



Les marqueurs des hépatites virales au-delà de l'ABC!

Claude Fortin

Scénario 1 : Monsieur B., 42 ans, se rend à l'urgence pour un tableau d'atteinte de l'état général, d'ictère et de nausées. Il ne fait pas de fièvre. Il est originaire de La Tuque, a des relations sexuelles avec d'autres hommes et n'a pas d'antécédents médicaux notables. Son bilan initial montre les anomalies suivantes : bilirubine totale à 80 $\mu\text{mol/l}$, AST à 1442 UI/l, ALT à 1952 UI/l et phosphatase alcaline à 160 UI/l. Les résultats des autres examens biochimiques et de la formule sanguine sont normaux. Quels marqueurs sérologiques des hépatites virales devriez-vous rechercher pour poser un diagnostic d'hépatite virale aiguë ?

Scénario 2 : Monsieur C., 44 ans, ex-consommateur de cocaïne par voie intraveineuse, vous consulte à la clinique pour un dépistage d'ITSS. Il est originaire de Montréal et n'a pas d'antécédents médicaux notables. Il n'a actuellement aucun symptôme. Quels marqueurs sérologiques des hépatites virales devriez-vous doser ?

Marqueurs biologiques

Les marqueurs sanguins des hépatites virales se divisent en deux catégories : les marqueurs sérologiques et les marqueurs de biologie moléculaire. Le dosage des marqueurs sérologiques permet de mesurer tant les anticorps produits en réponse à l'infection virale que certains antigènes viraux. Les résultats peuvent être qualitatifs ou quantitatifs. Ils permettent de connaître la fraction d'IgG ou d'IgM des anticorps circulants, mais aussi les anticorps totaux en englobant toutes les fractions circulantes (IgG et IgM). La fraction d'anticorps mesurée, la possibilité de mesurer des antigènes ainsi que la nature quantitative et qualitative des tests diffèrent selon les virus et la complexité de l'évolution naturelle de chacune des maladies. Le dosage des marqueurs sérologiques sert à la fois au dépistage et au

diagnostic des hépatites virales et à la mesure de l'immunité d'une personne à ces virus.

Les épreuves de biologie moléculaire, quant à elles, détectent le génome viral, qu'il soit sous forme d'acide ribonucléique (ARN) ou désoxyribonucléique (ADN). Les résultats peuvent également être qualitatifs ou quantitatifs. Par ailleurs, des techniques poussées permettent de typer le génome du virus ou encore de rechercher des mutations conférant une résistance aux médicaments. Les outils de biologie moléculaire peuvent servir pour le diagnostic des hépatites et pour le choix et le suivi des modalités de traitement. Le présent article se limitera aux marqueurs à utiliser dans le dépistage et le diagnostic des hépatites A, B et C¹⁻³.

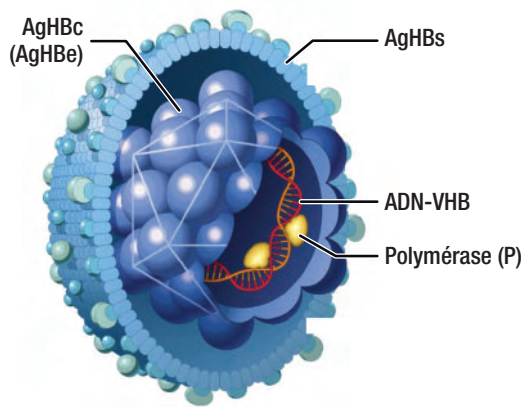
Marqueurs biologiques pour le dépistage et le diagnostic des hépatites A, B et C

La connaissance de l'évolution naturelle de la réponse immunitaire après l'infection par les virus des hépatites est indispensable pour choisir les marqueurs pertinents pour répondre à une question clinique. Ces marqueurs varieront selon qu'il s'agit d'un dépistage ou d'un diagnostic.

Le Dr Claude Fortin, microbiologiste-infectiologue, exerce au Département de microbiologie médicale et d'infectiologie du CHUM et est professeur adjoint de clinique au Département de microbiologie et immunologie de l'Université de Montréal.

