



**A**gence **N**ationale  
d'**A**ccréditation et  
d'**É**valuation en **S**anté

**DIAGNOSTIC ET SUIVI VIROLOGIQUES  
DES HEPATITES VIRALES  
(A L'EXCLUSION DU DEPISTAGE EN CAS DE DONS DE SANG,  
D'ORGANES OU DE TISSUS)**

**FEVRIER 2001**

**SERVICE DES RECOMMANDATIONS ET REFERENCES PROFESSIONELLES**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en février 2001. Il peut être acheté (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)**

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13 – Tél. : 01 42 16 72 72 – Fax : 01 42 16 73 73

© 2001. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

---

## **AVANT-PROPOS**

---

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), qui a succédé à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des recommandations professionnelles.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans le document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des recommandations professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout professionnel de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Professeur Yves MATILLON  
Directeur général de l'ANAES

Les recommandations ont été élaborées à la demande de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, qui souhaitait que soient actualisées les recommandations et références médicales sur le thème « Diagnostic biologique des hépatites virales » élaborées sous l'égide de l'ANDEM et publiées en 1996.

Les recommandations ont été rédigées sous l'égide de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en collaboration avec des représentants des sociétés savantes suivantes :

- Association pour l'étude du foie ;
- Société francophone de dialyse ;
- Société de néphrologie ;
- Société nationale française de gastro-entérologie ;
- Société de pathologie infectieuse de langue française.

La méthode de travail utilisée a été celle décrite dans le guide « Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France » publié par l'ANAES, en 1999.

L'ensemble du travail a été coordonné par le D<sup>f</sup> Patrice DOSQUET, chef de projet, sous la direction du P<sup>r</sup> Alain DUROCHER, chef du service des recommandations et références professionnelles.

La recherche documentaire a été coordonnée par M<sup>me</sup> Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de M<sup>lle</sup> Sylvie LASCOLS, sous la direction de M<sup>me</sup> Rabia BAZI, chef du service de documentation.

Le secrétariat a été réalisé par M<sup>lle</sup> Sabine FARNIER et M<sup>lle</sup> Nathalie COUVINEAU.

L'ANAES tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail et du groupe de lecture, ainsi que les membres de son Conseil scientifique qui ont participé à ce travail.

---

## COMITE D'ORGANISATION

---

P<sup>f</sup> Francis BARIN, virologue, Tours  
D<sup>f</sup> Guy LAURENT, néphrologue, Lyon  
D<sup>f</sup> Pascale MAISONNEUVE, biologiste, AFSSAPS,  
Saint-Denis

P<sup>f</sup> Lionel ROSTAING, néphrologue, Toulouse  
D<sup>f</sup> Jérôme SALOMON, infectiologue, Garches

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

P<sup>f</sup> Stanislas POL, hépatologue, Paris – président du groupe de travail  
D<sup>f</sup> Frédéric DUBOIS, virologue, Tours – chargé de projet  
Dr Patrice DOSQUET, chef de projet, ANAES, Paris

D<sup>f</sup> Charles CHAZOT, néphrologue, Tassin  
D<sup>f</sup> Laurent DEYRIS, médecin généraliste, Paris  
D<sup>f</sup> Jean-Marc DUEYMES, néphrologue, Brest  
P<sup>f</sup> Frédéric GOTTRAND, pédiatre, Lille  
D<sup>f</sup> Philippe HALFON, biologiste, Marseille  
D<sup>f</sup> Jacques IZOPET, virologue, Toulouse

P<sup>f</sup> Emmanuel JACQUEMIN, hépatologue pédiatre, Le  
Kremlin-Bicêtre  
D<sup>f</sup> Jacques MAIRE, interniste, Dijon  
D<sup>f</sup> Pascale MAISONNEUVE, biologiste, AFSSAPS,  
Saint-Denis  
D<sup>f</sup> Denis OUZAN, hépatologue, Saint-Laurent-du-Var  
P<sup>f</sup> Jean-Michel PAWLOTSKY, virologue, Créteil

---

## GROUPE DE LECTURE

---

D<sup>r</sup> Tony ANDREANI, hépato-gastro-entérologue, Paris  
D<sup>r</sup> Gilles ANTONIOTTI, biologiste, Aix-les-Bains  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre AUBERT, médecin généraliste, Paris  
D<sup>r</sup> Jean-Claude BARBARE, hépato-gastro-entérologue, Compiègne  
P<sup>r</sup> Francis BARIN, virologue, Tours  
D<sup>r</sup> Jean-Louis BENSOUSSAN, médecin généraliste, Castelmaurou  
P<sup>r</sup> Olivier BERNARD, hépato-gastro-entérologue pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre  
D<sup>r</sup> Marc BOGARD, biologiste, Meaux  
D<sup>r</sup> Pierre BROUE, hépatologue pédiatre, Toulouse  
P<sup>r</sup> Catherine BUFFET, hépato-gastro-entérologue, Le Kremlin-Bicêtre  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre CLAVEL, biologiste, Nogent-sur-Marne  
D<sup>r</sup> Olivier COULERU, biologiste, PAU  
P<sup>r</sup> Patrice COUZIGOU, hépato-gastro-entérologue, Bordeaux  
P<sup>r</sup> Anne DECOSTER, biologiste, Lomme  
D<sup>r</sup> Jean-Claude DESENCLOS, épidémiologiste, Saint-Maurice  
P<sup>r</sup> Michel DOFFOËL, hépato-gastro-entérologue, Strasbourg  
P<sup>r</sup> Elisabeth DUSSAIX, virologue, Villejuif  
D<sup>r</sup> Raymond FRAYSSINET, néphrologue, Aix-en-Provence  
D<sup>r</sup> Denis GRASSET, hépato-gastro-entérologue, Montauban  
D<sup>r</sup> Philippe HOFLIGER, médecin généraliste, Nice

D<sup>r</sup> Anne KRIVINE, virologue, Paris  
D<sup>r</sup> Syria LAPERCHE, virologue biologiste, Paris  
D<sup>r</sup> Michèle MANIEZ, biologiste, Lille  
P<sup>r</sup> Jean-Philippe MIGUET, hépatologue, Besançon  
D<sup>r</sup> Anne MYARA, biologiste, Paris  
D<sup>r</sup> Olivier NOUEL, hépato-gastro-entérologue, Saint-Brieuc  
D<sup>r</sup> Alexandre PARIENTE, hépato-gastro-entérologue, Pau  
P<sup>r</sup> Christian PERRONE, infectiologue, Garches  
D<sup>r</sup> Bach-Nga PHAM, immunologiste, Clichy  
D<sup>r</sup> Bernard POLITUR, médecin généraliste, Cayenne  
D<sup>r</sup> Jean-Dominique POVEDA, biologiste, Cergy-Pontoise  
P<sup>r</sup> Thierry POYNARD, hépato-gastro-entérologue, Paris  
P<sup>r</sup> Lionel ROSTAING, néphrologue, Toulouse  
P<sup>r</sup> Jacques SARLES, pédiatre, Marseille  
D<sup>r</sup> Gilbert SOUWEINE, médecin généraliste, Vénissieux  
P<sup>r</sup> Jean-Claude TRINCHET, hépato-gastro-entérologue, Bondy  
P<sup>r</sup> Jean-Pierre VINEL, hépato-gastro-entérologue, Toulouse  
D<sup>r</sup> Anne-Marie WEISS, hépato-gastro-entérologue, Colmar  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre ZARSKI, hépato-gastro-entérologue, Grenoble  
P<sup>r</sup> Fabien ZOULIM, hépato-gastro-entérologue, Lyon.

## SOMMAIRE

---

<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>9</b>
I. PREAMBULE .....	9
I.1. <i>Thème des recommandations</i> .....	9
I.2. <i>Cibles des recommandations</i> .....	9
I.3. <i>Niveau de preuve des recommandations</i> .....	9
II. RECOMMANDATIONS EN CAS D'HEPATITE AIGUË SUPPOSEE DE CAUSE VIRALE .....	9
III. RECOMMANDATIONS EN CAS D'HEPATITE SUPPOSEE CHRONIQUE ET DE CAUSE VIRALE .....	11
IV. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE NOURRISSON .....	13
V. RECOMMANDATIONS GENERALES EN CAS DE SEROLOGIE VHB OU VHC TROUVEE POSITIVE .....	13
VI. RECOMMANDATIONS EN CAS DE VACCINATION CONTRE LE VHA .....	14
VII. RECOMMANDATIONS EN CAS DE VACCINATION CONTRE LE VHB .....	14
VIII. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES INSUFFISANTS RENALX CHRONIQUES .....	15
<b>METHODE DE TRAVAIL</b> .....	<b>16</b>
I. METHODE D'ELABORATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE .....	16
II. STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....	18
II.1. <i>Recherche automatisée</i> .....	18
II.2. <i>Recherche manuelle</i> .....	19
<b>ARGUMENTAIRE</b> .....	<b>20</b>
I. INTRODUCTION .....	20
I.1. <i>Définition d'une hépatite et des virus des hépatites</i> .....	20
I.2. <i>Circonstances conduisant à la découverte d'une hépatite virale</i> .....	20
I.3. <i>Objectif du travail : démarche du diagnostic et du suivi virologiques d'une hépatite virale</i> .....	21
II. LES HEPATITES VIRALES .....	21
II.1. <i>Hépatites n'évoluant pas vers la chronicité</i> .....	22
II.1.1. Hépatite A .....	22
Le virus de l'hépatite A (VHA) .....	22
Epidémiologie .....	23
Symptomatologie .....	23
II.1.2. Hépatite E .....	23
Le virus de l'hépatite E (VHE) .....	23
Épidémiologie .....	24
Symptomatologie .....	24
II.2. <i>Hépatites pouvant évoluer vers la chronicité</i> .....	24
II.2.1. Hépatite B .....	24
Virus de l'hépatite B (VHB) .....	24
Épidémiologie .....	26
Symptomatologie .....	26
II.2.2. Hépatite D (Delta) .....	29
Virus de l'hépatite D (VHD) .....	29
Épidémiologie .....	30
Symptomatologie .....	30
II.2.3. Hépatite C .....	30
Virus de l'hépatite C (VHC) .....	30
Épidémiologie .....	31
Symptomatologie .....	33
III. LES OUTILS DU DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE .....	35
III.1. <i>Marqueurs sériques des hépatites n'évoluant pas vers la chronicité</i> .....	36
III.2. <i>Marqueurs sériques des hépatites pouvant évoluer vers la chronicité</i> .....	36
III.2.1. Hépatite B .....	36

*Recommandations pour la pratique clinique – Actualisation*  
**Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales**  
 (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus)

---

Marqueurs HBs .....	38
Marqueurs HBc .....	39
Marqueur HBe.....	40
ADN du VHB.....	40
III.2.2. Hépatite D.....	40
III.2.3. Hépatite C .....	42
IV. DIAGNOSTIC ET SUIVI DES INFECTIONS RECENTES .....	44
IV.1. Démarche du diagnostic étiologique en cas de suspicion d'hépatite aiguë .....	44
IV.1.1. En première intention.....	44
En première intention, les sérologies IgM anti-VHA, Ag HBs, anti-HBc, anti-VHC sont prescrites ( <i>figure 5</i> ).....	44
IV.1.2. En seconde intention.....	46
IV.2. Surveillance sérologique des hépatites virales aiguës.....	47
IV.2.1. Hépatites A et E.....	47
IV.2.2. Hépatite B .....	47
IV.2.3. Hépatite D.....	47
En cas de co-infection .....	47
En cas de surinfection.....	47
IV.2.4. Hépatite C .....	47
Persistance de l'ARN du VHC.....	48
Disparition de l'ARN du VHC .....	48
IV.2.5. Critères de protection.....	48
V. DIAGNOSTIC ET SUIVI DES INFECTIONS CHRONIQUES.....	49
V.1. Démarche du diagnostic étiologique d'une hépatite chronique présumée de cause virale.....	49
V.1.1. Hépatite chronique B .....	51
V.1.2. Hépatite chronique Delta .....	51
V.1.3. Hépatite chronique C .....	52
V.2. Surveillance sérologique des infections chroniques.....	52
V.2.1. Hépatite B .....	52
En l'absence de traitement .....	53
En cas de traitement .....	53
V.2.2. Hépatite D.....	54
V.2.3. Hépatite chronique C .....	54
En l'absence de traitement .....	54
En cas de traitement .....	54
VI. SITUATIONS PARTICULIERES.....	55
VI.1. Les hémodialysés et les transplantés .....	55
VI.2. Sujets infectés par le VIH.....	56
VI.3. La situation particulière de l'enfant.....	56
VI.4. Sérologies dans le cadre de la vaccination .....	58
<b>ANNEXE : EXTRAIT DE LA NOMENCLATURE DES ACTES DE BIOLOGIE .....</b>	<b>59</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>60</b>



---

## **RECOMMANDATIONS**

---

### **I. PREAMBULE**

#### **I.1. Thème des recommandations**

Les recommandations concernent le diagnostic et le suivi virologiques des hépatites virales, à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus. Elles abordent le suivi virologique en cas de traitement, mais non la démarche thérapeutique.

Les recommandations concernent uniquement les cinq virus hépatotropes principaux : virus des hépatites A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) et E (VHE).

Ces recommandations actualisent et remplacent les recommandations sur le thème « Diagnostic biologique des hépatites virales » publiées par l'ANDEM en 1996.

#### **I.2. Cibles des recommandations**

Les recommandations sont destinées aux médecins dans leur démarche de diagnostic et de suivi virologiques. Elles sont également destinées aux biologistes collaborant avec les médecins prescripteurs.

#### **I.3. Niveau de preuve des recommandations**

Les recommandations reposent pour la plupart sur la cinétique des marqueurs biologiques des virus étudiés, qui est connue de longue date et est considérée aujourd'hui comme une évidence biologique. Elles ne tiennent pas compte des caractéristiques des différentes analyses mesurant ces marqueurs. Une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve ou des données biologiques certaines. Une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire. Une recommandation de grade C est fondée sur des études de faible niveau de preuve. En l'absence de précision, les recommandations reposent sur un accord professionnel au sein des groupes de travail et de lecture.

### **II. RECOMMANDATIONS EN CAS D'HEPATITE AIGUË SUPPOSEE DE CAUSE VIRALE**

En cas d'hépatite supposée aiguë, il faut évoquer une cause virale au même titre que les autres causes (toxique, auto-immune, métabolique, etc.).

En cas d'hépatite supposée aiguë et présumée de cause virale, la démarche initiale du diagnostic virologique comprend la réalisation des analyses suivantes (évidence biologique) :

- IgM anti-VHA ;
- antigène (Ag) HBs et anticorps (Ac) anti-HBc totaux ;
- la positivité des Ac anti-HBc totaux justifie la recherche secondaire sur le même prélèvement des IgM anti-HBc ;
- Ac anti-VHC.

Le diagnostic d'une hépatite aiguë virale A repose sur la présence des IgM anti-VHA (évidence biologique).

En cas d'hépatite aiguë présumée de cause virale, il est inutile de rechercher les Ac anti-VHA totaux (évidence biologique).

Le diagnostic d'hépatite aiguë virale B repose sur la présence de l'Ag HBs et d'IgM anti-HBc (évidence biologique). Toutefois, avec des tests sensibles, des IgM anti-HBc sont parfois décelables au cours de poussées aiguës chez des sujets ayant une infection chronique par le VHB.

Pour le diagnostic d'une hépatite aiguë présumée de cause virale, il est inutile de rechercher en première intention les Ac anti-HBs (évidence biologique).

La recherche de l'ADN du VHB et de l'Ag HBe n'est pas utile en première intention pour le diagnostic d'une hépatite aiguë virale B (évidence biologique).

La surveillance d'une hépatite aiguë B repose sur le contrôle mensuel de l'Ag HBs. En cas de persistance de l'Ag HBs au-delà de 3 mois, la recherche de l'ADN du VHB et de l'Ag HBe est indiquée pour dépister un risque d'évolution chronique (évidence biologique), qui pourrait conduire à l'indication d'un traitement précoce.

Le diagnostic d'hépatite aiguë virale C repose sur la séroconversion des anticorps anti-VHC sur des prélèvements successifs (évidence biologique).

En cas de suspicion d'une hépatite aiguë virale C, la recherche qualitative<sup>1</sup> de l'ARN du VHC est indiquée (évidence biologique) :

- soit en cas de présence d'Ac anti-VHC afin d'affirmer la présence du VHC (en sachant que la présence dans le sérum de l'ARN du VHC ne permet pas de préciser s'il s'agit d'une hépatite virale C aiguë ou chronique) ;
- soit en cas de négativité de l'ensemble des analyses effectuées initialement, dans l'hypothèse d'une hépatite aiguë virale C vue précocement avant la séroconversion. En cas de positivité de la recherche de l'ARN du VHC, la séroconversion anti-VHC sera contrôlée par la suite.

---

<sup>1</sup> La détermination quantitative de l'ARN du VHC (charge virale) est actuellement moins sensible que la recherche qualitative de l'ARN du VHC par PCR.

En cas d'hépatite aiguë virale C, il est inutile de déterminer en première intention le génotype du VHC ou d'effectuer une virémie quantitative (accord professionnel).

### **III. RECOMMANDATIONS EN CAS D'HEPATITE SUPPOSEE CHRONIQUE ET DE CAUSE VIRALE**

En cas d'hépatite chronique présumée de cause virale, la démarche du diagnostic virologique comprend la réalisation des trois analyses suivantes (évidence biologique) :

- Ag HBs et Ac anti-HBc ;
- Ac anti-VHC.

En cas d'hépatite chronique présumée de cause virale, la recherche à titre diagnostique des anti-VHA (totaux ou IgM) est inutile (évidence biologique).

En cas de première découverte de l'Ag HBs, les IgM anti-HBc doivent être recherchées : leur absence affirme l'infection chronique. En revanche leur présence n'écarte pas totalement le diagnostic d'une infection chronique (évidence biologique).

Chez tout porteur chronique de l'Ag HBs, pour préciser l'intensité de la réplication du VHB (donc le risque infectieux), évoquer une infection par un mutant pré-C et rechercher une éventuelle surinfection par le VHD, il convient de rechercher (évidence biologique) :

- l'Ag HBe et les Ac anti-HBe ;
- l'ADN du VHB ;
- les Ac anti-VHD.

Le bilan virologique préthérapeutique d'une hépatite B chronique comprend la détermination quantitative de l'ADN du VHB, de l'Ag HBe et des Ac anti-HBe. Le principal critère virologique d'éligibilité à un traitement repose sur la détection de l'ADN du VHB (recommandation de grade A).

La surveillance de l'efficacité du traitement d'une hépatite B chronique repose sur la disparition de l'ADN du VHB et la séroconversion Ag HBe/Ac anti-HBe. En cas de négativité de l'Ag HBe sur le bilan préthérapeutique, la surveillance se limite à la seule détermination quantitative de l'ADN du VHB. Il n'est pas utile de répéter cette surveillance plus souvent que tous les 3 mois. La disparition de l'ADN du VHB conduit à surveiller une éventuelle (mais rare) séroconversion Ag HBs/Ac anti-HBs (évidence biologique).

Pour les patients non traités atteints d'une infection chronique par le VHB avec des marqueurs de réplication positifs (Ag HBe et/ou ADN du VHB), il est utile de surveiller une fois par an une possible séroconversion Ag HBe/Ac anti-HBe et une disparition de l'ADN du VHB (accord professionnel).

Chez un patient atteint d'une infection chronique par le VHB, connu pour avoir un faible niveau de réplication (Ag HBe et/ou ADN du VHB négatif), la recherche d'une

réapparition de l'Ag HBe et/ou de l'ADN du VHB se justifie s'il existe des signes faisant craindre une réactivation comme, par exemple, la ré-ascension des transaminases (accord professionnel).

En cas d'hépatite chronique, chez un sujet anti-VHC positif une recherche qualitative de l'ARN du VHC est recommandée (recommandation de grade A).

Chez un sujet immunodéprimé, quel que soit le résultat de la recherche des anti-VHC (négatif ou positif), s'il existe des arguments cliniques, biologiques (élévation de l'ALAT) ou épidémiologiques (facteurs de risque) pour suspecter une infection par le VHC, la recherche qualitative de l'ARN du VHC doit être faite (évidence biologique).

En cas d'hépatite C chronique, il est inutile de déterminer le génotype du VHC ou d'effectuer une virémie quantitative avant d'avoir effectué une ponction biopsie hépatique (accord professionnel).

