

Quantification de l'antigène HBs : un témoin du statut du patient et de la réponse au traitement

✉ Denis Ouzan

(✉) Institut Arnault Tzanck, 06721 Saint Laurent du Var

E-mail : denis.ouzan@wanadoo.fr

Introduction

La commercialisation récente de plusieurs tests quantitatifs, permettant de mesurer le taux de l'antigène HBs, a relancé l'intérêt de ce test dans le suivi de l'hépatite chronique virale B [1]. Autrefois, la détection de l'antigène HBs n'était effectuée que par des tests qualitatifs. La possibilité de quantifier l'antigène HBs a offert une nouvelle vie à un vieux marqueur de plus de 40 ans d'âge. La quantification de l'antigène HBs permet de compléter les informations fournies par la détection de l'ADN viral. Si la charge virale renseigne sur le nombre de virions circulants, le titre de l'antigène HBs mesure la fraction d'enveloppes qui entourent le virus, et celle, plus importante, qui circulent sous la forme de sphères ou de bâtonnets. La quantification de l'antigène HBs permet de mieux caractériser le

statut du patient et en particulier du porteur inactif. Elle permet également de prédire la réponse au traitement par interféron, la durée optimale de ce traitement ainsi que la perte éventuelle de l'antigène HBs [1].

Le virus de l'hépatite B

Le génome du virus de l'hépatite B (VHB) est un ADN circulaire partiellement bicaténaire de 3200 paires de bases (Fig. 1). La région S code pour la protéine d'enveloppe (antigène HBs) qui existe sous trois formes : petite (majeure), moyenne et grande protéine (Fig. 2 et Fig. 3). Les virions complets sont constitués par le génome viral enfermé dans la capside (ou core), elle-même recouverte par l'enveloppe. Dans le sang des sujets infectés, à côté des virions complets qui sont infectieux, on trouve en proportion

Objectifs pédagogiques

- Connaître les problèmes pratiques posés par la prescription des tests quantitatifs de l'antigène HBs
- Connaître l'apport de ce test à la définition du porteur du virus de l'hépatite B
- Connaître la valeur prédictive de l'évolution du taux de l'antigène HBs dans la réponse au traitement, la durée de ce traitement et la perte de l'antigène HBs

