

« Prévalence des hépatites virales B chroniques AgHBe négatif chez les sujets porteurs de l'AgHBs »

Dr Khelifa F, annexe de Constantine de l'Institut Pasteur d'Algérie

Pr Dalichaouche M, service des maladies infectieuses de CHU de Constantine

Pr Smati S, laboratoire de microbiologie du CHU de Constantine

I. INTRODUCTION

La présence de l'AgHBe lors d'hépatite chronique témoigne d'une réplication virale, et il était admis que la disparition de l'AgHBe s'accompagnait d'un arrêt de cette réplication avec rémission spontanée de la maladie. Il a été cependant démontré que malgré la disparition de cet antigène, la réplication virale restait possible avec évolution vers des lésions hépatiques actives et sévères (1).

Cette disparition de l'AgHBe est due à une mutation qui intervient au niveau du gène pré-core/core du virus, les virus ainsi mutés sont appelés mutants pré-core ou pré C. Cette mutation peut intervenir à deux niveaux (figure 1)

- Mutation du promoteur du core qui intéresse les nucléotides 1762 et 1764 (2).
- Mutation du gène pré-core qui intéresse le nucléotide 1896 (3,4).

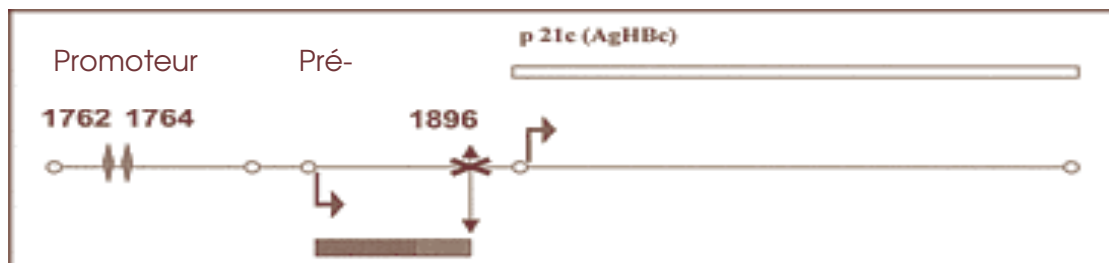


Fig.1 Mutation du gène pré-core/core

Les mutations au niveau du promoteur core entraînent une diminution ou un arrêt de la synthèse de l'AgHBe : les génotypes les plus concernés sont le A , F, H et certains C. La mutation au niveau de la région pré core entraîne un arrêt de la synthèse de l'AgHBe : génotypes B, C, D, E (5,6,7).

II. METHODES

Il s'agit d'une étude prospective qui a intéressé 188 patients porteurs chroniques de l'Ag HBs issus de l'Est algérien, particulièrement des wilayas de Constantine, Batna, Guelma, Sétif, Annaba. Il y avait un patient d'origine malienne établi en Algérie depuis cinq ans. L'AgHBs a été découvert dans la majorité des cas de manière

fortuite, il s'agissait de dons de sang ou de bilans sanguins, prénuptial, prénatal, préopératoire.

Ce travail a débuté en mai 2006 et s'est achevé en septembre 2007.

Une sérologie complète du virus de l'hépatite B (VHB) a été faite par méthode de chimiluminescence (ELISA): AgHBs-anticorps antiHBs, anticorps anti HBc totaux et IgM, AgHBe-anticorps antiHBe.

Un dosage des transaminases (ALAT) a été fait à l'ensemble des patients par méthode spectrophotométrique.

La réplication virale a été quantifiée par PCR en temps réel sur automate Cobas Taqman (Roche).

Enfin, une ponction biopsie hépatique(PBH) a été faite lorsque les transaminases étaient élevées à un taux égal à au moins une fois et demi la normale sur deux prélèvements successifs.

III. RESULTATS

1- SEXE

Les hommes étaient plus nombreux que les femmes, ils représentaient 62% de l'ensemble des patients (figure 1).

