

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Un cas de réactivation virale B chez un patient Ag HBs négatif

V. MICHELS (1), B. BASTENS (2), M. DELFORGE (2), J.C. DEMOULIN (2), J.M. SENTE (2), O. PLOMTEUX (2), P. DUPONT (2), F. FONTAINE (2)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 66 ans, Ag HBs négatif, ayant présenté une réactivation virale B au cours d'un traitement immunosuppresseur pour une glomérulonéphrite segmentaire et nécrosante. Au travers de l'histoire clinique de ce patient, nous discuterons de la pathogénie de la réactivation du VHB ainsi que de la stratégie thérapeutique et des moyens de prévention des hépatites de réactivation.

MOTS-CLÉS : Réactivation virale B - Thérapie immunosuppressive

HEPATITIS B REACTIVATION IN AN AG HBs NEGATIVE PATIENT

SUMMARY : A 66-year-old man, Ag HBs negative, suffering from glomerulonephritis was treated with prednisone. Hepatitis B reactivation was observed after increasing and regression of corticotherapy. Pathogenesis, efficient therapy and prevention of reactivation of hepatitis B will be reviewed.

KEYWORDS : HBV reactivation - Immunosuppressive treatment

INTRODUCTION

La réactivation d'une hépatite B chez un patient ayant présenté une hépatite B, mais étant, par la suite, devenu Ag HBs négatif est une complication rencontrée rarement; les données de la littérature ne permettent pas de chiffrer exactement son incidence (1, 2). L'hépatite B de réactivation survient le plus souvent à la diminution ou à l'arrêt du traitement immunodépresseur, au moment de la restauration immunitaire (3). Cliniquement, cette réactivation se manifeste sous forme d'une hépatite aiguë pouvant évoluer vers une insuffisance hépato-cellulaire, parfois sévère, voire terminale. La survenue et la sévérité de la réactivation du VHB après thérapie immunosuppressive sont imprévisibles et le traitement est, la plupart du temps, décevant à cause, principalement, du retard dans la prise en charge thérapeutique (4). En effet, plusieurs études (4-7) ont montré l'intérêt d'instaurer un traitement antiviral précocement, c'est-à-dire dès le début de l'immunosuppression, voire avant le commencement de celle-ci.

Nous rapportons le cas d'une réactivation d'hépatite B survenue dans le décours de la régression d'une corticothérapie.

CAS CLINIQUE

Monsieur N.K., âgé de 66 ans, était hospitalisé en décembre 2002 pour l'exploration d'un ictère nu d'aggravation progressive. Dans ses antécédents, on notait une hépatite virale B ancienne (Ag HBs négatif en 03/2002), une insuffisance rénale chronique sur glomérulonéphrite, un syndrome d'apnée du sommeil et une prostatectomie. Le patient signalait un tabagisme ancien.

Il n'existait pas de consommation alcoolique et d'allergie connue. Son traitement comportait de la méthylprednisolone (8mg/j), du furosémide, de l'érythropoïétine, du métoprolol et de la cétirizine.

Le mois précédent, en raison d'une amygdalite, le patient avait bénéficié d'une augmentation de la corticothérapie (de 8 mg/j habituellement à 32 mg/j, puis régression progressive) ainsi que d'un traitement par une association d'amoxicilline et d'acide clavulanique (500 mg 3x/j pendant une semaine).

A l'admission, le patient se plaignait de prurit et d'asthénie. L'examen clinique montrait un ictère, mais était, par ailleurs, sans particularité et notamment il n'y avait pas de signe de Murphy, ni d'hépatomégalie.

Le bilan biologique sanguin montrait : une hémoglobine à 10,4 g%, des G.B. à 3.900/mm³ (4.000 - 9.000), des plaquettes à 128000/mm³ (150.000 - 400.000), une urée à 1,22 g/l (0,15 - 0,45), une créatinine à 25 mg/l (0 - 12), une bilirubine totale à 190,4 mg/l (0 - 11), une bilirubine conjuguée à 158,2 mg/l (0 - 4), des TGO à 605 U/l (0 - 37), des TGP à 1.010 U/l (0 - 40), des γ GT à 593 U/l (10 - 50), des phosphatases alcalines à 314 U/l (<270), des LDH à 634 U/l (<480), des amylases à 319 U/l (0 - 100), des lipases à 177 U/l (0 - 60), un INR à 1,16. Les sérologies révélèrent une immunité acquise (infection ancienne) pour l'EBV et pour le CMV; elles étaient négatives pour les virus des hépatites A et C, mais l'antigène HBs était positif ainsi que l'antigène HBe. La PCR quantitative sur l'ADN du VHB se chiffrait à 1.120.000 copies/ml (log >6).