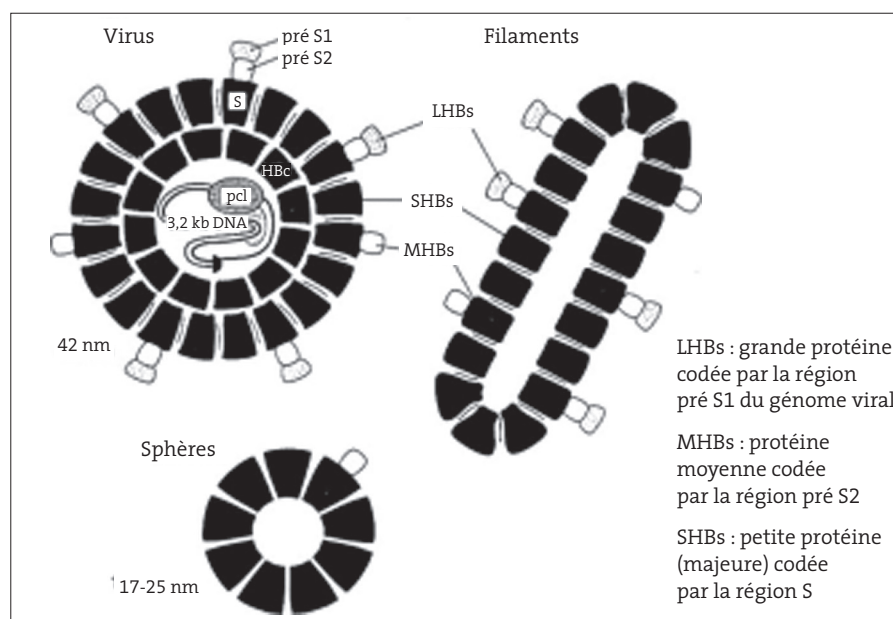


Figure 1. Composition des trois formes de l'antigène HBs

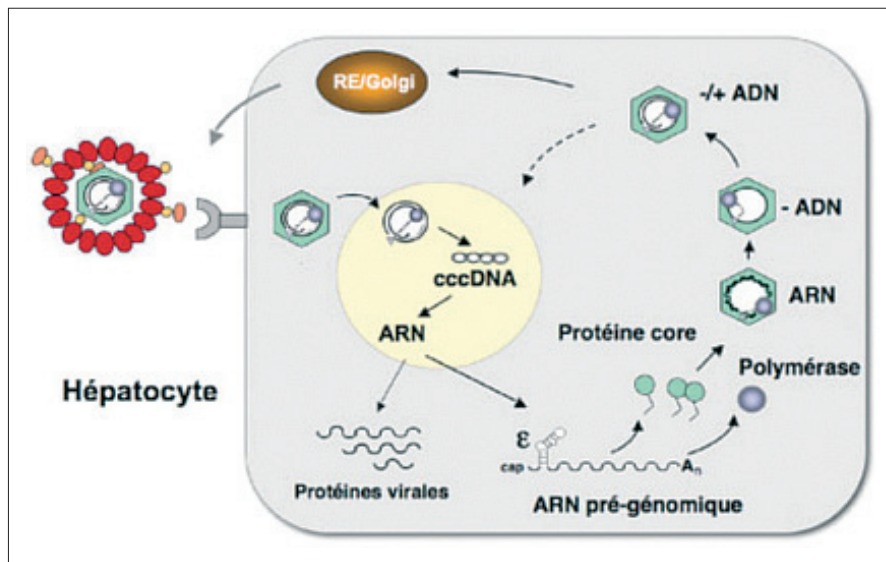


Figure 2. Le cycle de réplication virale

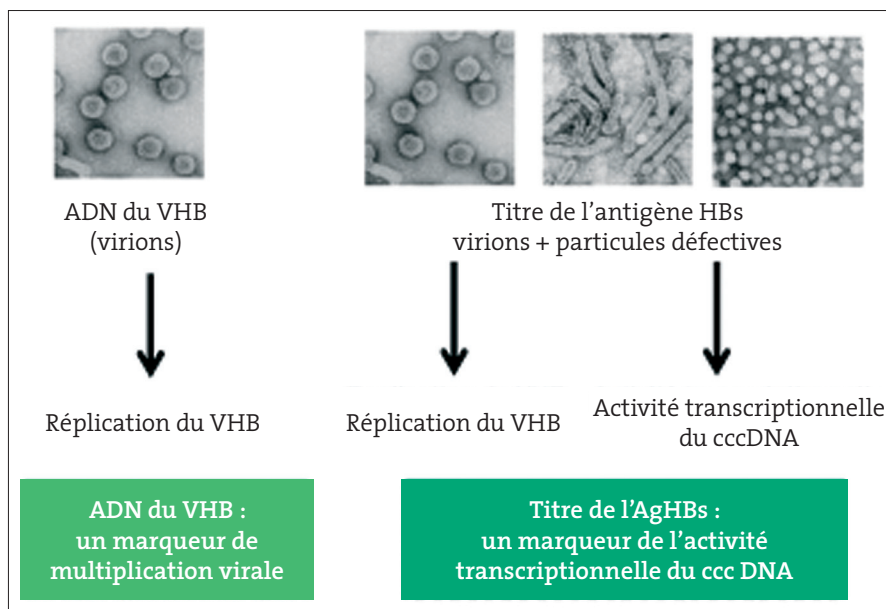


Figure 3. Signification clinique de la quantification de l'antigène HBs [7]

largement dominante des particules constituées uniquement de l'enveloppe virale synthétisée en excès (Fig. 1). Ces particules virales incomplètes de forme sphérique ou tubulaire et d'un diamètre de 22 nm sont prises en compte dans le titrage de l'antigène HBs [1].

Le cycle viral

Après pénétration de la capsid virale dans le cytoplasme de l'hépatocyte, l'ADN génomique bi-caténaire et circulaire migre dans le noyau sous forme enroulée, appelée cccDNA. Cet ADN viral est transcrit en ARN qui va permettre la synthèse de protéines virales et de l'antigène HBs. Un ARN représen-

tant la totalité du génome est intégré dans des capsides néoformées. Cet ARN pré-génomique est transformé en ADN par la polymérase virale qui possède une activité transcriptase inverse (Fig. 2). Les analogues nucléos(t)idiques inhibent l'activité de la transcriptase inverse et de ce fait la quantité de virions synthétisés sans intervenir sur la production de protéines. L'interféron par contre intervient sur le cccDNA, et de ce fait sur la fabrication des protéines et sur celle de l'antigène HBs. De ce fait, la réduction du taux de l'antigène HBs obtenue par l'interféron est plus importante que celle qui est obtenue par les analogues nucléos(t)idiques. Le titre de l'antigène HBs est le reflet de l'activité du cccDNA viral présent dans le noyau de l'hépatocyte (Fig. 3).

