



# Chronique de l'hépatite B

Jean-Pierre Villeneuve et David Barbeau

**M<sup>lle</sup> VB, une jeune femme de 24 ans d'origine vietnamienne, vous consulte parce qu'elle se sait porteuse du virus de l'hépatite B. Sa mère et son frère le sont aussi. Elle se sent bien, n'a aucune douleur et son examen physique est normal. Elle n'a jamais eu de prises de sang depuis son arrivée au Québec à l'âge de 14 ans. Quel bilan demandez-vous ?**

**L'**HÉPATITE B CHRONIQUE n'est pas le pain et le beurre du généraliste. Ce n'est pas une maladie aussi répandue que l'hypertension artérielle, le diabète ou les troubles de l'humeur, mais elle est suffisamment fréquente (de 1 % à 2 % de la population du Québec en souffre)<sup>1</sup> pour que tout omnipraticien en voie quelques cas chaque année. Cet article s'adresse au médecin de famille ayant une pratique variée, qui n'a pas un intérêt particulier pour les hépatites virales et qui ne veut pas prendre en charge le traitement. Ainsi, après la lecture de cet article, ce médecin sera en mesure de procéder à l'évaluation initiale du patient atteint d'hépatite B chronique, d'énoncer les indications d'une orientation en spécialité et de définir son rôle comme médecin de famille dans le suivi du patient atteint d'hépatite B chronique.

Nous ne discuterons pas des modes de transmission de l'hépatite B chronique ni du traitement, sauf pour mentionner quand il est indiqué. Quant au dépistage et à la vaccination, il en sera question dans l'article des D<sup>rs</sup> Jean-Guy Baril et Anne Bruneau intitulé : « Virus des hépatites ? Défense d'entrer. Comment protéger vos patients contre les hépatites virales », dans le présent numéro.

*Le D<sup>r</sup> Jean-Pierre Villeneuve, hépatologue, exerce au Centre hospitalier de l'Université de Montréal et est professeur titulaire au Département de médecine de l'Université de Montréal. Le D<sup>r</sup> David Barbeau est médecin de famille à l'UMF et GMF du CLSC des Faubourgs (CSSS Jeanne-Mance) et responsable de formation clinique au Département de médecine familiale de l'Université de Montréal.*

## Tableau

### Évolution naturelle de l'hépatite B<sup>2</sup>

Infection aiguë	Infection chronique
Incubation	Immunotolérance
Hépatite symptomatique	Immunocompétence
Période de résolution	Portage inactif
Clairance de l'AgHBs	Clairance de l'AgHBs

Source : Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005 ; 34 (suppl. 1) : S138-S41. Reproduction autorisée.

### Évolution naturelle de l'hépatite B chronique

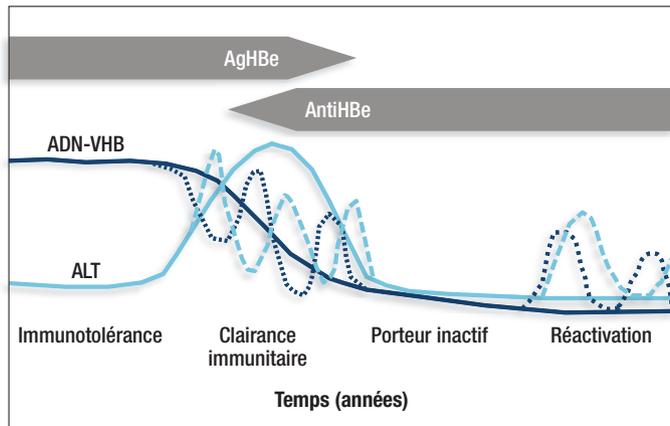
L'évolution naturelle de l'hépatite B chronique est semblable à celle d'une hépatite B aiguë qui évolue vers la guérison, sauf qu'elle se déroule sur plusieurs dizaines d'années<sup>2</sup> (tableau).

Dans l'infection aiguë, la phase initiale d'incubation dure de deux à six semaines et est suivie d'une phase aiguë avec élévation des taux de transaminases. Par la suite, la maladie évolue vers la guérison, avec normalisation du bilan hépatique, mais l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) persiste encore quelque temps, puis disparaît après environ six mois.

