

8

Hépatite B : outils de dépistage et de diagnostic

Le plus souvent, les tests sont utilisés pour poser un diagnostic étiologique devant une hépatite aiguë ou chronique et pour rechercher l'existence d'une co-infection ou d'une surinfection par le virus de l'hépatite D. Il est primordial, à la suite d'une détection positive, de déterminer les différents paramètres essentiels à l'orientation du clinicien dans ses décisions thérapeutiques.

Outils diagnostiques du virus de l'hépatite B

L'hépatite B est actuellement celle pour laquelle existe un maximum de tests permettant la mise en évidence de marqueurs très représentatifs des différents cas de figure possibles pour un sujet ayant rencontré le virus ou ses composants (tableaux 8.I et 8.II).

Tableau 8.I : Marqueurs sérologiques de l'hépatite B aiguë.

Phases de l'infection	Marqueurs sérologiques
Phase de réplication	Ag HBs + et Ag HBe + Anti-HBc + et IgM anti-HBc + Anti-HBs -
Phase d'élimination (fenêtre sérologique)	Ag HBs - Anti-HBc + et IgM anti-HBc + Anti-HBs - PCR-VHB +
Guérison	Ag HBs - Anti-HBc + Anti-HBs + PCR-VHB -

PCR : *polymerase chain reaction* ; VHB : virus de l'hépatite B ; Ag : antigène.

Tableau 8.II : Marqueurs sérologiques et biologiques de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB).

Formes virologiques	Marqueurs virologiques	Biochimie
VHB sauvage Ag HBe +	Ag HBs + Anti-HBc + Ag HBe + Ag pré-S1 + ADN-VHB + (Génostic®)	ALT normales • tolérance immunitaire • IgM ¹ anti-HBc - ALT augmentées • rupture de tolérance • IgM ¹ anti-HBc +
VHB sauvage anti-HBe +	Ag HBs + Anti-HBc + Ag HBe -/Anti HBe + Ag pré-S1 - ADN-VHB - (Génostic®, bDNA) PCR-VHB +/-	ALT normales (tous les 3 mois pendant au moins 1 an) IgM ¹ anti-HBc -
VHB muté Ag HBe -	Ag HBs + Anti-HBc + Ag HBe -/Anti HBe + Ag pré-S1 + ADN-VHB fluctuant PCR-VHB +	ALT fluctuantes IgM ¹ anti-HBc fluctuantes

PCR : *polymerase chain reaction* ; ALT : alanine amino-transférase ; ADN : acide désoxyribonucléique ; VHB : virus de l'hépatite B ; Ag : antigène. ¹ : IgM recherchées par méthode ultrasensible.

Système antigène-anticorps HBs

L'antigène HBs est détecté dans le sérum environ 1 à 3 mois après la contamination (Trépo et coll., 1993 ; Zoulim et coll., 1992b). Il s'agit en général du premier marqueur d'infection virale retrouvé dans le sang. L'antigène HBs est produit en quantité très importante par les hépatocytes, des concentrations allant jusqu'à 500 µg/ml pouvant alors être détectées. Il existe un excès d'antigène HBs par rapport au nombre de virions réellement présents dans la circulation, excès dû à la production de particules virales vides. Cet excès d'antigène HBs circulant pourrait d'ailleurs être impliqué dans des phénomènes d'immuno-tolérance.

Il existe actuellement des tests quantitatifs de détection de l'antigène HBs, notamment en technique IMX. Une étude réalisée sur un groupe de 88 patients porteurs chroniques du VHB a indiqué que la concentration d'antigène HBs est corrélée de façon positive avec la concentration de l'ADN viral circulant. La détection quantitative d'antigène HBs pourrait donc représenter un marqueur indirect de réplication virale (Zoulim et coll., 1992b).

La négativation de l'antigène HBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs rendent compte de l'élimination virale et de la guérison sérologique. Lors de la vaccination contre le virus de l'hépatite B, l'apparition d'anticorps anti-HBs traduit l'efficacité vaccinale et la protection contre le VHB. Des titres supérieurs à 10 mU/ml sont généralement considérés comme un indice de séroprotection, et de protection complète lorsqu'ils sont supérieurs à 100 mU/ml.