Mesure et signification de la charge virale B

La charge virale B mesure le nombre de virus complets circulants. Il est recommandé de quantifier la charge virale en utilisant une méthode de PCR en temps réel sensible [2] qui permet une large plage de quantification et un seuil de détection de 20 UI. Les résultats doivent être exprimés en UI/ml. Il est souhaitable d'utiliser la même technique chez un même patient. La mesure de la charge virale est indispensable au diagnostic, à la décision de traiter et au suivi d'un patient souffrant d'hépatite chronique virale B [2]. Elle permet de guider l'indication du traitement qui repose également sur le taux des transaminases et le degré de l'atteinte histologique [2]. Elle définit la réponse virologique au traitement.

Mesure et signification du titre de l'antigène HBs

Plusieurs tests quantitatifs immuno-enzymatiques ont été récemment commercialisés : le test Architect® quantitatif QT (laboratoire Abbott), le test Elecsys® quantitatif (laboratoire Roche), et le test Liaison XL Murex® quantitatif (laboratoire Diasorin) (Tableau I). Le premier test quantitatif Architect est le plus utilisé. Il explore des taux compris entre 0,5 et 250 UI/ml [1]. Des taux supérieurs à 250 UI/ml sont mesurés après une ou plusieurs dilutions manuelles. Ces dilutions manuelles ont été remplacées depuis peu par une dilution automatique. Ainsi, l'automatisation complète récente du test Architect facilitera sa réalisation. Le test Elecsys® explore des taux compris entre 0,5 et 52 000 UI/ml [1]. Les taux supérieurs à 52 000 UI/ml exigent une dilution manuelle. Il existe une très bonne corrélation entre ces deux tests [3]. Ces tests utilisent une réaction chimique luminescente (Tableau II). Le test Diasorin Murex explore des taux

Tableau I. Seuils et limites de linéarité des techniques de quantification de l'antigène HBs

Abbott	0,05 UI/ml à 250 UI/ml (log ₁₀ : 2,40)
Roche	0,05 UI/ml à 52 000 UI/ml (log ₁₀ : 2,11)
DiaSorin	0,03 UI/ml à 250 UI/ml (log ₁₀ : 2,40)

compris entre 0,3 et 250 UI/ml (Tableau I). Il est souhaitable d'utiliser la même technique chez un même patient. Il faut savoir qu'il existe une dizaine de tests qualitatifs. Certains tests quantitatifs portent les mêmes noms que les tests qualitatifs, ce qui est susceptible d'entraîner des confusions, un test qualitatif étant réalisé à la place du test quantitatif. Il convient donc de bien libeller sa prescription. Dans le cas où un test qualitatif serait réalisé à la place d'un test quantitatif, il faut exiger la réalisation effective du test prescrit. Le titre de l'antigène HBs mesure le nombre des trois formes de l'antigène HBs : les particules d'enveloppes qui entourent le virus et les particules libres (sphères et bâtonnets). Il reflète chez les malades antigènes HBe positifs, la quantité de cccDNA présent dans le noyau et chez ceux qui sont antigène HBe négatifs l'activité transcriptionnelle de ce cccDNA [1] (Fig. 5). La quantification de l'antigène HBs est inscrite à la nomenclature des actes de biologie avec la cotation B55. Son coût est de 14,85 euros.

Quantification de l'antigène HBs et histoire naturelle

L'histoire naturelle de l'infection à VHB se caractérise par une première phase associée à un antigène HBe positif puis par une seconde phase marquée par la perte de l'antigène HBe [4]. Le taux de l'antigène HBs diminue tout au long de l'histoire naturelle pour atteindre parfois un taux indétectable, sa disparition signant la fin de l'histoire naturelle de cette infection (Fig. 4) [1, 4].

Malades antigène HBe positif

La première phase d'une hépatite chronique virale B est une phase d'immunotolérance qui peut durer des décennies. Cette phase est caractérisée chez des sujets habituellement jeunes (d'âge inférieur à 30 ans) par un antigène HBe positif, un taux de transaminases normal, une charge virale élevée (> 8 Log) et des lésions hépatiques absentes ou minimales [4]. Cette phase est suivie en général d'une phase d'activité pendant laquelle le taux des transaminases s'élève, la charge virale baisse et des lésions hépatiques apparaissent ou se majorent [4]. Le taux de l'antigène HBs est plus élevé chez les patients immunotolérants que chez les patients ayant une hépatite chronique active (4,5 à 5 Log *versus* 4 à 4,3 Log)