Figure 1

Structure du virion du virus de l'hépatite B



Le virion du VHB est une particule virale dont le centre, appelé nucléocapside, contient l'AgHBc, l'AgHBe, le génome d'ADN partiellement bicaténaire et l'enzyme ADN-polymérase. Une enveloppe externe entourant la nucléocapside contient l'AgHBs.

Source : Villeneuve JP. Les hépatites virales. *Bulletin GE informe*. Association des gastro-entérologues du Québec ; août 1998. p. 1-4. Reproduction autorisée.

L'hépatite A

L'évolution naturelle de la réponse immunitaire au virus de l'hépatite A (VHA) est simple, car il s'agit d'une infection aiguë sans passage à la chronicité⁴. De deux à quatre semaines après l'exposition, les anticorps antiVHA de type IgM deviennent détectables et resteront dans la circulation de trois à six mois chez la plupart des gens. Le diagnostic de l'hépatite A aiguë se fait donc par leur détection en présence d'un tableau clinique compatible. Les antiVHA de type IgG deviennent détectables, quant à eux, quelques jours après les antiVHA de type IgM et vont atteindre de hauts taux, procurant ainsi une immunité à vie. Le dosage des antiVHA de type IgG ou des antiVHA totaux n'a pas d'utilité dans le diagnostic de l'hépatite aiguë, mais permet de vérifier l'immunité des personnes à vacciner⁴.

L'hépatite B

La prescription du dosage des marqueurs spécifiques du virus de l'hépatite B (VHB) est la plus com-

Encadré 1

Définition des acronymes des marqueurs de l'hépatite B

AgHBs	Antigène de surface du VHB
AntiHBs	Anticorps dirigé contre l'AgHBs du VHB (anticorps protecteur)
AgHBe	Antigène e du VHB (marqueur de réplication virale active et de contagiosité)
AntiHBe	Anticorps dirigé contre l'AgHBe du VHB
AgHBc	Antigène intracellulaire du VHB non mesurable dans le sang
AntiHbc	Anticorps dirigé contre l'AgHBc
ADN-VHB	Génome du VHB

plexe, car il existe six marqueurs sérologiques (quatre types d'anticorps et deux types d'antigènes). Il est aussi possible de mesurer l'ADN-VHB et d'établir le génotypage du VHB. La figure 1⁵ illustre *in situ*, au niveau de la structure du virion du VHB, les marqueurs directement mesurables ou qui déclenchent une réponse immunitaire mesurable (voir l'encadré 1 pour les définitions). Les grilles d'interprétation des profils sérologiques des marqueurs de l'hépatite B englobent la majorité des situations. Cependant, les courbes d'apparition et de disparition des marqueurs spécifiques dans le sang peuvent se chevaucher, et certains profils plus rares peuvent ne pas s'y trouver. Cet article se limitera aux situations les plus fréquentes.

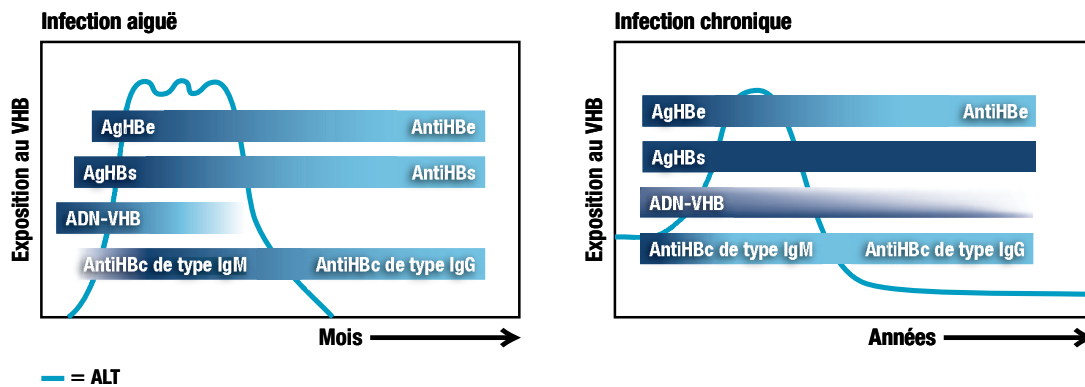
La période d'incubation du VHB se caractérise par la présence de l'antigène HBs (AgHBs), de l'antigène HBe (AgHBe) et de l'ADN du VHB en circulation témoignant d'une réplication virale avant le développement d'une réponse immunitaire. De deux à six semaines après l'exposition, les anticorps antiHbc de type IgM deviennent détectables, mais vont disparaître de la circulation quelques mois plus tard au moment où les antiHbc de type IgG deviendront mesurables. Lorsque le tableau clinique est compatible, la présence combinée d'AgHBs et d'antiHbc de type IgM suffit pour poser le diagnostic d'hépatite B aiguë.