Dans l'infection chronique, il y a une phase initiale d'immunotolérance (figure 1) pendant laquelle la charge virale du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) est très élevée et l'antigène e (AgHBe) est présent, mais les taux d'ALT sont normaux en raison d'une absence de réponse

**Figure 1**

**Évolution naturelle de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B<sup>8</sup>**



Source : Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006 ; 43 (suppl. 1): S173-S81. Reproduction autorisée.

immunitaire de l'hôte contre le virus. Cette phase survient surtout chez les porteurs chroniques du VHB qui ont été infectés à la naissance et est suivie d'une phase d'immunocompétence (clairance immunitaire), qui s'observe généralement vers l'âge de 20 à 30 ans<sup>2</sup>.

La phase d'immunocompétence apparaît lorsque l'hôte développe une réponse immune qui entraîne la nécrose des hépatocytes. La charge virale est forte et l'AgHBe est présent comme dans la phase précé-

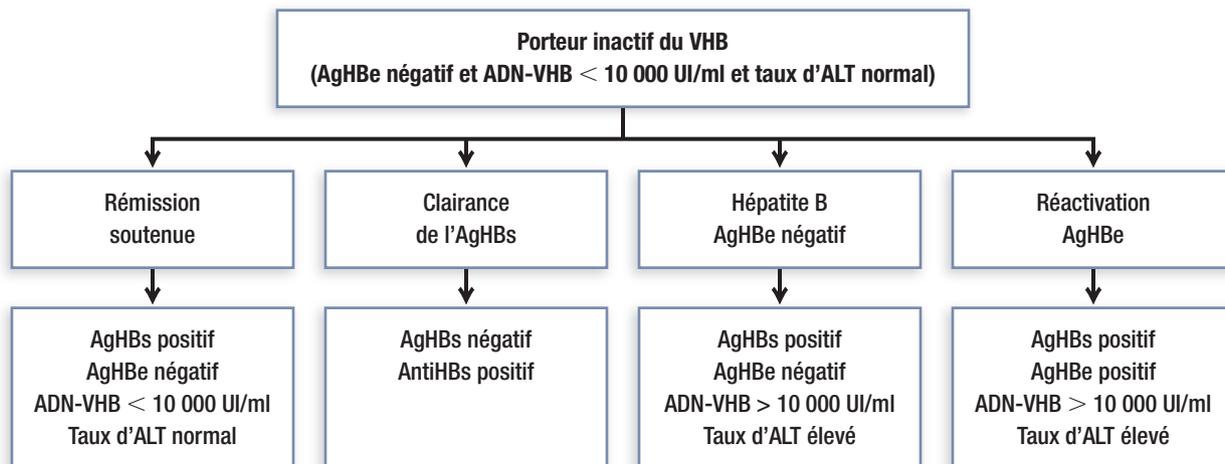
dente, mais le taux d'ALT est élevé. Il se produit alors des lésions hépatiques progressives qui peuvent évoluer vers la cirrhose.

Le passage de la phase d'immunocompétence à celle de porteur inactif peut être soit spontané, soit consécutif à un traitement par l'interféron ou par des analogues nucléosidiques. La période de porteur inactif se caractérise par la disparition de l'AgHBe et par l'apparition de l'antiHBe (séroconversion de l'AgHBe), des taux d'ALT normaux et une charge virale ADN-VHB faible (< 10 000 UI/ml)<sup>2</sup>. Lorsqu'un patient a atteint ce stade, quatre évolutions sont possibles<sup>2</sup> (figure 2) :

1. Rémission soutenue : Le patient demeure porteur inactif pour le reste de sa vie ;
2. Clairance de l'AgHBs : L'AgHBs s'élimine chez environ 1 % des porteurs inactifs annuellement (hépatite B résolue) ;
3. Réactivation de l'hépatite B avec réélévation du taux d'ALT et de la charge virale ADN-VHB (> 10 000 UI/ml) et dosage de l'AgHBe qui demeure négatif. Cette forme d'hépatite B, appelée « hépatite B à AgHBe négatif », est due à la présence de virus variants qui n'expriment pas l'AgHBe en raison de mutations du génome viral ;
4. Séroreversion avec réapparition de l'AgHBe et nouvelle hausse du taux d'ALT et de la charge virale ADN-VHB. Cette évolution est surtout associée à la chimiothérapie ou un traitement immunodépresseur.