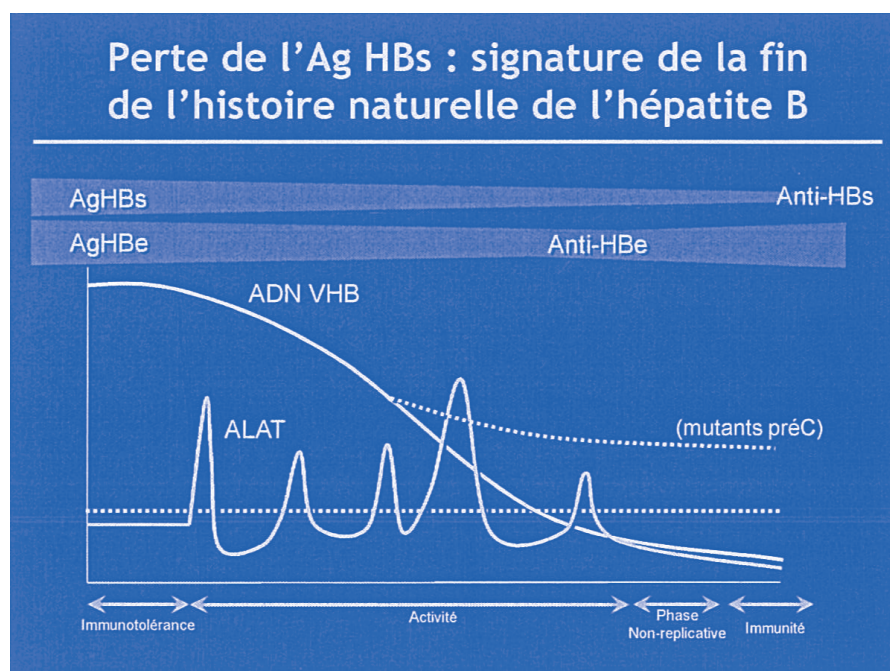


Figure 4. Histoire naturelle de l'infection virale B

Tableau II. Techniques Architect et Elecsys de quantification de l'AgHBs

Architect	Elecsys
0,05-250 UI/ml	0,05-52 000 UI/ml
Réaction chimio-luminescente Quantification automatique intensité lumineuse	

Tableau III. Taux de l'antigène HBs (Log₁₀) au cours de l'histoire naturelle de l'infection à VHB Asie/Europe [5, 6]

	AgHBe positif		AgHBe négatif		P
	Immuno-tolérance	Phase activité	Hépatite chronique HBe-	Porteur inactif	
Asie	4,53	4,03	3,35	2,86	0,001
n	32	55	83	50	
Europe	4,96	4,37	3,89	3,09	< 0,001
n	30	48	68	68	

(Tableau III) [5, 6]. Un taux d'antigène HBs de 100 000 UI/ml est en faveur d'une phase d'immunotolérance lorsqu'il est associé à une charge virale élevée de plus de 8 Log et un taux de transaminases normal [1].

Malades antigène HBe négatif

Les patients vont évoluer vers une phase de clairance immunologique,

marquée par la perte de l'antigène HBe et l'acquisition d'anticorps antiHBe. Des mutations du génome viral (mutants pré C) surviennent très fréquemment à ce stade et aboutissent à une hépatite chronique antigène HBe négatif [4]. Cette hépatite à virus B mutant est marquée par une charge virale et un taux de transaminases fluctuants et des lésions hépatiques qui peuvent aboutir à la constitution

Tableau IV. Taux de l'antigène HBs en fonction de l'activité et des lésions du foie [7]

