

Influence de l'âge sur l'évolution de l'infection par le virus de l'hépatite B Étude sur une population de polytransfusés immunodéprimés

I. FODHA
N. BOUZGARROU
S. BEN OTHMAN
A. CHOUIKHA
R. SAKKA
A. TRABELSI

Résumé : Le virus de l'hépatite B (VHB) pose un problème de santé publique majeur, et ce pour deux raisons : sa fréquence et sa gravité. Étant lui-même peu cytotoxique, c'est l'intensité variable du conflit entre l'agresseur et les défenses immunitaires qui va déterminer la gravité de l'infection et le polymorphisme de l'hépatite B. De ce fait, l'histoire naturelle de l'infection est différente en fonction de l'âge et des compétences immunitaires du sujet. Un des principaux modes de contamination étant la voie sanguine, les sujets ayant eu recours à des transfusions de produits sanguins sont particulièrement exposés. Notre étude a été réalisée sur deux groupes de sujets immunodéprimés et polytransfusés, l'un composé d'adultes et l'autre d'enfants. Elle avait pour objectifs d'une part de déterminer l'histoire naturelle de l'infection par le VHB chez des sujets immunodéprimés, et d'autre part de comparer l'évolution après contact avec le VHB entre les deux tranches d'âges.

Parmi les 29 enfants "anti-HBc positifs" (marqueur témoignant d'un contact antérieur avec le VHB), 10 ont évolué vers la chronicité, dont 9 répliquaient le virus ; les 19 autres, guéris par immunisation naturelle, présentaient tous un titre élevé en anticorps anti-HBs protecteurs. Par contre, l'évolution de l'infection a été très différente au sein du second groupe : en effet, parmi les 29 adultes "anti-HBc positifs", 6 sont passés à la chronicité, dont 5 étaient porteurs asymptomatiques ; de plus, 10 des 23 adultes guéris présentaient un titre en anticorps anti-HBs inférieur à 10 UI/l.

Ainsi, il apparaît dans cette étude que les enfants ont évolué plus volontiers vers la chronicité que les adultes. De plus, les porteurs chroniques enfants étaient, de façon significative, plus fréquemment des porteurs actifs que les adultes. Par ailleurs, chez les enfants immunisés naturellement contre le virus de l'hépatite B par contact antérieur, le titre en Ac anti-HBs était significativement plus élevé que chez les adultes.

Mots-clés : *hépatite B - immunodéprimés - polytransfusés - enfants - adultes - antigène Hbe*

Laboratoire de Microbiologie,
CHU Farhat Hached, Sousse

Introduction

L'hépatite B est une maladie cosmopolite posant un important problème de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé évalue à plus de 350 millions le nombre actuel de porteurs du Virus de l'hépatite B dans le monde. Un des principaux modes de contamination étant la voie sanguine, les sujets nécessitant au cours de leur existence des transfusions répétées constituent une population particulièrement exposée, surtout ceux ayant

reçu des produits sanguins avant que ne soit instauré le dépistage systématique des dons de sang (le 12 octobre 1983 pour la Tunisie). (1,2)

L'hépatite B se caractérise par la fréquence relativement élevée des formes asymptomatiques qui peuvent cependant évoluer vers une forme chronique. Un certain nombre de facteurs détermineront si le sujet atteint d'une hépatite B aiguë éliminera le virus ou deviendra porteur chronique. Parmi ces facteurs, l'âge au moment

de l'infection est le plus déterminant, mais l'état immunitaire de l'hôte joue également un rôle très important.(1,2) L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est définie par une persistance, six mois après l'épisode d'hépatite aiguë, de l'antigène HBs dans le sérum, ainsi que par des critères biochimiques (élévation chronique des transaminases) et histologiques.(1,2)

La séroconversion du marqueur Hbe se fait à la faveur de circonstances encore mal élucidées selon un délai très variable. Or le risque d'évoluer vers la cirrhose en dix ou vingt ans est de l'ordre de 20% chez les patients ayant une hépatite B active, risque auquel vient s'ajouter celui de développer un carcinome hépatocellulaire (3 à 5% par an chez les patients cirrhotiques). (3,4)

Les objectifs que nous nous sommes fixés dans cette étude sont d'une part l'étude de l'évolution des marqueurs sériques de l'infection par le virus de l'hépatite B chez une population de polytransfusés immunodéprimés, et d'autre part l'analyse comparative de cette évolution selon qu'il s'agissait d'un adulte ou d'un enfant.