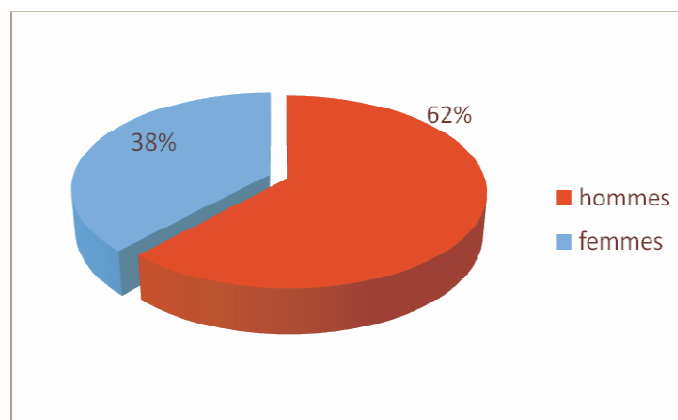


Fig.1. Résultats selon le sexe

2- REPLICATION VIRALE

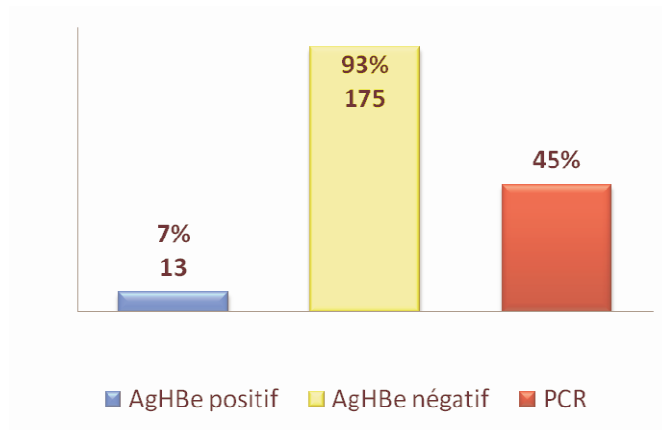


Fig.2. Réplication virale

93% des hépatites virales B chroniques étaient AgHBe négatif (N=175), ce qui aurait pu à tort nous laisser penser que seuls 7% (N=13) patients avaient une réplication virale (figure 2).

Lorsqu'une charge virale est faite aux patients AgHBe négatif (175), on constate que 45% d'entre eux font une réplication virale puisque des taux supérieurs à 2000 UI / ml ont été retrouvés chez eux.

Ce titre de 2000 UI/ml nous permet de séparer les porteurs inactifs (< à 2000 UI/ml) des patients qui répliquent (> à 2000 UI/ml).

Cependant, il est recommandé de multiplier les charges virales chez les patients qui ont un statut de porteurs inactifs.