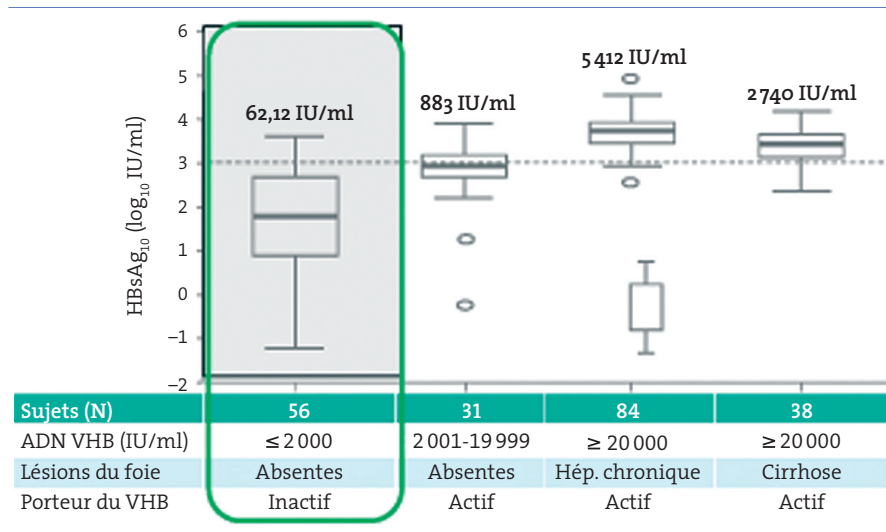


Tableau V. Identification des porteurs inactifs du VHB en utilisant le titre de l'AgHBs et le taux de l'ADN du VHB (génotype D) [7]

Prediction du :	Portage inactif
Titre de l'AgHBs	< 1 000 IU/ml et
Taux de l'ADN du VHB	< 2 000 IU/ml
VPP	87,9 %
VPN	96,7 %

L'association ADN du VHB < 2 000 et titre de l'AgHBs < 1 000 UI/ml fournit les mêmes informations qu'un suivi mensuel pendant 1 an

d'une cirrhose. L'évolution peut se faire au contraire vers un portage inactif du virus, caractérisé par un antigène HBe négatif, un taux de transaminases toujours normal et un taux d'ADN viral inférieur à 2 000 UI /ml [2]. Le taux de l'antigène HBs est plus élevé chez les malades qui ont une hépatite chronique active antigène HBe négatif que chez ceux qui présentent un portage inactif du virus (3,3 à 3,8 Log *versus* 2,8 à 3 Log) (Tableau III) [5, 6]. Les porteurs inactifs du virus ont souvent un taux d'antigène HBs très bas souvent inférieur à 100 UI/ml (Tableau IV). L'association d'un taux d'antigène HBs inférieur à 1 000 UI/ml et d'un taux d'ADN du VHB inférieur à 2 000 UI /ml permet de définir le portage inactif du virus avec de très bonnes valeurs prédictives et négatives (Tableau V). Cette association fournit les mêmes informations, chez les malades de génotype D, qu'un suivi sérologique mensuel pendant un an [7]. Un taux bas de l'antigène HBs inférieur à 100 UI /ml est de bon pronostic puisqu'il prédit une perte de l'antigène HBs dans la moitié des cas en 6 ans [1].

Quantification de l'antigène HBs et suivi du traitement par Interféron

Malades antigène HBe positif

Chez le malade antigène AgHBe positif, la perte de l'antigène HBe précède en général la perte éventuelle de l'antigène HBs. L'importance de la diminution du taux de l'antigène HBs obtenue par l'interféron pégylé permet de prédire l'efficacité de ce traitement [8]. L'obtention d'un taux d'antigène HBs inférieur à 1 500 UI/ml à la douzième ou à la vingt-quatrième semaine de traitement permet d'espérer une séroconversion HBe dans 54 à 57 % des cas.

Tableau VI. Réponse et stratégie de traitement en fonction de l'évolution du taux de l'antigène HBs chez le malade antigène HBe positif traité par interféron [2]

Bonne réponse	Non réponse
Semaine 12 ou 24 : diminution de l'AgHBs < 1 500 UI/ml	Semaine 24 : taux de l'AgHBs > 20 000 UI/ml
↓	↓
Séroconversion HBe dans un cas sur 2	Arrêt du traitement par Peg IFN

Tableau VII. Réponse et stratégie de traitement en fonction de l'évolution du taux de l'antigène HBs chez le malade antigène HBe négatif traité par interféron [2]

Bonne réponse	Non réponse
Semaine 12 : diminution du taux de l'AgHBs ≥ 10 %	Semaine 12 : Pas de diminution du taux de l'AgHBs + diminution < 2 Log de l'ADN du VHB
↓	↓
Réponse durable dans un cas sur deux	Arrêt du traitement par interféron

À l'inverse, l'absence de diminution du taux d'antigène HBs ou un taux supérieur à 20 000 UI/ml à la vingt-quatrième ne sont associés à une séroconversion HBe que dans 0 à 16 % des cas [8, 9]. Les malades qui ont à la douzième ou à la vingt-quatrième semaine une diminution rapide du taux de l'antigène HBs sont invités à poursuivre l'interféron, par contre ceux qui ont un taux supérieur à 20 000 UI la vingt-quatrième semaine de traitement peuvent l'interrompre (Tableau VI) [2, 9].