L'échographie et la RMN abdominales ne montraient pas d'obstacle sur les voies biliaires, ni de signe de complication de type vasculaire. La biopsie hépatique montrait une intense hépatite subaiguë lobulaire et portale.

(1) Assistante en Gastroentérologie, (2) Service de Gastroentérologie, Les Cliniques Saint-Joseph, Liège.

Nous pouvions donc conclure, chez ce patient, à une réactivation du VHB dans le décours de la régression de la corticothérapie.

Vu l'importance de la réactivation virale, un traitement fut alors instauré à raison de 100 mg de Lamivudine/jour pendant 12 mois, à partir de décembre 2002. On constatait rapidement la régression de la bilirubine et des tests de cytolysse (Tableau I). Après 3 mois de traitement, on observait la disparition de l'ag HBe. La technique PCR ne décelait qu'une très faible activité virale (Tableau I). Après 11 mois de traitement, l'Ag HBs n'était plus décelé.

DISCUSSION

DÉFINITIONS.

Le terme «réaction virale» peut se définir par l'apparition ou l'augmentation importante de la réplication virale, attestée par la recherche et la quantification du génome viral dans le sérum, suivie de l'apparition ou de l'aggravation de lésions nécrotico-inflammatoires hépatiques, traduites par l'augmentation de l'activité sérique des aminotransférases (3).

Les cas de réactivation surviennent le plus souvent chez des patients porteurs de l'ag HBs, plus rarement chez des patients ag HBs négatif.

Dans la première situation, il s'agit de patients ag HBs positif, ag HBe négatif, avec des tests de

cytolysse normaux et un ADN viral non détecté. Ces patients anciennement appelés «porteurs sains» sont actuellement dénommés «porteurs inactifs».

Chez ces patients, la réactivation virale peut survenir dans le décours d'un traitement immunosuppresseur, notamment par corticoïdes, la réactivation virale apparaissant au moment de la régression de ce traitement immunosuppresseur (3).

Plus récemment, une réactivation virale a été rapportée chez des patients ag HBs négatif, comme c'est le cas chez notre patient. Ce type de réactivation s'explique le mieux par le concept «d'hépatite B occulte». Deux types d'arguments étaient ce concept (8) :

1) La transmission du VHB lors de la greffe d'un foie provenant d'un donneur ayant des ac anti-HBc en l'absence d'ag HBs circulant. Le risque est plus élevé (>80 %) quand l'ac anti-HBs est absent que lorsqu'il est présent. Cette observation est également retrouvée chez les donneurs de sang.

2) Des techniques de détection très sensibles ont permis de mettre en évidence de l'ADN du VHB par PCR dans le sérum de sujets sains chez lesquels l'ag HBs n'était plus détecté dans le sérum. Plusieurs études (8) ont en effet montré la présence d'ADN viral chez des patients considérés «sains». Par exemple, la technique par PCR met en évidence de l'ADN viral chez des donneurs de

