

LES PROFILS SEROLOGIQUES INHABITUELS DE L'HEPATITE VIRALE B: *les cas cliniques.*

KHELIFA F.

Annexe de Constantine de l'Institut Pasteur d'Algérie.

E-mail : foudilkhelifa@yahoo.fr

RÉSUMÉ :

L'hépatite virale B chronique pose un véritable problème de santé publique à l'échelle mondiale, puisque selon l'OMS, 2 milliards de personnes ont été contaminées dans le monde et 257 millions sont devenues porteurs chroniques du virus. Cette maladie passe par différentes phases qui seront déterminées par le diagnostic virologique. Si dans la plupart des cas, ce diagnostic est facile à interpréter, il arrive que des sérologies inhabituelles puissent induire en erreur les praticiens et les biologistes avec parfois des conséquences graves pour les patients. Nous allons à travers 7 cas cliniques présenter ces différentes sérologies inhabituelles.

Mots clés : Hépatite virale B, Diagnostic virologique, Sérologies inhabituelles.

ABSTRACT: UNUSUAL SEROLOGICAL PROFILES OF VIRAL HEPATITIS B: *clinical cases.*

Chronic viral hepatitis B is a serious public health concern globally. According to the WHO, 2 billion people were infected and 257 million reported carriers of the virus in 2018. The different stages of the disease will be determined by the virological diagnosis. While in most cases testing result is easy to interpret, unusual serologies may mislead practitioners and biologists, and have serious consequences in patients. This paper will discuss seven clinical cases of unusual serologies.

Key words : Viral hepatitis B, Virologicdiagnosis, Unusualserologies.

INTRODUCTION

L'hépatite virale B chronique pose un véritable problème de santé publique à l'échelle mondiale, puisque selon l'OMS [1], 2 milliards de personnes ont été contaminées dans le monde et 257 millions sont devenues « porteurs chroniques » du virus. Le diagnostic virologique permet de déterminer le stade de la maladie afin de prévenir une évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire par l'instauration d'un traitement antiviral au moment opportun.

HISTOIRE NATURELLE

L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite virale B (VHB) commence, après contagé, par une incubation de 4 à 12 semaines. Dans 80 à 90% des cas, la forme est asymptomatique, 0,1% des personnes contaminées font une hépatite fulminante (mortelle en absence de transplantation hépatique). Dans 20% des cas, chez l'adulte immunocompétent, cette forme aiguë peut évoluer vers la chronicité qui se caractérise par une positivité de l'antigène de surface (AgHBs) au-delà de 6 mois (figure 1). Le VHB est un virus à ADN, très résistant et très contaminant, son génome est constitué de 4 cadres de lecture [2].

- gène S qui code l'AgHBs et les protéines préS1 et préS2,
- gène C qui code la protéine de capsid (AgHBc) et l'antigène HBe (AgHBe),
- gène P qui code la polymérase,
- gène X qui code la protéine X.

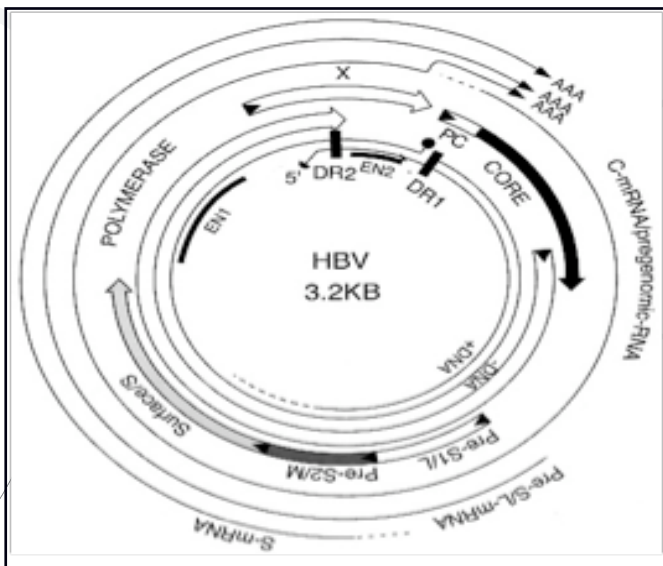


Figure 1. Organisation du génome du VHB [2].