Malades antigène HBe négatif

La diminution du taux de l'antigène HBs obtenue par l'interféron pégylé chez les malades antigène HBe négatif permet de prédire la survenue d'une réponse durable et la perte éventuelle de l'antigène HBs [10]. La perte de l'antigène HBs (obtenue à long terme dans un peu plus de 10 % des cas) survient le plus souvent chez les malades qui présentent sous interféron une virémie indétectable [10].

Une diminution du taux de l'antigène HBs de plus de 10 % (présente dans la moitié des cas) à la douzième semaine permet de prédire une réponse durable dans un cas sur deux. À l'inverse, l'absence de diminution du taux de l'antigène HBs et une diminution de l'ADN du VHB de moins de 2 Log₁₀ à la douzième semaine ne s'accompagne jamais d'une réponse durable [11]. Dans ce cas de figure, l'interféron pégylé peut être arrêté (Tableau VII) [2].

Dans les études d'enregistrements, l'interféron pégylé alpha 2a a été administré pendant 48 semaines. Dans un essai randomisé récent, un traitement de 96 semaines d'interféron pégylé s'est révélé supérieur à un traitement de 48 semaines [12]. La durée optimale du traitement par interféron des malades antigènes HBe négatif reste donc à définir [12]. Cette durée optimale pourrait être définie par l'évolution du taux de l'antigène HBs mesuré tous les trimestres pendant le traitement par interféron.

Malades infectés par le virus delta

Le seul traitement efficace sur la répllication du virus de l'hépatite delta (VHD) est l'interféron. La durée optimale de ce traitement, habituellement prescrit pendant un an, n'est pas encore définie. Le suivi du traitement devrait se faire idéalement sur le taux de l'ARN du VHD [2]. Mais ce test n'est disponible que dans certains laboratoires très spécialisés. Il n'est pas standardisé [2]. Dans une étude récente [13], l'interféron pégylé alpha 2a a été administré chez quatre patients pendant une durée adaptée à l'évolution du taux de l'antigène HBs. Un taux d'antigène HBs inférieur au seuil a été obtenu chez tous les patients après respectivement 7, 24, 36 et 48 mois de traitement. L'interféron a été arrêté dès l'obtention d'un taux d'antigène HBs indétectable et le résultat est resté stable après la fin du traitement [13]. Ainsi, la cinétique de décroissance de l'antigène HBs au cours du traitement par interféron de l'hépatite chronique à virus B+delta pourrait permettre de définir la durée optimale de ce traitement et la guérison de cette double infection.

Quantification de l'antigène HBs et suivi du traitement par analogues

Malades antigène HBe positif

Très peu d'études se sont intéressées à l'évolution du titre de l'antigène HBs chez les malades traités par analogues. Dans l'étude d'enregistrement du tenofovir dans l'hépatite chronique antigène HBe positive, les malades qui ont perdu l'antigène HBs étaient caractérisés par une diminution plus rapide du taux de l'antigène HBs que ceux qui

ne l'ont pas perdu [14]. Il est donc utile d'étudier la cinétique de décroissance de l'antigène HBs chez les malades antigènes HBe positif traités par analogues afin de définir ceux qui sont susceptibles de perdre l'antigène HBs.

Malades antigène HBe négatif

Sous analogues, la diminution de l'antigène HBs est habituellement très lente, et plus lente chez les malades Ag HBe négatif que chez ceux qui sont antigène HBe positif [1]. Certains ont estimé à plus de 30 ans la durée avec laquelle il était possible de perdre l'antigène HBs sous analogues, avec une durée plus courte dans les formes très actives [15]. La diminution de l'antigène HBs est beaucoup plus marquée sous interféron que sous lamivudine (0,70 *versus* 0,02 Log à un an) [9]. Malgré la survenue d'une virosuppression complète et prolongée, la perte de l'antigène HBs est rare, voire exceptionnelle sous analogues, et particulièrement chez le malade antigène HBe négatif. Toutes les tentatives d'arrêt des analogues se sont soldées par des rechutes qui surviennent dans plus de 80 % des cas malgré un traitement prolongé de 3 à 5 ans [16]. Les rares malades qui n'ont pas rechuté avaient, au moment de l'arrêt, les taux les plus bas d'antigène HBs (inférieur à 2 Log₁₀). Ainsi, le titrage de l'antigène HBs pourrait permettre de reconnaître les malades susceptibles de ne pas rechuter après l'arrêt du traitement par analogues.

