

Philippe C. Frei¹, Peter J. Grob²

¹ Division d'immunologie et d'allergie, CHUV, Lausanne

² Abteilung für klinische Immunologie, Universitätsspital, Zürich

Diagnostic et suivi sérologique de l'hépatite B

Résumé

Marqueurs sérologiques:

AgHBs:	antigène de surface produit en excès; présence transitoire en phase aiguë de l'infection; présence durable en cas d'infection chronique (définie comme présence de l'antigène pendant 6 mois ou plus).
AgHBe:	présence associée à répllication virale active (sujet très infectieux).
Anti-HBs:	présence isolée indique protection vaccinale; associé à anticorps anti-HBc indique infection guérie et protection contre nouvelle infection.
Anti-HBc:	présence indique infection actuelle ou ancienne (persiste en principe à vie).
Anti-HBc IgM:	présence indique infection actuelle (aiguë) ou, plus rarement, réactivation d'une infection chronique.
Anti-HBe:	apparition généralement associée à la suppression de la répllication virale au décours de l'hépatite aiguë.
ADN viral:	mesure de la virémie en cas d'infection chronique (utile notamment pendant traitement et après arrêt du traitement).

Dans le dépistage et le suivi de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), on utilise un nombre relativement élevé de marqueurs sérologiques: 2 antigènes et 3 anticorps. L'un de ces anticorps se mesure dans l'une et dans l'autre des classes d'immunoglobulines IgG et IgM. En outre, on mesure actuellement dans le sérum l'ADN du VHB, avec ou sans amplification, de sorte qu'au total 8 analyses

constituent la batterie habituelle de suivi de l'infection à VHB¹.

Antigène HBs (AgHBs)

L'antigène de surface provient soit de l'enveloppe du virus, soit de l'hépatocyte infecté, qui a intégré dans son génome le fragment d'ADN codant pour l'AgHBs. L'AgHBs d'origine hépatocytaire se trouve dans le sérum sous forme

de petites particules non infectieuses. Dans l'hépatite aiguë, l'AgHBs circulant provient des deux origines, l'AgHBs viral étant bien sûr responsable de l'infectivité. Dans ce cas, l'AgHBs hépatocytaire est néanmoins produit en grand excès par rapport à l'AgHBs viral, de sorte que c'est surtout le premier qu'on mesure avec le test de diagnostic.

La concentration sérique de l'AgHBs augmente dès la fin de la période d'incubation, atteint un sommet peu avant celui des transaminases et disparaît approximativement en même temps que la fin de l'élévation de ces dernières (Fig. 1). L'AgHBs persiste chez les porteurs asymptomatiques de ce marqueur. Chez ces sujets, il s'agit souvent seulement des petites particules d'origine hépatocytaire, sans association à une virémie (sujets avec PCR négative). L'AgHBs persiste aussi, le plus souvent, chez les patients développant une hépatite chronique.

L'antigénémie HBs existe en principe chez tous les patients avec une hépatite B aiguë. Cependant, dans 7% des cas, elle peut déjà avoir disparu au moment où on pose le diagnostic. Le diagnostic repose alors sur la présence de l'anticorps anti-HBc IgM.