TABLEAU I : BILAN BIOLOGIQUE ET SÉROLOGIQUE

	04/03/2002	08/10/2002	(*) 13/12/2002	26/03/2003	25/11/2003
Bilirubine totale (0 – 11)	7,3 mg/l	7,3 mg/l	190,4 mg/l	15 mg/l	8 mg/l
Bilirubine conj. (0 – 4)	3 mg/l	3,1 mg/l	158,2 mg/l	7 mg/l	1,9 mg/l
TGP (ALAT) (0 – 40)	13 U/l	217 U/l	1010 U/l	22 U/l	9 U/l
TGO (ASAT) (0 – 37)	16 U/l	68 U/l	605 U/l	14 U/l	17 U/l
Ph. Alcalines (0 – 270)	98 U/l	138 U/l	314 U/l	85 U/l	142 U/l
γ – GT (10 – 50)	N.R.	208 U/l	593 U/l	156 U/l	N.R.
Ag HBs	négatif	N.R.	positif	positif	Négatif
Ag HBe	N.R.	N.R.	positif	négatif	Négatif
Ac HBs (>10 UI/l)	1 UI/l	N.R.	0	0	6 UI/l
Ac HBc	positif	N.R.	positif	positif	positif
ADN viral (PCR)	Non détecté	N.R.	1.120.000 copies/ml	490 copies/ml	Négatif

(*) : méthylprednisolone à 32 mg/j à partir du 02/11/2002
N.R. : non réalisé

sang. Avec les sérologies suivantes, ac anti-HBc positifs sans ac anti-HBs, des ac anti-HBc et HBs positifs ou des ac anti-HBc et HBs négatifs, la PCR détecte de l'ADN viral B chez 20 %, 10 % et moins de 5 % des patients respectivement. En cas d'antécédent d'hépatite B aiguë guérie (ag HBs négatif, ac anti-HBc et HBs positifs) durant les 10 dernières années, l'ADN viral B est détecté dans 50 % des cas.

L'infection occulte par le virus B serait la conséquence d'une profonde suppression de la réplication virale et de l'expression génomique (8-10).

On peut donc penser que notre patient, ag HBs négatif en mars 2002, était en réalité porteur d'une «hépatite B occulte» et que la corticothérapie a introduit en décembre 2002, une activation importante de la réplication virale se révélant par une hépatite aiguë.

ÉTIOPATHOGÉNIE

Le VHB n'est pas cytopathogène et les lésions histologiques sont essentiellement dues à la réaction immunitaire de l'hôte contre les hépatocytes infectés (11).

La cause la plus souvent incriminée pour expliquer la réactivation virale chez le «porteur inactif» ou en cas d'«hépatite B occulte» est la diminution ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur, principalement quand ce dernier contient des corticoïdes (4,12-14). En effet, pendant le traitement, l'immunosuppression induirait une augmentation de la réplication virale et de l'expression des antigènes viraux sans aggravation des lésions hépatiques immunomédiées; après l'arrêt du traitement, le «rebond immunitaire» entraînerait une destruction brutale des hépatocytes infectés (3,4).

TRAITEMENT DES HÉPATITES B DE RÉACTIVATION

La lamivudine, à la dose de 100 mg/j, a non seulement révolutionné le traitement de l'hépatite B «classique» mais est également la molécule de choix pour traiter les hépatites de réactivation «classiques» et «occultes» (10, 15-17). Akuta et coll. ont également montré l'efficacité de traitements à base d'interféron (14). Cependant, la lamivudine, qui exerce une action inhibitrice spécifique sur la transcriptase inverse du VHB est beaucoup mieux tolérée que le traitement par interféron, et doit donc être préférée en cas d'hépatite sévère (19).

QUEL EST L'INTÉRÊT D'UN TRAITEMENT PRÉVENTIF PAR LAMIVUDINE ?

Plusieurs études (4-6) ont montré l'intérêt d'un traitement prophylactique par lamivudine chez les patients «porteurs inactifs» qui allaient subir un traitement immunosuppresseur : 13 patients ont bénéficié d'un traitement préventif par Lamivudine qui a été maintenu entre 15 jours et 24 mois après le traitement immunosuppresseur. Aucun d'entre eux n'a présenté des signes cliniques ou sérologiques de réactivation du virus B. Cette thérapie pouvait donc prévenir la réactivation du VHB et, ainsi, l'évolution dramatique vers l'insuffisance hépato-cellulaire. Plus récemment, Chien et coll.(7) ont suggéré que la lamivudine pouvait prévenir une évolution fatale chez les patients porteurs d'une hépatite B chronique «décompensée» si la thérapie débutait suffisamment tôt ou, au plus tard, avant que les taux sériques de bilirubine ne dépassent 20 mg/dl. Dans le cas contraire, la thérapie préventive par lamivudine n'apportait pas d'amélioration significative sur le décours naturel de la maladie.