Le diagnostic de l'hépatite A aiguë se fait par la détection des anticorps antiVHA de type IgM en présence d'un tableau clinique compatible.

Repère

Figure 2

Schématisation de l'évolution naturelle de la réponse sérologique de l'infection à VHB¹¹



Source : Baril JG, Charron MA, Fortin C et coll. *La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB). Guide pour les professionnels de la santé du Québec.* Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec ; 2010. Reproduction autorisée.

La phase aiguë est habituellement suivie d'une guérison dans 95 % des cas⁶, qui peut toutefois s'échelonner sur plusieurs semaines et s'accompagner ultimement de la normalisation du tableau clinique, de la disparition de l'ADN-VHB, de la séroconversion de l'AgHBe à l'antiHBe, de la séroconversion de l'AgHBs à l'antiHBs ainsi que du passage des antiHBc de type IgM aux antiHBc de type IgG⁶. La séroconversion de l'AgHBe à l'antiHBe se produit avant celle de l'AgHBs à l'antiHBs et est responsable de la négativation de l'ADN-VHB et de la rémission de l'hépatite indiquant un arrêt de la réplication virale. L'AgHBs devient habituellement indétectable au bout de quatre à six mois. L'antiHBs est considéré comme l'anticorps neutralisant et est reconnu comme un marqueur d'immunité qui persiste toute la vie chez la plupart des patients. Le profil des marqueurs sérologiques correspondant à une hépatite B guérie est donc un résultat négatif au dosage de l'AgHBs et de l'AgHBe et positif au dosage de l'antiHBs, de l'antiHBe et des antiHBc totaux ainsi qu'un ADN-VHB indétectable.

Dans 5 % des cas, l'infection à VHB devient chronique⁶. Elle se caractérise alors par la persistance de l'AgHBs et de l'ADN-VHB, signe d'une réplication vi-

rale active. Il n'y aura par conséquent pas de séroconversion de l'AgHBs à l'antiHBs ni de l'AgHBe à l'antiHBe de façon systématique comme pour l'infection aiguë. La séroconversion de l'AgHBe à l'antiHBe se produira à une fréquence annuelle de 5 % à 15 %⁷⁻⁹. Ce passage définitif peut être auparavant ponctué de séroconversion avortée avec disparition et réapparition successives de l'AgHBe. Le retour de l'antiHBe s'accompagnera d'une baisse de l'ADN-VHB quantitatif à faible concentration. Cette phase de porteur inactif peut évoluer en quatre scénarios discutés dans l'article des D^{rs} Jean-Pierre Villeneuve et David Barbeau intitulé : « Chronique de l'hépatite B », dans le présent numéro. La clairance spontanée de l'AgHBs survient chaque année chez de 0,5 % à 1 % des porteurs inactifs de race blanche¹⁰. Cette phase se caractérise alors par une séroconversion à l'antiHBs, un résultat négatif au dosage de l'AgHBe et un ADN-VHB indétectable dans le sang dans la plupart des cas.

La figure 2¹¹ illustre la réponse sérologique au VHB dans les deux scénarios possibles, soit l'infection aiguë et l'hépatite chronique. Le tableau¹¹ résume les principales associations des marqueurs précis de l'hépatite B et la phase clinique à laquelle elles correspondent. Dans

Lorsque le tableau clinique est compatible, la présence combinée d'AgHBs et d'antiHBc de type IgM suffit pour poser le diagnostic d'hépatite B aiguë.