Anticorps anti-HBc

Les anticorps anti-HBc apparaissent de façon précoce au cours de l'infection virale (Trépo et coll., 1993 ; Zoulim et coll., 1992b), soit de façon concomitante, soit 2 à 3 semaines après l'antigène HBs en cas d'infection aiguë. La présence d'anti-HBc de classe IgM va permettre d'affirmer le caractère récent et aigu de l'infection. De nouveaux tests sont actuellement disponibles pour la détection ultrasensible de ces anticorps anti-HBc de type IgM, soit en test IMX (Abbott), soit en test ELISA (Sorin). Ils permettent de détecter des IgM anti-HBc en cas d'infection chronique par le VHB. Actuellement, il n'est toujours pas certain que la fluctuation de taux faibles d'IgM anti-HBc puisse être corrélée avec l'intensité de la réplication virale ou bien avec la sévérité histologique de l'hépatopathie. Certaines études ont pu montrer une corrélation entre le taux d'IgM anti-HBc et la présence d'une réplication virale active et de l'expression cytoplasmique de l'antigène HBc dans le foie. De même, il existe une différence significative dans le taux d'IgM anti-HBc chez les patients atteints d'hépatite chronique et chez les porteurs asymptomatiques du VHB. Les premiers ont tendance à avoir plus d'IgM anti-HBc détectés par les techniques ultrasensibles que les porteurs asymptomatiques du VHB (Zoulim et coll., 1992b).

Système antigène-anticorps HBe

La détection de l'antigène HBe sérique demeure un marqueur indirect de l'existence d'une réplication du virus de l'hépatite B (Trépo et coll., 1993 ; Zoulim et coll., 1992b). Classiquement, la séroconversion anti-HBe avec élimination de l'antigène HBe se traduit par la diminution de l'ADN viral sérique et des titres d'antigène HBs. Cependant, la présence d'anticorps anti-HBe ne permet pas d'affirmer la négativation complète de la réplication virale puisque des variants antigène HBe négatifs peuvent émerger au moment de la séroconversion anti-HBe. L'apparition de ces variants, qui correspondent probablement à des variants d'échappement à la réponse immunitaire, représente l'un des mécanismes de la persistance virale. Au cours des infections chroniques par le virus de l'hépatite B, le système antigène-anticorps HBe va permettre une distinction entre une infection par un virus sauvage (antigène HBe positif) et une infection par un variant antigène HBe négatif (anticorps anti-HBe positif).

ADN viral sérique

La détection de l'ADN viral dans le sérum permet le diagnostic d'une réplication virale. L'ADN viral est détecté de façon classique par des techniques d'hybridation moléculaire ou technique de *spot test*. Il s'agit d'une technique semi-quantitative qui permet d'apprécier la quantité d'ADN viral et donc l'intensité de la réplication virale. Le seuil de détection par ces techniques est d'environ 1 à 5 pg/ml (Bréchet et coll., 1981 ; Scotto et coll., 1983). La

présence d'ADN du VHB dans le sérum est globalement corrélée à l'activité de l'ADN polymérase virale et reflète la production de virions complets infectieux par le foie et donc l'intensité de la réplication virale. Grâce à ces techniques de diagnostic moléculaire de la réplication virale, on a pu mettre en évidence des discordances entre la sérologie HBe et l'ADN viral. Ainsi, 10 à 20 % des porteurs chroniques du VHB positifs pour les anticorps anti-HBe ont une réplication virale détectable par les techniques classiques d'hybridation moléculaire (Bréchet et coll., 1981 ; Scotto et coll., 1983 ; Trépo et coll., 1993 ; Zoulim et coll., 1992b). Cette discordance est maintenant très bien expliquée par l'émergence de variants « antigène HBe négatifs » qui conservent une capacité de réplication intacte.

Des tests commerciaux sont actuellement disponibles pour la détection de l'ADN viral de façon quantitative (test Genostic, Abbott, test Murex) : leur sensibilité est d'environ 1pg/ml (Zoulim et coll., 1992b). Ces tests sont très intéressants pour surveiller l'évolution de la réplication virale au cours de l'histoire naturelle de l'infection chronique et au cours des traitements antiviraux. La PCR permet une détection très sensible des molécules d'ADN viral circulantes, de l'ordre de 10 à 100 particules de VHB par ml de sérum. Elle peut être adaptée à la détection du VHB dans le sérum, le foie et les cellules mononuclées du sang (Bréchet, 1990 ; Chemin et coll., 1991 ; Gerken et coll., 1991 ; Zoulim et coll., 1992a). Cependant, les tests PCR actuels ne permettent pas la quantification exacte des produits d'amplification. Des tests de diagnostic quantitatifs ultrasensibles sont en cours de mise au point. Par contre, la PCR peut être utilisée pour établir un diagnostic qualitatif comme l'analyse des génotypes viraux et des mutations ponctuelles dans la région Pré-C (Li et coll., 1990 ; Li et coll., 1993).