Lors d'une hépatite B chronique, nous pouvons retrouver différentes phases liées à la réplication du virus.

- Phase 1 : infection chronique par le VHB, AgHBe positif, précédemment appelée phase « immuno-tolérante »; caractérisée par la présence d'AgHBe, de très hauts niveaux d'ADN et des transaminases qui sont à des taux normaux. Ces patients sont extrêmement contagieux en raison des taux élevés d'ADN du VHB [3, 4].

- Phase 2 : hépatite B chronique, AgHBe positif, caractérisée par la présence de taux élevés d'ADN du VHB et une élévation du taux des transaminases. La plupart des patients peuvent obtenir une séroconversion AgHBe et une suppression de l'ADN du VHB et entrer dans la phase d'infection AgHBe négatif. D'autres patients peuvent ne pas maîtriser le VHB et évoluer vers le carcinome hépatocellulaire (CHC) après de nombreuses années [3].

- Phase 3 : infection chronique, AgHBe négatif, précédemment appelée phase de « porteur inactif », est caractérisée par la présence d'anticorps anti-HBe (Ac anti-HBe), des taux d'ADN du VHB indétectables ou faibles (< 2 000 UI/ml) et des transaminases normales. Ces patients ont un faible risque de progression vers la cirrhose ou le CHC s'ils restent dans cette phase, mais une progression vers le carcinome peut survenir. Une perte et/ou une séroconversion d'AgHBs peut survenir spontanément dans 1 à 3% des cas par an [5].

- Phase 4 : hépatite B chronique, AgHBe négatif caractérisée par une absence d'AgHBe généralement associée à un Ac anti-HBe détectable et par des taux persistants ou fluctuants d'ADN du VHB sérique (souvent inférieurs à ceux des patients HBeAg positif), ainsi que des transaminases fluctuantes ou constamment élevées. L'histologie hépatique montre une nécro-inflammation et une fibrose. La plupart de ces sujets hébergent des variants du VHB dans les régions promotrices du noyau précore et/ou du noyau basal qui altèrent ou suppriment l'expression de l'AgHBe. Cette phase est associée à de faibles taux de rémission spontanée de la maladie [3].

- Phase 5 : la phase AgHBs négatif est caractérisée par l'absence d'AgHBs et des anticorps anti-HBc positifs (Ac antiHBc), sans anticorps antiHBs, également appelée « infection occulte par le VHB ». Dans de rares cas, l'absence d'AgHBs pourrait être liée à la sensibilité du test utilisé pour la détection. Les transaminases peuvent être normales ou augmentées, l'ADN du VHB est souvent indétectable. L'immunosuppression peut entraîner une réactivation du VHB chez ces patients [3, 6].

DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Le diagnostic virologique de l'infection par le VHB est à la fois direct par la recherche des antigènes viraux (AgHBs, AgHBe) et l'ADN viral et indirect par la recherche des anticorps dirigés contre les antigènes viraux (anticorps antiHBc totaux et IgM: AcAnti-HBc IgG et Ac anti-HBc IgM, Ac anti-HBe et Ac antiHBs). Ce diagnostic va nous permettre de nous situer dans les différentes phases de la maladie afin de décider du moment opportun pour instaurer un traitement antiviral [7]. Seulement, un patient peut passer d'une phase à une autre et certaines mutations au niveau du génome font que nous retrouvons parfois des sérologies inhabituelles. Dans ces cas, leur interprétation n'est pas toujours facile, ce qui peut induire en erreur le biologiste et le médecin non avertis [8]. Ces mauvaises interprétations peuvent conduire à des conséquences graves pour le patient.

1. Les antigènes viraux

L'AgHBs est le principal marqueur de l'infection par le VHB puisqu'il est présent à la phase aiguë et chronique de la maladie. Cet antigène autrefois appelé antigène « Australia » dérive de l'enveloppe du VHB. Certains virus peuvent muter au niveau du gène S rendant la reconnaissance de l'AgHBs par les anticorps impossible, ce sont les « mutants d'échappement ».