Le bilan virologique préthérapeutique d'une hépatite C chronique comprend la détermination du génotype (par technique moléculaire, génotypage, ou sérologique, sérotypage) et une détermination quantitative de l'ARN du VHC, dont les résultats modulent la durée voire la posologie de la thérapeutique (recommandation de grade A).

Au cours du traitement de l'hépatite C par interféron et ribavirine, la surveillance virologique comprend une recherche qualitative de l'ARN du VHC au sixième mois et en fin de traitement, puis 6 mois après la fin du traitement (recommandation de grade A).

Au cours du traitement de l'hépatite C en monothérapie (interféron), la surveillance virologique comprend une recherche qualitative de l'ARN du VHC au troisième mois et en fin de traitement, puis 6 mois après la fin du traitement (recommandation de grade A).

Il est inutile de répéter la recherche des Ac anti-VHC pour surveiller l'évolution des hépatites C chroniques non traitées de l'adulte (évidence biologique).

Pour les patients adultes atteints d'une infection chronique par le VHC et non traités, certains suggèrent la surveillance annuelle d'une possible disparition de l'ARN du VHC, mais il n'y a pas de consensus professionnel sur ce point. En revanche, chez l'enfant, il existe un accord professionnel pour faire cette surveillance tous les ans, la disparition spontanée de l'ARN du VHC étant plus fréquente que chez l'adulte.

Chez une femme enceinte ayant des Ac anti-VHC, pour évaluer le risque de transmission mère-enfant de l'hépatite C, il est recommandé de faire une recherche qualitative de l'ARN du VHC (accord professionnel).

#### **IV. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE NOURRISSON**

En cas d'hépatite aiguë survenant dans les 6 premières semaines de vie, du fait du délai d'incubation d'une infection par le VHB, il est inutile de faire une recherche de l'Ag HBs (évidence biologique).

Chez un enfant né de mère infectée par le VHB, il est inutile de faire une recherche de l'Ag HBs ou de tout autre marqueur sérologique du VHB au moment de la naissance. Une telle attitude pourrait retarder la mise en place de la prévention de la transmission mère-enfant (recommandation de grade A).

Chez un enfant né de mère infectée par le VHB et ayant bénéficié à la naissance d'une prévention associant immunoglobuline anti-HBs et vaccination, il existe un accord professionnel pour contrôler l'immunisation en recherchant les Ac anti-HBs 1 mois après le rappel effectué à 1 an. Si les anti-HBs sont négatifs ou proches de la valeur seuil (10 UI/L) une recherche de l'Ag HBs et des anti-HBc doit être faite pour ne pas méconnaître une infection par le VHB. Ces dernières sérologies s'imposent si la prévention a été imparfaitement pratiquée, voire non pratiquée.

Chez un enfant né de mère infectée par le VHC (ARN du VHC positif), vu la faible fréquence de transmission du VHC, l'absence d'indication d'un traitement antiviral dans les premières années de vie, la possibilité de disparition spontanée du VHC et la persistance des anticorps maternels, la recherche des Ac anti-VHC ne doit être effectuée qu'à 18 mois (évidence biologique). En cas de positivité des anti-VHC, la recherche de l'ARN du VHC par une méthode qualitative doit être effectuée (évidence biologique).

Cependant, certains préconisent une recherche qualitative de l'ARN du VHC au 3<sup>e</sup> mois, dans l'espoir d'un résultat négatif (résultat le plus probable) qui apaiserait une éventuelle anxiété familiale.

#### **V. RECOMMANDATIONS GENERALES EN CAS DE SEROLOGIE VHB OU VHC TROUVEE POSITIVE**

Une sérologie Ag HBs ou Ac anti-VHC découverte positive pour une première fois doit être systématiquement contrôlée sur un second prélèvement (accord professionnel).

Lorsque l'Ag HBs est présent, il convient de rechercher systématiquement une infection par le VHD en recherchant les Ac anti-VHD. En cas de présence des Ac anti-VHD, une co-infection (infections par le VHB et le VHD débutant simultanément) est évoquée si les IgM anti-HBc sont positifs, alors qu'une surinfection (infection par le VHD chez un porteur chronique du VHB) est évoquée si les IgM anti-HBc sont négatifs (évidence biologique).

Du fait de certains modes de transmission communs, il existe un accord professionnel pour rechercher la présence d'Ac anti-VHC chez un sujet trouvé porteur de l'Ag HBs, et inversement.

Du fait de certains modes de transmission communs, il existe un accord professionnel pour proposer la réalisation d'une sérologie VIH (avec l'accord du sujet) chez un sujet trouvé porteur de l'Ag HBs ou d'Ac anti-VHC.

Du fait de certains modes de transmission communs, il existe un accord professionnel pour proposer la surveillance annuelle d'une sérologie virale B et C chez tous les sujets infectés par le VIH.

Le dépistage de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc) est recommandé chez les partenaires sexuels et chez les personnes vivant sous le même toit de sujets atteints d'infection aiguë ou chronique par le VHB. Une vaccination contre l'hépatite B sera proposée aux sujets indemnes de marqueurs d'infection en cours (Ag HBs négatif) ou passée (anti-HBc négatif) (accord professionnel).

Il est rappelé que le dépistage de l'Ag HBs fait partie du bilan de toute femme enceinte, au 6<sup>e</sup> mois de grossesse (obligation réglementaire).

## **VI. RECOMMANDATIONS EN CAS DE VACCINATION CONTRE LE VHA**

Avant vaccination contre l'hépatite A, il est inutile de rechercher les Ac anti-VHA totaux chez les sujets de moins de 40 ans (accord professionnel).

Après vaccination contre le VHA, il est inutile de contrôler l'immunisation par une recherche des Ac anti-VHA totaux (accord professionnel).

La vaccination contre le VHA est recommandée chez un enfant né et résidant en France devant voyager dans une zone de forte endémie, dans le but de prévenir l'hépatite A et en particulier la survenue d'une hépatite fulminante A (accord professionnel).

Il est recommandé de vacciner très rapidement contre le VHA l'entourage (notamment une femme enceinte) d'un enfant ayant une hépatite A (accord professionnel).

## **VII. RECOMMANDATIONS EN CAS DE VACCINATION CONTRE LE VHB**

Avant vaccination contre l'hépatite B, la recherche de l'Ag HBs et d'Ac anti-HBc est recommandée chez les immigrants de première ou de seconde génération originaires de zones de forte endémie, pour éviter une vaccination inutile et surtout pour ne pas méconnaître une infection par le VHB (accord professionnel).

En cas de sérologie anti-HBs négative à la suite d'un contrôle de vaccination contre l'hépatite B, avant de conclure à une non-réponse à la vaccination, une recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc doit être faite pour ne pas méconnaître une infection par le VHB (accord professionnel).

Chez les sujets séronégatifs pour le VHB infectés par le VIH, une vaccination contre l'hépatite B est recommandée (recommandation de grade A).

### **VIII. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES INSUFFISANTS RÉNAUX CHRONIQUES**

Il est recommandé de vacciner tout insuffisant rénal chronique (dialysé ou non) contre l'hépatite B (recommandation de grade A).

L'efficacité de l'immunisation vaccinale contre le VHB chez l'insuffisant rénal chronique (et chez le transplanté rénal) doit faire l'objet d'une surveillance annuelle du statut sérologique (accord professionnel). Il n'y a pas d'accord professionnel sur le titre d'anti-HBs minimal qui justifierait un rappel vaccinal.

Du fait du risque de transmission nosocomiale du VHC chez les insuffisants rénaux hémodialysés et chez les transplantés rénaux, une surveillance annuelle de la sérologie doit être réalisée (accord professionnel).

---

## **METHODE DE TRAVAIL**

---

### **I. METHODE D'ELABORATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE**

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES<sup>2</sup>. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, définir ce qu'il convenait d'actualiser dans les recommandations publiées en 1996 et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture.

L'ANAES a constitué le groupe de travail en réunissant des professionnels de disciplines multiples, ayant un mode d'exercice public ou privé et d'origine géographique variée. Une synthèse des données publiées a été réalisée par un chargé de projet et soumise à la discussion du groupe de travail. Cette synthèse constitue l'argumentaire ci-après. À partir de cette synthèse, le groupe de travail a formulé une première version des recommandations.

Le groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction d'une seconde version des recommandations. Ces recommandations ont ensuite été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES et modifiées si besoin par le groupe de travail, qui a ainsi rédigé la version finale des recommandations. La version finale a été acceptée par le groupe de travail et le groupe de lecture.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langues française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée.

---

<sup>2</sup> Ce chapitre résume la méthode complète de réalisation des recommandations pour la pratique clinique, qui est détaillée dans le guide « Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France », publié par l'ANAES en 1999.



La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fond bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Stratégie de recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, côté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (voir *tableau*). En l'absence de précisions, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel entre les membres des groupes de travail et de lecture.

**Tableau.** Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<b>Niveau 1</b>	<b>A</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li><li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li><li>- Analyse de décision basée sur des études bien menées</li></ul>	Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li><li>- Études comparatives non randomisées bien menées</li><li>- Études de cohorte</li></ul>	Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Études cas-témoin</li></ul>	
<b>Niveau 4</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Études comparatives comportant des biais importants</li><li>- Études rétrospectives</li><li>- Séries de cas</li></ul>	Faible niveau de preuve

## II. STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

### II.1. Recherche automatisée

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, *Cochrane Library* et PASCAL et a été limitée aux publications de langue anglaise ou française.

La stratégie de recherche a porté sur :

► Les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles d'analyse de décision médicale, les revues de littérature et méta-analyses (1997-2000)

Les mots clés initiaux:

*Hepatitis* OU *Hepatitis A* OU *Hepatitis B* OU *Hepatitis C* OU *Hepatitis E* OU *Hepatitis non A non B* OU *Hepatitis, chronic* OU *Hepatitis, viral, human* OU *Delta agent hepatitis* ET (*Diagnosis* OU *Hematologic tests* OU *Serologic tests* OU *Immunologic tests* OU *Diagnostic tests, routine* OU *Laboratory diagnosis* OU *Serodiagnosis* OU *Laboratory tests* OU *Immunoblotting* OU *Immunologic techniques* OU *Blotting northern* OU *Blotting southern*) ont été associés à :

*Guideline(s)* OU *Practice guideline(s)* OU *Health planning guidelines* OU *Consensus development conferences* OU *Consensus development conferences, NIH* OU *Medical decision making* OU *Decision support techniques* OU *Decision trees* OU *Decision analysis* (dans le titre) OU *Meta-analysis* OU *Review literature*.

23 références ont été obtenues sur MEDLINE et 62 sur EMBASE.

► Les critères de guérison de l'hépatite C et de l'hépatite B

Les mots clés *Hepatitis B* OU *Hepatitis C* ont été associés à :

*Recover\** (en texte libre) OU *Seroconversion* OU *Seroconvert\** (en texte libre) OU *Serorevers\** (en texte libre).

65 références ont été obtenues sur MEDLINE et 31 sur EMBASE.

► La qualité du diagnostic des hépatites virales

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Diagnostic value* OU *Sensitivity and specificity* OU *Quality control* OU *Reference standards* OU *Diagnostic errors* OU *False negative reactions* OU *False positive reactions* OU *Observer variability* OU *Reproducibility* OU *Reproducibility of results* OU *Reliability* OU *Diagnostic accuracy* OU *Predictive value of tests* OU *Quality assurance, health care* OU *Quality criter\** (dans le titre) OU *Diagnosis, differential*.

128 références ont été obtenues sur MEDLINE et 97 sur EMBASE.

► La recherche de littérature française sur l'hépatite C depuis 1998

217 références ont été obtenues.

## **II.2. Recherche manuelle**

Revue générale : *Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, Concours Médical, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Presse Médicale, Revue de Médecine Interne, Revue du Praticien MG.*

Revue spécialisée : *Gastroentérologie Clinique et Biologique, Feuilles de Biologie, Hepatology, Journal of Viral Hepatitis.*

275 articles ont été sélectionnés et analysés dont 122 références utilisées pour l'élaboration du texte de recommandations.

---

## ARGUMENTAIRE

---

### I. INTRODUCTION

#### I.1. Définition d'une hépatite et des virus des hépatites

L'hépatite est classiquement définie par une élévation de l'activité sérique des transaminases, et dans le cas des hépatites virales principalement de l'alanine aminotransférase (ALAT). Cependant, pour les hépatites chroniques, la définition devrait être aussi histologique, dans la mesure où des hépatites chroniques à transaminases normales peuvent être observées. Si de nombreux virus peuvent être à l'origine d'hépatites aiguës ou chroniques, des causes non virales peuvent être discutées : toxiques (alcool, médicaments), surcharge pondérale, métaboliques (maladies génétiques type maladie de Wilson ou hémochromatose), endocriniennes (dysthyroïdies), auto-immunes (1, 2).

À ce jour, 5 virus hépatotropes principaux ont été clairement identifiés. Le terme de *virus des hépatites* s'applique à ces 5 virus (A, B, C, D, E). Ces virus, qui n'appartiennent pas à proprement parler à la même famille, ont pour cible commune le foie. D'autres virus ont été mis en cause (TTV, GB-virus dont VHG, SEN-virus, etc.). Si l'existence de ces virus n'est pas discutée, en revanche, leur implication dans une maladie du foie n'est pas clairement prouvée, notamment pour ce qui est des maladies chroniques (3, 4). D'autres virus, pour lesquels l'hépatocyte ne constitue qu'une cible accessoire, peuvent entraîner une cytolysé hépatique évoquant une hépatite aiguë ; il s'agit principalement des virus du groupe herpès (CMV, EBV, HSV).

#### I.2. Circonstances conduisant à la découverte d'une hépatite virale

Les circonstances conduisant à la découverte d'une hépatite virale peuvent être regroupées en 3 catégories :

- le diagnostic : découverte orientée par l'existence de signes cliniques évocateurs ;
- le dépistage : découverte en l'absence de signe clinique évocateur. Le dépistage peut être systématique ou orienté en fonction de critères épidémiologiques (population exposée au risque) ;
- une situation intermédiaire entre dépistage et diagnostic : la constatation d'une élévation de l'activité sérique des transaminases à l'occasion d'un bilan biologique systématique.

### **I.3. Objectif du travail : démarche du diagnostic et du suivi virologiques d'une hépatite virale**

Le but du travail est de déterminer, selon ces différentes situations, la meilleure démarche à adopter : outils diagnostiques à utiliser et leurs séquences d'utilisation.

Le dépistage de l'infection par les virus des hépatites virales dans le cadre du don de sang, d'organes ou de tissus n'est pas abordé ici.

## **II. LES HEPATITES VIRALES**

Les caractéristiques des 5 virus hépatotropes principaux sont présentées dans le *tableau 1*.

**Tableau 1.** Les virus hépatotropes principaux.

<b>Virus</b>	<b>Modes de transmission principaux</b>	<b>Forme fulminante</b>	<b>Passage à la chronicité</b>
<b>VHA</b> : picornavirus ARN non enveloppé	Oro-fécale	1 ‰ (Risque majoré avec l'âge)	NON
<b>VHB</b> : hepadnavirus ADN enveloppé	Parentérale (nosocomiale), sexuelle, mère-enfant *, horizontale (intrafamiliale)	1 ‰	OUI, 5 à 10 % chez l'adulte (plus fréquent chez l'homme)
<b>VHC</b> : flavivirus ARN enveloppé	Parentérale (rarement nosocomiale), rare transmission sexuelle et mère-enfant	~ 0 ‰	OUI, 60 à 80 % chez l'adulte **
<b>VHD</b> : viroïde ARN enveloppé Enveloppe du VHB	Parentérale transmission sexuelle et mère-enfant possible	5 ‰	Co-infection : NON Surinfection : OUI (~ 80 %)
<b>VHE</b> : calicivirus ARN non enveloppé	Oro-fécale	1 ‰ (20 % chez les femmes enceintes au 3 <sup>e</sup> trimestre)	NON

\* Le risque de transmission va de 90 à 20 % selon que la réplication du VHB est intense ou non. Si le nouveau-né est infecté à la naissance, le risque d'évolution vers la chronicité est voisin de 100 %.

\*\* Le passage à la chronicité est plus faible chez le sujet jeune.

La symptomatologie d'une hépatite virale est très variable. Elle diffère selon le caractère aigu ou chronique de l'infection. Elle est fonction de l'âge, du sexe, mais aussi de

l'existence de facteurs associés : prises de médicament(s), exposition à des agents chimiques hépatotoxiques, prise d'alcool, immunosuppression.

Le plus souvent, l'infection, qu'elle soit aiguë ou chronique, est totalement asymptomatique. L'hépatite aiguë, lorsqu'elle est symptomatique, se caractérise dans sa forme clinique classique par un ictère précédé d'un syndrome pseudo-grippal, dont la forme la plus grave est l'hépatite fulminante qui peut entraîner le décès du sujet ou nécessiter une transplantation hépatique en urgence. Parfois (et seulement pour les hépatites B, C et D), l'infection peut évoluer vers la chronicité. L'asthénie est le symptôme principal de l'infection chronique. Plus rarement, des signes extra-hépatiques (articulaires, cutanés, néphrologiques ou neurologiques) peuvent conduire au diagnostic d'une hépatite virale. Dans d'autres cas, l'infection chronique est tolérée et n'entraîne pas de lésions histologiques significatives du foie : on parle alors de « portage sain du virus ».

En cas d'évolution vers la chronicité, plusieurs décennies peuvent s'écouler avant qu'une expression clinique de la maladie ne se manifeste. Cette évolution lente et insidieuse, souvent méconnue, pose la question du dépistage dont les deux objectifs sont :

- de prévenir le risque de transmission de l'infection ;
- de proposer, lorsque l'histologie le justifie, un traitement afin d'éviter l'évolution vers une maladie hépatique plus grave (cirrhose).

## **II.1. Hépatites n'évoluant pas vers la chronicité**

Les hépatites A et E ont de nombreux points communs. Les virus de l'hépatite A et E sont des virus à ARN, sans enveloppe, très résistants aux agents physico-chimiques. Ils sont responsables d'hépatites de type épidémique par transmission oro-fécale. Il n'existe pas de forme chronique de l'infection. En revanche, l'hépatite fulminante A ou E est possible.

### **II.1.1. Hépatite A**

#### *Le virus de l'hépatite A (VHA)*

Au sein de la famille des picornavirus, en raison de ses spécificités de structure, de sa résistance aux agents physico-chimiques et de son tropisme hépatique, un genre nouveau a été créé pour le VHA : hepatovirus (5). La particule virale est constituée d'une capsidie icosaédrique non enveloppée, contenant un ARN monocaténaire de polarité positive. Le génome du VHA possède un seul cadre de lecture qui code pour une polyprotéine, clivée secondairement en protéines structurales et non structurales. Sa grande résistance dans le milieu extérieur favorise sa dissémination. Un seul sérotype a été identifié. Toutefois, il existe différents génotypes, certains circulant naturellement chez le singe. Bien que difficile, la culture du VHA est possible. Elle a permis la mise au point d'un vaccin.

La contamination de l'eau par les selles de sujets infectés est à l'origine du cycle de transmission oro-fécale du VHA. La voie de transmission est donc essentiellement alimentaire, mais elle est aussi possible de personne à personne. Les épidémies sont dues le plus souvent à la contamination d'une source d'eau considérée comme potable et utilisée pour l'irrigation. Les coquillages filtrants qui concentrent les particules virales peuvent aussi participer à la chaîne de transmission. Du fait d'une virémie à la phase d'incubation de la maladie, la transmission sanguine du VHA est possible, mais très rare (5).

### *Epidémiologie*

En France, les cas d'hépatite A sont le plus souvent sporadiques. Les épisodes épidémiques sont devenus très rares en raison de l'amélioration constante des conditions d'hygiène. Les études de séroprévalence l'illustrent parfaitement (6) ; ainsi, chez les jeunes recrues du service national, la séroprévalence a chuté régulièrement, passant de 50 % en 1978 à 11,5 % en 1998 (7). Du fait de l'évolution de sa situation socio-économique depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, la France est devenue un pays de faible endémicité. Ainsi, l'hépatite A est devenue une maladie du voyageur, qu'il s'agisse de touristes, de militaires ou d'enfants issus de l'immigration de seconde, voire de troisième génération, qui retournent dans le pays d'origine de leurs parents ou grands-parents.