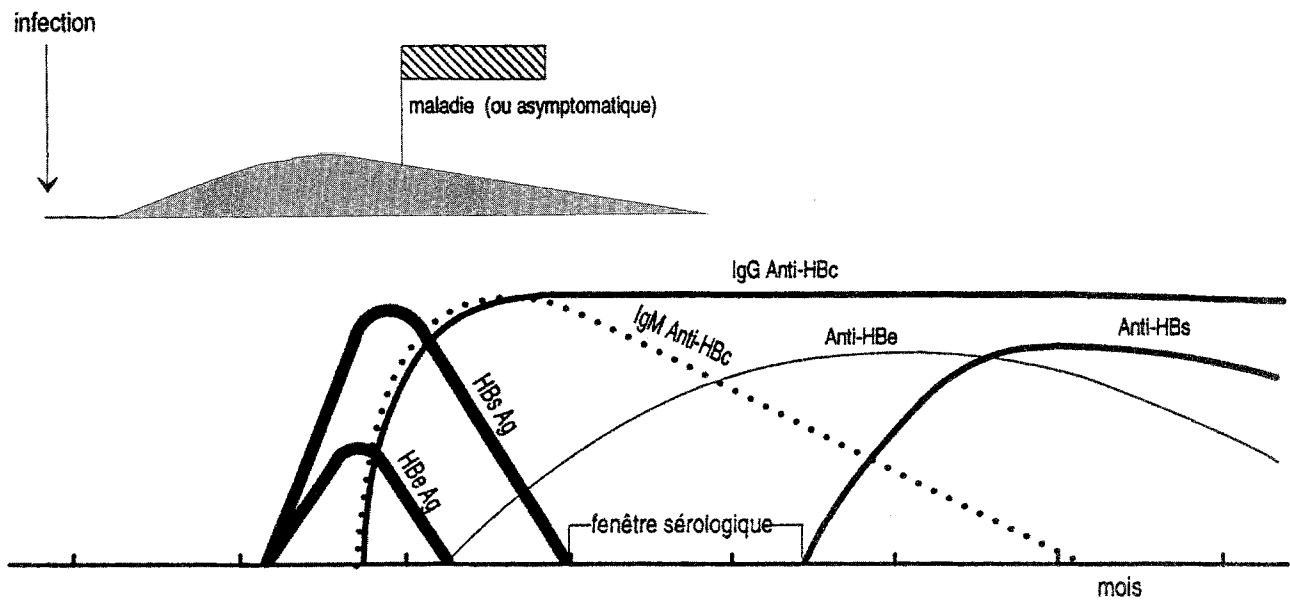


Figure 1. Marqueurs sérologiques de l'infection à VHB (exemple d'une infection limitée).

L'AgHBs se détecte par ELISA, de nos jours en général par test qualitatif.

Anticorps anti-HBs

L'anticorps correspondant à l'AgHBs est protecteur, durable et traduit l'immunité. Il persiste indéfiniment, ou en tout cas pendant de nombreuses années. Au début de l'infection, il remplace l'AgHBs après une «fenêtre sérologique» de deux à plusieurs semaines. Cette séroconversion est de bon pronostic et indique en principe la guérison.

L'anti-HBs est l'anticorps produit par la vaccination, c'est-à-dire par l'injection d'AgHBs recombinant. Il apparaît chez 95-98% des sujets vaccinés adultes et chez 99-100% des sujets vaccinés jeunes.

L'apparition d'anti-HBs est précédée, lors de l'infection naturelle, de celle des anticorps anti-pré-S1 et pré-S2. Pré-S1 et pré-S2 sont des antigènes exprimés dans l'enveloppe et codés par les régions pré-S1 et pré-S2 du gène de l'enveloppe. L'antigène pré-S2 est incorporé dans certains vaccins. Les anticorps anti-pré-S1 et pré-S2 ne se déterminent généralement pas en routine.

Anticorps anti-HBc

La nucléocapside («core» du virus) est constituée de protéines (AgHBc), produites par le gène C. Elle entoure le génome du VHB (enveloppe interne). Ces protéines ne sont pas sécrétées dans la circulation: Il n'y a donc pas, dans le diagnostic, d'analyse sérologique de l'AgHBc. En revanche, l'anticorps anti-HBc, que l'organisme produit contre l'AgHBc, est détecté par ELISA dans le sérum. Il apparaît précocement dans la seconde moitié de la période d'incubation, et il persiste de façon définitive. Sa présence n'indique donc pas s'il résulte d'une infection récente ou seulement d'un contact antérieur, peut-être ancien, avec le virus (infection chronique ou guérie). En principe, il ne manque jamais. Il possède un intérêt épidémiologique.

La plupart des porteurs d'anti-HBc sont donc des sujets ayant anciennement rencontré l'infection à VHB, mais sans hépatite actuelle. Outre l'anti-HBc², plus de 70% ont l'anti-HBs sans AgHBs, 10% l'AgHBs sans anti-HBs, 1%

	Infection ancienne	Infection actuelle	Signifie Guérison	Protection
Anti-HBs	+ ^a	-	+	+
Anti-HBc	+	+	-	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	-
Anti-HBe	+ ^a	-/+	-	-

^a Ces anticorps persistent en principe indéfiniment. Cependant, chez quelques sujets, ils disparaissent après quelques années: dans ces cas, anti-HBc reste le seul marqueur persistant.

Tableau 1. Signification des anticorps.

l'AgHBs et l'anti-HBs. Le 16% restant ne possèdent ni AgHBs ni anti-HBs et constitue les sujets intéressants et beaucoup discutés, dits «anti-HBc seul». Les données actuelles semblent indiquer que ces derniers ne seraient généralement pas infectieux.

L'anti-HBc appartient à la classe IgM des immunoglobulines pendant les 2 ou 3 premiers mois de l'infection aiguë (parfois jusqu'à 6 mois, exceptionnellement 12 mois). A l'aide d'ELISA, qui ne reconnaissent que l'anti-HBc de la classe IgM, on peut contribuer au diagnostic d'hépatite B aiguë. Le test est important, puisque l'AgHBs peut manquer. L'anti-HBc peut également être de la classe IgM lors de poussées d'hépatite chronique. Il indique alors une reprise de la multiplication virale.

Antigène HBe (AgHBe)

Cet antigène est codé par la région pré-Core du génome. C'est un antigène du «core» qui a la particularité d'être sécrété dans le sérum où il peut être détecté par ELISA. Il y apparaît également à la fin de la période d'incubation (voir Fig. 1). Si l'évolution de la phase aiguë est favorable, il disparaît assez précocement et est remplacé par l'anticorps anti-HBe.