L'AgHBe est une protéine traduite à partir du gène C du génome du virus. Cette protéine témoigne d'une forte réplication, donc d'une forte contagiosité du patient. Présente lors de l'hépatite aiguë, elle peut être présente ou absente lors d'une hépatite chronique. Son absence ne signifie pas qu'il n'y a pas de réplication virale puisque certains virus appelés « mutants pré C » peuvent muter au niveau du gène C et continuer à se répliquer sans produire de l'AgHBe. Pour les détecter, il faut quantifier l'ADN du VHB par PCR en temps réel. S'il est inférieur à 2000 UI/ml, il n'y a pas de réplication. Au-delà de cette valeur, il y a une réplication et le virus est considéré comme un mutant pré C.

2. Les anticorps

Il s'agit des anticorps dirigés contre les différentes protéines virales.

Les Ac antiHBc totaux sont les meilleurs marqueurs de l'infection par le VHB car ils sont présents à toutes les phases de la maladie, à savoir: hépatite aiguë et chronique, convalescence et guérison. Les Ac antiHBc de type IgM signent la phase aiguë de la maladie. Les Ac antiHBe apparaissent quand l'AgHBe disparaît, ils ne sont pas la preuve d'une évolution favorable de la maladie ni d'une non réplication du virus.

Les mutants pré C (AgHBe négatif et Ac antiHBe positif) peuvent continuer à avoir une forte réplication virale.

Lorsque l'AgHBs disparaît lors de la convalescence, nous pouvons avoir l'apparition des Ac antiHBs qui signent la fin de la maladie et la guérison.

SÉROLOGIES INHABITUELLES

Nous allons à travers différents cas cliniques illustrer les différentes situations de sérologies « inhabituelles » qui peuvent se présenter.

Observation 1

Il s'agit du patient A.N, âgé de 55 ans qui présentait en mai 2009 le bilan suivant :

- AgHBs+, Ac antiHBc IgM+, Ac antiHBc totaux+, AgHBe-, Ac antiHBe+, Ac antiHBs-
- ALAT: 84 UI/ml (N = 40 UI/ml).

Cette sérologie évoque une hépatite virale B aiguë, du fait de la présence des Ac antiHBc IgM associés à un taux élevé des ALAT. Seulement, à l'interrogatoire, le patient nous a précisé qu'il était porteur chronique de l'AgHBs depuis plus de 20 ans. Sur les bilans antérieurs, les Ac antiHBc IgM étaient négatifs.

Nous sommes devant un cas typique de réactivation virale avec réapparition des Ac antiHBc IgM chez un sujet porteur chronique du VHB.

Des praticiens non avertis pouvaient supposer qu'il s'agissait d'une hépatite aiguë qui ne nécessitait pas de traitement antiviral. Alors que dans le cas d'une réactivation virale, ce traitement s'impose en urgence pour éviter l'extension des lésions hépatiques [7].

Observation 2

Le patient B. A, âgé de 30 ans, hémodialysé, s'est présenté en décembre 2018 pour une sérologie du VHB, les résultats étaient les suivants :

- AgHBs-, Ac antiHBcIgM -, Ac antiHBc totaux+, AgHBe-, Ac antiHBe-, Ac antiHBs -
- Anticorps antiVHC +++

Nous sommes dans ce cas devant un profil anticorps Ac antiHBc totaux isolés puisque tous les autres marqueurs sont négatifs.

Différentes raisons peuvent expliquer ce profil sérologique.

- Réaction croisée non spécifique;
- Infection résolutive au VHB avec des taux indétectables d'AcantiHBs;
- Fenêtre sérologique;
- Co-infection avec le virus de l'hépatite C ou Delta qui réprime la réplication du VHB;
- Production d'AgHBs à bas bruit: hépatite occulte.

L'interprétation du profil sérologique « Ac anti-HBc isolés » reste difficile. Même si dans près de la moitié des cas ce profil est associé à une hépatite B résolutive, il peut correspondre également à une fausse positivité des anticorps anti-HBc ou à une infection chronique par le VHB. Cela pose un problème

diagnostique surtout lorsque la sérologie VHB est réalisée dans le cadre d'une sérologie pré-vaccinale chez des sujets à risque comme les personnels de la santé ou les hémodialysés chroniques ou lorsqu'elle est demandée chez des patients présentant une forte suspicion d'hépatite chronique, laquelle n'a pas pu être rattachée à une étiologie précise. Le recours à la recherche del'ADN VHB pourrait également aider à poser le diagnostic d'une hépatite B chronique [9].