### *Symptomatologie*

Le plus souvent l'hépatite A est asymptomatique. Dans sa forme clinique classique, elle est caractérisée par un ictère avec une élévation franche de l'activité sérique de l'ALAT, précédé d'un syndrome grippal. Des formes anictériques, cholestatiques, ainsi que des formes prolongées ou à rechute existent, mais il n'y a pas de forme chronique. En revanche, l'hépatite fulminante, bien que rare, est possible, surtout si vient se surajouter un facteur aggravant comme la prise d'un médicament hépatotoxique ou si préexiste une infection chronique par le VHB (8). En fait, le risque de forme sévère de la maladie est d'autant plus grand que l'infection survient à un âge plus avancé. Cette relation entre la gravité de la maladie et l'âge de survenue de l'infection est à rapprocher de la chute de la séroprévalence en France. Ainsi, en voyageant dans des pays à faible niveau d'hygiène, les sujets n'ayant pas acquis d'immunité anti-VHA sont exposés à un risque d'autant plus grand d'hépatite clinique, voire d'hépatite fulminante, qu'ils sont plus âgés (9).

## II.1.2. Hépatite E

### *Le virus de l'hépatite E (VHE)*

Le VHE est apparenté à la famille des calicivirus, mais le genre dans lequel il doit être rangé n'est pas encore clairement défini (10). La particule virale est constituée d'une capsidie icosaédrique, non enveloppée, contenant un ARN monocaténaire de polarité positive. Le génome du VHE possède trois cadres de lecture. L'un code pour des protéines structurales, les deux autres pour des protéines non structurales. L'analyse des séquences nucléotidiques d'isolats de différentes origines géographiques permet de penser qu'il n'y a,

comme pour le VHA, qu'un seul sérotype. De même, le VHE est transmissible expérimentalement aux singes et a une grande stabilité dans l'environnement. En revanche, sa culture cellulaire est encore plus difficile que celle du VHA. La possibilité d'un réservoir animal chez le porc a été évoquée (11). Le VHE identifié chez le porc pourrait élucider certains cas sporadiques, mais aussi être à l'origine de réaction croisée qui expliquerait les données de séroprévalence anti-VHE dans des zones où le virus n'est pas endémique (12).

### *Épidémiologie*

L'épidémiologie de l'hépatite E rejoint par certains aspects celle de l'hépatite A : transmission oro-fécale, favorisée par des conditions socio-économiques et un niveau d'hygiène faibles. En revanche, par d'autres aspects, elle en diffère. Le VHE n'est pas un virus ubiquitaire. Il est endémique en zone tropicale où des épidémies ont été décrites, touchant majoritairement la tranche d'âge 15-40 ans (13). Il a été suggéré que, contrairement à l'hépatite A, une immunité contre le VHE acquise dans l'enfance puisse disparaître au fil des années, rendant possible une nouvelle infection à un âge où la maladie peut être plus sévère (14).

En France, la séroprévalence est très faible (de l'ordre de 1 %). De très rares cas d'hépatite E ont été décrits : il s'agit de voyageurs (ou de leur entourage) de retour d'un pays où l'hépatite E sévit à l'état endémique (15).

### *Symptomatologie*

La symptomatologie de l'hépatite E est semblable à celle de l'hépatite A. Un risque plus élevé de formes fulminantes chez la femme enceinte au troisième trimestre de la grossesse est classiquement rapporté (16). Comme pour l'hépatite A, il semble qu'il existe un risque de maladie plus sévère chez le sujet âgé (17).

## **II.2. Hépatites pouvant évoluer vers la chronicité**

Les virus des hépatites B, D et C ont pour caractéristiques communes d'être des virus enveloppés et transmissibles par le sang. Dans les trois cas, l'infection peut évoluer sous une forme chronique.

### **II.2.1. Hépatite B**

#### *Virus de l'hépatite B (VHB)*

Le VHB est le virus prototype d'une famille de virus (Hepadnaviridae) découverts dans le monde animal (marmotte américaine, différentes espèces d'écureuils, canard de Pékin et héron cendré) (18, 19).

L'examen en microscopie électronique du sérum d'un sujet infecté par le VHB révèle différentes particules. Des particules non infectieuses de forme sphérique ou filamenteuse



qui correspondent à une synthèse en excès des protéines d'enveloppe du VHB et des particules infectieuses (dite particules de Dane) de 42 nm de diamètre correspondant au virion.

Le VHB est constitué d'une enveloppe entourant une capsidie contenant l'ADN viral, une ADN polymérase d'origine virale et une protéine kinase d'origine cellulaire. Le génome du VHB est constitué d'un ADN circulaire partiellement bicaténaire, avec un brin négatif de 3 200 bases et un brin positif complémentaire de longueur variable (de 50 % à 100 % du brin négatif). Neuf sous-types du VHB ont été identifiés, reflet de l'hétérogénéité de l'Ag HBs. Une fois connue la séquence nucléotidique du VHB, une relation a été établie entre sous-types et génotypes (groupés de A à F). La caractérisation de ces génotypes ne présente qu'un intérêt épidémiologique. Quatre cadres de lecture (ORF) de même polarité ont été identifiés sur le brin négatif. L'ORF P code une polymérase qui possède également une activité reverse transcriptase. L'ORF S/pré-S code pour les trois types de protéine de surface : protéine S (domaine commun aux trois types de protéine, correspond à l'Ag HBs), la protéine M (correspond au gène pré-S2+S) et la protéine L (correspond au gène pré-S1 + pré-S2 + S). L'ORF C/pré-C code pour la protéine de capsidie. Le gène C génère la protéine de nucléocapsidie (l'Ag HBc). La lecture en phase des gènes pré-C + C conduit à la sécrétion d'une protéine non structurale contenant l'épitope conformationnel Ag HBe, distinct de l'Ag HBc. Enfin, l'ORF X code pour une protéine qui aurait un rôle transactivateur sur des oncogènes cellulaires impliqués dans les processus de transformation conduisant à l'hépatocarcinome (20).

La réplication de l'ADN viral comporte une étape de transcription inverse, expliquant un taux de mutation plus important que pour d'autres virus à ADN, les erreurs de la transcriptase inverse étant plus fréquentes que celles d'une ADN polymérase. Les mutants pré-C correspondent à un signal d'arrêt de lecture sur le gène pré-C, conduisant à un arrêt de la production de l'Ag HBe sans gêner la production de la protéine de capsidie ni celle du virus. Les infections par le mutant pré-C représenteraient 5 % des infections chroniques chez l'enfant et la transmission horizontale en favoriserait plus l'émergence que la transmission périnatale (21). La proportion relative des infections par un mutant pré-C chez les porteurs chroniques de l'Ag HBs est en augmentation, non seulement dans les pays méditerranéens où ils ont été initialement décrits (85 % environ), mais aussi en Europe du Nord (60 % en France environ pour les hépatites B récemment diagnostiquées) (22).

L'analyse de tissus tumoraux a montré que l'ADN du VHB est intégré dans les cellules tumorales. Le mécanisme par lequel l'ADN du VHB s'intègre reste mal connu. Les sites d'insertion ne semblent pas préférentiels. L'ADN intégré est le plus souvent fortement remanié. La possibilité d'intégration de l'ADN viral ne se limiterait pas aux infections chroniques, mais pourrait survenir très tôt au cours de l'infection par le VHB.

### *Épidémiologie*

L'infectiosité du VHB s'explique par la grande quantité de particules infectieuses présentes dans les produits biologiques des sujets infectés (jusqu'à  $10^9$  par ml de sérum). Les modes de transmission du VHB peuvent être regroupés en trois catégories : parentérale, sexuelle, mère-enfant.

Les zones de forte, moyenne ou faible endémie sont le reflet de ces modes de transmission. Dans les zones de forte endémie, la transmission mère-enfant joue un rôle prépondérant. En France, pays de faible endémie, la transmission est essentiellement parentérale et sexuelle. Toutefois, même si la prévalence de l'infection chronique en France n'est que d'environ 0,5 %, la transmission mère-enfant ne doit pas être négligée, dans la mesure où ce mode de transmission aboutit dans presque tous les cas à une infection chronique (23, 24). En France, la mise en place depuis les trente dernières années de mesures de prévention a amené une chute du risque de l'hépatite B : 1971, dépistage systématique de l'Ag HBs chez les donneurs de sang ; 1981, autorisation de mise sur le marché du vaccin contre l'hépatite B ; 1991, vaccination des professions de santé rendue obligatoire ; 1992, sérologie Ag HBs systématique au 6<sup>e</sup> mois de grossesse ; 1994, inscription du vaccin hépatite B au calendrier vaccinal. L'amélioration constante des mesures d'hygiène est venue s'ajouter à ces mesures spécifiques ; notamment, dans les années 80, l'émergence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a amené une meilleure prise en compte du risque concernant les maladies virales transmissibles par le sang. La généralisation de l'utilisation de matériel médical à usage unique, l'usage de système clos pour les prises de sang ont très certainement eu une influence sur la chute du risque nosocomial.

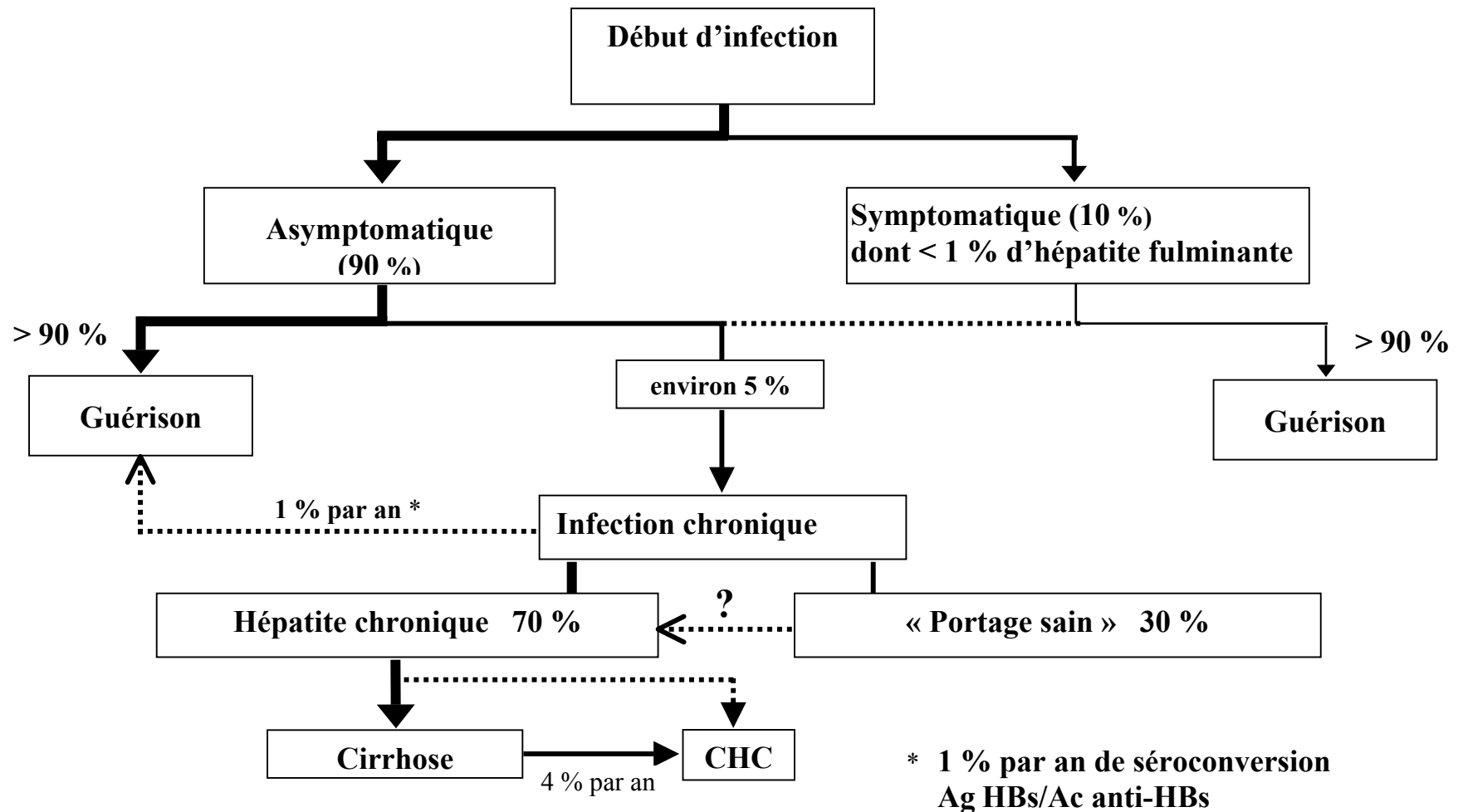
### *Symptomatologie*

Cliniquement, rien ne permet de distinguer une hépatite B d'une autre hépatite. La physiopathogénie de l'hépatite B est conditionnée principalement par la réponse immunitaire de l'hôte (25), la cytotoxicité directe du VHB ne s'exprimant qu'en cas d'immunodépression. Ainsi, c'est la reconnaissance par le système immunitaire des antigènes viraux exprimés à la surface des hépatocytes qui est à l'origine de l'hépatite. La symptomatologie est conditionnée par l'âge du sujet infecté. Chez l'adulte 10 % environ des infections récentes par le VHB sont symptomatiques (*figure 1*). L'hépatite B aiguë est rarement symptomatique chez l'enfant. En revanche, le risque d'infection chronique est d'autant plus grand que l'infection survient très tôt dans la vie. Ainsi, une infection dans les premiers jours de vie évolue dans la quasi-totalité des cas vers une infection chronique, alors que chez l'adulte immunocompétent ce risque est inférieur à 5 %. A son début, l'infection chronique par le VHB est en règle générale asymptomatique. Dans environ 30 % des cas, l'infection restera asymptomatique, le faible niveau de réplication du VHB n'entraînant pas d'hépatopathie. A l'inverse, 70 % des sujets développeront une hépatite chronique, dont 20 % évolueront vers la cirrhose, qui peut elle-même se compliquer de carcinome hépatocellulaire avec une incidence annuelle de 2 à 5 %.

Il est classiquement admis qu'au cours de l'histoire naturelle d'une infection chronique, la réplication du VHB tend à s'éteindre. Ainsi, après une phase de réplication active de 5 à 20 ans succède une phase d'extinction de la multiplication virale caractérisée par une séroconversion Ag HBe/Ac anti-HBe associée à la disparition de l'ADN du VHB. L'objectif premier du traitement est d'obtenir cette extinction de la réplication, chez des sujets qui restent par ailleurs Ag HBs positifs (26). Spontanément, la probabilité de cet événement, est de 5 à 10 % par an. Cependant l'extinction de la réplication n'est pas forcément synonyme de guérison ou d'absence d'évolution de la maladie. L'évolution de l'infection chronique pendant des années ayant pu permettre l'installation d'une cirrhose, le risque de carcinome hépatocellulaire n'est alors pas écarté.

La définition classique du « portage sain » de l'Ag HBs (Ag HBe négatif/Ac anti-HBe positif) impliquait les caractéristiques suivantes : l'absence de symptôme clinique, l'absence d'anomalie biologique, et notamment une activité sérique des aminotransférases normale de façon répétée (au moins 2 dosages à 1 mois d'intervalle), l'absence de détection sérique de l'ADN viral et la présence des Ac anti-HBe, l'absence de détection de l'Ag HBe en immunohistochimie dans les hépatocytes, enfin, et surtout, un foie échographiquement et histologiquement normal. On rappellera cependant que la biopsie hépatique en cas de suspicion de portage sain, sur les arguments clinico-biologiques et morphologiques, n'est pas recommandée. Cette définition permettait de distinguer les « porteurs sains » des « porteurs asymptomatiques », ces derniers pouvant avoir une hépatopathie chronique ou une multiplication virale persistante. Toutefois l'utilisation de l'amplification génique pour la recherche de l'ADN viral remet en cause ce dernier critère. En effet, la plus grande sensibilité de ces tests (notamment la PCR) conduit à la détection de l'ADN du VHB dans la quasi-totalité des cas où l'Ag HBs est positif. Reste à définir un seuil en deçà duquel la détection de l'ADN du VHB par PCR correspondrait à un faible niveau de réplication afin de redéfinir les critères de portage sain et d'extinction de la réplication virale. Rappelons que tout sujet Ag HBs positif est potentiellement infectieux, que la recherche de l'ADN du VHB soit positive ou négative.

Figure 1. Histoire naturelle de l'infection par le VHB chez l'adulte.



La séroconversion Ag HBe/Ac anti-HBe peut par ailleurs refléter la sélection d'un mutant pré-C. Les sujets infectés par un mutant pré-C, dont la fréquence atteint 80 % des sujets infectés par le VHB dans certains pays méditerranéens comme l'Italie et la Grèce, ont une multiplication virale persistante attestée par la présence sérique de l'ADN du VHB associée à une sérologie Ag HBe négative/Ac anti-HBe positive. Ces mutants sont caractérisés par :

1. une évolution plus sévère avec, dans 30 % des cas, la constitution d'une cirrhose (27), mais ceci témoigne principalement d'une plus grande ancienneté de l'infection ;
2. une réplication virale plus faible et une absence d'arrêt spontané de la multiplication virale (28) ;
3. une mauvaise réponse à l'interféron avec en particulier une fréquence accrue de rechute dans plus de 80 % des cas (29). De plus, il a été suggéré que ces mutants pré-C pouvaient être associés à un risque accru d'hépatite fulminante (30).

## II.2.2. Hépatite D (Delta)

### *Virus de l'hépatite D (VHD)*

Le VHD n'est pas à proprement parler un virus défectif dans la mesure où il se réplique de façon autonome. Toutefois, il est sous la dépendance du VHB, dont il emprunte l'enveloppe. Le VHD n'est donc infectieux qu'en présence du VHB. Ce type d'association n'existe naturellement que chez l'homme. Toutefois, la transmission animale expérimentale est possible (par exemple, la marmotte infectée par l'hepadnavirus de la marmotte).

Le VHD a une structure voisine de celle des viroïdes (31). Il est constitué d'un ARN circulaire simple brin, associé à des protéines (Ag HD) composant une nucléoprotéine enveloppée par l'Ag HBs fourni par le VHB. Le génome du VHD comprend plusieurs cadres de lecture potentiels, mais un seul (sur le brin antigénomique) code pour l'Ag HD. L'Ag HD existe sous deux formes de tailles différentes : la petite protéine (S pour *small*) qui active la réplication virale, la grande protéine (L pour *large*) qui la réprime et joue un rôle dans l'assemblage des particules virales.

Deux types d'infection doivent être distingués : co-infection et surinfection. La co-infection est définie par une infection par le VHB et le VHD débutant de façon concomitante, alors que la surinfection correspond à une infection par le VHD survenant dans un second temps chez un sujet déjà chroniquement infecté par le VHB. La co-infection n'évolue que très rarement vers la chronicité. L'infection par le VHB, en évoluant vers la guérison, entraîne l'extinction de la réplication du VHD. En revanche, en cas de surinfection, l'infection chronique par le VHB, préexistante à l'arrivée du VHD, persiste, rendant possible (dans environ 80 % des cas) l'évolution vers la chronicité de l'infection par le VHD. Toutefois, la réplication du VHD interfère avec celle du VHB. Ainsi, la survenue du VHD entraîne une baisse de l'intensité de la réplication du VHB, concrétisée par une séroconversion Ag HBe et une recherche de l'ADN du VHB devenant négative alors que l'Ag HBs reste détectable.

### *Épidémiologie*

Parmi les sujets infectés par le VHB (Ag HBs positif), on estime que 5 % sont aussi infectés par le VHD. Les zones d'endémie du VHD ne se superposent pas à celle du VHB. Des zones de moyenne endémie du VHB correspondent à des zones d'endémie du VHD (le bassin méditerranéen, certaines régions de l'Europe centrale ou d'Amérique latine par exemple), alors que le VHD est plus rare dans des zones de forte endémie du VHB comme l'Asie du Sud-Est. Dans les zones endémiques, la transmission est sexuelle ou intrafamiliale. Dans ces zones, la vaccination contre l'hépatite B a entraîné une chute de l'endémie de l'hépatite Delta (32). Dans des zones de faible endémie, la transmission est essentiellement parentérale. En France, l'hépatite Delta touche surtout les toxicomanes. Toutefois, tout sujet chroniquement infecté par le VHB doit être considéré comme potentiellement soumis au risque d'une surinfection Delta.