Matériel et méthodes

Matériel

Notre étude a porté sur 58 polytransfusés hospitalisés dans les Services de Pédiatrie et d'Hématologie du CHU Farhat

Hached (Sousse) dans la période du 1 octobre 1999 au 30 septembre 2001. La moitié de cette population d'étude était constituée d'enfants âgés de 4 à 15 ans, et l'autre moitié d'adultes de plus de 15 ans. Pour tous, la notion de transfusions multiples faisait suite à une hémopathie immunodéprimante. De plus, tous présentaient un profil sérologique témoignant d'un contact antérieur avec le VHB (anticorps anti-HBc positifs). Seuls les sujets ne présentant aucun antécédent familial d'hépatite B ont été retenus, afin d'exclure les cas de contamination verticale dont l'évolution est particulière. De même, nous avons également écarté de l'étude toute personne ayant bénéficié de la vaccination. Concernant les porteurs chroniques retrouvés (Ag HBs positif, IgM anti-HBc négatives), plusieurs prélèvements différés dans le temps ont été effectués au cours des 2 années d'étude afin d'établir l'évolution du profil sérologique de chacun.

Méthodes

- Démarche diagnostique

Différents paramètres ont permis la détermination de la réponse des sujets à l'infection par le VHB :

- o Marqueurs sérologiques : AgHBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc totaux, IgM anti-HBc, AgHBe, Ac anti-HBe

- o Marqueur génomique : détection et dosage de l'ADN viral (Figure 1)

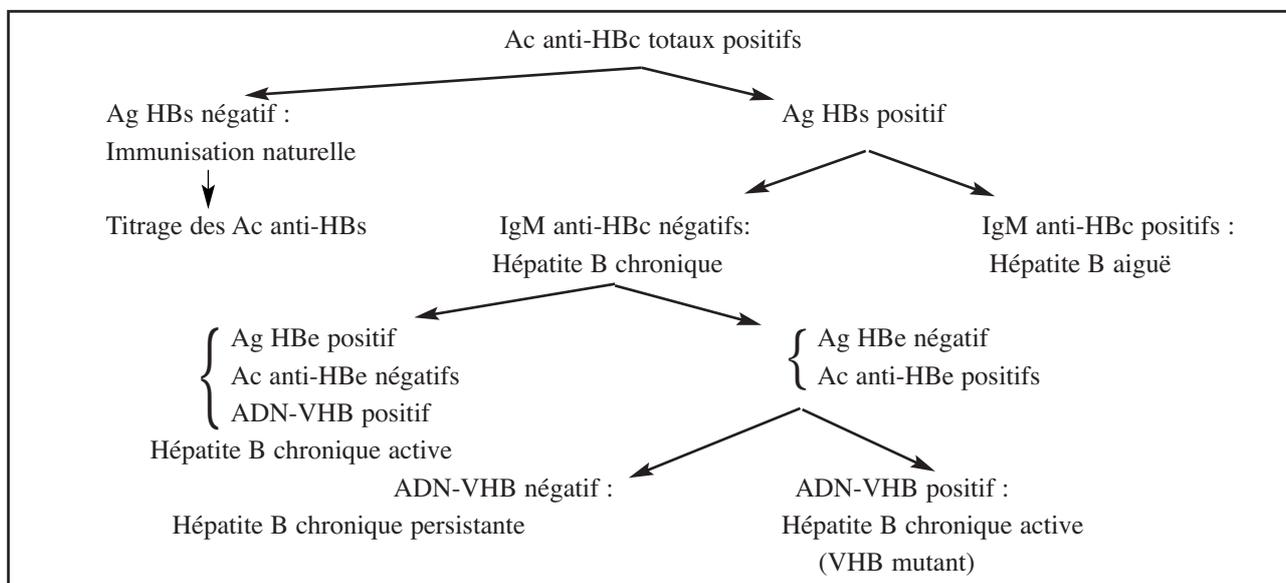


Figure 1: démarche diagnostique utilisée pour la détermination de l'histoire naturelle de l'infection par le VHB

- Techniques utilisées

o La détection et/ou le titrage des marqueurs sérologiques ont été effectués par deux types de méthodes : il s'agissait soit de méthodes immuno-enzymatiques manuelles (ELISA) commercialisées (coffrets Biorad® et Sorin®), soit d'une méthode immuno-enzymatique microparticulaire (MEIA) automatisée (Axsym, Abbott®).

o La détection et le dosage de l'AND-VHB ont été réalisées par une technique manuelle d'hybridation froide utilisant une révélation par chimiluminescence (coffret Hybrid Capture System, Digene®).