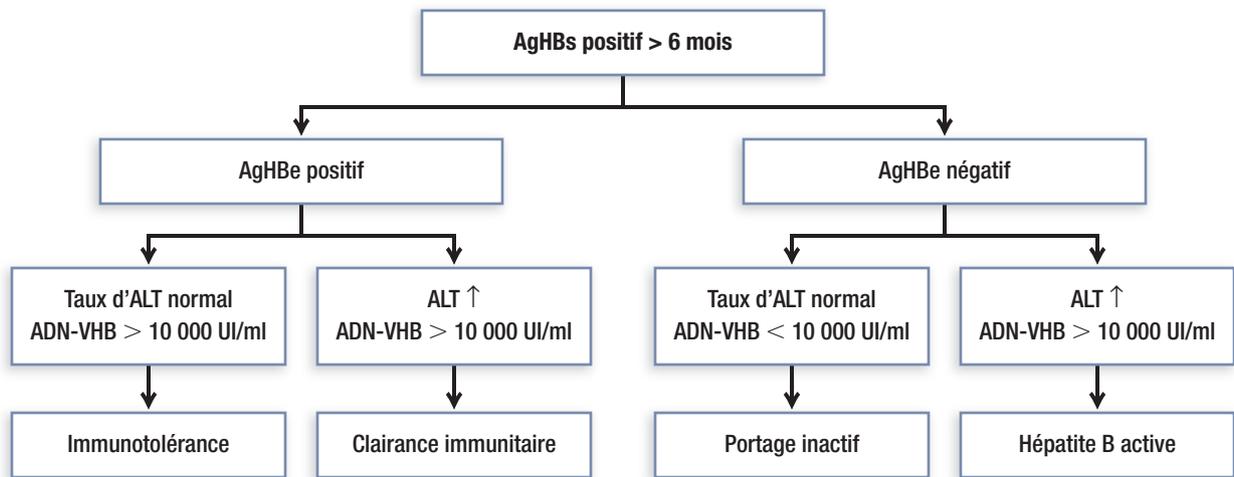
**Figure 2**

**Évolution naturelle possible de l'hépatite B chez un porteur inactif du VHB<sup>2</sup>**



**Figure 3**

**Évaluation initiale du patient atteint d'hépatite B chronique<sup>2</sup>**



**Évaluation initiale du patient atteint d'hépatite B chronique**

L'objectif de l'évaluation initiale du patient atteint d'hépatite B chronique est de déterminer la phase de la maladie. Il faut alors mesurer le taux d'aminotransférases AST et ALT et doser l'AgHBe, l'antiHBe et l'ADN-VHB (qui est toujours un test quantitatif). Le dosage de l'ADN-VHB n'est pas réservé aux spécialistes, mais constitue bien une épreuve de première ligne dans le cadre de l'évaluation initiale faite par le médecin de famille. Avec ces trois éléments, on peut facilement établir la phase de la maladie<sup>1</sup> (figure 3).

*Le bilan de M<sup>lle</sup> VB montre un résultat positif au dosage de l'AgHBs et de l'AgHBe et négatif à celui de l'antiHBs et de l'antiHBe. L'ADN-VHB totalise  $540 \times 10^6$  UI/ml et la concentration d'ALT = 19 UI/l. Votre patiente doit-elle être traitée ?*

**Comment faire le suivi et qui orienter en traitement ?**

**Patients immunotolérants**

On ne traite pas les patients immunotolérants pour deux raisons : ils n'ont pas de lésions hépatiques im-

portantes ou progressives à ce stade de la maladie et le traitement est généralement inefficace. En effet, bien qu'un traitement puisse réduire ou négativer l'ADN-VHB, les chances d'obtenir une séroconversion de l'AgHBe à l'antiHBe (et, par conséquent, une réponse soutenue) sont très faibles<sup>3</sup>. Cependant, ces patients vont éventuellement évoluer vers la phase de clairance immunitaire et devront alors être traités. Le suivi consiste donc à mesurer le taux d'aminotransférases à intervalles réguliers (tous les trois ou quatre mois) et à diriger les patients vers un spécialiste pour un traitement lorsque les résultats deviennent anormaux de façon soutenue<sup>1,3</sup>.