### *Symptomatologie*

Qu'il s'agisse d'une co-infection ou d'une surinfection, la symptomatologie d'une hépatite aiguë Delta est identique à celle d'une hépatite aiguë A ou B, avec classiquement un ictère et une élévation franche de l'activité sérique de l'ALAT. Il existe toutefois un risque majoré d'hépatite fulminante en cas de co-infection comme de surinfection. La surinfection entraîne une évolution vers une hépatite chronique active dans 15 à 20 % des cas, dont 60 à 70 % évoluent ensuite vers la cirrhose (33). Parmi les sujets développant un hépatocarcinome, l'âge moyen des patients surinfectés par le VHD est inférieur à celui des sujets infectés isolément par le VHB. La surinfection Delta semble avoir un rôle pathogène maximal durant les premières années de l'infection, mais les sujets qui survivent après cette phase initiale ont une morbidité identique aux sujets infectés seulement par le VHB.

## II.2.3. Hépatite C

### *Virus de l'hépatite C (VHC)*

L'existence d'une hépatite de transmission parentérale dite « non-A, non-B » a été soupçonnée dès 1974. L'identification du génome du VHC a été réalisée en 1989 grâce à une méthodologie faisant appel aux techniques de biologie moléculaire de clonage et de séquençage (34). Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un virus était identifié par son génome grâce à la biologie moléculaire sans isolement de la particule virale elle-même.

Le VHC est un petit virus enveloppé d'environ 50 nm de diamètre, classé dans la famille des *Flaviviridae* (35). Du fait de l'absence de modèles expérimentaux (*in vitro* ou animaux) qui permettraient la production suffisante de particules virales, la physiopathologie de l'infection ainsi que les caractéristiques morphologiques du virus restent mal connues. En revanche, l'organisation génomique du virus est identifiée. Il s'agit d'un ARN monocaténaire de polarité positive, comprenant environ 9 500 nucléotides avec deux régions non codantes (NC) situées aux extrémités 5' et 3' du génome, encadrant la partie codante constituée d'une phase unique de lecture. La polyprotéine produite par ce

cadre de lecture unique est clivée secondairement par des protéases cellulaires et virales pour générer des protéines virales structurales et non structurales. Les protéines structurales (protéines de capsid C et d'enveloppe E1/E2) sont situées à l'extrémité N-terminale de la polyprotéine et sont codées par le premier tiers du génome. Des protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) sont codées par les deux tiers restants. Leur rôle dans le cycle de réplication virale (encore mal connu) n'est pas totalement élucidé.

La comparaison des séquences d'un grand nombre d'isolats a montré une grande variabilité génétique de la séquence nucléotidique du VHC. Cette variabilité est estimée à  $2 \cdot 10^{-3}$  substitutions par site et par an, conséquence d'un fort taux d'erreurs dans la réplication de l'ARN dû à l'absence de fonction correctrice de l'ARN polymérase (36). L'importance de cette variabilité est distribuée sur l'ensemble du génome. Certaines régions sont très fortement conservées (région 5'NC). D'autres sont relativement conservées (région codant la capsid). La région la plus variable du génome est la séquence codant les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2. Certaines zones des protéines d'enveloppe présentent plus de 50 % de variation nucléotidique entre les isolats : ce sont des régions hypervariables (HVR). L'existence d'un domaine « hypervariable » HVR1 situé dans la région N-terminale de la protéine E2 a été observée avec un taux de mutations élevé, probablement lié à une pression de sélection du système immunitaire, HVR1 étant la cible d'anticorps neutralisants. L'apparition de ces mutations dans ces zones HVR entraîne la coexistence, chez l'hôte infecté, de nombreux variants proches les uns des autres. Ces populations de virus ayant une origine commune mais des séquences génomiques distinctes sont appelées quasi-espèces (37).

Suivant le degré de divergence entre les souches, un classement en génotypes (chiffre) et sous-types (chiffre + lettre) a été proposé. Les isolats présentant environ 70 % d'identité appartiennent au même génotype. Au sein d'un génotype, les souches ayant plus de 85 % d'identité appartiennent au même sous-type. La classification de Simmonds, basée sur la comparaison des régions 5' non codantes, est généralement adoptée (38). D'autres régions du génome ont été utilisées (capsid, NS5) ; elles ont conduit à une classification similaire des isolats en génotypes et sous-types. Il est admis à l'heure actuelle qu'il existe au moins 6 génotypes viraux et plus de 70 sous-types.

### *Épidémiologie*

La plupart des génotypes sont présents dans pratiquement tous les pays du monde, notamment les types 1, 2 et 3. En France, le sous-type 1b prédomine (40 % des cas) ; les sous-types 1a et 3a représentent 25 % des cas et le type 2 seulement 10 %. Le type 4 est faiblement représenté et les types 5 et 6 ne sont rencontrés que très exceptionnellement (39). Une relation existe entre génotype viral et mode de contamination. Ainsi, le génotype 1b prédomine chez les sujets contaminés par transfusion ou n'ayant pas de facteur de risque connu, alors que les génotypes 1a et 3a sont majoritairement retrouvés chez les toxicomanes (40, 41).

Le VHC est essentiellement transmis par le sang. La transmission sexuelle est rare. Quant à la transmission mère-enfant, son risque est très faible. Elle ne s'observe qu'en cas de détection de l'ARN du VHC par PCR chez la mère. Ce risque varie selon que les mères

sont co-infectées ou non par le VIH. Chez les femmes VIH négatives, le risque de transmission du VHC est de l'ordre de 0 à 5 %. En revanche, il est estimé de 15 à 30 % chez les mères co-infectées par le VIH et le VHC (42, 43).

Pendant plusieurs décennies, le VHC s'est propagé de façon quasi silencieuse par la transfusion sanguine. Dans le même temps, il se diffusait dans la population des toxicomanes utilisant la voie veineuse. Le risque nosocomial avant la généralisation du matériel à usage unique a probablement aussi joué un rôle important (44). La prise en compte dans les années 80 du risque d'infection par le VIH a très certainement eu des retombées positives pour ce qui est de la transmission nosocomiale du VHC. Pour les professions de santé, le risque est faible, mais il ne doit pas être négligé. Il se limite pour l'essentiel aux accidents d'exposition au sang avec une aiguille creuse ayant servi aux soins d'un patient infecté par le VHC. Dans cette circonstance, le risque a été estimé à 1,2 % (45). Il fallut attendre la mise au point de tests sérologiques en 1990 pour prendre conscience de la réalité de l'hépatite C.

### Prévalence

Le VHC est présent dans toutes les régions du monde. En Europe, la prévalence des sujets ayant une sérologie anti-VHC positive varie selon un gradient Nord-Sud (0,1 % en Finlande, 3 % en Italie). En France, des études en population générale menées en 1994 dans le cadre d'une action concertée ont permis d'estimer à 1,1 % cette séroprévalence avec des variations conditionnées par la région de résidence (0,8 % pour la région Centre contre 1,7 % pour la région Provence-Alpes-Côte d'Azur), l'âge et le sexe (41, 46). Toutes ces données sont le reflet des modes de transmission du VHC. Chez les moins de 40 ans, la plus forte prévalence chez les hommes est à rapprocher d'une pratique plus fréquente de la toxicomanie intraveineuse. La prévalence plus élevée chez les femmes de plus de 40 ans peut s'expliquer par une pratique plus répandue des transfusions du *post-partum* avant l'émergence du VIH. Enfin, la prévalence plus élevée après 50 ans peut correspondre à une transmission du virus associée à une transfusion ou à des soins médicaux dans les années 1960-1980 (47).

### Incidence

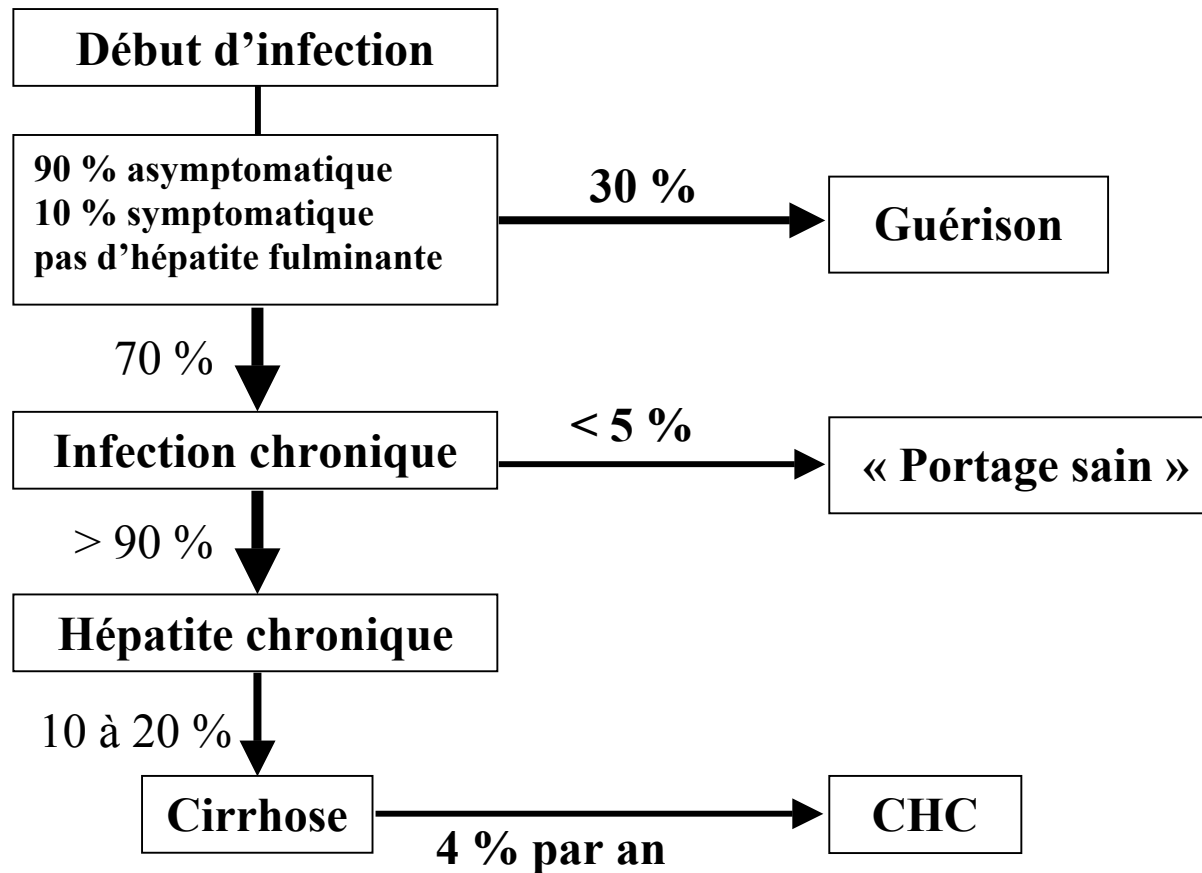
L'incidence actuelle est très mal connue. Elle a régressé depuis les années 90 (47). En France, la seule estimation repose sur les cas de séroconversion entre deux dons de sang. Malgré leur imprécision, ces chiffres indiquent une évolution vers une chute d'incidence. Ainsi, l'incidence pour 100 000 personnes-année est passée de 2,5 (intervalle de confiance à 95 % : 1,3-4,7) pour la période 1993-1994 à 1,5 (intervalle de confiance à 95 % : 0,9-2,4) pour la période 1996-1998 (44). Des données récentes l'estimeraient à 0,8 (intervalle de confiance à 95 % : 0,5-1,3). Cette chute d'incidence est la conséquence de la mise en place de mesures de prévention comme le dépistage des donneurs de sang et une meilleure prise en compte du risque de transmission parentérale (48). Elle laisse supposer que le pic de l'épidémie est passé, même si le VHC continue à se propager dans la population des toxicomanes. Un effort d'information et de dépistage devrait être fait pour cette population.



### *Symptomatologie*

A son début, l'infection par le VHC n'est pas (ou peu) symptomatique. L'hépatite C est caractérisée par un taux élevé de passage à la chronicité (50 à 80 % selon les estimations) (49, 50). Le risque d'évolution vers la chronicité est d'autant plus faible que la symptomatologie est marquée en début d'infection (51). La vigueur de la réponse immunitaire à médiation cellulaire est un facteur déterminant dans l'évolutivité de l'infection (52, 53). La sévérité de l'évolution de l'hépatite chronique est fonction de l'âge au moment de la contamination, du sexe, d'une consommation chronique d'alcool et du statut immunitaire (54-57). La notion de « porteur sain » est controversée. Cette situation, moins fréquente que pour l'hépatite B, représenterait environ 5 % des infections chroniques (58). Dans la moitié des cas, l'infection conduit à une hépatite chronique minime. Dans l'autre moitié, la maladie hépatique est plus active, l'évolution vers la cirrhose survenant dans environ 10 à 20 % des cas. L'incidence annuelle de l'hépatocarcinome en cas de cirrhose constituée est de 3 à 5 % (*figure 2*). Il n'y a pas de lien établi entre la sévérité de l'hépatopathie et la quantification de l'ARN du VHC ou le génotype.

Figure 2. Histoire naturelle de l'infection par le VHC chez l'adulte.



### III. LES OUTILS DU DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Parmi les marqueurs sériques permettant le diagnostic d'une hépatite virale certains témoignent de la présence du virus, d'autres d'un contact avec celui-ci (*tableau 2*) :

- la détection d'un antigène viral ou la mise en évidence du génome viral signent la présence du virus ;
- la détection d'anticorps dirigés contre le virus signe un contact sans que puisse être affirmée la présence du virus.

**Tableau 2.** Les différents marqueurs sériques des hépatites virales.

	Diagnostic direct		Diagnostic indirect	
	Antigène	Génome viral	Anticorps totaux ou IgG	IgM
<b>Hépatite A</b>	/	Pas de trousse commercialisée	Anti-VHA	IgM anti-VHA
<b>Hépatite B</b>	Ag HBs Ag HBe	ADN du VHB	Anti-HBc Anti-HBe Anti-HBs	IgM anti-HBc
<b>Hépatite D</b>	Ag HD	Pas de trousse commercialisée	Anti-HD	IgM anti-HD
<b>Hépatite C</b>	Ag VHC *	ARN du VHC	Anti-VHC	Pas de trousse commercialisée
<b>Hépatite E</b>	/	Pas de trousse commercialisée	Anti-VHE	IgM anti-VHE

\* La détection de ce marqueur sérique permet de réduire la fenêtre sérologique qui précède la séroconversion anti-VHC. Son indication dans le domaine du diagnostic est en cours d'évaluation

Deux approches sérologiques permettent de savoir si le contact est récent ou non : la séroconversion et/ou la détection d'une activité anticorps de type IgM.

Ces outils diagnostiques peuvent être utilisés dans différentes circonstances :

- le diagnostic d'une hépatite aiguë : il est orienté par des éléments cliniques (ictère) et/ou biologiques (élévation de l'activité sérique de l'ALAT) ;
- le diagnostic d'une hépatite chronique : il est orienté par des éléments cliniques (asthénie) et/ou biologiques (élévation même discrète de l'activité sérique de l'ALAT) ;
- le dépistage : il peut être systématique pour prévenir le risque de transmission (dépistage des donneurs de sang par exemple) ou orienté par l'existence d'un facteur de risque. Dans les deux cas, le dépistage permet la mise en évidence d'une infection méconnue, le plus souvent chronique. Un traitement peut alors être proposé pour éviter l'évolution vers une maladie hépatique plus grave (cirrhose).

### **III.1. Marqueurs sériques des hépatites n'évoluant pas vers la chronicité**

Pour les hépatites A et E, le diagnostic direct par isolement du virus ou détection de l'ARN viral est du domaine de la recherche. Il n'y a pas actuellement de trousse diagnostique commercialisée permettant la recherche dans le sérum d'un antigène du VHA. En revanche pour le VHE deux trousse sont actuellement en développement.

Le diagnostic biologique est indirect. La détection d'anticorps de classe IgM signe un contact récent avec le virus alors que les anticorps de classe IgG témoignent d'une immunisation plus ancienne. Pour l'hépatite A, ils peuvent témoigner aussi bien d'une immunisation après contact avec le VHA que d'une immunisation vaccinale. Il doit être souligné que, pour l'hépatite A, les techniques disponibles ne recherchent pas à proprement parler des IgG mais des anti-VHA totaux. En revanche pour l'hépatite E, les trousse actuellement commercialisées sont très rares. Par ailleurs les interrogations concernant la spécificité de la sérologie anti-VHE rendent difficile le diagnostic sérologique de l'hépatite E (59).

### **III.2. Marqueurs sériques des hépatites pouvant évoluer vers la chronicité**

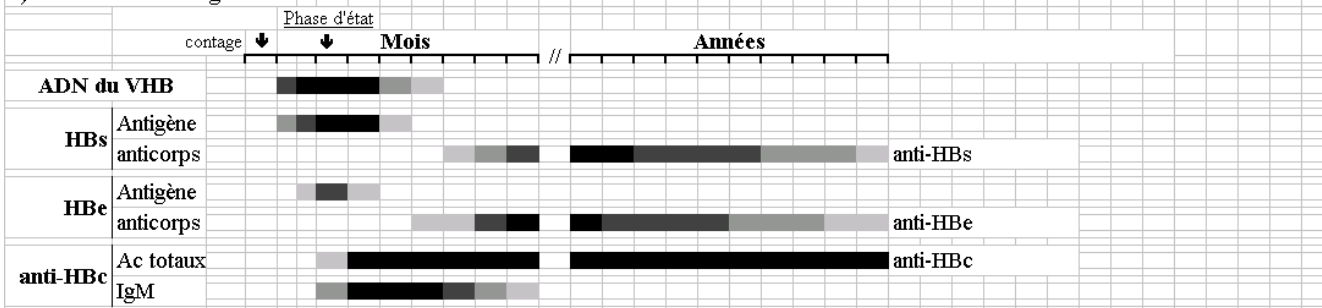
#### **III.2.1. Hépatite B**

De nombreux tests peuvent être utilisés pour le diagnostic d'une infection par le VHB. Les uns correspondent à la recherche d'anticorps dirigés contre les différents antigènes du VHB (Ac anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs), les autres permettent la détection d'éléments constitutifs du virus, antigènes viraux (Ag HBs, Ag HBe) ou ADN viral (ADN du VHB). Les premiers témoignent d'un contact avec le VHB, les seconds d'une infection en cours d'évolution.

Ces différents marqueurs apparaissent selon une cinétique qui permet de préciser l'ancienneté d'une infection ou l'intensité de la multiplication virale (*figure 3*). Toutefois, pour une bonne interprétation, la sérologie doit être confrontée aux données cliniques et biologiques. Par ailleurs, le vaccin contre l'hépatite B n'étant constitué que de protéines d'enveloppe, il est possible de distinguer une immunité vaccinale (présence seulement d'anti-HBs) d'une immunité consécutive à un contact avec le VHB (présence d'anti-HBc, associée ou non à des anti-HBs).

**Figure 3. Cinétique des marqueurs sériques au cours d'une infection par le virus de l'hépatite B.**

**1) Évolution vers la guérison**

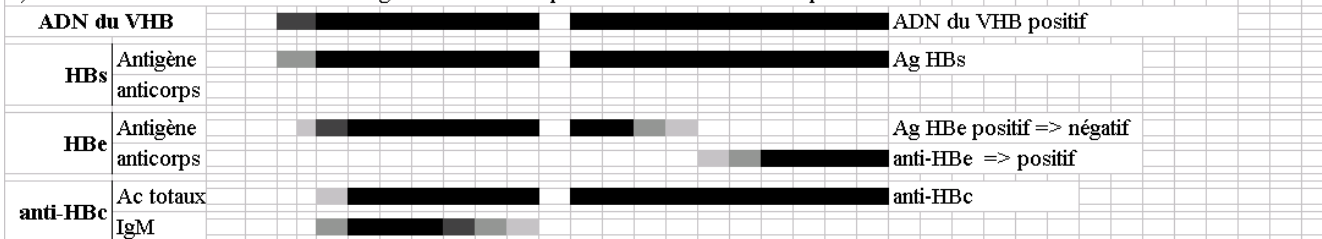


**2) Évolution vers la chronicité \***

a) Passage d'un haut niveau de répliation (ADN du VHB positif) à un faible niveau de répliation (ADN du VHB négatif).



b) Évolution vers la chronicité avec émergence d'un mutant pré-C avec haut niveau de répliation.