- Analyse statistique

L'évolution vers la chronicité, la nature du portage chronique ainsi que le titre en Anticorps anti-HBs ont été tour à tour comparés entre les deux groupes d'âges par un test d'analyse des variances (One-way Anova) à l'aide de la version 6.0 du logiciel Epi Info. Le seuil de significativité a été fixé à 0.05.

Résultats

- Evolution vers la chronicité en fonction de l'âge

Globalement, après contact avec le VHB, 16 polytransfusés sur 58 (27,6%) ont évolué vers la chronicité. Il s'agissait plus précisément de 10 des 29 enfants et de 6 des 29 adultes. Près d'un enfant sur trois n'a donc pas

réussi à éliminer le virus, pour un adulte sur cinq. (Tableau I)
La comparaison par analyse statistique de l'évolution entre les 2 groupes d'âges a révélé une différence non significative ($P = 0.247$).

- Nature du portage chronique

Parmi les 16 porteurs chroniques de l'antigène HBs, 10 (62,5%) répliquaient le virus : 9 enfants et 1 adulte. Plus précisément, 9 des 10 enfants porteurs chroniques (90%) présentaient une forme active; au contraire, 5 des 6 adultes porteurs (83,3%) présentaient une forme persistante de l'infection. (Tableau II)

La comparaison statistique de la nature du portage chronique entre les 2 groupes d'âges a révélé une différence significative ($P = 0.001$).

- Titre en anticorps anti-HBs des sujets naturellement immunisés

Parmi les 23 adultes immunisés par contact antérieur avec le VHB, 10 présentaient un titre en anticorps anti-HBs inférieur à 10 UI/l. Les 19 enfants immunisés naturellement présentaient quant à eux tous un titre supérieur à 10 UI/l, et même supérieur à 50 UI/l pour 18 d'entre eux. (Tableau III)

La comparaison statistique des titres en anticorps anti-HBs entre les 2 groupes d'âges a révélé une différence significative ($P < 0.001$).

Tableau I : Evolution vers la chronicité en fonction de l'âge

	Hépatite B chronique		Guérison		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Enfants	10	34,5	19	65,5	29	100
Adultes	6	20,7	23	79,3	29	100

Tableau II : Nature du portage chronique en fonction de l'âge

	Réplication virale (forme active)		Pas de réplication virale (forme persistante)		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Enfants	9	90	1	10	10	100
Adultes	1	16,7	5	83,3	6	100

Tableau III : Titre en anticorps anti-HBs des sujets immunisés naturellement

	Ac anti-HBs < 10 UI/l		Ac anti-HBs 10-50 UI/l		Ac anti-HBs > 50 UI/l		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Enfants	0	0	1	5,3	18	94,7	19	100
Adultes	10	43,5	7	30,4	6	26,1	23	100

Discussion

• Passage à la chronicité

Un des principaux facteurs influençant l'évolution vers la chronicité après infection par le VHB est l'âge du sujet lors de la contamination : en effet, d'après les données de la littérature, le risque de passage à la chronicité est d'autant plus élevé que les sujets ont été contaminés tôt dans la vie. (Tableau IV)

Dans notre étude, 34,5% des enfants versus 20,7% des adultes étaient des porteurs chroniques : cette différence entre les deux tranches d'âge est donc en accord avec ce qui est habituellement rapporté dans la littérature, à savoir un risque de passage à la chronicité supérieur pendant l'enfance. (5,6) Néanmoins, la différence est apparue comme étant non significative suite au test statistique : ceci est très probablement dû à la taille de notre échantillonnage qui n'était sans doute pas suffisant.

Par ailleurs, 20,7% des adultes de notre étude ont évolué vers la chronicité. D'après les données de la littérature, ce chiffre est de 5 à 10% pour les adultes immunocompétents. La valeur particulièrement élevée de passage à la chronicité trouvée dans notre étude est expliquée par le fait que notre travail a porté sur une population immunodéprimée. En effet, outre l'âge du patient au moment de la contamination, le deuxième paramètre qui entre en ligne de considération concernant le risque de passage à la chronicité est l'état immunitaire de l'hôte: les sujets immunodéprimés risquent ainsi davantage de devenir porteurs chroniques. (Tableau V) (6,7)

• Nature du portage chronique

Dans notre étude, les porteurs chroniques actifs sont très majoritaires parmi la population infantile (90%), alors

que la tendance est totalement inverse au niveau des porteurs adultes. Ceci est sans doute expliqué par le fait que plus les porteurs chroniques avancent en âge, plus ils ont de chances de séroconvertir leur marqueur Hbe.