Anticorps anti-HBe

La séroconversion AgHBe-anti-HBe est plus précoce que la séroconversion AgHBs-anti-HBs. Elle apparaît plus tôt dans l'évolution spontanée de l'hépatite aiguë et se produit également plus tôt dans l'hépatite chronique active qui guérit sous l'effet du traitement.

Dans certains cas, on obtient seulement la séroconversion d'AgHBe en anti-HBe, mais pas celle d'AgHBs en anti-HBs. La séroconversion AgHBe-anti-HBe ne comporte pas de fenêtre sérologique.

Chez les sujets infectés, on trouve soit l'AgHBe, soit l'anti-HBe. Très rarement on peut trouver les deux en même temps. Rarement aussi, on ne trouve ni l'un ni l'autre. De nombreuses années après l'infection l'anti-HBe peut ne plus être détectable, alors que l'anti-HBc l'est encore.

La séroconversion AgHBe-anti-HBe est donc un facteur de bon pronostic et constitue un critère du monitoring du traitement médicamenteux.

Mutations

La région pré-Core du gène C est le siège principal de mutations³. A l'aide de séquençage des nucléotides, on peut étudier actuellement la survenue, au cours de l'infection, de mutants dans les régions pré-Core et Core. Ces mutations surviennent lors d'infections chroniques. Un même patient peut posséder plusieurs clones de VHB, qui diffèrent les uns des autres à certains endroits de la séquence des nucléotides.

Une mutation, parmi les plus étudiées, transforme le codon 28 de la région pré-Core en un stop codon (nucléotide 1896), ce qui empêche l'expression de l'AgHBe. Ces sujets possèdent l'anticorps anti-HBe, bien que le stade d'évolutivité corresponde à l'antigénémie HBe. La réponse immunitaire est ainsi moins efficace, la virémie plus élevée et, par conséquent, le pronostic moins favorable.

ADN du VHB^{4,5}

L'ADN du VHB peut se mesurer quantitativement dans le sérum par une méthode d'hybridisation utilisant une sonde spécifique. Des méthodes commerciales, sans amplification par PCR (Polymerase Chain Reaction), ont été utilisées dans le suivi et le traitement des infections chroniques. La négativation des résultats ainsi obtenue, lors du traitement ou spontanément, indique une baisse appréciable de la virémie, mais pas l'élimination totale du virus. La méthode sans amplification est, en fait, peu sensible. On estime qu'un sujet traité, dont l'ADN du VHB est devenu indétectable par cette méthode, n'aura vraisemblablement plus d'activité inflammatoire hépatique pour quelques années. Les échantillons trouvés négatifs par cette méthode, peuvent avoir encore une virémie, correspondant à plus de 1'000 copies d'ADN du VHB par ml, que l'on peut détecter alors par hybridisation après amplification par PCR. L'amplification par PCR est actuellement la technique de choix la plus sensible. Les indications à rechercher l'ADN du VHB par PCR sont les suivantes:

- indication au traitement médicamenteux de l'hépatite chronique active et suivi pendant et après traitement
- détermination de l'infectivité de porteurs asymptomatiques de l'AgHBs
- sujets «anti-HBc seuls»
- dans les cas d'hépatite chronique avec critères d'infection virale, mais sans aucun des marqueurs des hépatites virales.

Summary**Hepatitis B: Serological markers of diagnosis and follow-up**

This paper is a short summary on the usefulness of two antigens (HBsAg and HBeAg), three antibodies (anti-HBc, anti-HBe and anti-HBs) and of HBV DNA, as markers for the diagnosis and the follow-up of hepatitis B. The significance of each of these markers at the various stages of disease history, a few patterns of co-existence of some of these markers and the occurrence of mutations in the core and pre-core regions of the genome are also described. The various indications for measuring HBV DNA, in addition to the classical serological markers, are also mentioned.

Références

- 1 *Sjorgren MH*. Serological diagnosis of viral hepatitis. *Med Clin N Am* 1996; 80:929-956.
- 2 *Bart PA, Jacquier P, Zuber PLF, Lavanchy D, Frei PC*. Seroprevalence of HBV (anti-HBc, HBsAg and anti-HBs) and HDV infections among 9006 women at delivery. *Liver* 1996; 16:110-116.
- 3 *Fattovich G, McIntyre G, Thursz M* et al. Hepatitis B virus precore/core variation and interferon therapy. *Hepatology* 1995; 22:1355-1362.
- 4 *Mels GC, Bellati G, Leandro G* et al. Fluctuations of viremia, aminotransferases and IgM antibody to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis B patients with disease exacerbations. *Liver* 1994; 14:175-181.
- 5 *Ranki M, Schätz HM, Zachoval R, Uusi-Oukari M, Lehtovaara P*. Quantification of hepatitis B virus DNA over a wide range from serum for studying viral replicative activity in response to treatment and in recurrent infection. *Hepatology* 1995; 21:1492-1499.

Adresse pour correspondance

Prof. Philippe Frei
 Division d'immunologie et d'allergie
 Centre Hospitalier Universitaire
 Vaudois
 CH-1011 Lausanne