**Patients immunocompétents**

C'est pendant la phase d'immunocompétence que les patients doivent être traités. L'objectif du traitement est d'obtenir une négatation de l'ADN-VHB et une normalisation du taux d'ALT de manière à prévenir l'évolution de la maladie. Avec les nouveaux agents antiviraux (ténofovir et entécavir), de tels résultats sont possibles chez presque tous les patients. Environ le tiers des personnes traitées subiront une séroconversion de l'AgHBe à l'antiHBe au bout de

**L'objectif de l'évaluation initiale du patient atteint d'hépatite B chronique est d'établir la phase de la maladie.**

**Repère**

deux ou trois ans de traitement et passeront donc à l'état de porteur inactif<sup>3</sup>.

### Porteurs inactifs

Ces patients n'ont pas besoin de traitement, car la maladie est inactive. Ils doivent cependant faire l'objet d'un suivi régulier par leur médecin de famille puisque certains peuvent développer une hépatite B active à AgHBe négatif. De plus, chez ces derniers, la maladie évolue souvent de façon caractéristique par poussées (taux d'ALT élevés et ADN-VHB > 10 000 UI/ml), alternant avec des rémissions spontanées (taux d'ALT normaux et ADN-VHB < 10 000 UI/ml). Chez un porteur inactif, il faut donc mesurer les taux d'ALT et d'ADN-VHB tous les six à douze mois pour s'assurer de l'absence d'évolution vers une hépatite B à AgHBe négatif<sup>1,3</sup>.

### Hépatite B active à AgHBe négatif

Les patients atteints d'hépatite B active à AgHBe négatif doivent être dirigés vers un spécialiste. Le traitement dure généralement très longtemps, sauf dans les rares cas où il se produit une négativation de l'AgHBs en cours de traitement.

*M<sup>lle</sup> VB est en phase d'immunotolérance de l'hépatite B (AgHBe positif, charge virale élevée et taux d'ALT normal). Vous lui expliquez qu'elle aura éventuellement besoin d'être traitée lorsque son bilan hépatique deviendra anormal. Vous mesurerez ainsi son taux d'ALT tous les trois mois. C'est alors qu'elle vous fait part d'un désir de grossesse. Que lui conseillez-vous ?*

### Hépatite B chronique : quelques situations particulières

#### Hépatite B et grossesse

L'administration de gammaglobulines hyperimmunes contre l'hépatite B associée à la vaccination du nourrisson au moment de la naissance est généralement efficace pour prévenir la transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant<sup>1,3</sup>. Cependant, chez les mères dont la charge virale ADN-VHB est très élevée

( $\geq 100 \times 10^6$  UI/ml), le risque de transmission du VHB à l'enfant est d'environ 10 % malgré cette mesure prophylactique<sup>3,4</sup>. L'administration de lamivudine (un antiviral sûr pendant la grossesse) durant le troisième trimestre diminue la charge virale à l'accouchement et, par conséquent, le risque de transmission du VHB à l'enfant<sup>4</sup>. *C'est une option qui doit donc être considérée chez les femmes enceintes dont la charge virale d'ADN-VHB est très élevée, comme chez M<sup>lle</sup> VB.*

### Hépatite B et chimiothérapie

L'administration d'une chimiothérapie à un porteur inactif du virus de l'hépatite B peut entraîner une réactivation de l'hépatite B dans de 30 % à 50 % des cas. L'hépatite résultante peut quelquefois être fulminante<sup>5</sup>. On recommande donc un dépistage de l'hépatite B avant la chimiothérapie et un traitement prophylactique par un antiviral pendant toute la durée de la chimiothérapie et jusqu'à six mois après en présence d'AgHBs<sup>1,3</sup>. Il en va de même pour les patients qui reçoivent un traitement immunodépresseur (greffe, rituximab, antiTNF).

### Hépatite B et dépistage du carcinome hépatocellulaire

L'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire est de 0,5 % chez les patients atteints d'hépatite B sans cirrhose et de 2 % chez ceux qui ont une cirrhose. On recommande donc un dépistage du carcinome hépatocellulaire par une échographie abdominale tous les six mois chez tous les porteurs chroniques du VHB<sup>4</sup>. On commence le dépistage à partir de 40 ans chez les hommes et de 50 ans chez les femmes, mais plus tôt en cas de cirrhose, d'antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire ou chez les patients d'origine africaine<sup>1,3</sup>. La mesure périodique des alphafoetoprotéines n'est pas un test très sensible ni très spécifique pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire<sup>4</sup>. Le plus récent guide de pratique de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ne le recommande plus<sup>6</sup>. Cet avis est cependant controversé, et

**On recommande un dépistage de l'hépatite B avant une chimiothérapie et un traitement prophylactique par un antiviral pendant toute la durée de la chimiothérapie et jusqu'à six mois après en présence d'AgHBs.**

plusieurs cliniciens continuent tout de même à mesurer les alphafetoprotéines en association avec l'échographie tous les six mois.

