉPATITE B

## Répartition géographique

La planète est divisée en 3 zones différentes, correspondant à des modes de transmission et des niveaux de risque différents. En Afrique subsaharienne et dans l'Est de l'Asie, la prévalence est de l'ordre de 10%. Dans les pays industrialisés, l'infection chronique touche moins de 1% de la population.

## Transmission

Le virus VHB peut survivre en dehors du corps pendant au moins 7 jours. Pendant cette période, il est susceptible de provoquer une infection s'il pénètre dans l'organisme d'une personne non protégée par la vaccination. Le virus se transmet via les liquides biologiques des sujets infectés, en particulier le sang, le sperme et les sécrétions vaginales. En l'absence de traitement, il existe un risque important de contamination du nouveau-né au moment de l'accouchement. La transmission par voie transfusionnelle est maîtrisée avec un risque résiduel devenu très faible. La transmission par voie sanguine persiste chez les toxicomanes IV.

## Clinique

- **Hépatite B aiguë** : La période d'incubation de l'hépatite B est de 75 jours, en moyenne (30 à 180 jours). La maladie est le plus souvent asymptomatique, aucun symptôme chez 60% des patients infectés. Lorsque les symptômes sont présents, ils sont peu spécifiques (asthénie, anorexie, fièvre, ictère). Une glomérulonéphrite et/ou une arthrite peuvent survenir, liées à des dépôts de complexes immuns. Dans moins de 1% des cas d'hépatite aiguë, elle prend une forme fulminante, souvent mortelle en l'absence de greffe hépatique.

- **Hépatite B chronique** : L'évolution vers une hépatite chronique est très fréquente chez les nourrissons infectés à la naissance (80 à 90% des cas). Elle est beaucoup plus rare chez l'adulte (< 5% des cas). Elle est définie

par la persistance de l'Ag HBS pendant plus de 6 mois. Elle évolue en 3 ou 4 phases :

1. **Phase d'immuno-tolérance**, d'une durée variable, 2 à 5 semaines chez l'adulte, elle peut atteindre plusieurs dizaines d'années chez l'enfant, contaminé à la naissance. Phase de réplication virale intense, sans lésions hépatiques, la charge virale est élevée, les transaminases sont normales ou subnormales. Période de forte contagiosité.

2. **Phase immuno-active**, correspondant à une attaque de système immunitaire contre les hépatocytes infectés qui sont détruits. Les transaminases augmentent à nouveau, la multiplication virale diminue. C'est au cours de cette phase que les lésions hépatiques sont les plus graves. En effet ce n'est pas le virus qui est responsable de la destruction des cellules hépatiques, mais le système immunitaire lui-même.

3. **Phase non répllicative** : Le virus ne se multiplie plus, ou se multiplie très faiblement (moins de 100 000 particules virales par cc). Cette 3ième phase correspond à un statut de « porteur inactif » ou « porteur sain ». Ce stade est d'autant plus fréquent et d'autant plus rapide que la réaction immunitaire a été forte, et donc que l'hépatite chronique a été marquée. Les transaminases sont normales. Le nom « porteur sain » a été attribué injustement, le patient est contagieux et il n'a pas un foie normal à la biopsie.

4. 20 à 30% des porteurs non répliatifs peuvent présenter une réactivation de l'hépatite B (**Phase de réactivation**). Elle se caractérise par une élévation des transaminases, une élévation de l'ADN viral, avec ou sans réapparition de l'Ag HBE (selon virus sauvage ou virus mutant). Plusieurs réactivations ou une réactivation persistante peuvent être à l'origine d'une dégradation progressive du foie. La réactivation peut être favorisée par une surinfection par l'hépatite D (delta), la rencontre avec un autre virus (hépatite A, C, E), une hépatite médicamenteuse, un traitement immunosuppresseur ou la prise d'alcool.

## Le virus Sauvage et le virus Mutant

Lorsque le virus « Sauvage » arrive à la phase non répliatif, où le virus ne se multiplie plus ou faiblement, l'antigène HBE disparaît au profit de l'anticorps HBE. C'est la séroconversion HBE qui signe la fin de la réplication virale.

Le virus « Mutant », initialement décrit comme une nouvelle souche de virus, semble en fait émerger au cours de l'infection par le virus « Sauvage », par mutation. Le virus « Mutant » a perdu l'antigène HBE sur sa capsid. Des mutations de la région pré-C entraînent la non traduction de l'antigène HBE.