CONCLUSION

Les anticorps anti-HBs et anti-HBc constituent des cicatrices sérologiques qui ne préjugent pas de l'éventuelle persistance du VHB qui peut rester quiescent dans l'organisme, à l'abri de toute réaction immunitaire. Toute personne ayant présenté une hépatite B à un moment donné de son existence est donc à risque de développer une hépatite B de réactivation à l'arrêt ou à la régression d'un traitement immunosuppresseur. Selon les rares études publiées à ce sujet, le risque actuariel varie de 5 à 20% (1, 2).

Ce nouveau concept d'hépatite B occulte semble bel et bien fondé. Des études ultérieures doivent être réalisées afin d'en déterminer l'influence et l'impact sur les hépatites B aiguës et chroniques, sur l'évolution vers la cirrhose et l'hépatocarcinome ainsi que sur le risque de transmission lors de transfusion sanguine notamment.

La recherche de l'ADN viral par PCR est, à l'heure actuelle, le meilleur moyen diagnostique de la présence du VHB dans l'organisme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al.— Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation : a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation*, 1998, **66**, 616-619.
2. Blanpain C, Knoop C, Delforge ML, et al.— Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with

- pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature. *Transplantation*, 1998, **66**, 883-886.
3. Sitruk V, Fain O, Gordien E, et al.— Traitement chimiothérapeutique et immunosuppresseur chez les malades infectés par les virus de l'hépatite B ou C. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001, **25**, 1002-1007.
 4. Xunrong L, Yan A, Liang R, et al.— Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy – pathogenesis ad management. *Rev Med Virol*, 2001, **11**, 287-299.
 5. Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, et al.— Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood*, 2002, **100**, 391-396.
 6. Vento S, Cainelli F, Longhi M.— Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncology*, 2002, **3**, 333-340.
 7. Chien R, Lin C, Liaw Y.— The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2003, **38**, 322-327.
 8. Valla D.— Augmentation chronique inexplicquée des transaminases. *Hepato-Gastro*, 2003, **4**, 257-263.
 9. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G.— Clinical virology of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2003, **39**, S26-S30.
 10. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, et al.— Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen : clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*, 2001, **34**, 194-203.
 11. Ferrari C, Penna A, Degli Antoni A, et al.— Cellular immune response to hepatitis B virus antigens. An overview. *J Hepatol*, 1988, **7**, 21-33.
 12. Stransky J, Benda R, Vodak M, et al.— Causes of acute exacerbations of chronic hepatitis B. *Sb Lek*, 1995, **96**, 75-83.
 13. Cheng A, Hsiung C, Su I, et al.— Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus reactivation in HBV – carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003, **37**, 1320-1328.
 14. Onwubaliki J.— Fulminant hepatic failure in nephrotic syndrome related to withdrawal of immunosuppressive therapy. *Postgrad Med J*, 1998, **64**, 325-327.
 15. Liaw Y, Chien R.— Case report : dramatic response to lamivudine therapy following corticosteroid priming in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, **14**, 741-744.
 16. Saif M, Little R, Hamilton J, et al.— Reactivation of chronic hepatitis B infection following intensive chemotherapy and successful treatment with lamivudine: a case report and review of the literature. *Ann Oncol*, 2001, **1**, 123-129.
 17. Kawai Y, Ikegaya S, Hata M, et al.— Successful lamivudine therapy for post-chemotherapeutic fulminant hepatitis B in a hepatitis B virus carrier with non-Hodgkin's lymphoma: case report and review of the literature. *Annals of Hematology*, 2001, **80**, 482-484.
 18. Akuta N, Suzuki F, Tsubota A, et al.— Long-term clinical remission induced by corticosteroid withdrawal therapy (CSWT) in patients with chronic hepatitis B infection: a prospective randomized controlled trial – CSWT with and without follow-up interferon α therapy. *Dig Dis Sci*, 2002, **47**, 405-414.
 19. Zoulim F.— Pharmacologie des antiviraux et résistance virale aux traitements. *Hépatogastro*, 2000, **7**, 19-26.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. V. Michels, Service de Gastroentérologie, Cliniques Saint Joseph, Liège, Belgique.