Très récemment, sont apparues des techniques de mesure de l'ADN viral par un test d'ADN branché (Quantiplex, Chiron), qui ne repose pas sur l'amplification du génome viral mais sur l'amplification du signal détecté. Ces techniques ont l'avantage d'être quantitatives et de reposer sur un test de chimoluminescence qui permet donc d'éviter l'emploi de sondes radioactives. Ces tests peuvent détecter environ $0,7 \times 10^6$ génome équivalent par ml. La sensibilité augmentée de ces techniques et le caractère quantitatif de la détection permettent de faire le diagnostic d'une réplication virale de faible intensité, notamment chez les patients atteints d'une infection par un variant antigène HBe négatif et de surveiller la réplication virale au cours des traitements antiviraux.

Antigène Pré-S1

L'antigène Pré-S1 est retrouvé sur l'enveloppe des particules virales complètes infectieuses et pourrait donc représenter un marqueur de réplication virale (Klinkert et coll., 1986 ; Theilman et coll., 1986 ; Zoulim et coll., 1992b). Un test radio-immunologique de détection de l'antigène Pré-S1, reposant sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'épitope Pré-S1,

impliqué dans la reconnaissance de l'hépatocyte, a pu être mis au point (Petit et coll., 1994). Ce test a permis de montrer que l'expression de cet antigène est corrélée de façon significative avec l'intensité de la réplication virale chez les patients présentant une hépatite B chronique agressive. Le rapport antigène Pré-S1/antigène HBs permet d'obtenir une estimation semi-quantitative de l'antigène Pré-S1 qui reflète l'intensité de la réplication virale détectée par l'ADN polymérase virale et la situation clinique (Petit et coll., 1990 ; Petit et coll., 1994). Ainsi, un rapport antigène Pré-S1/antigène HBs > 10 % est retrouvé chez 90 % des patients atteints d'hépatite chronique agressive associée à une réplication virale, même de faible intensité. Un rapport antigène Pré-S1/antigène HBs < 10 % est retrouvé chez 90 % des porteurs asymptomatiques du virus de l'hépatite B ne présentant pas de réplication virale détectable par les techniques classiques. D'autre part, une autre étude a permis de montrer avec un autre test que le titre de l'antigène Pré-S1 est corrélé de façon positive et significative avec la concentration d'ADN viral détecté par des techniques d'hybridation en phase liquide. Ceci confirme donc bien que la détection de l'antigène Pré-S1 représente un marqueur indirect mais pertinent de réplication du VHB. Il faut souligner qu'il n'est pas évident que la détection de l'antigène Pré-S2 par un test radio-immunologique et par un test Elisa représente un marqueur de réplication virale (Zoulim et coll., 1995).

Outils diagnostiques des virus des hépatites A et E

En absence d'ictère, le diagnostic d'hépatite se fait par dosage des transaminases (ALAT). La présence dans le sérum d'immunoglobulines (Ig) de type M dirigées contre le VHA est le signe d'une hépatite A en cours. Ces IgM sont décelables en principe pendant les 3 ou 4 mois qui suivent l'infection et peuvent persister jusqu'à 6 mois chez un nombre important de sujets. La recherche d'IgM anti-VHA doit se faire pour toutes les hépatites aiguës, surtout s'il existe des facteurs de risque. La présence d'IgG anti-VHA indique que le sujet a été immunisé.

Le diagnostic direct de l'hépatite E est effectué par détection du virus dans les selles, la première semaine après le début de l'ictère. Si de nombreuses techniques peuvent être utilisées telles que l'immunomicroscopie électronique, ou la recherche d'antigènes viraux par des techniques immunoenzymatiques, seule la recherche de l'ARN viral par RT-PCR est d'une sensibilité suffisante. Cette technique constitue une méthode diagnostique de référence d'une infection par le VHE. Toutefois, la technique de routine est la recherche d'anticorps anti-VHE par des tests ELISA. Des épitopes de type conformationnel, très conservés entre différentes souches de VHE, devraient permettre de détecter toutes les infections. D'autres épitopes, de type linéaire (Tsarev et coll., 1993, 1995), sont plus variables et conduisent à des variations antigéniques suivant les souches (Khudyakov et coll., 1994 ; Coursaget et coll., 1996). Les tests

actuellement utilisés pour le diagnostic sont des tests ELISA développés à partir de protéines recombinantes. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une protéine de 52-62 kDa, correspondant à la protéine majeure de la capsid virale (protéine codée par l'ORF 2). Cette protéine s'auto-assemble sous certaines conditions de clivage enzymatique en capsides dont la réactivité antigénique est très largement augmentée (Tsarev et coll., 1993). Pour un diagnostic sérologique, il est souvent nécessaire d'utiliser plusieurs tests. La détection des IgM anti-VHE permet d'établir le rôle étiologique du virus, mais elle ne détecte que 70 à 90 % des infections aiguës, sauf pour les tests utilisant des pseudo-capsides virales, qui identifient près de 100 % des infections. Il existe également des tests utilisant des peptides de synthèse correspondant à la partie antigénique de la protéine mineure de capsid (codée par l'ORF 3). Ces tests sont moins sensibles que les tests utilisant des protéines recombinantes, et le laps de temps au cours duquel ils peuvent détecter des anticorps est seulement de quelques mois, voire un an : ainsi, ils peuvent également être utilisés pour diagnostiquer la phase aiguë de la maladie.