En effet, d'après les données de la littérature, l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique serait conditionnée par l'âge de l'hôte ; ainsi, la séroconversion spontanée "AgHBe/Ac anti-HBe" serait très rare avant l'âge de trois ans (2% par an). Puis le taux de séroconversion augmenterait chaque année de 6 à 12% par an. (8)

C'est la durée et la gravité de la phase répliquative lors du portage chronique qui déterminent si l'infection évoluera ou non vers une cirrhose, avec risque accru de carcinome hépatocellulaire. En effet, durant cette phase, le

Tableau IV : Taux d'évolution vers la chronicité après infection par le VHB chez les enfants

Age au moment de l'infection (années)	Taux d'évolution vers la chronicité
<1	70-90%
2-3	40-70%
4-6	10-40%
>7	6-10%

Tableau V : Taux d'évolution vers la chronicité après infection par le VHB en fonction de l'état de compétence immunitaire du sujet

Adultes	Taux d'évolution vers la chronicité
Immunocompétents	6-10%
Hémodialysés	43%
Diabétiques	45%

système immunitaire reconnaît et attaque les hépatocytes infectés. (3,4)

• Titre en anticorps anti-HBs

Les seuls anticorps protecteurs contre l'infection par le VHB sont les anticorps anti-HBs ; or suite à une immunisation, leur titre décroît lentement au fil des années et peut même devenir dans certains cas indétectable par les techniques habituelles de dosage. De tels sujets se caractérisent par un profil sérologique se limitant à des "anticorps anti-HBc isolés".

On considère habituellement qu'un titre en anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/l est protecteur, même si cette règle est aujourd'hui controversée : une protection des sujets présentant pour seule "cicatrice infectieuse" des anticorps anti-HBc isolés est en effet suggérée par certains auteurs. (9,10,11)

Dans notre étude, le titre en anticorps anti-HBs était toujours supérieur à 10 UI/l chez les enfants immunisés naturellement, et même supérieur à 50 UI/l dans 95% des cas ; par contre, ceci était nettement moins vrai parmi le groupe des adultes puisque pour près de la moitié d'entre eux, leur titre en anticorps anti-HBs était inférieur à 10 UI/l.

La différence observée entre les deux groupes est expliquée par le fait que les enfants ont tous forcément été infectés assez récemment, et n'ont donc pas encore eu le temps de voir leur titre en anticorps anti-HBs diminuer ; ceci n'est par contre pas le cas des sujets adultes, dont le contact avec le VHB pourrait être très ancien.

Toutefois, la proportion d'adultes immunisés par contact antérieur mais dont le titre en anticorps protecteurs est inférieur à 10 UI/l reste très supérieure à la proportion retrouvée dans une population tunisienne adulte (2,08%) (12). Ceci est dû au fait que les sujets immunodéprimés élaborent d'emblée un titre faible en anticorps du fait même de leur immunodépression. (13)

De plus, le grand nombre d'adultes porteurs d'anticorps anti-HBc isolés (43.5%) pourrait inclure au moins en partie des porteurs d'un virus ayant muté son antigène de surface : de tels sujets, bien que "AgHBs négatif" d'après les techniques ELISA utilisées en routine, constitueraient pourtant des porteurs chroniques dont le

profil sérologique serait réduit à des anticorps anti-HBc isolés. Cette hypothèse, qui ne pourrait être confirmée que par la mise en évidence chez de tels sujets d'ADN viral, est renforcée par le fait que les mutations touchant l'antigène de surface sont particulièrement fréquentes en cas de portage long, et sont souvent responsables d'infections quiescentes. (14)

Enfin, il est intéressant de remarquer que la réponse immunitaire post-vaccinale, selon plusieurs auteurs, serait nettement plus intense et plus durable chez les enfants que chez les adultes. (15,16) Ceci souligne donc l'intérêt de vacciner de façon systématique tous les enfants à risque, tels que les polytransfusés, et ce dès leur plus jeune âge, afin de leur assurer une immunisation protectrice à long terme.