\* En cas d'évolution vers la chronicité, l'intensité de la répliation du VHB diminue au fil des années. La probabilité annuelle de la séroconversion AgHBe / anti-HBe est de 5 à 10 %.

Nota : l'intensité du grisé donne une image semi-quantitative de l'intensité de la positivité du marqueur sérique.

## *Marqueurs HBs*

### Ag HBs

L'Ag HBs est le marqueur sérologique essentiel à tout diagnostic d'infection par le VHB, sa détection attestant d'une infection en cours par le VHB. Les tests actuellement commercialisés utilisent des anticorps monoclonaux reconnaissant l'épitope « a » du gène S, commun à la totalité des souches de VHB, mis à part le cas particulier de mutants (60, 61). La détection des antigènes pré-S1 ou pré-S2 est possible. La non-détection de l'antigène pré-S1 est prédictive d'un arrêt de la multiplication virale (62). Cette détection est du domaine de la recherche.

L'Ag HBs apparaît précocement au cours d'une infection par le VHB. Il est décelable deux à quatre semaines avant la phase d'état de la maladie et reste détectable en moyenne quatre à six semaines. La disparition de l'Ag HBs signe l'évolution favorable de l'infection. Le plus souvent cette disparition ne se concrétise qu'après la normalisation des signes cliniques et le retour à la normale de l'activité sérique de l'ALAT. A l'inverse, la persistance de l'Ag HBs définit l'évolution chronique de l'infection.

### Anticorps anti-HBs

Les Ac anti-HBs et l'Ag HBs sont en règle générale mutuellement exclusifs, les anti-HBs n'étant détectables qu'après la disparition de l'Ag HBs. Toutefois, dans de rares cas, ils peuvent être détectés conjointement au cours d'une hépatite chronique ou d'une hépatite aiguë, notamment s'il s'agit d'une hépatite fulminante (63). Associés aux Ac anti-HBc, les Ac anti-HBs sont le témoin d'un contact avec le VHB. Au fil des années les deux types d'anticorps peuvent persister. Parfois un seul type d'anticorps persiste. Le plus souvent il s'agit des Ac anti-HBc, et très exceptionnellement des Ac anti-HBs. À l'inverse, le vaccin ne comprenant que de l'Ag HBs, l'immunité protectrice conférée par la vaccination se caractérise par la seule détection d'Ac anti-HBs. La nature protectrice des Ac anti-HBs induits par la vaccination a été récemment remise en question avec l'émergence de mutants d'échappement à la vaccination. L'émergence de ce type de mutants a été décrite essentiellement chez des sujets dont l'infection débute de façon contemporaine d'une prophylaxie associant immunoglobulines anti-HBs et vaccination (64). L'exemple type étant l'enfant né de mère Ag HBs positive. Ces observations exceptionnelles ne remettent pas en cause l'intérêt et l'efficacité de la vaccination (65).

En résumé, la recherche des Ac anti-HBs n'est indiquée que pour : 1) contrôler une immunisation vaccinale, 2) préciser le statut sérologique d'un sujet Ag HBs négatif/anti-HBc positif.

## *Marqueurs HBc*

### Ag HBc

L'Ag HBc peut être recherché par immuno-histochimie sur une biopsie hépatique. Il n'est pas recherché en pratique courante.

### Anticorps anti-HBc

Les Ac anti-HBc sont des anticorps d'apparition très précoce. Les techniques disponibles ne recherchent pas à proprement parler des IgG mais des anticorps totaux. Ces anticorps sont présents à la phase d'état de l'infection. Ils restent détectables des années après la guérison, voire « à vie », notamment quand l'infection a été prolongée ou a entraîné une hépatite symptomatique. Le caractère durable des Ac anti-HBc en fait le marqueur de choix pour témoigner d'un contact avec le VHB.

Les Ac anti-HBc de classe IgM permettent de distinguer une infection récente d'une infection ancienne. Ainsi, en cas de sérologie Ag HBs positive, la négativité des IgM anti-HBc affirme une infection chronique (66). Toutefois, même avec des réactifs peu sensibles, une positivité des IgM anti-HBc est possible à l'occasion de la réactivation d'une infection chronique (67). En l'absence d'élément anamnestique, la distinction sérologique entre une hépatite aiguë B et une acutisation peut être impossible.

La détection d'anticorps anti-HBc en absence de tout marqueur HBs (anticorps ou antigènes) est possible à la phase de convalescence d'une hépatite aiguë, phase dite « fenêtre sérologique » au cours de laquelle les Ac anti-HBs complexent l'Ag HBs. Avec l'amélioration de la sensibilité des tests recherchant l'Ag HBs, cette situation classique est actuellement rarement rencontrée à l'occasion du diagnostic d'une hépatite aiguë B. A distance d'une hépatite aiguë B, la détection d'Ac anti-HBc en l'absence de tout marqueur (antigène ou anticorps) est aussi possible chez un sujet qui n'a pas développé une immunité anti-HBs durable. La recherche des IgM anti-HBc permet alors de distinguer ces 2 situations. Plus délicate est l'interprétation d'un tel résultat dans le cadre d'une indication vaccinale. Si la recherche des Ac anti-HBc donne un résultat proche du seuil de positivité, la possibilité d'une réaction faussement positive ne peut pas être écartée, une vaccination est alors conseillée (68). En revanche si la positivité est nette, elle doit être considérée comme la trace sérologique d'un contact avec le VHB, la vaccination n'a alors pas d'indication. La positivité des Ac anti-HBc peut être confirmée par celle des Ac anti-Hbe. En cas de négativité des Ac anti-Hbe, on peut alors parler d'Ac anti-HBc isolés au sens strict du mot.

### *Marqueur HBe*

#### Ag HBe

L'Ag HBe peut être utilisé comme marqueur de réplication du VHB. Cependant il n'est pas directement associé au virion, il ne constitue qu'un marqueur indirect de réplication dont la détection est corrélée à 80 % avec la détection de l'ADN du VHB. Mais dans les zones de forte prévalence de mutant pré-C, cette corrélation n'est que de 30 %. Dans ce contexte, la recherche de l'Ag HBe prend toute sa valeur : l'absence d'Ag HBe alors que l'ADN du VHB est présent permet de suspecter (sans l'affirmer) une infection par un mutant pré-C, ce type de profil sérologique n'étant pas totalement corrélé à une infection par un mutant pré-C (69).

#### Anticorps anti-HBe

Les Ac anti-HBe, comme pour le système HBs, apparaissent après disparition de l'Ag HBe. La recherche des Ac anti-HBe a peu d'intérêt, la séroconversion anti-HBe venant seulement confirmer la disparition de l'Ag HBe.

### *ADN du VHB*

La quantité d'Ag HBs sérique ne préjugant pas de la proportion de virions complets par rapport aux particules défectives d'enveloppe et l'Ag HBe n'étant qu'un marqueur par défaut, la recherche de l'ADN du VHB est le meilleur marqueur de présence des virions. L'ADN du VHB est détectable par des techniques quantitatives. Les unes utilisent des techniques d'amplification du signal (ADN branché par exemple), les autres (plus sensibles) une amplification de la cible (PCR) (70, 71). Le seuil de détection de l'ADN du VHB varie selon les techniques. Leur standardisation est en cours. La quantification de l'ADN du VHB permet de juger de l'intensité de la réplication, donc de l'infectiosité du sujet. La positivité de cette recherche constitue le critère virologique d'éligibilité et de réponse à un traitement antiviral (72). Jusqu'alors ces critères reposaient sur des tests moins sensibles que la PCR. Pour répondre à ces critères, les seuils de détection de l'ADN du VHB par PCR restent à définir. En attendant les résultats plus complets des travaux d'évaluation, la recherche de l'ADN du VHB en routine sera effectuée par les tests d'hybridation.

### III.2.2. Hépatite D

Le diagnostic d'une hépatite Delta ne se pose que secondairement à la mise en évidence d'une infection par le VHB (Ag HBs positif). En début d'infection, qu'il s'agisse d'une co-infection ou d'une surinfection, l'Ag HD est un marqueur précoce détectable transitoirement (73). La séroconversion anti-HD est plus tardive, avec successivement des anticorps de classe IgM puis IgG. En cas de détection de marqueurs sériques d'infection

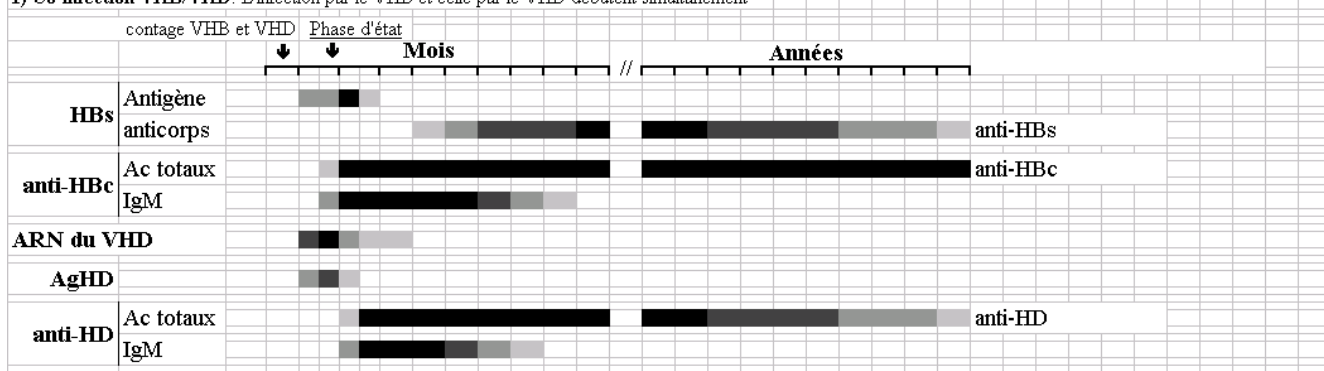


par le VHD, l'IgM anti-HBc est le marqueur clé permettant la distinction entre co-infection et surinfection (74). Les IgM anti-HBc sont positifs en cas de co-infection alors qu'ils sont négatifs en cas de surinfection. L'évolution vers la chronicité n'existe que dans le cas de la surinfection. Elle est caractérisée par la persistance de l'ARN du VHD. Par défaut, en l'absence de trousse commercialisée pour la détection de l'ARN du VHD, la recherche des IgM anti-VHD peut être faite, la persistance des IgM étant corrélée à la chronicité. En règle générale, la surinfection Delta conduit à une baisse de l'intensité de la répllication du VHB, signée par une séroconversion Ag HBe/Ac anti-HBe et une recherche de l'ADN du VHB devenant négative (*figure 4*).

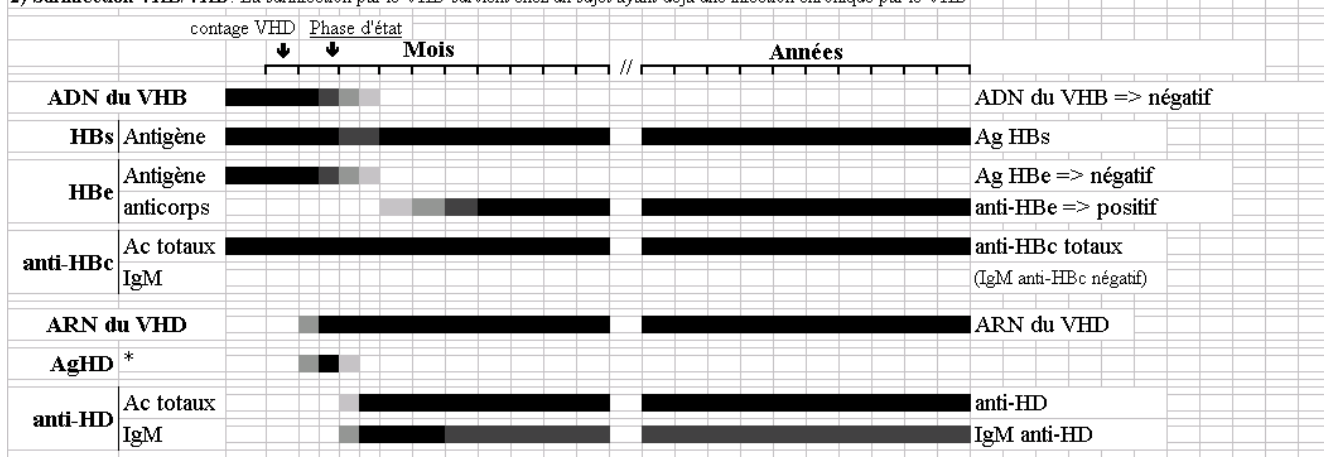
**Figure 4. Cinétique des marqueurs sériques au cours d'une infection par le virus de l'hépatite D.**

(seuls les marqueurs du VHB utiles au diagnostic d'une hépatite Delta sont représentés)

1) **Co-infection VHB/VHD.** L'infection par le VHB et celle par le VHD débutent simultanément



2) **Surinfection VHB/VHD.** La surinfection par le VHD survient chez un sujet ayant déjà une infection chronique par le VHB



\* Chez les sujets infectés par le VIH l'antigénémie delta peut être persistante.

Nota : l'intensité du grisé donne une image semi-quantitative de l'intensité de la positivité du marqueur sérique.

Sauf cas exceptionnel, la co-infection évolue vers la guérison virologique, mais parfois au prix d'une hépatite fulminante. La disparition de l'Ag HBs provoque *de facto* l'extinction de la réplication du VHD. Les seuls témoins d'une co-infection ancienne sont, pour l'hépatite B, les anti-HBc (associés le plus souvent aux anti-HBs) et, pour l'hépatite D, les anti-VHD. En revanche la surinfection peut évoluer vers la chronicité. L'infection par le VHB était chronique et (sauf cas exceptionnel) le reste. La persistance de l'Ag HBs permet la persistance de l'infection par le VHD. La chronicité est affirmée par la persistance de l'ARN du VHD, associée à une persistance des IgM anti-VHD. Chez les sujets infectés par le VIH l'antigénémie delta peut être prolongée (75).

### III.2.3. Hépatite C

Différents tests sont désormais disponibles pour le diagnostic d'une infection par le VHC. Certains reposent sur la recherche d'anticorps dirigés contre les antigènes du virus, d'autres permettent un diagnostic direct en recherchant l'ARN du VHC. Les premiers témoignent d'un contact, les seconds d'une infection en cours d'évolution.

D'autres tests ont été mis au point pour déterminer le type de virus impliqué dans l'infection. Les uns recherchent des anticorps spécifiques de type (sérotypage). Les autres précisent la nature du virus (génotypage). Pour cette dernière approche, il existe un test standardisé d'utilisation simple (76). Toutefois le séquençage reste la méthode de référence, notamment pour affirmer une chaîne de transmission (77, 78).

Pour le diagnostic indirect, différents réactifs sont disponibles. Ainsi, pour la recherche des anti-VHC, des peptides de synthèse et/ou des protéines recombinantes sont utilisés. Les uns, de type EIA, recherchent une activité anti-VHC globale (79). Les autres, de type immunoblot, mettent en évidence les différents anticorps de façon distincte, chaque protéine étant déposée séparément sur un support de nitrocellulose. Tous ces tests possèdent des protéines correspondant aux régions capsidique, NS3 et NS4 du génome. Certains y ajoutent une protéine NS5, un autre un peptide de synthèse de l'enveloppe, E2/NS1. Dans un premier temps ces tests ont été présentés comme des tests de « confirmation ». Puis, avec la commercialisation des tests recherchant l'ARN du VHC par PCR, leur utilité a été remise en cause. La conférence de consensus française en 1997 a considéré que les tests immunoblots étaient inutiles (80). La conférence européenne de consensus de 1999 a considéré : « Dans les populations à faible risque, comme les donneurs de sang ou les sujets soumis à un dépistage systématique, chez qui il peut y avoir jusqu'à 25 % de faux positifs, un test de confirmation tel qu'un RIBA est nécessaire. Dans les populations à risque élevé ou chez les malades suspects d'être atteints d'hépatite C, un test ELISA positif doit être confirmé par un test qualitatif de détection de l'ARN du VHC » (81). La conférence de consensus américaine de 1997 donnait une conclusion similaire (82). En pratique, certains auteurs préfèrent aller d'emblée à la PCR (83) alors que d'autres préconisent l'utilisation de ce type de tests en situation de dépistage non seulement pour valider l'existence (ou non) d'une activité anti-VHC (84, 85) mais aussi pour la préciser (86).

Pour le diagnostic direct, en l'absence de technique de culture cellulaire applicable en pratique courante, la mise en évidence d'une infection par le VHC repose sur la détection de l'ARN du VHC. La faible quantité d'ARN du VHC présent dans le sérum oblige à l'utilisation de techniques d'amplification génique. Certaines correspondent à une amplification de la cible (génome), d'autres du signal (87, 88). La réalisation de ce type de technique oblige à respecter des règles de précautions inhérentes à toutes les techniques faisant appel à la biologie moléculaire. Par ailleurs, la fragilité de l'ARN du VHC impose de respecter la chaîne du froid. La technique de PCR qui aboutit à un grand nombre de copies du génome est la plus utilisée pour la détection sérique qualitative de l'ARN du VHC. La recherche quantitative de l'ARN du VHC (charge virale) peut être réalisée par PCR compétitive ou par une technique d'amplification du signal. Jusqu'alors les résultats étaient exprimés, selon la technique utilisée, en copies/ml ou équivalents génomes/ml, ce qui compliquait l'analyse des résultats. Un étalon international commun aux différentes techniques doit permettre prochainement de donner des résultats en UI HCV/ml (89). Toutefois les techniques quantitatives sont moins sensibles que la PCR qualitative, avec un seuil de sensibilité analytique allant de 600 UI HCV/ml à 1 000 UI HCV/ml contre 50 UI HCV/ml pour la recherche qualitative par PCR. De ce fait, l'utilisation des techniques quantitatives se limite essentiellement au bilan préthérapeutique afin de déterminer le schéma thérapeutique à adopter (90).

Une autre approche du diagnostic est actuellement en développement. Elle consiste en la recherche d'un antigène de capsid du VHC (Ag VHC). La détection de l'Ag VHC permet de réduire la fenêtre sérologique précédant la séroconversion anti-VHC (91, 92). Les indications de la recherche de l'Ag VHC pour le diagnostic et le suivi thérapeutique sont à l'étude (93).

En début d'infection, le délai d'apparition des anticorps anti-VHC est en moyenne de 10 semaines après le contage. L'ARN du VHC est détectable par PCR avant l'apparition des anticorps anti-VHC, période dite « sérologiquement muette ». Les premiers anticorps décelables sont les anticorps dirigés contre la capsid ou la protéine NS3. Puis, au cours du temps, le profil sérologique s'enrichit avec l'accentuation de la positivité des réactivités déjà présentes ou l'apparition d'autres réactivités. Après la séroconversion, le profil anticorps reste stable, avec, le plus souvent, trois ou quatre réactivités anti-VHC (86). Mais, chez certains sujets, le profil anticorps se stabilise à deux spécificités, voire une seule. Dans ce dernier cas il s'agit d'anti-capsid ou d'anti-NS3 isolés (94).

L'évolution vers la chronicité est caractérisée par la persistance de l'ARN du VHC. En revanche, en cas d'évolution favorable (spontanément à la suite d'une hépatite aiguë ou après traitement), la recherche de l'ARN du VHC devient négative. L'arrêt de la stimulation antigénique, dû à l'extinction de la réplication du VHC, entraîne à terme une diminution du titre des anticorps anti-VHC. La rapidité de cette diminution est variable. Elle semble fonction de la durée de la réplication du VHC, mais aussi de la réponse immunitaire individuelle. Des cas de « séroréversion » ont été décrits. L'évolution favorable de l'infection est alors corrélée à une évolution du profil anticorps vers une faible positivité, voire une négativité, avec les tests immunoblots (51, 95-97).

## **IV. DIAGNOSTIC ET SUIVI DES INFECTIONS RECENTES**

Le diagnostic d'une hépatite aiguë est orienté par des éléments cliniques (ictère) et/ou biologiques (élévation de l'activité sérique de l'ALAT classiquement 5 à 10 fois supérieure à la valeur normale). Le diagnostic étiologique est précisé par les marqueurs sériques. La connaissance de leur cinétique permet au mieux de préciser leurs indications (cf. *figures 3 et 4*).

