



Cas clinique présenté et expertisé par :

Isabelle BERTRAND
Pharmacienne spécialisée en Biologie
Laboratoires Ketterhill



Cas clinique présenté et expertisé par :

Dr Sylvie COITO
Médecin spécialiste en Biologie
Laboratoires Ketterhill

K-KLINIK-4

SOUVENIR DE VOYAGE

Anamnèse

Un homme de 34 ans sans antécédent particulier de retour d'Ibiza depuis 1 mois vient vous consulter car sa peau est jaune. Cliniquement, il présente un ictère important sans autres symptômes.

Le bilan biologique est le suivant :

Leucocytes :	6,280	G/L	Basophiles :	0,050	G/L
Erythrocytes :	5,7	T/L	SGOT / ASAT :	2147	UI/L
Hémoglobine :	15.8	g/dL	SGPT / ALAT :	3839	VUI/L
Hématocrite :	49,5	%	GGT :	145	UI/L
MCV :	86,8	fL	P Alcaline :	247	U/L
Plaquettes :	211	G/L	LDH :	1179	U/L
Neutrophiles :	2,890	G/L	Bilirubine T :	10,5	mg/dL
Lymphocytes :	1,900	G/L	Bili D :	7,8	mg/dL
Monocytes :	1,220	G/L	Bili I :	2,7	mg/dL
Eosinophiles :	0,200	G/L			

Sérologie Hépatite B

Ag Hbs :	positif (index 926,28)
Test de neutralisation :	positif
Ac anti HB core totaux :	positif (index 5,19)
Ac anti HB core IgM :	positif (index 39,26)
AgHBe :	positif
Ac HBe :	négatif

- 1- Quel est le diagnostic ?
- 2- Quelle est l'évolution naturelle de l'infection ?
- 3- Quels sont les marqueurs d'infections ?
- 4- Quelle est l'évolution des sérologies « classiques » en cas d'infection aiguë ?
- 5- Comment interpréter des sérologies particulières ?
- 6- Quelles analyses supplémentaires peuvent être réalisées ?

1- Quel est le diagnostic ?

Il s'agit d'une infection à hépatite B aiguë.

Dans ce contexte d'hépatite aiguë (transaminases fortement augmentées), le diagnostic d'hépatite B est affirmé par la présence de l'AgHBs. Les AcHBc de type IgM, présents dans la phase aiguë, peuvent parfois réapparaître dans les réactivations des formes chroniques.

2- Quelle est l'évolution naturelle de l'infection ?

L'incubation est en moyenne de 75 jours (30 à 180 jours).

L'hépatite aiguë est :

- Asymptomatique dans 70 % des cas et chez la majorité des très jeunes enfants.
- Symptomatique dans 30 % : phase pré-ictérique de quelques jours où peuvent s'associer des signes aspécifiques à type de fébricule, asthénie, nausées, et arthralgies, puis une phase ictérique pouvant durer 2 à 3 semaines. On peut également observer une forme aiguë cholestatique, une forme aiguë sévère avec un TP < 50 %.
- Fulminante dans < 1 % des cas.

L'évolution :

- 90-95 % de guérison
- 5-10 % d'évolution vers une chronicité
- 1/3 porteurs sains (sans lésions hépatiques, mais contagieux)
- 1/3 de lésions sans gravité (hépatite chronique persistante)
- 1/3 de lésions évolutives (hépatite active, risque d'évolution vers une cirrhose puis carcinome hépatique)

L'âge est un facteur important dans les risques de chronicité :

- Nouveau-né : risque de 90-95 %
- Âge préscolaire : 25 %,
- Adulte : 5 %.

3- Quels sont les marqueurs d'infections ?

- *A rechercher en 1^{re} intention :*

Antigène HBs (Ag HBs)

L'antigène HBs est le principal marqueur diagnostique de l'infection par le VHB. La détection de l'antigène HBs doit être confirmée par un test de neutralisation. Il s'agit d'une méthode robuste de confirmation de la présence de l'AgHBs.

Anticorps anti-HBs (Ac HBs)

Au cours de la résolution d'une infection par le VHB, les anticorps anti-HBs apparaissent en présence des anticorps anti-HBc. Leur titre augmente de façon concomitante à la diminution de l'AgHBs. Néanmoins, du fait de la non-détection des complexes antigène-anticorps par les tests, les anticorps anti-HBs deviennent détectables en moyenne deux mois après que l'AgHBs soit devenu indétectable au cours de la résolution d'une hépatite aiguë B. Ce titre peut fluctuer au cours du temps et les anticorps anti-HBs peuvent devenir indétectables plusieurs années après la guérison d'une infection aiguë. Les anticorps anti-HBs apparaissent également dans le sérum des patients vaccinés contre le VHB. Dans ce cas, leur présence

n'est pas associée à celle d'anticorps anti-HBc. La réponse vaccinale est définie par un titre d'anticorps anti-HBs > 10 mUI / ml 1 à 3 mois après la dernière injection.