Quantification de l'antigène HBs sous traitement combiné : analogues et interféron

L'association d'emblée d'interféron pégylé et de lamivudine n'a pas fourni de meilleurs résultats que l'interféron utilisé seul. L'interféron par son effet immunomodulateur offre la possibilité d'obtenir une réponse durable par opposition aux analogues qui réclament un traitement indéfini. La perte de l'antigène HBs n'est obtenue, sous interféron, que lorsque ce traitement permet d'obtenir une virémie indétectable [10]. Une nouvelle stratégie de traitement, fondée sur l'ajout d'interféron à un traitement par analogues qui avait déjà permis d'obtenir une virémie indétectable a fourni des résultats prometteurs [17-20].

Malades antigène HBe positif

Un essai randomisé [17] récent a comparé chez 180 patients d'origine asiatique atteints d'hépatite chronique antigène HBe positif un traitement par entecavir administré pendant un an à ce même traitement auquel était ajoutée à la 24^e semaine une cure d'interféron pégylé alpha 2a de 24 semaines. L'ajout d'interféron a permis d'augmenter de façon significative la décroissance de taux de l'antigène HBs. Le taux de séroconversion HBe était plus important (18 % *vs* 8 %) après ajout d'interféron [17].

Malades antigène HBe négatif

Trois études pilotes récentes [18-20] ont fourni des résultats concordants sur l'addition d'un traitement par interféron à un traitement par analogues nucléos(t)idiques. Tous les malades avaient une virémie négative (obtenue par les analogues) au moins 6 mois avant l'ajout d'interféron. Dans la première étude, l'ajout d'interféron a permis d'obtenir une séroconversion HBs chez 2 des 9 malades HBe négatif ainsi traités [18]. Dans la seconde, l'ajout d'interféron a augmenté de manière significative la diminution du taux de l'antigène HBs chez les malades qui ont reçu l'interféron pendant plus de 24 semaines [19]. Dans la troisième, l'interféron a été ajouté pendant 96 semaines à un traitement par analogues. Cet ajout, réalisé chez 10 malades antigène HBe négatif, a permis d'obtenir une disparition de l'antigène HBs chez 6 malades et une séroconversion HBs chez 2 d'entre eux [20]. Les analogues ont pu être arrêtés chez les 6 malades qui ont perdu l'antigène HBs sans rechute, ni réactivation. Dans cette dernière étude, le titrage de l'antigène HBs a permis de définir la durée optimale du traitement par interféron. Les résultats obtenus par ces trois études doivent être validés par des essais randomisés avant de pouvoir aboutir à des recommandations.

Conclusion et perspectives

La quantification de l'antigène HBs devient, avec la charge virale un outil indispensable pour l'évaluation et le suivi des malades atteints d'hépatite chronique virale B. Un taux bas d'Ag HBs (500-1 000 UI/ml), associé à une charge virale faible (< 2 000 UI/ml) et

des transaminases normales est en faveur d'un portage inactif. Un taux très bas (< 100 UI/ml) est de bon pronostic. La quantification de l'antigène HBs permet de définir la réponse au traitement par interféron, et de fournir les règles d'arrêts à ce traitement. Elle pourrait permettre également de prédire la durée optimale du traitement par interféron chez les malades atteints d'hépatite chronique B ou B+Delta et la perte de l'antigène HBs. Sous analogues, la diminution de l'antigène HBs est habituellement très lente et particulièrement chez les malades antiHBe. L'obtention d'un taux très bas < 2 Log₁₀ sous analogues pourrait permettre de prédire l'absence de rechute à l'arrêt des analogues. Si l'obtention d'une virosuppression prolongée est aujourd'hui l'objectif thérapeutique prioritaire en pratique quotidienne, la perte de l'antigène HBs devient le prochain objectif à atteindre. Cet objectif repose sur la quantification de l'antigène HBs et sur l'évaluation de nouvelles stratégies combinant traitements antiviraux et immuno-stimulants.