Utilisation des tests pour le diagnostic et le suivi des infections par le VHB

Il est actuellement important de redéfinir les différents profils sérologiques en intégrant les informations nouvelles concernant les marqueurs viraux et la variabilité génétique du virus de l'hépatite B. Ceci devrait permettre, en pratique quotidienne, de réaliser un diagnostic approprié et de prendre les décisions thérapeutiques qui en découlent (figure 8.1).

Hépatite aiguë

L'infection virale aiguë est démontrée par la présence d'antigènes HBs et d'anticorps anti-HBc. Il est nécessaire de pouvoir distinguer entre une infection récente et une exacerbation survenant chez un porteur chronique. Ceci peut être réalisé en recherchant de façon quantitative les IgM anti-HBc : la valeur seuil de ce test permettra de distinguer de façon précise les infections chroniques des infections aiguës. Les hépatites B prolongées sont diagnostiquées par la persistance de transaminases élevées, pendant une période supérieure à 6 semaines mais inférieure à 6 mois. Il s'agit d'un groupe de patients qui doit être surveillé attentivement et traité de façon adéquate. En effet, il est actuellement prouvé que lorsque l'antigène HBe et l'ADN du VHB persistent, les chances de guérison spontanée sont pratiquement inexistantes. Par contre, initié à ce stade de l'infection, dans ces situations, le traitement par l'interféron se révèle hautement efficace et permet d'éviter la chronicité.

Le profil d'immunité contre le virus de l'hépatite B après une infection naturelle est donc caractérisé par la présence simultanée d'anticorps anti-HBs et

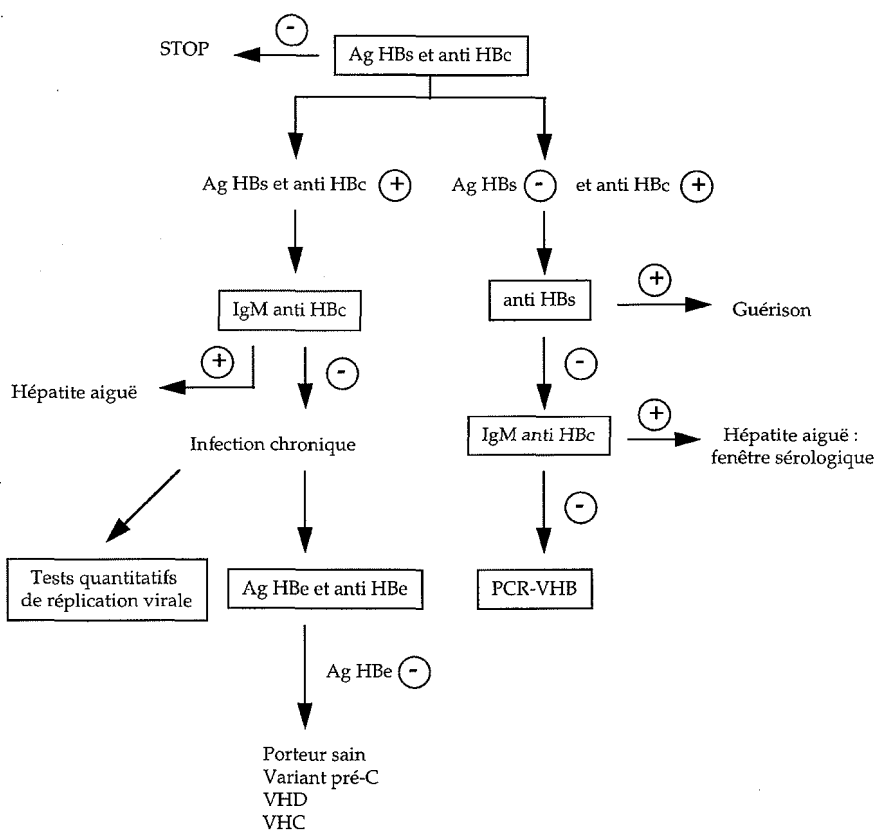


Figure 8.1 : Arbre diagnostique d'une hépatite B. ADN : acide désoxyribonucléique ; VHC : virus de l'hépatite C ; PCR : *polymerase chain reaction*.

d'anti-HBc. La présence d'anticorps anti-PréS peut parfois être détectée, notamment dans la phase aiguë de l'infection, avant l'apparition des anticorps anti-HBs. En cas de vaccination, on ne retrouvera en fait que la présence d'anticorps anti-HBs et éventuellement l'anticorps anti Pré-S2 en fonction du type de vaccin.