### Hépatite B, charge virale indétectable et taux d'ALT élevé

Un patient dont le dosage de l'AgHBs est positif et celui de l'AgHBe est négatif et dont la charge virale est indétectable ou faible (ADN-VHB < 2000 UI/ml) devrait avoir un taux d'ALT normal puisque l'hépatite B est inactive. Si le taux d'ALT est anormal, il faut alors chercher une autre cause pour expliquer la cytolysé : hépatite C, hépatite D, alcool, stéatose hépatique non alcoolique, etc.<sup>7</sup>.

### Hépatite B : dépistage, vaccination

Le dépistage de l'hépatite B et la vaccination sont abordés dans l'article des D<sup>rs</sup> Jean-Guy Baril et Anne Bruneau intitulé : « Virus des hépatites ? Défense d'entrer. Comment protéger vos patients contre les hépatites virales », dans le présent numéro.

**A** L'ÂGE DE 28 ANS, soit 4 ans plus tard, M<sup>lle</sup> VB a vu ses taux d'ALT augmenter lors de trois dosages successifs (ALT = 54 UI/l, 98 UI/l et 67 UI/l). Vous l'avez donc orientée en spécialité où elle a commencé un traitement par le ténofovir. Six mois plus tard, elle est devenue enceinte. Elle a poursuivi son traitement pendant sa grossesse et l'ADN-VHB était indétectable au moment de l'accouchement. Elle a présenté une séroconversion de l'AgHBe à l'antiHBe après trois ans de traitement et cessé le ténofovir six mois plus tard. Elle est maintenant suivie par son médecin de famille tous les six mois. L'ADN-VHB demeure indétectable, ses taux d'ALT sont normaux, mais l'antigène AgHBs est toujours présent. ☞

**Date de réception :** le 1<sup>er</sup> octobre 2011

**Date d'acceptation :** le 9 novembre 2011

Le D<sup>r</sup> David Barbeau n'a déclaré aucun intérêt conflictuel. Le D<sup>r</sup> Jean-Pierre Villeneuve a déclaré recevoir, en 2011-2012, des subventions de recherche de Roche Canada, Gilead Canada et Bristol-Myers Squibb.

### Summary

**Chronic hepatitis B.** Initial assessment of a patient with chronic hepatitis B includes measurements of HBsAg and anti-HBs, of HBeAg and anti-HBe, of HBV-DNA and ALT. These elements help determine if the patient should undergo treatment (HBeAg-positive or HBeAg-negative chronic active hepatitis B), or periodical follow-ups (immunotolerant phase of hepatitis B or inactive carrier). Follow-ups consist of ALT and HBV-DNA measurements every 3 to 4 months for immunotolerant patients, and every 6 to 12 months for inactive carriers. Screening hepatocellular carcinoma with an abdominal ultrasound should be performed at 6-month intervals in chronic carriers (men over 40 and women over 50). Administration of chemotherapy or immunosuppressive agents can contribute to the reactivation of hepatitis B which can be fulminant. It is therefore recommended to screen for HBsAg among all patients who should receive chemotherapy, and provide a prophylactic antiviral treatment among HBsAg-positive patients.

### Bibliographie

1. Sherman M, Shafran S, Burak K et coll. Management of chronic hepatitis B: Consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21 (suppl. C) : 5C-24C.
2. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005; 34 (suppl. 1) : S138-S41.
3. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: Update 2009; *Hepatology* 2009; 50 (3) : 661-2.
4. Xu WM, Cui YT, Wang L et coll. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepatitis* 2009; 16 (2) : 94-103.
5. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49 (5 Suppl.) : S156-S65.
6. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guidelines. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2010; 52 (3) : 1020-2.
7. Villeneuve JP. Comment explorer une élévation persistante des taux de transaminases. *Le Médecin du Québec* 2002; 37 (10) : 31-8.
8. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43 (2 suppl. 1) : S173-S81.

**L'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire est de 0,5 % chez les patients atteints d'hépatite B sans cirrhose et de 2 % chez ceux qui ont une cirrhose.**

### Repère