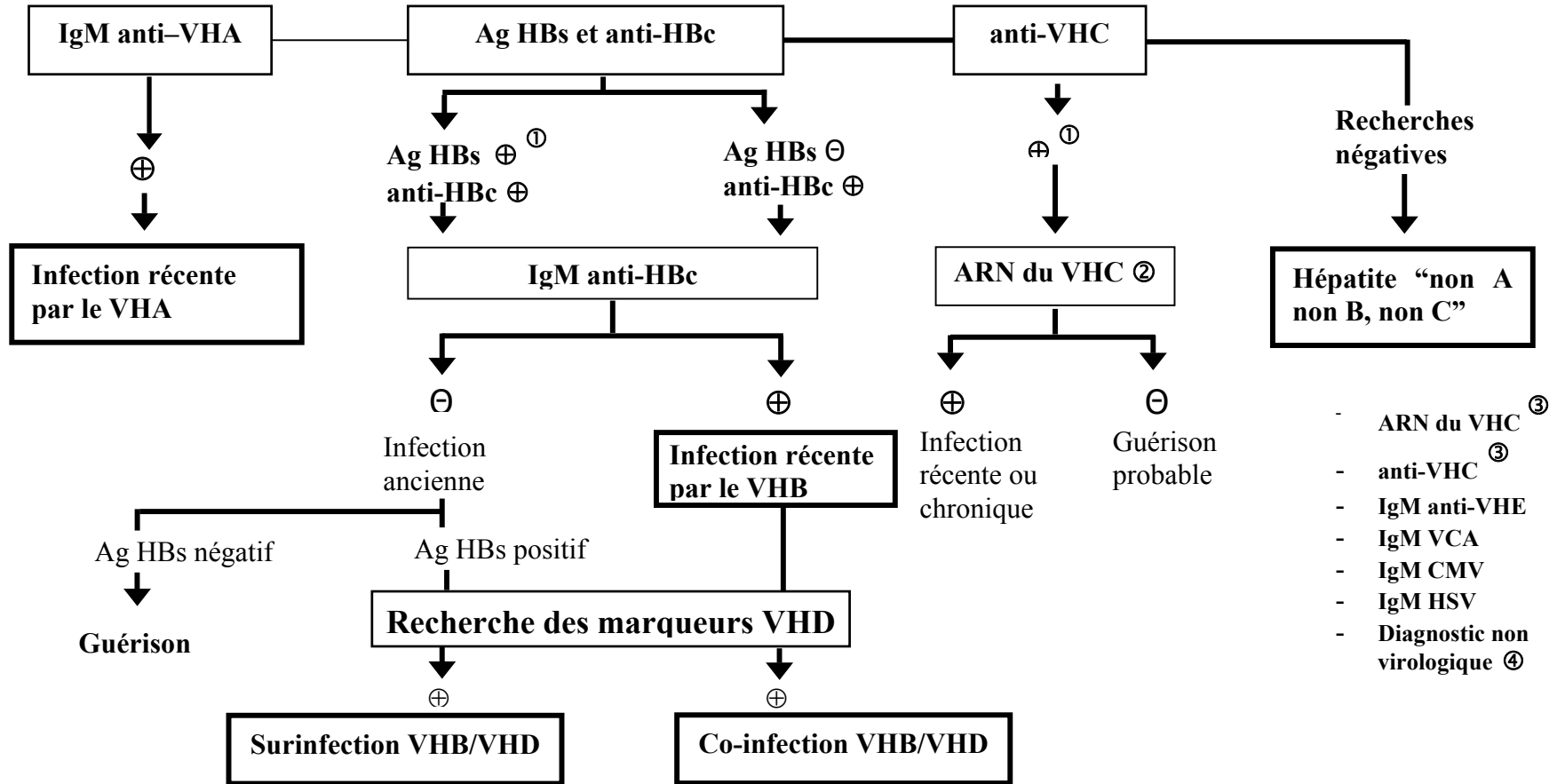
### **IV.1. Démarche du diagnostic étiologique en cas de suspicion d'hépatite aiguë**

#### **IV.1.1. En première intention**

En première intention, les sérologies IgM anti-VHA, Ag HBs, anti-HBc, anti-VHC sont prescrites (*figure 5*).

Remarques concernant les sérologies de l'hépatite B : en cas de sérologie Ag HBs positive, une sérologie anti-HBc positive vient conforter le résultat de la sérologie Ag HBs ; à l'inverse, une sérologie anti-HBc négative vient mettre en doute ce résultat. La positivité des anticorps anti-HBc totaux conduit à la recherche sur le même prélèvement des IgM anti-HBc. Si la sérologie Ag HBs est négative et la sérologie anti-HBc positive, la recherche sur le même prélèvement des anti-HBs précisera la sérologie VHB. En cas de sérologie Ag HBs positive, la nomenclature des actes biologiques recommande un contrôle sur un second prélèvement (voir *annexe*). En revanche elle ne préconise pas l'utilisation du test de neutralisation, alors que le contrôle de qualité de l'AFSSAPS en fait état. Ce test a pour objectif de juger de la spécificité du résultat en neutralisant les Ag HBs avec des anti-HBs. En pratique ce test a des limites. La non-spécificité est facile à mettre en évidence en cas de réaction faiblement positive. En revanche, si la positivité est nette (densité optique saturante), la réaction de neutralisation est difficile à mettre en œuvre. Le sérum devra être dilué pour objectiver la neutralisation. Par ailleurs, ce test ne résout pas la possibilité de faux positifs par projection de tube à tube. Le contrôle sérologique sur un second prélèvement est plus informatif dans ce type de situation. La recherche d'autres marqueurs du VHB (anti-HBc totaux ou IgM, Ag HBe) donne des informations complémentaires et permet de conforter (ou mettre en doute) le résultat de la sérologie Ag HBs.

Figure 5. Démarche du diagnostic étiologique en cas de suspicion d'une hépatite aiguë.



① La nomenclature des actes biologiques recommande en cas de positivité un contrôle sur un second prélèvement.

② Quel que soit le résultat, la recherche de l'ARN du VHC sera contrôlée sur un second prélèvement.

③ Une association ARN du VHC positif/anti-VHC négatif pose le diagnostic du contact récent avec le VHC qui est à confirmer par la surveillance de la séroconversion anti-VHC.

④ Wilson, hépatite auto-immune, hépatite toxique, etc.

Selon les résultats de ces sérologies, la démarche diagnostique est la suivante :

- a) si la sérologie IgM anti-VHA est positive, le diagnostic de contact récent avec le VHA est posé ;
- b) le diagnostic d'hépatite aiguë virale B repose sur la présence de l'Ag HBs et d'IgM anti-HBc. Toutefois, avec des tests sensibles, des IgM anti-HBc sont parfois décelables, le plus souvent à un faible niveau, au cours des poussées aiguës chez les sujets ayant une infection chronique (réactivation virale). Le diagnostic différentiel peut être fait en fonction des données cliniques et anamnestiques (exposition au risque, antécédents, âge, etc.) ;
- c) quel que soit le résultat du test IgM anti-HBc, une sérologie Delta (Ag HD et/ou anti-VHD) devra être faite pour savoir si l'infection par le VHB est associée ou non à une infection par le VHD. Ces sérologies complémentaires peuvent être faites à l'occasion du second prélèvement nécessaire au contrôle de la sérologie Ag HBs ;
- d) si la sérologie anti-VHC est positive avec le test EIA, la nomenclature des actes biologiques (voir *annexe*) recommande actuellement que le résultat soit contrôlé sur un second prélèvement en utilisant une technique différente de la première (une autre technique EIA ou un test immunoblot). Sur le prélèvement de contrôle, la recherche de l'ARN du VHC par un test qualitatif (PCR) doit être réalisée. La présence de l'ARN du VHC permet d'affirmer la présence du virus sans distinguer l'infection aiguë de l'infection chronique. La surveillance cinétique de l'évolution du degré de positivité du test immunoblot peut permettre de faire le diagnostic de contact récent.

#### IV.1.2. En seconde intention

En seconde intention, si les sérologies IgM anti-VHA, Ag HBs, anti-HBc, anti-VHC sont négatives :

- a) si une hépatite C est suspectée, la recherche de l'ARN du VHC pourra être faite. En cas de positivité, le diagnostic d'hépatite aiguë C sera confirmé sur un prélèvement ultérieur par la séroconversion anti-VHC ;
- b) si les étiologies autres que virales ont été écartées (médicamenteuse, toxique, auto-immune, parasitaire comme la toxoplasmose, etc.), des sérologies des virus du groupe herpès peuvent éventuellement être faites (IgM anti-CMV pour le CMV, IgM VCA pour l'EBV et IgM anti-HSV pour l'*Herpes simplex*). Chez l'enfant, on cherchera d'autres causes, comme la maladie cœliaque, la maladie de Wilson, une hépatite auto-immune, une myopathie ;
- c) si une hépatite E est suspectée (voyage en zone d'endémie, notamment asiatique ou africaine), une sérologie IgM anti-VHE pourra être faite.

## **IV.2. Surveillance sérologique des hépatites virales aiguës**

### IV.2.1. Hépatites A et E

Aucune surveillance virologique n'est nécessaire. L'absence de surveillance virologique ne dispense pas de la surveillance clinique et biologique en raison du risque (rare) d'hépatite fulminante ou d'hépatite à rechute.

### IV.2.2. Hépatite B

La sérologie Ag HBe et la recherche de l'ADN du VHB sont inutiles en première intention. En revanche, une surveillance de l'Ag HBs doit être faite. La disparition de l'Ag HBs est le critère sérologique de guérison d'une hépatite aiguë B, qu'elle soit suivie ou non d'une séroconversion anti-HBs.

En cas de persistance de l'Ag HBs au-delà de 3 mois, la recherche de l'Ag HBe et de l'ADN du VHB doit être faite. La persistance de l'Ag HBe et/ou de l'ADN du VHB au-delà du 3<sup>e</sup> mois fait craindre une évolution vers la chronicité. Elle sera affirmée si cette persistance va au-delà du 6<sup>e</sup> mois.

### IV.2.3. Hépatite D

#### *En cas de co-infection*

La surveillance est identique à celle de l'hépatite aiguë B. La disparition de l'Ag HBs signera la guérison de l'hépatite B et donc de l'hépatite Delta. Il n'y a pas lieu de répéter la sérologie Delta.

#### *En cas de surinfection*

Le sujet était et reste chroniquement infecté par le VHB. La surveillance est identique à celle d'un porteur chronique du VHB. Il est à noter que la surinfection Delta entraîne une baisse de l'intensité de la réplication du VHB. Si l'Ag HBe et l'ADN du VHB étaient présents, sauf exceptions, ils disparaissent à la suite de la survenue d'une infection Delta chez un sujet déjà chroniquement infecté par le VHB. L'hépatite aiguë par surinfection évoluera vers la chronicité dans 80 % des cas.

### IV.2.4. Hépatite C

Une surveillance de l'ARN du VHC doit être faite. Si un traitement est institué, la recherche de l'ARN du VHC sera faite. Il n'y a pas de consensus quant au rythme de cette surveillance. Un contrôle au 3<sup>e</sup> mois permet d'apprécier l'efficacité thérapeutique et discuter de la poursuite ou non du traitement voire des ajustements thérapeutiques. Les

recherches ultérieures de l'ARN du VHC s'intègrent dans la surveillance thérapeutique usuelle (voir *infra*). Pour les patients non traités, un contrôle est fait tous les 6 mois pour distinguer une éventuelle guérison spontanée d'une évolution vers une infection chronique.

#### *Persistance de l'ARN du VHC*

L'évolution vers une infection chronique est d'autant plus à craindre que l'activité sérique de l'ALAT ne revient pas à la normale. La persistance de l'ARN du VHC signe l'évolution vers la chronicité. Dans ce cas, il n'y a pas lieu de répéter la recherche des anti-VHC une fois établi le diagnostic de début d'infection.

#### *Disparition de l'ARN du VHC*

Si l'ARN du VHC devient négatif, une évolution favorable de l'infection peut être évoquée. Elle est accompagnée d'une normalisation de l'activité sérique de l'ALAT. Ce résultat devra être vérifié sur un second prélèvement, sachant que la probabilité de disparition spontanée de l'ARN du VHC est fréquente chez l'enfant et beaucoup plus rare chez l'adulte (98).

Devant la possibilité de fluctuations de détection de l'ARN du VHC, la question de la guérison reste parfois posée. Chez un sujet dont la recherche de l'ARN est devenue négative, la guérison d'une infection par le VHC pourra être confirmée par une évolution vers la séroréversion des anti-VHC. Le rythme de surveillance de la PCR et des anticorps est à juger au cas par cas. Cette surveillance peut être de l'ordre de une fois tous les un ou deux ans.

#### IV.2.5. Critères de protection

L'immunisation contre ces infections virales peut être assurée par l'infection naturelle spontanément résolutive ou, pour l'hépatite A et l'hépatite B par la vaccination. Les anticorps neutralisants anti-VHA, anti-VHE ou anti-HBs protègent contre de nouvelles infections par des virus homologues chez les sujets immunocompétents et l'immunisation contre ces virus est alors synonyme de guérison ou de protection en cas de vaccination. Toutefois, il a été montré que le VHB pouvait persister dans le foie des années après une guérison attestée par la disparition de l'Ag HBs (99). La persistance du VHB serait alors contrôlée par la réponse T-cytotoxique (25, 100). En revanche, en cas d'immunodépression induite par traitement ou acquise à la suite d'une infection par le VIH, une infection virale B peut se réactiver malgré la présence d'anti-HBs (101). Pour le VHC la situation est différente, un même individu pouvant faire successivement plusieurs infections par le VHC. Il s'agit alors de réinfection et non pas de réactivation (102, 103).



## **V. DIAGNOSTIC ET SUIVI DES INFECTIONS CHRONIQUES**

L'infection chronique ne concerne que les infections par le VHB, le VHC et le VHD. Leur diagnostic peut être orienté par la symptomatologie clinique (asthénie), biologique (élévation de l'activité sérique des transaminases, qui peut être minime, voire absente) ou épidémiologique (appartenance à une population à risque par exposition au risque comportemental ou géographique).

Par ailleurs, différentes situations obligent à la pratique de sérologies systématiques des hépatites B et C : don du sang, don de lait, 6<sup>e</sup> mois de grossesse (pour l'hépatite B), accident d'exposition au sang (patient source et personnel soignant), etc. Ces sérologies de dépistage amènent à la découverte fortuite d'infections qui sont en règle générale des infections chroniques.

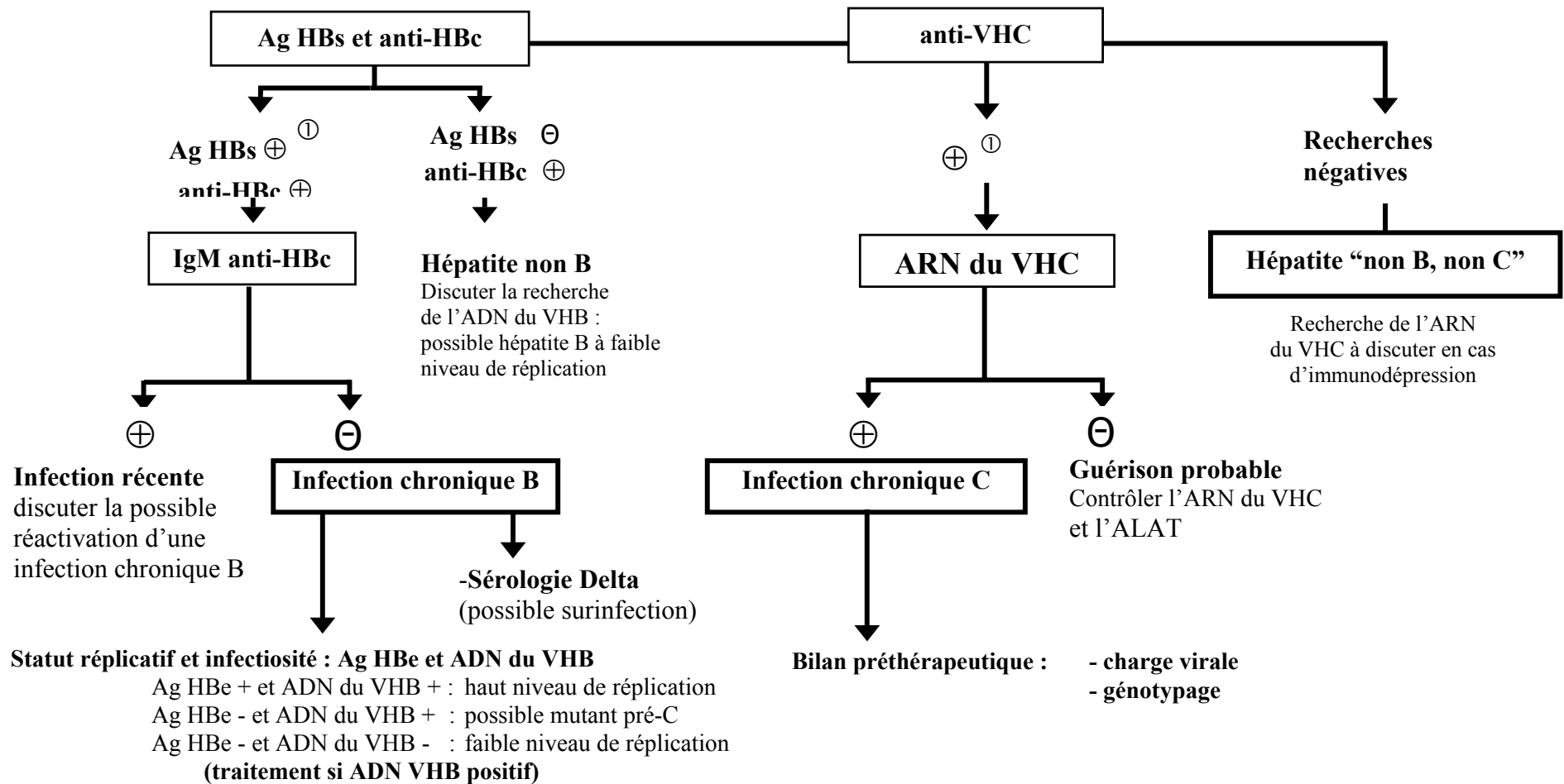
Les différents outils du diagnostic sérologique renseignent sur le statut virologique mais ne permettent pas de conclure sur la gravité de la maladie. Seule la ponction biopsie hépatique (PBH) permet d'évaluer sa gravité et de préciser les indications thérapeutiques.

### **V.1. Démarche du diagnostic étiologique d'une hépatite chronique présumée de cause virale**

Devant la suspicion d'une infection virale chronique la recherche de l'Ag HBs et des anti-HBc (pour l'hépatite B) et la sérologie anti-VHC (pour l'hépatite C) doivent être pratiquées en première intention (*figure 6*).

Concernant les sérologies de l'hépatite B les mêmes remarques que pour la démarche du diagnostic étiologique d'une hépatite aiguë présumée de cause virale peut être faite, sachant que la distinction clinique voire biologique entre hépatite aiguë et chronique n'est pas toujours nette.

**Figure 6.** Démarche du diagnostic étiologique des infections chroniques.



① La nomenclature des actes biologiques recommande en cas de séropositivité un contrôle sur un second prélèvement. Pour les anti-VHC positifs, en situation de dépistage, il est préférable que ce contrôle précède la recherche de l'ARN du VHC et le dosage de l'activité sérique de l'ALAT.

### V.1.1. Hépatite chronique B

La démarche diagnostique est la suivante.

- a) Le diagnostic d'une infection par le VHB repose sur la présence de l'Ag HBs. Si la recherche des IgM anti-HBc est négative le diagnostic d'infection chronique peut être posé. En revanche, si les IgM anti-HBc sont positives le diagnostic d'infection chronique ne peut pas être totalement écarté. En effet, avec des tests sensibles, des IgM anti-HBc sont parfois décelables (le plus souvent à un faible niveau) au cours de poussées aiguës chez des sujets ayant une infection chronique. Le diagnostic différentiel peut être fait en fonction des données cliniques et anamnestiques (exposition au risque, antécédents, âge, etc.).
- b) En pratique, que l'Ag HBs soit découvert dans un cadre diagnostique ou dans une situation de dépistage, la recherche des IgM anti-HBc, de l'Ag HBe, de l'ADN du VHB et des anti-VHD doit être faite. Ces recherches peuvent être faites à l'occasion de la sérologie de contrôle de l'Ag HBs que préconise la nomenclature des actes biologiques. Ces sérologies permettent :
  - d'établir la chronicité de l'infection : IgM anti-HBc négatives ;
  - d'estimer l'intensité de la réplication virale :
    - Ag HBe et ADN du VHB positif : haut niveau de réplication,
    - Ag HBe et ADN du VHB négatif : faible niveau de réplication,
    - Ag HBe négatif et ADN du VHB positif : possible infection par un mutant pré-C ;
  - de savoir si une infection par le VHD est associée : anti-VHD positif.

