

Antoine Hadengue¹, Francesco Negro¹, Mauro Pirovino²

¹ Division de gastroentérologie et d'hépatologie, Hôpital cantonal, Genève

² Medizinische Klinik, Kantonsspital, Olten

Complications de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B

Résumé

Le risque d'évolution en infection chronique dépend de l'âge du sujet au moment de l'infection aiguë:

- 90% des sujets infectés en période néonatale développent une infection chronique.
- 2–10% des sujets infectés après l'âge de 10 ans développent une infection chronique.
- Les complications de l'infection chronique par le VHB sont:
 - hépatite B chronique (sans cirrhose)
 - cirrhose compensée
 - cirrhose décompensée
 - carcinome hépato-cellulaire
 - manifestations extra-hépatiques (glomérulonéphrite, panartérite noueuse).
- La transplantation hépatique est indiquée en cas de cirrhose décompensée ou de carcinome hépato-cellulaire de petite taille.
- Il existe un risque de récurrence de l'infection sur le greffon.

L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B varie selon l'état immunitaire de l'hôte. Lorsque l'infection survient à la naissance, le risque d'infection chronique est de 90%, lié à une immuno-tolérance; c'est la perte de cette immuno-tolérance qui conduira parfois, plusieurs décennies plus tard, à l'apparition d'une hépatite chronique. A l'inverse, lorsqu'un adulte immuno-compétent est infecté par le virus de l'hépatite B, le risque d'infection

chronique généralement associée à une hépatite chronique est 2–10%¹.

Hépatite chronique

Définition

La définition de l'hépatite chronique est histologique et repose sur la mise en évidence d'un degré variable d'inflammation portale, de nécrose péri-portale et de nécrose intra-lobulaire focale².

Manifestations cliniques

Les symptômes de l'hépatite chronique virale B sont en général non spécifiques, modérés et intermittents. L'anamnèse et l'examen physique ne permettent pas d'évaluer la sévérité de la maladie hépatique en dehors des cas où apparaît une cirrhose décompensée. Bien que l'activité des transaminases ALT soit bien corrélée, dans les études longitudinales, avec les variations de l'activité histologique de l'hépatite chronique, les tests biochimiques sont de mauvais prédicteurs de l'activité histologique de la maladie dans les études transversales. Ainsi, pour le malade individuel, la biopsie hépatique est-elle importante pour évaluer le niveau d'activité de l'hépatite chronique et l'apparition d'une fibrose ou d'une cirrhose.

Histoire naturelle

Chez les patients infectés dans la période néo-natale, la perte de la tolérance immunitaire survient généralement entre l'âge de 15 et l'âge de 35 ans. Elle est associée à une diminution de la réplication virale B, parfois associée à la disparition de l'antigène HBe et à la séro-conversion anti-HBe. Ces événements peuvent prendre la

forme d'exacerbation asymptomatique (élévation des transaminases), ou simuler cliniquement une hépatite aiguë. Dans ce dernier cas, on peut observer l'apparition d'un ictère, parfois associé à l'apparition d'un titre significatif d'IgM anti-HBc. L'alternance de phases peu répliquatives asymptomatiques et de phases d'exacerbation symptomatiques a une durée variable. Le risque de cirrhose et de carcinome hépato-cellulaire est d'autant plus important que cette période est prolongée avant d'entrer dans la phase non répliquative.

Les patients contaminés à l'âge adulte entrent d'emblée dans une phase répliquative du virus associée à une hépatite chronique active. Le risque de cirrhose, et d'insuffisance hépato-cellulaire, est d'autant plus marqué que la phase répliquative est plus prolongée. En l'absence de traitement, le taux spontané de séro-conversion antigène HBe/anticorps anti-HBe et antigène HBs/anticorps anti-HBs est respectivement de 10% et de 1% par an. Le risque d'apparition d'une cirrhose est compris entre 10 et 20% à cinq ans d'évolution d'une hépatite chronique.

Cirrhose

Le taux annuel de constitution d'une cirrhose est compris entre 10 et 20% à cinq ans d'évolution d'une hépatite chronique. Chez les patients atteints d'une cirrhose compensée, l'incidence de la décompensation est de l'ordre de 20% à cinq ans.

La cirrhose «compensée» est définie histologiquement par l'existence de nodules de régénération. L'échographie hépatique n'est pas un examen sensible, ni spécifique, pour définir l'existence d'une cirrhose. La constitution d'une cirrhose, généralement totalement asymptomatique, impose une politique de prévention et de dépistage des complications. Les complica-

tions susceptibles d'être déclenchées par des traitements inopportuns, d'être prévenues ou d'être dépistées sont respectivement l'ascite, les hémorragies par rupture de varices oesophagiennes et le carcinome hépato-cellulaire.

La cirrhose décompensée est définie par l'apparition d'une des complications suivantes: ascite, ictère, encéphalopathie hépatique.