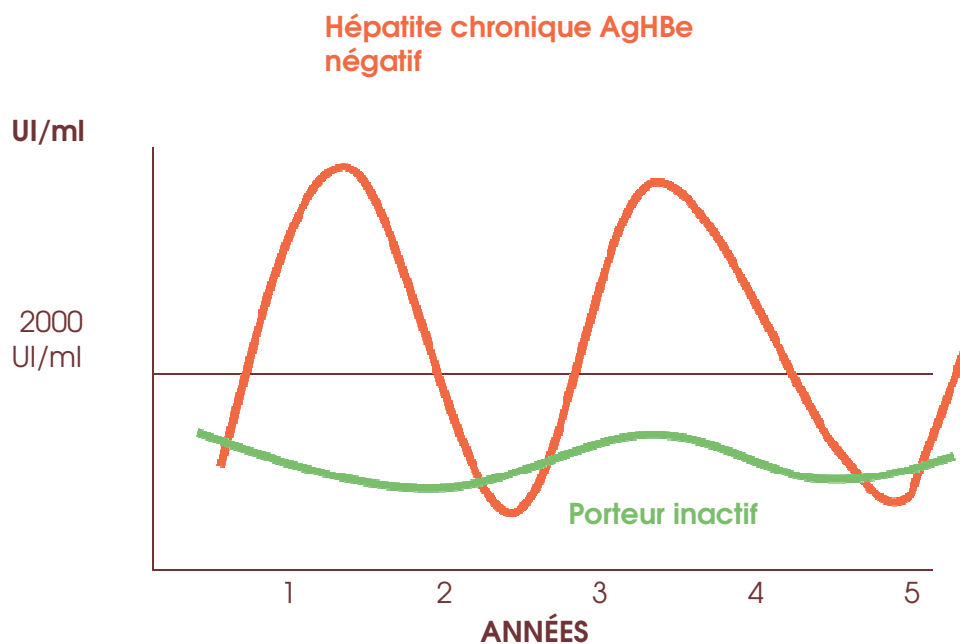
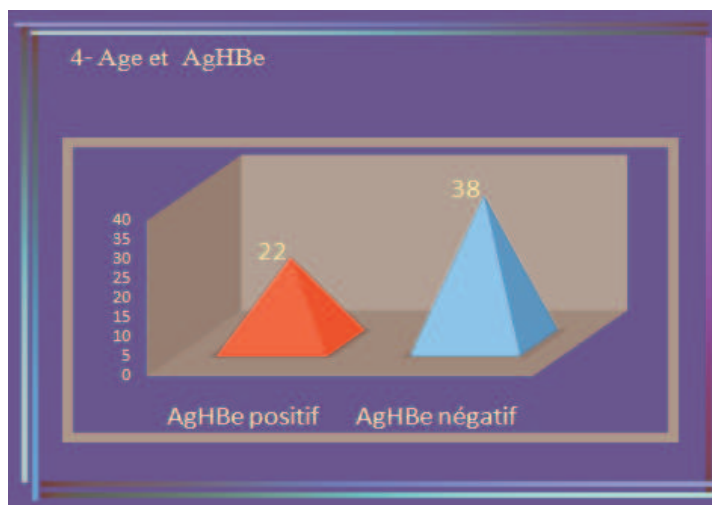


Fig.3 Evolution de l'ADN du VHB dans l'hépatite chronique AgHBe négatif et chez les porteurs inactifs.

En effet, afin de faire le diagnostic différentiel entre un porteur inactif et un patient infecté par un mutant pré-core en phase de rémission, il est nécessaire de faire 3 à 4 charges virales la première année de la découverte du portage de l'AgHBs et une charge virale les années qui suivent s'il n'y a pas de signes d'appel (figure 3). Les possibles réactivations virales sont dues à une forme particulière de l'ADN du VHB qui est incorporée dans l'hépatocyte et qui persistera tant que cette cellule est vivante. Cette forme particulière est le cccDNA (ADN clos circulaire de manière covalente) qui sert de matrice pour la production de nouvelles particules virales (8).

3- AgHBe ET AGE



L'âge moyen des sujets AgHBe positif est de 22 ans (figure 4), cela s'explique par l'histoire naturelle de la maladie. En effet, lorsque l'infection a été contractée à la naissance ou dans l'enfance, l'AgHBe est le plus souvent positif avec des transaminases normales, c'est la phase d'immunotolérance. Par contre si la maladie est survenue à l'âge adulte ou si l'infection est ancienne,

Fig.4. Résultats selon l'AgHBe et l'âge

4- TRANSAMINASES

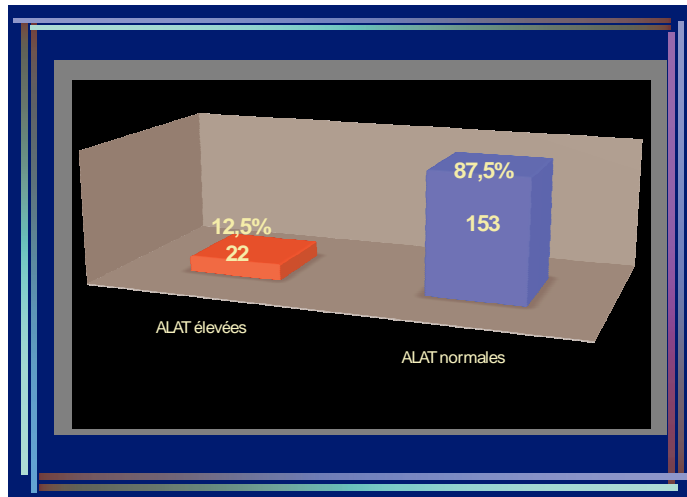


Fig.5. Résultats des transaminases chez les sujets AgHBe négatif (N = 75).