### V.1.2. Hépatite chronique Delta

Ce diagnostic s'inscrit dans la continuité du diagnostic de l'hépatite chronique B. Même s'il est rare, il doit être évoqué devant tout diagnostic d'infection chronique par le VHB.

En première intention, les anti-VHD sont recherchés. Si une sérologie associe Ag HBs positif, IgM anti-HBc négatif et anti-VHD positif, une hépatite chronique B avec surinfection Delta doit être suspectée. Par défaut, en l'absence de trousse commercialisée pour la détection de l'ARN du VHD, la recherche des IgM anti-VHD peut être faite, la persistance des IgM étant corrélée à la chronicité. En règle générale, en cas d'hépatite chronique B-Delta, le VHB a un faible niveau de réplication, l'Ag HBe et l'ADN du VHB sont alors négatifs.

### V.1.3. Hépatite chronique C

En situation de dépistage ou de diagnostic, la nomenclature des actes biologiques recommande en première intention la recherche des anti-VHC avec un test EIA. Un résultat positif doit être contrôlé sur un second prélèvement en utilisant une technique différente de la première : une autre technique EIA ou un test immunoblot peuvent actuellement être utilisés.

En situation de diagnostic, sur le prélèvement de contrôle, la recherche de l'ARN du VHC par un test qualitatif doit être pratiquée. Il permet d'affirmer l'existence d'une infection chronique par le VHC. En cas de positivité, il n'y a pas lieu de répéter la recherche des anti-VHC sauf si la possibilité d'une infection récente n'est pas totalement écartée. L'indication d'un traitement est alors à discuter et les autres tests virologiques (génotypage et virémie quantitative) trouveront alors leur place dans le bilan préthérapeutique, notamment pour l'adaptation des doses et la durée des traitements (cf. *figure 6*).

En cas de négativité de la recherche de l'ARN du VHC, un autre diagnostic devra être évoqué. Toutefois avant d'écarter totalement le diagnostic d'hépatite C un contrôle de la recherche de l'ARN du VHC sur un second prélèvement est à discuter. Les différentes conférences de consensus ne font pas de recommandation particulière concernant la surveillance d'un sujet anti-VHC positif/ARN du VHC négatif. Toutefois, sachant qu'une évolution vers la guérison s'accompagne d'une séroréversion, la surveillance de ce processus peut permettre de mieux argumenter l'évolution favorable de l'infection.

Chez un sujet immunodéprimé, s'il existe des arguments cliniques, biologiques ou épidémiologiques pour suspecter une infection par le VHC, la recherche qualitative de l'ARN du VHC doit être faite, quel que soit le résultat de la recherche des anti-VHC.

## V.2. Surveillance sérologique des infections chroniques

La surveillance repose sur la recherche des marqueurs de réplication virale.

### V.2.1. Hépatite B

La biopsie hépatique est recommandée comme examen essentiel dans l'évaluation de l'hépatite chronique B. Elle permet de poser rationnellement les éventuelles indications thérapeutiques en appréciant l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie et la fibrose.

### *En l'absence de traitement*

Une surveillance annuelle est proposée, car, une fois l'infection installée dans la chronicité, un arrêt spontané de la multiplication virale est possible. Elle est marquée par une négativation successivement de l'Ag HBe, de l'ADN du VHB et de l'Ag HBs.

La surveillance comprendra :

- une surveillance biologique : ALAT (pour le dépistage précoce du carcinome hépatocellulaire chez les cirrhotiques,  $\alpha$ -fœtoprotéine, taux de prothrombine et échographie sont proposés tous les 4 à 6 mois) ;
- une surveillance virologique : Ag HBe et ADN du VHB pour apprécier un éventuel passage spontané à un faible niveau de réplication virale (25 % par an), caractérisé par la disparition de l'ADN du VHB et une séroconversion Ag HBe/Ac anti-HBe. Dans ce cas, l'Ag HBs sera recherché et, en cas de négativation de l'Ag HBs (1 % par an), la recherche des anti-HBs sera faite.

### *En cas de traitement*

Un bilan préthérapeutique est pratiqué si un traitement est envisagé, une fois discutés les indications, contre-indications, effets indésirables des traitements antiviraux.

Le bilan préthérapeutique comprend un bilan hépatique avec un dosage de l'activité sérique de l'ALAT et un bilan virologique (Ag HBs, Ag HBe, ADN du VHB). Seuls sont éligibles au traitement les sujets Ag HBs et ADN du VHB positifs. Si l'Ag HBe est négatif, l'existence d'un mutant pré-C est suspectée.

La surveillance de l'efficacité du traitement d'une hépatite B chronique repose sur la disparition de l'ADN du VHB et la séroconversion Ag HBe/Ac anti-HBe. En cas de négativité de l'Ag HBe sur le bilan préthérapeutique, la surveillance se limite à la seule détermination quantitative de l'ADN du VHB. Il n'est pas utile de répéter cette surveillance plus d'une fois par trimestre. Le suivi thérapeutique comprend une surveillance quadrimestrielle de l'activité sérique de l'ALAT, de l'ADN du VHB et/ou de l'Ag HBe. L'augmentation de l'activité sérique de l'ALAT sous traitement par interféron et sa normalisation sous lamivudine sont prédictives de l'efficacité au plan virologique du traitement. En cas de négativation de l'ADN du VHB et/ou de l'Ag HBe, l'Ag HBs doit être recherché. Toutefois, la disparition de l'Ag HBs au terme d'un traitement est rare avec la lamivudine. Elle est observée dans 5 à 10 % des cas avec l'interféron. Une élévation de l'activité sérique des transaminases associée à une réapparition de l'ADN, voire de l'Ag HBe, laisse craindre la possibilité d'un échappement au traitement (principalement sous lamivudine) par mutation dans le motif YMDD ou une rechute (lamivudine et interféron) après une négativation sous traitement (104).

### V.2.2. Hépatite D

En l'absence de traitement, la surveillance de la surinfection Delta commence par celle de l'infection par le VHB. Elle se limite à la surveillance de l'Ag HBs, les marqueurs de réplication Ag HBe et ADN du VHB étant en règle générale déjà négatifs. En l'absence de trousse commercialisée pour la détection de l'ARN du VHD qui affirmerait le diagnostic, la recherche des IgM anti-HD peut être faite.

Si un traitement est envisagé, une recherche de l'ARN du VHD pourra être adressée dans un laboratoire spécialisé.

### V.2.3. Hépatite chronique C

La biopsie hépatique est recommandée comme examen essentiel dans l'évaluation de l'hépatite chronique C. Elle permet de poser rationnellement les éventuelles indications thérapeutiques en appréciant l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie et la fibrose.

#### *En l'absence de traitement*

Une surveillance bisannuelle ou trimestrielle de l'activité sérique des transaminases est classique. Selon les conférences de consensus, il n'y a pas lieu de répéter la recherche des anti-VHC et de l'ARN du VHC par PCR car, une fois l'infection installée dans la chronicité, la guérison spontanée semble très rare, exception faite d'une étude japonaise (controversée) qui a estimé le taux annuel de disparition spontanée de l'ARN du VHC à 2,8 % (105). Il n'y a pas lieu de quantifier l'ARN du VHC si l'indication d'un traitement antiviral n'est pas retenue.

#### *En cas de traitement*

Seuls sont éligibles au traitement les sujets positifs pour l'ARN du VHC. Si un traitement est envisagé, une fois discutés les indications, contre-indications, effets indésirables des traitements antiviraux, un bilan préthérapeutique est pratiqué.

Le bilan préthérapeutique comprend un bilan hépatique avec un dosage de l'activité sérique de l'ALAT et un bilan virologique : recherche quantitative de l'ARN du VHC, génotypage (ou un sérotypage). La charge virale et le génotype permettent d'ajuster la durée et la posologie du traitement (106, 107). Le traitement est de 6 mois en cas d'infection avec les génotypes 2 et 3 ou les infections avec les génotypes 1, 4, 5, 6 avec une charge virale faible (ce qui correspond à moins de 800 000 UI VHC/ml, si on utilise les nouvelles unités internationales), alors que le traitement est de 12 mois pour les infections avec les génotypes 1, 4, 5, 6 avec une charge virale supérieure à 800 000 UI VHC/ml.

Le suivi thérapeutique comprend une surveillance de l'activité sérique de l'ALAT et de l'ARN du VHC. La réponse virologique au traitement se caractérise par la disparition de l'ARN du VHC. La recherche de l'ARN doit être faite avec une technique qualitative (PCR) car plus sensible qu'une technique quantitative. Le sixième mois est le mois clé pour déterminer l'efficacité du traitement. Dans le suivi thérapeutique, en pratique courante, la charge virale n'est pas utilisée vu la plus faible sensibilité des tests. La rechute est possible à l'arrêt du traitement. Elle est caractérisée par une réapparition de l'ARN du VHC qui sera contrôlée 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement.

## **VI. SITUATIONS PARTICULIERES**

### **VI.1. Les hémodialysés et les transplantés**

Chez l'hémodialysé chronique ou le transplanté, le diagnostic et le suivi virologique des hépatites virales ne se distinguent pas de ceux de la population générale.

On soulignera cependant les spécificités suivantes :

1. la possibilité d'infections nosocomiales liées aux pratiques médicales ou à la transplantation elle-même justifie la surveillance annuelle de la sérologie virale B (antigène HBs, anticorps anti-HBc et anti-HBs chez les sujets vaccinés) et des anticorps anti-VHC (chez les sujets connus pour ne pas être infectés par le VHC jusqu'alors) (108, 109) ;
2. le contrôle mensuel de l'ALAT chez le dialysé pour détecter une hépatite aiguë qui peut être suspectée sur une élévation (même minime) de l'activité sérique de l'ALAT ou de la GGT ;
3. la séroconversion anti-VHC est classiquement retardée en début d'infection. Si une augmentation (même minime) de l'activité sérique des transaminases est observée, quel que soit le résultat de la recherche des anticorps anti-VHC, une recherche de l'ARN du VHC sera pratiquée pour permettre un diagnostic précoce ;
4. la possibilité d'une disparition spontanée de l'antigène HBs dans le cadre de l'hémodialyse ne permet pas d'éliminer formellement une infection active par le virus de l'hépatite B dont la réactivation peut être observée après transplantation rénale. La place des outils moléculaires dans cette situation n'a pas été évaluée ;
5. il n'y a pas d'infection virale Delta rapportée dans les situations néphrologiques chez les porteurs de l'antigène HBs, en dehors des risques géographiques ou comportementaux (usage de drogue) précédant la mise en dialyse ou la transplantation rénale. En dehors de ces situations à risques spécifiques, il n'y a pas lieu de rechercher une infection Delta associée (110) ;
6. l'existence de séroréversions (négativation des anticorps anti-VHC) malgré la persistance d'une détection de l'ARN du virus de l'hépatite C chez des transplantés rénaux a été décrite. En revanche chez les dialysés non immunodéprimés, la séroréversion est corrélée à une disparition de l'ARN du VHC ;
7. chez les sujets séronégatifs pour le VHB, une vaccination contre l'hépatite B doit être effectuée ;

8. chez les sujets ayant un statut sérologique correspondant à un contact ancien avec le VHB : AgHBs négatif/Ac anti-HBc positif (associés ou non à des anti-HBs) un contrôle annuel de leur statut sérologique vis-à-vis du VHB doit être fait pour surveiller une éventuelle réactivation de l'infection par le VHB, parfois favorisée par l'immunosuppression de prévention du rejet de greffe ;
9. le dépistage de la récurrence de l'infection virale B ou D chez le transplanté hépatique malgré l'immunoprophylaxie voire le traitement par lamivudine justifie la réalisation régulière des sérologies selon des protocoles variables.

## **VI.2. Sujets infectés par le VIH**

Chez les sujets infectés par le VIH une surveillance annuelle du statut sérologique VHB et VHC doit être faite. En première intention cette surveillance comprend les sérologies Ag HBs, anti-HBc (anti-HBs pour les sujets vaccinés) et anti-VHC. En cas de première découverte d'une infection par le VHB ou le VHC, il n'y a pas de modification particulière à apporter aux recommandations concernant le diagnostic et le suivi virologique des hépatites virales chez les sujets infectés par le VIH. Des baisses de l'intensité de la positivité (pouvant aller jusqu'à la séroréversion) ont été observées, mais contrairement aux sujets immunocompétents, elles ne sont pas obligatoirement associées à la disparition de l'ARN du VHC. Pour cette raison, chez les sujets infectés par le VIH et à haut risque d'infection par le virus de l'hépatite C, comme les usagers de drogues, quel que soit le résultat de la recherche des anticorps anti-VHC, une recherche de l'ARN du VHC doit être pratiquée en cas d'augmentation de l'activité sérique des transaminases (111). Chez les sujets séronégatifs pour le VHB infectés par le VIH, une vaccination contre l'hépatite B doit être effectuée. Chez les sujets ayant un statut sérologique correspondant à un contact ancien avec le VHB : AgHBs négatif/Ac anti-HBc positif (associés ou non à des anti-HBs) un contrôle annuel de leur statut sérologique vis-à-vis du VHB doit être fait pour surveiller une éventuelle réactivation de l'infection par le VHB.

## **VI.3. La situation particulière de l'enfant**

Aucune pathologie fœtale n'a été rapportée en cas d'hépatite virale pendant la grossesse. Il existe un risque d'accouchement prématuré en cas d'hépatite aiguë. Chez l'enfant, l'infection par les virus hépatotropes principaux est très rarement symptomatique dans les premières années de vie. Si une hépatite sévère survient dans les premières semaines de vie après un intervalle libre de quelques jours après la naissance, une infection à HSV doit être suspectée.

Chez l'enfant, le mode de transmission de l'hépatite B le plus fréquent reste la contamination de la mère à son enfant au moment de la naissance ou pendant les premières années de vie par la mère ou les autres membres de la famille. La transmission *in utero* est exceptionnelle. La transmission périnatale dépend du statut sérologique de la mère (112). Le risque de transmission est de 90 % si la réplication est active (Ag HBe et ADN du VHB positifs), l'évolution vers la chronicité survenant chez plus de 90 % des enfants. Si la réplication du VHB est faible (Ag HBe négatif, ADN viral négatif), le risque de



transmission n'est que de 20 à 30 %. De rares cas d'hépatite fulminante ont été rapportés. Ils semblent corrélés à la sélection de mutant pré-C chez des enfants nés de mères anti-HBe positives (113). La mise en place, en France, depuis 1992 du dépistage systématique de l'Ag HBs au 6<sup>e</sup> mois de grossesse permet de prévenir ce risque. Une prévention associant immunoglobulines et vaccination doit être mise en place à la naissance d'un enfant né d'une mère Ag HBs positive. L'allaitement n'est pas contre-indiqué.

Chez une femme enceinte anti-VHC positive, une recherche de l'ARN du VHC doit être effectuée pour évaluer le risque de transmission du VHC de la mère à son enfant. Il est de 0 à 5 % selon les études chez des mères ARN du VHC positives. En revanche, il est de 15 à 30 % si la mère est co-infectée par le VIH. La contamination est probablement périnatale et l'allaitement maternel ne constitue pas un facteur de risque augmentant significativement le risque de transmission. Le risque de transmission n'existe (5 % des cas) qu'en cas de charge virale élevée chez la mère (114). Bien qu'une étude récente ait montré que la césarienne programmée diminuait significativement le risque de transmission par rapport à la voie basse ou la césarienne en urgence (115), ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études, ce qui explique qu'on ne puisse pas actuellement recommander une césarienne programmée chez les mères virémiques. L'augmentation du risque de transmission materno-fœtale liée à l'amniocentèse, aux forceps ou à l'épisiotomie n'a pas été évaluée. Les anticorps maternels transmis à l'enfant peuvent persister jusqu'à l'âge de 12 à 18 mois (115). La recherche de l'ARN du VHC permet un diagnostic précoce (116), sachant que l'infection peut spontanément guérir dans les 2 premières années de vie (117). L'évolution spontanée à long terme de l'infection chronique reste encore mal connue, mais les données actuelles montrent qu'à moyen terme, l'hépatite chronique C secondaire à une transmission périnatale est relativement bénigne. Il semble que chez l'enfant indemne de toute pathologie associée l'évolution vers la cirrhose soit exceptionnelle à l'âge pédiatrique (2 % des cas), et aucun cas de carcinome hépatocellulaire n'a pour l'instant été décrit chez l'enfant. C'est pourquoi, il est recommandé que chez un enfant né de mère infectée par le VHC (ARN du VHC positif), la recherche des Ac anti-VHC ne soit effectuée qu'à partir de 18 mois. En cas de positivité des anti-VHC, la recherche de l'ARN du VHC par une méthode qualitative doit être réalisée.

En cas de suspicion d'hépatite aiguë chez le grand enfant, le diagnostic d'hépatite A est à évoquer en priorité. Si une hépatite A a été diagnostiquée, une prévention de l'hépatite A (vaccination accélérée) doit être proposée à l'entourage familial (118).

En cas de découverte d'une infection par le VHB (aiguë ou chronique), une enquête sérologique de l'entourage familial doit être entreprise, avec un double but : dépister d'autres sujets infectés et vacciner les membres de la famille dont la sérologie de l'hépatite B (Ag HBs, anti-HBc et anti-HBs) est totalement négative.

De la même manière, en cas de découverte d'une infection par le VHC (bien que le risque de transmission intrafamiliale soit beaucoup plus faible), une enquête familiale doit être proposée.

#### **VI.4. Sérologies dans le cadre de la vaccination**

Des vaccins sont actuellement commercialisés pour prévenir l'hépatite A et l'hépatite B. Il n'y a pas de vaccin contre les hépatites C et E. Le vaccin contre l'hépatite B protège indirectement de l'hépatite Delta, en évitant la co-infection VHB-VHD. En revanche, il n'y a pas de vaccin pour prévenir la surinfection Delta chez le porteur chronique de l'Ag HBs. En dehors des situations où il existe une obligation professionnelle, la vaccination doit être proposée en cas de voyage dans des zones endémiques d'hépatite A et/ou d'hépatite B.

Dans le souci d'éviter une vaccination inutile et coûteuse, il peut paraître logique de faire une recherche des anti-VHA totaux avant vaccination chez des sujets de plus de 40 ans, la probabilité, chez ces sujets, d'être déjà immunisé étant supérieure à 50 % (6). Toutefois une vaccination sans sérologie préalable est une attitude qui se justifie pour deux raisons. D'une part, il n'y a aucun risque à vacciner un sujet anti-VHA positif et d'autre part, le vaccin n'est pas remboursable par la Sécurité sociale alors que la sérologie l'est. En pratique, en terme d'économie de santé, la sérologie préalable ne se justifie que si la sérologie préalable et la vaccination sont à la charge de la même personne ou de la même structure (par exemple un employeur tel qu'un centre hospitalier ou l'armée).

Bien que la prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B ait fait la preuve de son efficacité (119) chez un enfant né de mère infectée par le VHB, ayant bénéficié à la naissance d'une prévention associant immunoglobulines anti-HBs et vaccination, il est recommandé de contrôler l'immunisation en recherchant les Ac anti-HBs 1 mois après le rappel à 1 an. Il en est de même des sujets en contact avec un porteur chronique du VHB (120). Si les anti-HBs sont négatifs ou proches de la valeur seuil (10 UI/L) une recherche de l'Ag HBs et des anti-HBc doit être faite pour ne pas méconnaître une infection par le VHB. Ces dernières sérologies s'imposent si la prévention a été imparfaitement pratiquée (voire non pratiquée).

Le Comité technique des vaccinations et le conseil supérieur d'hygiène publique de France recommandent de ne plus faire de rappel de vaccin contre l'hépatite B ni de contrôle sérologique en population générale. Les recommandations de l'*European Consensus Group on hepatitis B immunity* vont dans le même sens (121). Pour les groupes à risque, la même recommandation s'applique aux sujets vaccinés avant 25 ans alors que pour les autres un contrôle des anti-HBs est préconisé, s'il n'a pas déjà été réalisé. Par ailleurs il est précisé qu'il n'y a plus ni contrôle ni rappel à réaliser chez toute personne ayant répondu à la vaccination (taux d'anti-HBs supérieur à 10 UI/L) (122). Si les anti-HBs sont négatifs ou proches de la valeur seuil (10 UI/L) une recherche de l'Ag HBs et des anti-HBc doit être faite pour ne pas méconnaître une infection par le VHB.