Repère

Tableau

Profils sérologiques obtenus selon le stade de l'évolution naturelle de l'hépatite B¹¹

AntiHBc	AgHBs	AntiHBs	AgHBe*	AntiHBe (UI/ml)	ADN-VHB*	ALT	Phase
+	+	-	+	-	DéTECTABLE	N	Incubation
+	+	-	+	-	DéTECTABLE	N ou ↑	Hépatite B chronique
+	+	-	-	+	DéTECTABLE	N	Porteur inactif
+	+	-	-	+	DéTECTABLE	N ou ↑	Hépatite chronique à AgHBe négatif [†]
+	-	+	-	+	IndéTECTABLE	N	Hépatite B résolue Immunité attribuable à une infection
+	-	-	-	-	IndéTECTABLE	N	Trois situations possibles (voir texte)
-	-	+	-	-	IndéTECTABLE	N	Immunité attribuable à la vaccination

* Ces tests ne doivent être généralement prescrits qu'en présence d'AgHBs. † Certaines souches de VHB sont mutées (mutants précore) de sorte qu'elles peuvent causer une forme répliquative d'hépatite B en présence d'antiHBe.

Source : Baril JG, Charron MA, Fortin C et coll. *La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB). Guide pour les professionnels de la santé du Québec*. Québec : ministère de la Santé et Services sociaux du Québec ; 2010. Adaptation autorisée.

une optique diagnostique, lorsque l'AgHBs est positif, les autres marqueurs doivent être prescrits afin de préciser le stade de l'hépatite B. Pour un dépistage, il faut doser uniquement l'AgHBs. Pour la vérification de l'immunité prévacinale, il faut mesurer l'antiHBs. Un taux de 10 UI/ml ou plus est considéré comme protecteur¹². En l'absence d'AgHBs, la présence simultanée d'antiHBc et d'antiHBs indique une immunité acquise à la suite d'une infection alors que la présence d'antiHBs seul témoigne d'une immunité acquise par la vaccination (encadré 2).

Deux profils sérologiques sont souvent difficiles à interpréter par les médecins de première ligne. Le premier est l'antiHBc isolé (la présence d'antiHBc en l'absence d'AgHBs et d'antiHBs) qui peut correspondre à trois situations (tableau). Premièrement, ce profil peut se produire durant la période de latence sérologique de l'infection aiguë à VHB, alors que les antiHBc sont surtout des IgM. Deuxièmement, ce profil peut arriver plusieurs années après la guérison de l'hépatite B alors que l'antiHBs est devenu indétectable. Enfin, une infection chronique à VHB peut survenir plusieurs années après alors que les titres d'AgHBs ont diminué sous le seuil détectable, ce qu'on appelle une hépatite B occulte¹³. En présence d'un antiHBc isolé, il faut répéter le dosage des antiHBc, des AgHBs et des antiHBs. Lors-

que la présence isolée d'antiHBc est confirmée, il faut rechercher l'antiHBc de type IgM et l'ADN-VHB afin d'exclure respectivement une infection récente et une infection occulte. Le deuxième profil à mentionner est la coexistence simultanée de l'AgHBs et de l'antiHBs. Dans la grande majorité des cas, cette situation s'explique par le fait que les antiHBs sont incapables de neutraliser les virions circulants du VHB. Les patients chez qui ce profil est récurrent doivent être considérés comme des porteurs chroniques du VHB¹⁴.

L'hépatite C

Comme l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est dans la plupart des cas asymptomatique, le diagnostic se fait généralement dans le cadre d'un dépistage. En effet, des symptômes en lien avec une infection aiguë ne sont manifestes que dans 20 % (10 % – 30 %) des cas¹⁵. Un diagnostic d'hépatite C aiguë est donc assez rare. Puisque de 55 % à 90 % des patients infectés par le VHC évolueront vers la chronicité¹⁵, le diagnostic est surtout posé durant la phase chronique de l'infection, et ce, en l'absence de symptômes cliniques. Les marqueurs sanguins utilisés pour le diagnostic de l'hépatite C sont les anticorps totaux antiVHC et l'ARN du VHC. Il n'existe actuellement aucun marqueur sérologique spécifique d'une infection aiguë récente ou

chronique comme pour le VHB. L'antiVHC est le marqueur permettant d'établir le diagnostic d'hépatite C. Cet anticorps devient détectable de quatre à dix semaines après l'exposition², mais ne protège pas contre la maladie en cas de réexposition. L'antiVHC ne témoigne que d'une exposition antérieure au VHC, car cet anticorps demeure présent même lorsqu'il y a eu guérison spontanée. Il est donc nécessaire de rechercher l'ARN-VHC qualitatif pour vérifier s'il y a une répllication virale.