Observation 3

La patiente B.C., âgée de 30 ans, enceinte de 4 mois s'est présentée en novembre 2017 pour un bilan de grossesse, les résultats étaient les suivants:

- AgHBs+, Ac antiHBc IgM -, Ac antiHBc totaux+, AgHBe -, Ac AntiHBe + Ac antiHBs + (50 UI/ml);
- ALAT: 15 UI/ml (N = 40 UI/ml);
- PCR: 3000 UI/ml;
- Les résultats de Mai 2015 étaient identiques.

Chez cette patiente, il y a une présence concomitante de l'AgHBs et des Ac antiHBs sur 2 prélèvements différents fait à 2 années d'intervalle.

Cette situation peut être expliquée par le fait que des substitutions au niveau du déterminant « a » du gène S du VHB peuvent induire des changements conformationnels abolissant la liaison aux anticorps et mettant en défaut certains tests, il s'agit des « mutants d'échappement ». Ces mutations ne sont pas rares et pourraient avoir un retentissement important pour la sécurité transfusionnelle et la fiabilité du diagnostic [10].

L'autre explication possible serait un relargage de l'AgHBs à partir de complexes immuns lors de l'analyse.

Observation 4

Le patient Y.B., âgé de 45 ans qui a fait une hépatite virale B aigue spontanément résolutive il y a 5 ans, s'est présenté en juin 2014 pour un bilan. Les résultats des sérologies de contrôle faites en 2009 étaient les suivants :

- AgHBs+, Ac antiHBc IgM -, Ac antiHBc totaux+, AgHBe-, Ac antiHBe+, Ac antiHBs -;
- ALAT: 23 UI/ml(N=40UI/ml);
- PCR: Absence d'ADN;

Le 21 juin 2014, les résultats étaient les suivants:

- AgHBs-, Ac antiHBc IgM -, Ac antiHBc totaux+, AgHBe-, Ac antiHBe+, Ac antiHBs -;
- ALAT: 15 UI/ml(N=40UI/ml);
- PCR: Absence d'ADN.

Nous constatons que malgré la négativation de l'AgHBs et l'absence d'ADN, le sujet n'a toujours pas développé des Ac antiHBs.

Il s'agit d'un cas de non production d'Ac anti-HBs chez un sujet guéri. Certains sujets développent, en effet, d'une manière très lente leurs Ac antiHBs après guérison. Ils sont néanmoins protégés contre des réinfections.

Observation 5

Le patient F.B., âgé de 55 ans, connu comme étant un porteur chronique de l'AgHBs, s'est présenté en mars 2017 pour un bilan. Les résultats étaient les suivants:

- AgHBs+, Ac antiHBc IgM -, Ac antiHBc totaux+, AgHBe -, Ac antiHBe +, AC antiHBs -;
- ALAT: 18 UI/ml (N = 40 UI/ml) PCR: < à 12 UI/ml;
- 8 mois plus tard, suite à l'apparition d'une asthénie et d'un su-
- bictère, il se présente à nouveau au laboratoire pour un bilan, les résultats étaient les suivants:
- AgHBs+, Ac antiHBc IgM -, Ac antiHBc totaux+, AgHBe-, Ac antiHBe +;
- ALAT: 115 UI/ml PCR: 6 000 000 UI/ml.

Nous sommes dans ce cas devant un cas de réactivation virale chez un sujet infecté par un mutant pré C. En effet, la réplication virale chez ces patients est souvent fluctuante, alternant des phases de non réplication avec les phases de réplication. Lors des phases de réplication, les lésions hépatocytaires s'installent et nécessitent un traitement antiviral. Il est donc important que tous les sujets ayant un profil de porteurs inactifs soient suivis de manière régulière pour éventuellement retrouver une réplication virale afin d'instaurer un traitement antiviral.

Observation 6

Le patient B.N., s'est présenté en mai 2018 pour une sérologie de d'hépatite virale B.

Les résultats étaient les suivants :

• AgHBs +, Ac antiHBc IgM -, Ac antiHBc totaux -, AgHBe -, Ac antiHBe -, Ac antiHBs -;

Devant la positivité d'un seul marqueur, en l'occurrence l'AgHBs, nous avons envisagé qu'il s'agissait d'une erreur et avons refait le test avec un nouveau sérum. Les résultats étaient identiques.