Anticorps anti-HBc totaux

Les anticorps dirigés contre les protéines de capsid du VHB (anticorps anti-HBc) sont le meilleur marqueur sérologique d'un contact avec le VHB. Les Ac anti-HBc apparaissent précocement et sont le témoin du contact avec le VHB. Les IgG persistent toute la vie.

Dans certains cas, les anticorps anti-HBc sont le seul marqueur virologique présent chez un sujet infecté par le VHB.

Cette situation peut être observée :

- Au cours de la phase de convalescence qui suit la disparition de l'AgHBs et précède la guérison sérologique caractérisée par l'apparition d'anticorps anti-HBs. Dans ce cas, la présence d'IgM anti-HBc et l'apparition ultérieure des anticorps anti-HBs permettent le diagnostic ;
- Chez des malades ayant un très faible niveau de réplication virale s'accompagnant d'une faible production d'AgHBs, indétectable par les trousseaux commerciales ;
- Chez des malades « guéris » ayant perdu leurs anticorps anti-HBs ;
- Chez des malades ayant une infection B occulte, définie par la présence d'ADN dans le foie alors que l'AgHBs, produit en très faible quantité, est indétectable par les tests commerciaux classiques. Chez ces malades, l'ADN sérique peut être détectable (généralement < 200 UI / ml) ou indétectable.

• *Ajoutés par le laboratoire si AgHBs positif ou présence d'AcHBc totaux isolés (AgHBs et Ac HBs négatifs) :*

Anticorps anti-HBc IgM :

Les anticorps anti-HBc de type IgM sont présents à un titre élevé au cours de l'infection aiguë.

Antigène HBe et anticorps anti-HBe

La présence d'AgHBe dans le sang indique une réplication active du VHB, associée à une infectiosité élevée du sang. L'AgHBe est détecté précocement au cours de l'infection aiguë, entre 6 et 12 semaines après le contage. La clairance de l'AgHBe est suivie de l'apparition d'anticorps anti-HBe au cours de la phase de séroconversion HBe. Elle s'associe alors à une diminution importante du niveau d'ADN du VHB chez les patients qui éliminent le virus. La persistance de l'AgHBe dans le sérum, 3 à 4 mois après le contage, indique généralement une évolution vers une infection chronique.

Deux types d'hépatites chroniques B peuvent être observés : les hépatites chroniques à AgHBe positif et hépatites chroniques à AgHBe négatif. L'infection et hépatite chroniques à AgHBe négatif est aujourd'hui majoritaire en France où elles touchent près de 90 % des patients pris en charge pour une hépatite B.

On ne recherche pas l'Ag HBc qui n'apparaît pas sous forme libre dans le sérum.

- A rechercher en cas d'AcHbC isolés (Ag et Ac HBs négatifs) ou dans les formes chroniques :

ADN viral

Le virus de l'hépatite B est un Hepadnaviridae de tropisme hépatique.

L'ADN viral est contenu dans une capsid (ou core) constituée par les Ag **HBc** et **HBe**.

L'enveloppe du virus présente à sa surface les **AgHBs**.

Le virus de l'hépatite B a seulement 4 gènes :

Gène S (préS1, préS2 et S) -> Ag HBs

Gène C (préC et C) -> Ag HBc et AgHBe

Gène P -> DNA polymérase

Gène X -> protéine transactivatrice

Une charge virale élevée indique une forte réplication du virus et un plus grand risque de transmission.

4- Quelle est l'évolution des sérologies « classiques » en cas d'infection aiguë ?

Hépatite B aiguë

L'infection aiguë correspond à une phase de réplication virale active. L'AgHBs est le 1^{er} marqueur de la réplication virale retrouvé dans le sérum. La synthèse est maximale au moment de la phase aiguë de l'hépatite (élévation franche des transaminases). L'AgHBe étroitement associé à la nucléocapside virale est présent au moment de la pleine réplication virale quand l'Ag HBs est à un taux élevé. Les Ac anti HbC de type IgM sont présents dès l'apparition des signes cliniques.

Convalescence et résolution de l'infection

La fin de la réplication virale se traduit par la séroconversion AgHBe/AcHBe.