Les transaminases étaient élevées chez 22 patients (12,5%) sur au moins 2 prélèvements successifs, ce qui témoigne ainsi d'une cytolysse chez ces sujets (figure 5). Un taux supérieur à une fois et demi la normale est considéré comme pathologique.

Il est nécessaire de doser les transaminases tous les 6 mois chez les patients AgHBe négatif afin de détecter une cytolysse.

5- PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE

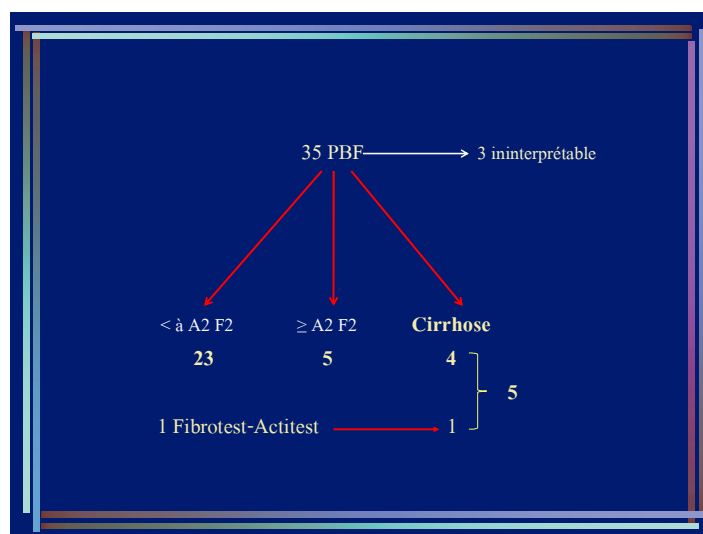


Fig.6. résultats de la ponction biopsie hépatique (N = 35)

La PBH faite à 35 patients retrouve des lésions histologiques chez 9 sujets, 4 étaient au stade de cirrhose. Un fibrotest-actitest a été fait à un patient chez lequel la PBH était contre-indiquée, ce test a révélé une cirrhose.

5 patients étaient donc au stade de cirrhose. Ces patients étaient infectés par des mutants pré-core.

Il est à rappeler que tous ces patients avaient un AgHBe négatif.

6- CONCLUSION

Les hépatites virales B chroniques AgHBe négatif sont prévalentes en Algérie. Ces hépatites nécessitent un suivi régulier basé sur la multiplication des charges virales et le dosage des ALAT afin de faire le diagnostic différentiel entre un porteur inactif et un sujet infecté par un mutant pré-core pour pouvoir ainsi optimiser les décisions thérapeutiques et limiter les risques d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Références bibliographiques

1. Mutants pré-C du VHB.
Ratzu V *et all.*
Gastroentérologie clinique et biologique. Vol 26-N°5- p. 509-513-Mai 2002.
2. Mechanism of HBV genome variability and replication of HBV mutants.
Tong S *et all.*
Journal of Clinical Virology 34 Suppl. 1 (2005) S134-S138.
3. Les variants du virus de l'hépatite B
Ajana F
Journal de pédiatrie et de puériculture- Vol 19, issue 2, march 2006, pages 52-53.
4. Les variant du virus de l'hépatite B.
Thibault V.
Espace professionnel-bulletin d'information numéro 7, octobre 2001.
5. Hepatitis B virus : significance of genotypes.
Schaefer S *et all.*
Journal of viral hepatitis 2005, 12.112-124.
6. Genetic variation in HBV infection: genotypes and mutants.
Gunther S.
Journal of clinical virology 36 suppl. 1 (2006) S3-S11.
7. Genetic Diversity of Hepatitis B Virus Strains Derived Worldwide: Genotypes, Subgenotypes, and HBsAg Subtypes Genetic Diversity of Hepatitis B Virus Strains Derived Worldwide: Genotypes, Subgenotypes, and HBsAg Subtypes.
Norder H *et all.*

Intervirology 2004;47:289–309.

8. Hepatitis B virus biology.

Seeger C et al.

Microbiology and molecular biology review, mars 2000, p.51-68.