Cette situation a largement changé depuis la systématization de la vaccination en Tunisie, qui a débuté en 1995, mais continue de poser problème dans de nombreux pays en voie de développement.

Conclusion

L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B, qu'elle concerne une population immunodéprimée ou immunocompétente, reste superposable. Cependant, les conséquences néfastes sont accentuées chez les sujets dont le système immunitaire est affaibli : passage à la chronicité plus fréquent, élaboration d'anticorps protecteurs plus difficile.

Par ailleurs, le risque de passage à la chronicité est particulièrement élevé lorsque le contact avec le VHB a lieu au cours de l'enfance. De plus, la difficulté qu'ont les enfants porteurs chroniques à séroconvertir leur marqueur Hbe prolonge considérablement la durée de la phase active, augmentant les risques de développer une cirrhose voire un carcinome hépatocellulaire à l'âge adulte.

Ces données viennent renforcer l'importance, dans les régions endémiques pour le VHB, de vacciner de façon précoce les sujets nés avant 1995 et présentant un facteur de risque tel que la notion de transfusions multiples, et ce d'autant plus que l'immunisation post-vaccinale est nettement plus efficace chez les enfants que chez les adultes.

Références

- 1-** Zuckerman AJ, Thomas HC
In : "Viral hepatitis", second Ed. Churchill Livingstone, London, 1998, 1 vol.
- 2-** Zoulim F, Trépo C
Hépatite B : réplication et mécanismes d'action des antiviraux.
Virologie, 1997, 3 : 197-215
- 3-** Maupas PH, Melnick JL
Hépatite B virus and primary hepatocellular carcinoma
In : "Progress in Medical Virology", Tome 27, Karger Ed Basel, 1991
- 4-** Rosmorduc O, Paterlini P, Poupon R et al.
Virus des hépatites et carcinome hépatocellulaire.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1999 ; 23 : 363-75
- 5-** Denis F, Ranger-Rogez S, Tabaste JL, et al.
Virus de l'hépatite B
In : "Virus transmissibles de la mère à l'enfant" ; F. Denis Ed. John Libbey. Eurotext. Montrouge 1999 : 85-103
- 6-** Evans AA, London WT
Epidemiology of hepatitis B
In: "AJ Zuckerman, HC Thomas Ed. Churchill Livingstone, London, 1998 : 107-14
- 7-** Lefrere JJ, Lunel F, Marcellin P et al.
In : "Guide pratique des hépatites virales" ; Editions Médicales Spécialisées, Paris, 1998
- 8-** Chang MH
Chronic hepatitis virus infection in children.
J. Gastroenterol., 1998, 5 : 541-8
- 9-** West DK, Calandra GB
Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen : implications for policy on booster vaccination.
Vaccine, 1996; 14 : 1019-27
- 10-** Quaglio G, Lugoboni F, Vento S et al.
Isolated presence of antibody to hepatitis B core antigen in injection drug users : do they need to be vaccinated ?
Clin. Infect. Dis., 2001, 10 : 143-4
- 11-** Greub G, Frei PC
Presence of low levels of anti-HBs antibody in so-called "anti-HBc alone" subjects.
Liver, 2001, 6 : 380-3
- 12-** Ben Ayed M, Triki H, Cointe D et al.
La présence isolée d'anticorps anti-HBc : prévalence et interprétation basées sur les résultats de la recherche d'ADN viral et sur la mesure d'anticorps anti-HBs après vaccination.
Ann. Biol. Clin., 2001, 1 : 53-60
- 13-** Weber B, Melchior W, Gehrke R, et al.
Hépatite B virus markers in anti-HBc only positive individuals.
J. Med. Virol., 2001, 3 : 312-9
- 14-** Guptan RC, Thakur V, Sarin SK et al.
Frequency and clinical profile of precore and surface hepatitis B mutants in Asian-Indian patients with chronic liver disease
Am. J. Gastroenterol., 1996, 7 : 1297-8
- 15-** Maupas PH, Chiron JP, Barin F et al.
Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBs Ag carrier state in children. Controlled trial in an endemic area (Senegal).
Lancet, 1981, 1 : 289-92
- 16-** Van Damme P, Leroux-Roels G, Law B et al.
Long-term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults.
J. Med. Virol., 2001, 1 : 6-13