L'AgHBs disparaît à la fin de la phase aiguë en même temps que les Ac HbC IgM, et 2 à 4 mois après, apparaissent les anticorps anti-HBs.

Seule la présence d'AcHbC et la négativation de l'AgHBs permettent d'affirmer la guérison du patient.

Il ne subsiste plus chez le sujet guéri que des Ac antiHBs, des Ac anti HbC (IgG) et des Ac anti HBe dont les taux vont décroître au fil du temps.

Evolution vers une hépatite B chronique.

Le passage vers la chronicité est variable selon l'âge (cf. Q2).

L'infection chronique est définie par la persistance de l'AgHBs pendant plus de 6 mois.

Le potentiel évolutif est également apprécié sur l'absence de séroconversion AgHBe/AcHBe dans les 6 à 8 semaines qui suivent la phase aiguë (phase aiguë prolongée) ; la persistance de l'AgHBe indique qu'il n'y a pas eu élimination des virions infectieux par le système immunitaire. Le sujet reste hautement infectant.

5- Comment interpréter des sérologies particulières ?

Présence isolée d'anti HbC totaux (cf. Q4)

- Phase de convalescence d'une hépatite aiguë. Dans ce cas, l'Ac anti HBe est présent et les IgM anti HbC sont encore détectables
- infection ancienne guérie dont l'anti HBs s'est négativé (immunodéprimés, personnes âgées)
- Faux positif : manque de spécificité technique
- Hépatite B « occulte » : défaut de production quantitatif de l'Ag HBs alors que séquence nucléotidique est normale (ADN viral faible dans le sang et le foie) (rare)
- Mutant Ag Hbs non détecté par le test de dépistage (rare)

Positivité isolée de l'IgM anti HbC

- Fausse positivité
- Co-infection par l'hépatite Delta

Présence simultanée Ag Hbs et Ac Hbs (rare)

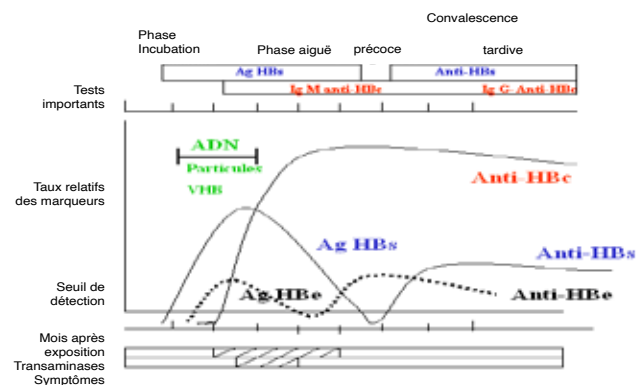
- Dépistage de complexes Ag/AcHbC en phase de séroconversion
- Présence de mutants non neutralisés par les Ac produits

Présence isolée d'Ag Hbs (confirmée par le test de neutralisation)

- Primo-infection très récente (taux d'AgHBe inférieur au seuil de détection)
- Vaccination récente, contrôle sanguin fait avant l'apparition des Ac

Présence isolée d'Ag HBe sans AgHBs

- Fausse positivité en AgHBe (Ac HbC neg)
- Mutant Ag Hbs (Ac Hbc pos)



6- Quelles analyses supplémentaires peuvent être réalisées ?

ADN viral :

L'ADN du VHB est détectable avant la phase de cytolysse et l'apparition de l'antigène HB. Cependant, la détection et/ou quantification de l'ADN viral du VHB n'a aucun intérêt dans les formes aiguës récentes. Le diagnostic est posé par la présence de l'Ag Hbs et des IgM anti Hbc.

Ainsi, il n'est pas utile en 1^{re} intention, sauf contact à haut risque documenté.

Si la recherche de l'ADN du virus B n'est pas indiquée dans les formes aiguës, elle est indispensable dans le suivi des formes chroniques.

Génotypage :

Il existe 10 génotypes du VHB (A à I).

Bien que de nombreuses études aient montré que le génotype C était associé à une évolution plus rapide de la maladie hépatique vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire et que le génotype A avait une meilleure réponse au traitement par

interféron alpha que les autres génotypes, l'utilité de la détermination du génotype du VHB pour orienter le choix thérapeutique est actuellement discutée. En effet, la valeur prédictive individuelle du génotype sur la réponse au traitement est faible du fait, entre autres, d'une relation très étroite entre le génotype, l'ethnie et la zone géographique de diffusion, qui sont d'importants facteurs confondants.