L'ascite est la manifestation d'un trouble fonctionnel rénal responsable d'une rétention hydrosaline. Ce trouble fonctionnel résulte d'une vaso-dilatation artérielle systémique excessive, entraînant la mise en jeu de vaso-constricteurs au niveau de la circulation rénale. Cet état peut être déclenché par la prescription inopportune, au cours de la cirrhose, d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

L'ictère peut être la manifestation d'une défaillance hépato-cellulaire. Au cours de l'hépatite chronique B, ceci résulte généralement d'une réactivation virale B.

L'encéphalopathie hépatique témoigne, à des degrés variables, d'une insuffisance hépato-cellulaire et de shunts collatéraux portosystémiques. Les épisodes d'encéphalopathie sont déclenchés par une infection, une hémorragie digestive, ou la prescription inappropriée de sédatifs.

Les hémorragies digestives en relation avec l'hypertension portale sont dominées par la rupture de varices oesophagiennes. Le risque de rupture de ces varices est d'autant plus important que l'insuffisance hépato-cellulaire est plus marquée, que les varices sont de plus grande taille, et qu'elles sont accompagnées de «signes rouges» à l'endoscopie. L'existence de varices oesophagiennes de grandes tailles (supérieures à 4 mm) est une indication à un traitement prophylactique. Les bêta-bloquants ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication. Lorsque les bêta-bloquants sont contre-indiqués, les dérivés nitrés sont également effi-

caces. La rupture des varices oesophagiennes responsable d'une hémorragie digestive haute, est associée à une mortalité importante, directement corrélée à l'insuffisance hépato-cellulaire, et comporte après une première hémorragie un risque de récurrence élevé.

Carcinome hépato-cellulaire

L'incidence annuelle de carcinome hépato-cellulaire chez les malades porteurs d'antigène HBs et atteints de cirrhose est comprise entre 1,5 et 6% par an³. Le dépistage du carcinome hépato-cellulaire est essentiellement représenté par l'échographie hépatique, qui doit être répétée au minimum chaque semestre. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine, moins sensible que l'échographie abdominale est généralement combiné à l'échographie. Cette politique de dépistage, qui vise à mettre en évidence de petites tumeurs accessibles à un traitement, est probablement justifiée chez le malade atteint de cirrhose jusqu'à l'âge de 65 ans. En effet, ne sont accessibles à un traitement (alcoolisation, exérèse chirurgicale, transplantation) que les tumeurs de petite taille.

Complications extra-hépatiques

Deux complications extra-hépatiques de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B méritent d'être mentionnées. Il s'agit d'une part de glomérulonéphrite, d'autre part de panartérite noueuse. Ces deux complications sont liées à une multiplication active du virus (DNA viral sérique quantifiable). Le contrôle thérapeutique de ces complications ne peut se limiter au traitement immunosuppresseur, mais doit comporter un traitement anti-viral susceptible d'annuler la multiplication virale B.

La transplantation hépatique

La transplantation hépatique peut être indiquée, chez un malade atteint de cirrhose antigène HBs positif, lorsque cette cirrhose a donné lieu à une décompensation ou lorsqu'il existe un carcinome hépato-cellulaire de petite taille.

La problématique spécifique de la transplantation au cours de l'infection virale B est représentée par le risque de récurrence de la maladie sur le greffon. Ce risque est extrêmement élevé lorsqu'il existe une multiplication virale B quantifiable avant la greffe, il devient faible et acceptable lorsque la multiplication virale n'est plus décelable

avant la greffe et lorsque les patients, reçoivent, dès la transplantation des immunoglobulines spécifiques anti-HBs. Il est possible que les nouveaux antiviraux préviennent enfin ce risque de manière efficace.

Conclusion

Le but du traitement de l'infection virale B sera de supprimer la multiplication virale B, avant la constitution d'une cirrhose. En effet, celle-ci expose aux complications de l'insuffisance hépato-cellulaire et de l'hypertension portale, ainsi qu'un risque élevé de survenue

d'un carcinome hépato-cellulaire. Ces complications exposent à une mortalité élevée. La transplantation hépatique ne peut être proposée qu'aux malades jeunes, et dont l'infection virale B est contrôlée par le traitement.

Summary

Complications of chronic hepatitis B viral infections

The main complications of chronic viral B infection are briefly reviewed. The balance between the immune system of the host and viral replication, the histological definition of chronic hepatitis and the incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma are delineated. Clinical manifestations of cirrhosis and the question of HBV infection in liver transplantation setting are briefly summarized.

Références

- 1 Thomas HC, Jacyna M, Waters J et al. Virus-host interaction in chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 1988; 8:342-349.
- 2 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19:1513-1520.
- 3 Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1797-1801.

Adresse pour correspondance

Prof. Antoine Hadengue
Division de Gastroentérologie
et d'Hépatologie
Hôpital cantonal
CH-1211 Genève 14