La présence simultanée d'antiVHC et d'ARN-VHC dans le sang d'un patient confirme le diagnostic d'hépatite C évolutive, mais ne précise pas nécessairement s'il s'agit d'une forme aiguë ou chronique. Dans un contexte de tableau clinique compatible récent, la présence simultanée des deux marqueurs en l'absence d'une autre explication peut évoquer une hépatite C aiguë. Puisque la détection de l'ARN-VHC est possible avant même l'apparition des antiVHC lors de l'infection aiguë, il peut être justifié de prescrire un dosage de l'ARN-VHC chez un patient ayant un tableau d'hépatite aiguë inexplicé, mais sans antiVHC détectables. Dans un tel contexte, un résultat positif pour l'ARN-VHC en présence d'un antiVHC initialement négatif et qui devient positif par la suite (séroconversion) est très évocateur d'une hépatite C aiguë.

Quant à la présence d'antiVHC en l'absence d'ARN-VHC, elle signifie que le patient a été exposé au VHC, mais qu'il en a guéri naturellement ou à la suite d'un traitement.

Il existe d'autres marqueurs de l'hépatite C, tels que la recherche quantitative (charge virale) et le génotypage du VHC, mais ils n'ont pas d'intérêt diagnostique. Ils sont utiles pour guider le traitement, le cas échéant.

Quels marqueurs sérologiques permettent de diagnostiquer une hépatite virale aiguë ?

À Monsieur B., vous prescrivez le dosage de l'antiVHA de type IgM, de l'AgHBs, de l'antiHBs et de l'antiVHC dans un premier temps pour vérifier son état immun par rapport aux trois hépatites. Un résultat positif au dosage de l'antiVHA de type IgM sans autre explication confir-

Encadré 2

Vaccins contre l'hépatite B

Deux vaccins inactivés contre l'hépatite B sont distribués au Canada :

- ⊗ Engerix-B (GlaxoSmithKline)
- ⊗ Recombivax HB (Merck Frosst)

Ces vaccins sont faits à partir de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) purifié produit par *Saccharomyces cerevisiae* par un procédé de recombinaison génétique.

merait un diagnostic d'hépatite A aiguë. Un résultat positif pour l'antiVHC devrait mener à un dosage de l'ARN-VHC pour poursuivre l'évaluation. Cependant, les résultats de Monsieur B. révèlent l'absence d'antiVHA de type IgM et d'antiVHC. Comme son résultat pour l'AgHBs est positif en l'absence d'antiHBs, il faut pousser l'évaluation plus loin et doser les antiHBc de type IgM, les AgHBe, les antiHBe et les ADN-VHB. Vous ne serez en mesure de préciser s'il s'agit d'une hépatite B aiguë qu'après la réception des résultats de ces dosages.

En ce qui concerne Monsieur C., vous lui prescrivez un dosage des AgHBs, des antiHBs et des antiVHC, car il est susceptible d'être infecté par le VHB et le VHC étant donné ses facteurs de risque¹². Les résultats montrent l'absence d'AgHBs, mais la présence d'antiHBs (> 1000 UI/l) et d'antiVHC. Vous devez donc demander un dosage quantitatif de l'ARN-VHC afin de savoir si l'hépatite C est évolutive. Comme Monsieur C. ne se souvient pas d'avoir été vacciné contre le VHB, vous prescrivez aussi le dosage des antiHBc totaux. Le résultat pour l'ARN-VHC est positif, ce qui confirme la répllication du VHC. Quant à la présence d'antiHBc, elle atteste d'une immunité acquise à la suite d'une exposition au virus sauvage et d'une infection maintenant guérie. Les antiVHA totaux pourraient également être dosés, car les facteurs de risque du patient constituent une indication du vaccin contre l'hépatite A¹⁶.