Références

- Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011. A core group report. *J Hepatol* 2011;55:1121-31.
- EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
- Wurstthorn K, Jaroszewicz J, Zacher BJ, Darnedde M, Raupach R, Mederacke I, et al. Correlation between the Elecsys HBsAg II assay and the Architect assay for the quantification of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum. *J Clin Virol* 2011; 50:292-6.
- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23: 47-55.
- Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wurstthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010;52:514-22.
- Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective in Asia. *J Hepatol* 2010;52:508-13.
- Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-90.
- Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rote V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2013; 7:429-369.
- Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chunag WL, et al. Shorter durations and low doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54: 1591-9.
- Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-50.
- Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454-61.
- Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013;62:290-8.
- Ouzan D, Penaranda G, Joly H, Khiri H, Halfon P. Optimized HBsAg titer monitoring improves interferon therapy in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol* 2013; 58:1258-66.
- Zoutendijk R, Hansen BE, Van Vuuren AJ, Boucher CA, Janssen HL. Prediction of HBsAg loss using HBsAg decline after long-term virological response to nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:Abstract 381.
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Krastev Z, Jacobson I, de Man RA, et al. HBsAg kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *J Hepatol* 2011;54: S297.
- Petersen J, Buggisch P, Stoeckl A, Hinrichsen H, Mouss S, Berg T. Stopping long term nucleos(t)ide analogue therapy before HBsAg loss in HBe negative CHB patients: experience of five referral centers in Germany. *J Hepatol* 2011;54Suppl 1: S299-300.
- Sonneveld MJ, Xie Q, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, et al. Adding peginterferon alpha-2a to entecavir increases HBsAg decline and HBeAg clearance-first results from a global randomized trial (ARES Study). *Hepatology* 2012; 56 S1:199A.
- Kittner JM, Sprinzl MF, Grambihler A, Weinmann A, Schattenberg JM, Galle PR, et al. Adding pegylated interferon to a current nucleos(t)ide therapy leads to HBsAg seroconversion in a subgroup of patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2012;54: 93-5.
- Lampertico P, Invernizzi F, Facchetti F, Soffredini R, Lungh G, Vigano M. Add-on PEG-IFN improves HBsAg kinetics in patients long-term fully suppressed by nucleos(t)ide analogs. *J Hepatol* 2012;56 Suppl 2:S207.
- Ouzan D, Penaranda G, Joly H, Khiri H, Pironti A, Halfon P. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013;58:713-7.

LES CINQ POINTS FORTS

La quantification de l'antigène HBs est un nouveau test de suivi de l'hépatite B, complémentaire de la charge virale.

Le titre de l'antigène HBs mesure la fraction d'enveloppe qui entoure le virus, et celle, plus importante, qui circule sous la forme de sphères ou de bâtonnets.

Ce test quantitatif permet de mieux caractériser le statut du porteur inactif du virus.

Il permet de prédire la réponse au traitement par interféron, la durée optimale de ce traitement et la perte éventuelle de l'antigène HBs.

Il contribue à l'évaluation et au suivi des nouvelles stratégies de traitements utilisant une combinaison analogues /interféron.

Questions à choix unique

Question 1

Parmi les propositions suivantes, laquelle est vraie ?

- ☐ A. Il existe un seul test quantitatif de l'AgHBs
- ☐ B. Il existe trois tests qualitatifs de l'AgHBs
- ☐ C. La quantification de l'AgHBs par méthode Architect® quantitatif QT est entièrement automatisée
- ☐ D. La quantification de l'AgHBs n'est pas inscrite à la nomenclature
- ☐ E. La quantification de l'AgHBs ne mesure que les enveloppes qui entourent le virus

Question 2

Parmi les propositions suivantes : laquelle est vraie ? Le taux de l'antigène HBs :

- ☐ A. est moins élevé chez le malade AgHBe positif que chez le malade AgHBe négatif
- ☐ B. est moins élevé en situation d'immunotolérance que d'hépatite chronique active
- ☐ C. est moins élevé chez le malade HBe négatif que chez le porteur inactif du virus
- ☐ D. permet de prédire un portage inactif du virus lorsque ce taux est inférieur à 1000 UI/ml avec un taux d'ADN viral inférieur à 2000 UI/ml et un taux de transaminases normal
- ☐ E. permet de prédire une perte de l'Antigène HBs lorsque ce taux est inférieur à 1000 UI/ml

Question 3

Parmi les propositions suivantes, laquelle est fausse ?

- ☐ A. Le titre de l'antigène HBs diminue plus rapidement sous analogues que sous interféron
- ☐ B. Un taux supérieur à 1500 UI/ml à la douzième semaine sous interféron, chez un malade AgHBe positif, prédit une séro-conversion HBe dans un cas sur deux
- ☐ C. Une baisse du taux de l'antigène HBs de plus de 10 % à la douzième semaine sous interféron, chez un malade AgHBe négatif, prédit une réponse durable dans un cas sur deux
- ☐ D. L'évolution du taux de l'antigène HBs chez les malades traités par interféron pourrait permettre de définir la durée optimale de traitement
- ☐ E. Le titre de l'Antigène HBs pourrait permettre de reconnaître les malades qui ne rechutent pas à l'arrêt des analogues