L'interrogatoire nous révéla que le patient souffrait d'une aplasie médullaire et qu'il était immunodéprimé. Il n'avait donc pas d'anticorps.

Observation 7

Le patient B.H., âgé de 78 ans présentait un lymphome B traité par rituximab, associé à 10 mg/j de prednisone. Avant rituximab, les transaminases étaient normales, le profil sérologique était celui d'une hépatite B « guérie ».

Trois mois après, apparaissait une cytolysé hépatique : ALAT : 421 UI/l [N = 40 UI/l], phosphatases alcalines : 187 UI/l (N = 40 à 100 UI/l).

L'AgHBs et l'AgHBe étaient positifs, l'Ac antiHBs négatif et la charge virale à 90 millions UI/l (7 log) [11].

Nous sommes devant un cas typique de réactivation virale chez un sujet qui était guéri de son hépatite B. En effet, le cycle de réplication virale du VHB est dépendant d'une forme d'ADN spécifique : l'ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc). Formé dès la primo-infection hépatocytaire, ce « mini-chromosome viral » s'installe dans l'hépatocyte pour y rester durant toute la vie de cette cellule et sert ensuite de matrice à la réplication du VHB et est un élément essentiel de la persistance virale. Même chez les patients guéris, il peut, lors de traitement immunosuppresseur ou d'immunodépression, provoquer une nouvelle hépatite virale [12].

CONCLUSION

L'ensemble des marqueurs disponibles directs et indirects du VHB fait qu'il est parfois difficile d'établir le diagnostic virologique de l'hépatite virale B. Les paramètres biologiques doivent être interprétés en fonction du contexte clinique. Un interrogatoire minutieux doit aussi être entrepris pour une meilleure prise en charge virologique et thérapeutique du patient, porteur chronique du VHB.

Afin d'éviter toute erreur d'interprétation d'une sérologie de l'hépatite B, une collaboration permanente entre les cliniciens et les biologistes est nécessaire. Les travaux de recherche avec notamment le dosage de l'antigène HBc nous permettront de mieux cibler les virus et mieux situer la forme clinique.

RÉFÉRENCES

- 1-<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- 2- Seeger C., William S. Hepatitis B virus virology. Microbiology and molecular biology reviews. Mar. 2000;64, N1: 51-68.

3- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012; 57: 167-185.

4- Mason W.S, Gill U.S, Litwin S, Zhou,Y, Peri, S, Pop O et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. Gastroenterology. 2016; 151: 986-998.

5- Cornberg, M., Wong, V.W., Locarnini, S., Brunetto, M., Janssen, H.L., and Chan, H.L. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. J Hepatol. 2017; 66: 398-411.

6- Yang, R., Song, G., Guan, W., Wang, Q., Liu, Y., and Wei, L. The Lumipulse G HBsAg-Quantassay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. J VirolMethods. 2016; 228: 39-47.

7- Hépatites virales Chapitre 2 - Item 163 - UE 6. Abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive. 3^{ème} édition - Partie « Connaissances » - © par la CDU-HGE - Editions Elsevier-Masson - Septembre 2015.

8- Soussan P, Le Pendeven C. Les difficultés d'interprétation du diagnostic virologique de l'hépatite virale B. Revue Française des Laboratoires, février 2005, N° 370.

9- Berrajah-Fki S. Ben Halima F. Guermazi A. Hammami H. Karray H. Signification du profil sérologique « anticorps anti-HBc isolés » chez 284 patients suspects d'être infectés par le virus de l'hépatite B. Ann Biol Clin. Septembre-octobre 2006; 64(5): 451-5.

10- Servant-Delmas A, Mercier M, Girault A, Laperche S. Impact clinique, thérapeutique et diagnostique de la diversité génétique du virus de l'hépatite B. Virologie 2007, 11 (4) : 297-307.

11- Ghrenassia E, Mekinian A, Rouaghe S, Ganne N, Fain O. Réactivation d'une hépatite B guérie sous rituximab au cours d'une polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme. March 2012; 79, Issue 2: 172-173.

12- Lebosse F,Zoulim F. Biologie moléculaire de l'ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc) du virus de l'hépatite B : impact physiopathologique et thérapeutique. Hépatogastro et Oncologie digestive. Juin 2012; 19(6): 437-45.