Pour connaître le bilan complet à faire une fois le diagnostic d'hépatite aiguë posé, nous vous invitons à lire l'article de la D^{re} Catherine Vincent intitulé : « Les

L'antiVHC ne témoigne que d'une exposition antérieure au VHC, car cet anticorps demeure présent même lorsqu'il y a eu guérison spontanée. Il est donc nécessaire de rechercher l'ARN-VHC qualitatif pour vérifier s'il y a une répllication virale.

Repère

hépatites aiguës : pour ne pas être pris au dépourvu », dans le présent numéro. 📖

Date de réception : le 1^{er} octobre 2011.

Date d'acceptation : le 15 novembre 2011.

Le Dr Claude Fortin s'est vu octroyer des fonds de recherche par Gilead de 2008 à 2011. Il a également été invité à des conférences et à des congrès par ViiV Healthcare, Merck Frosst, Abbott et DMS Pharmaceutical Group.

Bibliographie

1. Anderson D, Coumihan NA. Hepatitis A and E viruses. Dans : Versalovic J, rédacteur. *Manual of clinical microbiology*. 10^e éd. Washington DC : ASM Press ; 2011. p. 1430-2.
2. Forman MS, Valsamakis A. Hepatitis C Virus. Dans : Versalovic J, rédacteur. *Manual of clinical microbiology*. 10^e éd. Washington DC : ASM Press ; 2011. p. 1440-50.
3. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D Viruses. Dans : Versalovic J, rédacteur. *Manual of clinical microbiology*. 10^e éd. Washington DC : ASM Press ; 2011. p. 1646-53.
4. Wasley A, Feinstone S, Bell B. Hepatitis A virus. Dans : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, rédacteurs. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7^e éd. Philadelphie : Churchill Livingstone Elsevier ; 2010. p. 2377-9.
5. Villeneuve JP. Les hépatites virales. *Bulletin GE informe*. Association des gastro-entérologues du Québec ; août 1998. p 1-4.
6. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005 ; 34 (suppl. 1) : S139-S142.
7. Liaw YF, Chu CM, Su IJ et coll. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983 ; 84 (2) : 216-9.
8. Fattovich G, Rugge G, Brollo L et coll. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986 ; 6 (2) : 167-72.
9. Chu CM, Hung SJ, Lin J et coll. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am Med* 2004 ; 116 : 829-34.
10. Liaw YF, Chin IS, Chen JT et coll. Incidence, determinants, and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: A prospective study. *Hepatology* 1991 ; 13 (4) : 627-31.
11. Baril JG, Charron MA, Fortin C et coll. *La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB)*. Guide pour les professionnels de la santé du Québec. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec ; 2010.
12. Mulrooney-Cousins P, Michalak T. Persistent occult hepatitis B virus infection: Experimental findings and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 (43) : 5682-6.
13. Maruyama T, Schödel F, Lino S et coll. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1994 ; 106 (4) : 1006-15.
14. Seef L. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36 (5 suppl. 1) : S35-S46.
15. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. *ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés*. Québec : Le Ministère ; 2010. Site Internet : http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2009/09-308-03F_verso.pdf (Date de consultation : le 21 septembre 2011).
16. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. *Protocole d'immunisation du Québec*. Québec : Le Ministère ; 2011. Site Internet : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/09-283-02.pdf> (Date de consultation : le 21 septembre 2011).

Summary

Serological markers: more than just ABC! Screening and diagnosis of hepatitis A, B and C are made with the help of serological and molecular biology markers specific to each virus. Knowledge of the natural history of immunological response for each of these viruses is necessary for a judicious use and an accurate interpretation of obtained serological profile.

Because hepatitis A does not evolve towards chronicity, its diagnosis is made by unique serum. On the other hand, hepatitis B and C viruses have a more complex natural history and are susceptible to evolve towards chronicity. Therefore, a combination of markers is needed to help specify the disease stage. This article will help clarify the use of serological markers in the most frequent situations, and understand what each profile implies in terms of screening and diagnosis.