La réactivation s'accompagne d'une réapparition de l'Ag HBE si virus « Sauvage » et d'un Ag HBE négatif si virus « Mutant ». On parle d'une hépatite chronique B à virus « Sauvage », Ag HBE positif, et d'une hépatite chronique B à virus « Mutant », Ag HBE négatif.

L'infection par un mutant du virus B entraîne des hépatites chroniques d'évolution plus sévère, souvent marquées par des fluctuations importantes de la multiplication virale et de l'activité de l'hépatite chronique, avec des phases de poussée suivies de phases de rémissions transitoires.

## Diagnostic en laboratoire

- Ag HBS : Marqueur essentiel au diagnostic d'hépatite B. Les tests, actuellement commercialisés, reconnaissent l'épitope « a » de l'Ag HBS, commun à toutes les souches. L'Ag HBS est décelable 2 à 4 semaines avant la phase d'état de la maladie, et 2 à 4 semaines avant l'apparition des Ac anti HBC. Il reste détectable pendant 4 à 6 semaines. La disparition de l'Ag HBS signe l'évolution favorable. La persistance de l'Ag HBS au-delà de 6 mois définit l'évolution chronique.

- Anticorps anti-HBS : Il signe l'arrêt de la réplication virale et la « résolution » de l'infection, 2 semaines à 4 mois après la disparition de l'Ag HBS. Il peut aussi être le témoin d'une protection vaccinale (seul marqueur présent après vaccination).

- Anticorps anti-HBC (IgM) : Ac d'apparition très précoce, 2 semaines après l'Ag HBS. Ils persistent pendant toute la phase aiguë, puis se négativent. Ils restent détectables pendant environ 6 mois. Ils sont considérés comme marqueurs d'une hépatite aiguë, toutefois la sensibilité actuelle des réactifs permet de les redétecter en cas de réactivation.

Anticorps anti-HBC (totaux) apparaissent très rapidement, persistent de très nombreuses années (à vie ?). C'est un excellent marqueur épidémiologique d'un contact avec le VHB.

- Ag HBE : Il a été un excellent marqueur de la réplication virale. Dans le cas du mutant pré-C, actuellement très répandu (30 à 80% des souches, selon la zone géographique), l'Ag HBE est négatif, avec des charges virales > 100000 copies/cc.

- Anticorps anti-HBE : Il s'agit du premier « verrou » de la réplication virale, il pronostique une évolution favorable. Sa positivité ne permet pas d'affirmer l'absence d'une mutation pré-C

- ADN du VHB : C'est le meilleur marqueur de présence des virions. La méthode généralement utilisée est la PCR en temps réel.

## Génotypage du VHB :

On observe une variabilité des déterminants antigéniques (utilisation d'immunsérums) et des séquences nucléotidiques (génotypage par PCR). 10 génotypes classés d'A à J ont été identifiés.

Une relation a pu être établie entre sous-types et génotypes. La détermination du génotype a un intérêt épidémiologique et pronostique. A titre d'exemples, les génotypes A et D sont les plus répandus en Europe, la réponse à l'interféron alpha est meilleure avec le génotype A, par rapport au génotype D.

## Prévention

Elle repose sur des mesures d'hygiène (si VHB +, rapports sexuels protégés, seringues à usage unique pour les toxicomanes), sur la vaccination et l'administration d'immunoglobulines (si mère VHB +, ou si exposition accidentelle). La vaccination est recommandée pour tous les enfants de moins de 16 ans (en privilégiant la vaccination du nourrisson) et pour toute personne à risque accru d'hépatite B.

## Traitement

L'éradication du virus de l'hépatite B est impossible car le virus reste intégré dans le noyau cellulaire, le 1<sup>er</sup> objectif du traitement est de contrôler la réplication virale, dans le but de freiner l'inflammation et donc la fibrose. Le second objectif est d'obtenir une séroconversion HBS (perte de l'Ag, arrivée de l'Ac anti-HBS), mais cette séroconversion est rare avec les traitements actuels.

Tout porteur chronique du VHB doit être évalué en milieu spécialisé pour décider de l'opportunité du traitement. La décision repose essentiellement sur les transaminases, le DNA viral, la positivité de l'Ag HBE, et le degré de fibrose. Les principales molécules utilisées sont l'interféron pégylé et les analogues nucléotidiques et nucléosidiques.

Rédaction : Dr Edmond Renard