Ces recommandations axées sur la surveillance de la vaccination ne doivent pas faire oublier que le dépistage peut parfois prendre le pas sur la prévention. Ainsi avant de vacciner l'entourage de sujets atteints d'infection aiguë ou chronique par le VHB ou des migrants de première ou seconde génération originaires de zones d'endémie de l'hépatite B, un contrôle de la sérologie virale B avant vaccination doit être fait pour ne pas négliger la possibilité d'une infection chronique par le VHB.

## **ANNEXE : EXTRAIT DE LA NOMENCLATURE DES ACTES DE BIOLOGIE (JO DU 12 AOUT 1997)**

---

### **A. Hépatite C (VHC)**

\* Sérodiagnostic de dépistage des anticorps anti-VHC par une technique EIA. Cotation : B 70.

\* Contrôle sérologique par une technique EIA ou non, utilisant un réactif différent de celui utilisé pour le dépistage. Cotation : B 100

Ce contrôle s'impose au biologiste quand le test de dépistage est positif ou douteux. Il doit être réalisé sur un deuxième prélèvement, différent de celui qui a servi au test de dépistage.

### **B. Virus de l'hépatite C (VHC)**

Détection qualitative du génome viral (ARN). Cotation : B 250.

Les indications de ce test sont limitées aux situations suivantes :

*1. En cas de sérologie VHC positive :*

- bilan préthérapeutique et évaluation de l'efficacité de la thérapeutique ;
- diagnostic de l'infection chez un enfant né de mère infectée par le virus de l'hépatite C ;
- mise en évidence d'une répllication virale chez des personnes ayant des transaminases normales de façon répétée ;
- imputabilité du virus de l'hépatite C au cours d'une hépatopathie ayant plusieurs causes possibles.

*2. En cas de sérologie VHC négative ou discordante :*

- hépatopathie aiguë d'étiologie indéterminée après élimination des causes possibles d'hépatite (virales, toxiques, médicamenteuses et métaboliques) ;
- hépatopathie chronique d'étiologie indéterminée après élimination des causes possibles d'hépatite (virales, toxiques, médicamenteuses et métaboliques), en particulier sur certains terrains tels que les sujets immunodéprimés, sujets transplantés et sujets hémodialysés ;
- exploration d'une maladie systémique pouvant être associée au virus de l'hépatite C ;
- diagnostic précoce d'un risque de contamination après piqûre lors d'un prélèvement biologique ou d'une injection (si le sujet contaminant est infecté par le virus de l'hépatite C ou a un statut sérologique inconnu).

### **C. Hépatite B (VHB)**

Référence 0322 : Antigène HBs par EIA. Cotation : B 70.

En cas de résultat positif ou douteux pour l'antigène HBs, un contrôle doit être réalisé sur un deuxième prélèvement différent de celui qui a servi au dépistage et coté sur la référence 0322.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Alexander IM. Viral hepatitis. Primary care diagnosis and management. *Nurse Pract* 1998;23:13-20, 25-43.
2. Pol S. Les hépatites virales. Paris: Doin; 2000.
3. Barin F. Le virus isolé du patient TT (TTV) : toujours orphelin deux années après sa découverte. *Transfus Clin Biol* 2000;7:79-83.
4. Pessoa MG, Terrault NA, Detmer J, Kolberg J, Collins M, Hassoba, H, et al. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver. Evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. *Hepatology* 1998;27:877-80.
5. Buisson Y, Nicand E, Teyssou R. Hépatite A. *Feuill Biol* 2000;XXXI:27-31.
6. Dubois F, Thevenas C, Caces E, Vol S, Doctorearena A, Ecault JL, et al. Séroépidémiologie de l'hépatite A dans 6 départements du Centre-Ouest de la France en 1991. *Gastroentérol Clin Biol* 1992;16:674-9.
7. Joussemet M, Depaquit J, Nicand E, Mac Nab C, Meynard JB, Teyssou R, et al. Effondrement de la séroprévalence de l'hépatite virale A chez les jeunes français. *Gastroentérol Clin Biol* 1999;23:447-52.
8. Keefe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1999;90:201-5.
9. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infection in adults. *Am J Epidemiol* 1985;122:226-33.
10. Nicand E, Buisson Y. Virus de l'hépatite E. In: Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. London: John Libbey; 1999. p. 125-35.
11. Clayson ET, Innis BL, Myint KSA, Narupiti S, Vaughn DW, Giri S, et al. Detection of hepatitis E virus infections among domestic swine in the Kathmandu Valley of Nepal. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:228-32.
12. Wu JC, Chen CM, Chiang TY, Sheen IJ, Chen JY, Tsai WH, et al. Clinical and epidemiological implications of swine hepatitis E virus infection. *J Med Virol* 2000;60:166-71.
13. Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 1997;4:155-65.
14. Skidmore SJ. Factors in spread of hepatitis E. *Lancet* 1999;354:1049-50.
15. Corne P, Yeche S, Gal E, Alquier Y, Reynaud D, Dubois F, et al. Une hépatite virale E autochtone en Languedoc-Roussillon. *Presse Méd* 1997;26:166.
16. Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P, Sherratt LM, Cooper BT, O'Grady JG. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hepat* 1997;4:51-4.
17. Menecier D, Nicand E, Grandadam M, Bronstein JA, Thiolet C, Farret O, et al. Hépatite virale E subfulminante en France. *Gastroentérol Clin Biol* 2000;24:467-9.
18. Dubois F, Roingeard P. Biologie du virus de l'hépatite B. *Méd Thér* 1998;4:5-12.
19. Sitterlin D, Tiollais P, Transy C. Le rôle de la protéine virale X dans le cycle infectieux des hépadnavirus de mammifères. *Virologie* 2000;4:217-27.
20. Rosmorduc O, Paterlini P, Poupon R, Brechot C. Virus des hépatites et carcinome hépatocellulaire. *Gastroentérol Clin Biol* 1999;23:363-75.
21. Ni YH, Chang MH, Hsu HY, Chen HL. Long-term follow-up study of core gene deletion mutants in children with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2000;32:124-8.
22. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM, Bouche C, Rais A. Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France. *J Hepatol* 1994;20:636-40.

23. Goudeau A, Dubois F. Incidence and prevalence of hepatitis B in France. *Vaccine* 1995;13:Suppl 1:S22-5.
24. Soulié JC, Goudeau A, Larsen M, Parnet F, Dubois F, Pinon F, et al. Prévention de la transmission périnatale du virus de l'hépatite B. *Épidémiologie et rapport coût/efficacité dans la région de Paris*. *Presse Méd* 1991;20:939-44.
25. Penna A, Artini M, Cavalli A, Levrero M, Bertolotti A, Pilli M, et al. Long-lasting memory T cell responses following self-limited acute hepatitis B. *J Clin Invest* 1996;98:1185-94.
26. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
27. Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, Rizzi R, Chiaberge E, Tardanico R, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 1986;90:1268-73.
28. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, Criscuolo D, Chiaberge E, Capalbo M, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1989;10:198-202.
29. Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, Oliveri F, Calvo P, Capra G, et al. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;105:845-50.
30. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1705-9.
31. Radjef N, Poinot H, Louali L, Le Gal F, Soussan P, Dény P. Virus satellite delta. *Feuill Biol* 1998;XXXIX:43-7.
32. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, Chiaramonte M, Craxi A, Giusti G, et al. Decrease in HDV endemicity in Italy. *J Hepatol* 1997;26:20-4.
33. Roingeard P, Dubois F, Goudeau A. *Épidémiologie, biologie, diagnostic, histoire naturelle et traitement de l'hépatite D*. In Pol S, editor: *Hépatites virales*. Paris: Doin; 1993. p. 89-102.
34. Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses. Implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991;14:381-8.
35. Querenghi F, Zoulim F. Le virus de l'hépatite C. *Rev Prat* 2000;50:1060-5.
36. Smith DB, Pathirana S, Davidson F, Lawlor E, Power J, Yap PL, et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J Gen Virol* 1997;78:321-8.
37. Domingo E. Biological significance of viral quasispecies. *Viral Hepatitis Rev* 1996;2:247-61.
38. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994;19:1321-4.
39. Martinot-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duverlie G, et al. Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and responses to interferon therapy. *J Viral Hepat* 1999;6:435-43.
40. Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995;171:1607-10.
41. Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C in a french population-based survey, 1994. Seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factor. *Hepatology* 1997;25:1490-6.
42. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:751-5.
43. Grangé JD, Antoine JM, Amiot X. Virus de l'hépatite C et grossesse. *Gastroentérol Clin Biol* 1999;23:1033-9.
44. Desenclos JC. *Épidémiologie de l'hépatite C*. *Rev Prat* 2000;50:1066-70.
45. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. *Am J Infect Control* 1995;23:273-7.

46. Desenclos JC, Dubois F, Couturier E, Pillonel J, Roudot-Thoraval F, Guignard E, et al. Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France 1994-1995. *BEH* 1996;5:22-3.
47. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection. Implication for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31:777-82.
48. Infection par le virus de l'hépatite C. In: Sida et hépatite C. Les chiffres clés. Paris: ministère de l'Emploi et de la Solidarité; 2000. p. 49-62.
49. Pol S, Zylberberg H. Formes cliniques et évolution de l'hépatite C. *Rev Prat* 2000;50:1083-8.
50. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999;29:1596-601.
51. Giuberti T, Marin MG, Ferrari C, Marchelli S, Schianchi C, Antoni AMD, et al. Hepatitis C virus viremia following clinical resolution of acute hepatitis C. *J Hepatol* 1994;20:666-71.
52. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, Valli A, Massari M, Mori C, et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996;98:706-14.
53. Pape GR, Gerlach TJ, Diepolder HM, Grüner N, Jung MC, Santantonio T. Role of the specific T-cell response for clearance and control of hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 1999;Suppl 1:36-40.
54. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
55. Datz C, Cramp M, Haas T, Dietze O, Nitschko H, Froesner G, et al. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in plasmapheresis center. *Gut* 1999;44:563-7.
56. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999;340:1228-33.
57. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717-22.
58. Gholson CF, Morgan K, Catinis G, Favrot D, Taylor B, Gonzalez E, et al. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: a clinical histologic study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1788-92.
59. Mast EE, Alter MJ, Holland PV, Purcell RH. Evaluation of assays for antibody to hepatitis E virus by a serum panel. *Hepatology* 1998;27:857-61.
60. Coleman PF, Chen YCJ, Mushahwar IK. Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Virol* 1999;59:19-24.
61. Jongerius JM, Wester M, Cuypers HTM, van Oostendorp WR, Lelie PN, van der Poel CL, et al. New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion* 1998;38:56-9.
62. Petit MA, Zoulim F, Capel F, Dubanchet S, Dauguet C, Trepo C. Variable expression of preS1 antigen in serum during chronic hepatitis B virus infection. An accurate marker for the level of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1990;11:809-14.
63. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-51.
64. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G, Tanzi E, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990;336:325-9.
65. Ogata N, Cote PJ, Zanetti AR, Miller RH, Shapiro M, Gerin J, et al. Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus. *Hepatology* 1999;30:779-86.
66. Tassopoulos NC, Papatheodoridis GV, Kalantzakis Y, Tzala E, Delladetsima JK, Koutelou MG, et al. Differential diagnosis of acute HBsAg positive hepatitis using IgM anti-HBc by a rapid, fully automated microparticle enzyme immunoassay. *J Hepatol* 1997;26:14-9.

67. Senecal D, Pichon E, Dubois F, Delain M, Linassier C, Colombat P. Acute hepatitis B after autologous stem cell transplantation in a man previously infected by hepatitis B virus. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1243-4.
68. Lai CL, Lau JYN, Yeoh EK, Chang WK, Lin HJ. Significance of isolated anti-HBc seropositivity by ELISA. Implications and the role of radioimmunoassay. *J Med Virol* 1992;36:180-3.
69. Chan HLY, Leung NWY, Hussain M, Wong ML, Lok ASF. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong-Kong. *Hepatology* 2000;31:763-8.
70. Kessler HH, Pierer K, Dragon E, Lackner H, Santner B, Stünzer D, et al. Evaluation of a new assay for HBV DNA quantitation in patients with chronic hepatitis B. *Clin Diagn Virol* 1998;9:37-43.
71. Ho SKN, Chan TM, Cheng IKP, Lai KN. Comparison of the second-generation digene hybrid capture assay with the branched-DNA assay for measurement of hepatitis B virus DNA in serum. *J Clin Microbiol* 1999;37:2461-5.
72. Roingeard P. La charge virale dans l'infection par le virus de l'hépatite B. *Virologie* 1997;55-61.
73. Dubois F, Goudeau A. Kinetics of delta antigen and delta antibody in acute delta hepatitis. Evaluation with different enzyme immunoassays. *J Clin Microbiol* 1988;26:1339-42.
74. Dubois F, Goudeau A, Roingeard P, Bacq Y, Guilmot JL, Choutet P. Diagnostic sérologique et épidémiologique des hépatites aiguës delta en Indre-et-Loire. *Gastroentérol Clin Biol* 1988;12:887-93.
75. Roingeard P. Persistent delta antigenaemia in chronic delta hepatitis and his relation with immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1992;38:191-4.
76. Halfon P, Ouzan D, Khiri H, Feryn JM. Serotyping and genotyping of hepatitis C virus (HCV) strains in chronic HCV infection. *J Med Virol* 1997;52:391-5.
77. Katsoulidou A, Paraskevis D, Kalapothaki V, Arvanitis D, Karayiannis P, Hadjiconstantinou V, et al. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1188-94.
78. Le Pogam S, Le Chapois D, Christen R, Dubois F, Barin F, Goudeau A. Hepatitis C in a hemodialysis unit. Molecular evidence for nosocomial transmission. *J Clin Microbiol* 1998;36:3040-3.
79. Couroucé AM, Barin F, Botté C, Lunel F, Maisonneuve P, Maniez M, et al. A comparative evaluation of the sensitivity of seven anti-hepatitis C virus screening tests. *Vox Sang* 1995;69:213-6.
80. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Hépatite C. Dépistage et traitement. Conférence de consensus. Paris, 16 et 17 janvier 1997.
81. Marcellin P, Alberti A, Dusheiko G, Esteban R, Manns M, Shouval D, et al. Conférence de consensus européenne sur l'hépatite C. Paris, 26-28 février 1999. *Gazette de la Transfusion* 1999;156:21-8.
82. National Institute of Health. Management of hepatitis C. Consensus development conference statement. March 24-26, 1997. Available from: <http://odp.od.nih.gov/consensus/>
83. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-2.
84. Lok ASF, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology* 1997;Suppl 1:48S-56.
85. Schröter M, Feucht HH, Schäfer P, Zöllner B, Polywka S, Laufs R. Definition of false-positive reactions in screening for hepatitis C virus antibodies. *J Clin Microbiol* 1999;37:233-4.
86. Dubois F, Barin F, Goudeau A. Sérologie anti-vhc pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance de l'hépatite C. Place de l'immunoblot. *Ann Biol Clin* 1998;56:417-26.
87. Halfon P, Halimi G, Gerolami V, Sayada C, Cartouzou G. Hépatite C. Apport de la quantification virale. *Feuill Biol* 1998;XXXIX:29-37.
88. Pawlotsky JM. Les outils virologiques dans le diagnostic et la prise en charge de l'hépatite C. *Méd Thé* 1999;5:515-21.
89. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 2000;32:654-9.
90. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Le Breton V, Le Guludec G, Castelnau C, Akremi R, et al. A new step toward standardization of serum hepatitis C virus-RNA

quantification in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:726-9.

91. Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé. Place du dépistage de l'AgVHC dans la qualification biologique des dons de sang, de cellules, d'organes et de tissus. Saint-Denis: AFSSAPS; 2000.

92. Peterson J, Green G, Lida K, Caldwell B, Kerrison P, Bernich S, et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative 'window' phase of hepatitis C infection. *Vox Sang* 2000;78:80-5.

93. Tanaka E, Ohue C, Aoyagi K, Yamaguchi K, Yagi S, Kiyosawa K, et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology* 2000;32:388-93.

94. Lemaire JM, Courouze AM, Defer C, Bouchardeau F, Coste J, Agulles O, et al. HCV RNA in blood donors with isolated reactivities by third-generation RIBA. *Transfusion* 2000;40:867-70.

95. Feucht HH, Zöllner B, Schröter M, Polywka S, Buggisch P, Nolte H, et al. High rate of chronicity in HCV infection determined by antibody confirmatory assay and PCR in 4110 patients during long-term follow-up. *J Clin Virol* 1999;13:43-51.

96. Beld M, Penning M, van Putten M, Lukashov V, van den Hoek A, McMorro M, et al. Quantitative antibody responses to structural (core) and nonstructural (NS3, NS4, and NS5) hepatitis C virus proteins among seroconverting injecting drug users. Impact of epitope variation and relationship to detection of HCV RNA in blood. *Hepatology* 1999;29:1288-98.

97. Lanotte P, Dubois F, Le Pogam S, Guerois C, Fimbel B, Bacq Y, et al. The kinetics of antibodies against hepatitis C virus may predict viral clearance in exposed hemophiliacs. *J Infect Dis* 1998;178:556-9.

98. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection. *JAMA* 2000;284:450-6.

99. Mason AL, Xu L, Guo L, Kuhns M, Perrillo RP. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 1998;27:1736-42.

100. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nature Med* 1996;2:1104-8.

101. Barin F, Pic P, Dubois F, Roingeard P, Pengloan J, Goudeau A. Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) chez l'immunodéprimé. Illustration de la persistance du VHB. *Virologie* 1997;1:67-8.

102. Proust B, Dubois F, Bacq Y, Le Pogam S, Rogez S, Levillain R, et al. Two successive hepatitis C virus infections in an intravenous drug user. *J Clin Microbiol* 2000;38:3125-7.

103. Payen JL, Izopet J, Barange K, Puel J, Selves J, Pascal JP. Réinfection par le virus de l'hépatite C après une injection intraveineuse de drogue. *Gastroentérol Clin Biol* 1998;22:469-70.

104. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection. Treatment strategies for the next millenium. *Ann Intern Med* 2000;132:723-31.

105. Fukuizumi K, Sata M, Suzuki H, Kumashiro R, Tanikawa K. Natural disappearance of serum HCV RNA. Prospective study in a hyperendemic area. *Hepatol Res* 1997;9:144-51.

106. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M, Castelnau C, Giuily N, Duchatelle V, et al. Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;29:214-23.

107. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrect J. Is an "à la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-8.

108. Wreghitt TG. Blood-born virus infections in dialysis units. A review. *Rev Med Virol* 1999;9:101-9.

109. Rostaing L, Izopet J, Cisterne JM, Icart J, Chabannier MH, Panicali H, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus and correlation with liver disease in recital transplant patients. *Am J Nephrol* 1997;17:46-52.



110. Pol S, Dubois F, Mattlinger B, Carnot F, Legendre C, Bréchet C, et al. Absence of hepatitis delta virus infection in chronic hemodialysis and kidney transplant patients in France. *Transplantation* 1992;54:1096-7.
111. Pol S, Zylberberg H. Co-infections par le virus de l'hépatite C et de l'immunodéficience humaine. *Méd Thér* 1999;5:509-14.
112. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977;105:94-8.
113. Bahn A, Hilbert K, Martiné U, Westedt J, von Weizsäcker F, Wirth S. Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *J Med Virol* 1995;47:336-41.
114. Barrière E. Virus de l'hépatite C. In: *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. London: John Libbey Eurotext; 1999. p. 104-19.
115. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000;356:904-7.
116. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. Use of polymerase chain reaction and antibody tests in the diagnosis of vertically transmitted hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:711-9.
117. Padula D, Rodella A, Spandrio M, Rossini A, Cariani E. Spontaneous recovery from perinatal infection due to hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 1999;28:141-2.
118. Saggiocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection. A randomised trial. *Lancet* 1999;353:1136-9.
119. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
120. Momméja-Marin H, Zylberberg H, Pol S. Vaccination prophylactique contre l'hépatite B. Actualité et avenir. *Gastroentérol Clin Biol* 1999;23:452-63.
121. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-5.
122. Avis du Comité technique des vaccinations et de la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B. *BEH* 1998;31:133-4.