Hépatite chronique

Le diagnostic d'hépatite chronique est défini par la présence d'AgHBs et l'absence d'IgM anti-HBc. Dans le cas d'infection par le virus sauvage, l'antigène Hbe est positif. La réplication virale (détection de l'ADN VHB ou d'ADN polymérase virale sérique, présence de protéines Pré-S1) est authentifiée par les techniques conventionnelles (Bréchet et coll., 1981 ; Gerken et coll., 1991 ; Petit et coll., 1990 ; Scotto et coll., 1983 ; Theilmann et coll.,

1986 ; Zoulim et coll., 1992b). Dans le foie, on retrouve de l'antigène HBs cytoplasmique et membranaire associé à de l'antigène HBc de localisation le plus souvent nucléaire. En cas de séroconversion anti-HBe, l'apparition d'anticorps anti-HBe est associée à l'annulation de l'activité de l'ADN polymérase virale sérique, à la diminution significative de l'ADN viral dans le sérum, qui ne devient détectable que par les techniques de PCR plus sensibles (Bréchet, 1990 ; Chemin et coll., 1991 ; Gerken et coll., 1991 ; Zoulim et coll., 1992a). L'antigène Pré-S1 diminue de façon progressive et le rapport antigène Pré-S1/antigène HBs devient inférieur à 10 %. Dans le foie, seul persiste l'antigène HBs cytoplasmique et la détection de l'antigène HBc finit par se négativer.

Le deuxième type d'infection virale chronique est provoqué par un variant « antigène HBe négatif » qui peut être associé à différents types de mutations dans la région Pré-C. Ces mutations annulent l'expression de l'antigène HBe sans altérer les capacités de réplication du VHB. Toutefois, la réplication du VHB est en général faible et fluctuante. D'ailleurs, l'ADN viral, lorsqu'il est recherché par les techniques d'hybridation moléculaire classique, est négatif dans environ 50 % des cas (Scotto et coll., 1983 ; Zoulim et coll., 1992b). Ceci souligne bien l'intérêt de nouveaux tests de réplication virale beaucoup plus sensibles. Ainsi, on peut détecter la réplication virale par les techniques d'ADN branché chez environ 80 % des patients atteints d'une infection par un variant antigène HBe négatif. La détection de l'antigène Pré-S1 et l'estimation du rapport antigène Pré-S1/antigène HBs permet, si celui-ci est supérieur à 10 %, de diagnostiquer l'infection par un VHB muté (Chemin et coll., 1991 ; Petit et coll., 1990 ; Zoulim et coll., 1992b). On peut aussi rechercher des IgM anti-HBc par des techniques ultrasensibles qui, lorsqu'elles sont positives, permettront alors d'affirmer le diagnostic (Trépo et coll., 1993 ; Zoulim et coll., 1992b). Bien entendu, le diagnostic définitif d'une infection par le VHB muté reposera sur la détection des mutations après amplification par PCR de la région Pré-C et hybridation avec des sondes oligonucléotiques spécifiques (Li et coll., 1990, 1993). La détermination du génotype viral peut également permettre d'aider à poser le diagnostic. En effet, les patients affectés par un génotype A du VHB auront toutes les chances de ne pas être infectés par un virus mutant dans la région Pré-C (Li et coll., 1993). En revanche, les patients infectés par un génotype D/E ou B/C et positifs pour les anticorps anti-HBe seront à haut risque de voir développer et émerger un variant antigène HBe négatif et donc de voir persister l'infection virale et l'hépatopathie chronique.

Le portage asymptomatique du VHB se caractérise par la présence d'antigène HBs et d'anticorps anti-HBe. L'ADN viral ne peut être détecté ni par les méthodes classiques, ni par la technique de l'ADN branché. De même, les IgM anti-HBc sont négatives par recherche ultrasensible et le rapport antigène Pré-S1/antigène HBs est inférieur à 10 % dans 90 % des cas. La

détection de l'antigène Pré-S1 permet donc dans 90 % des cas de faire un diagnostic différentiel entre une infection par le VHB muté ou un portage asymptomatique du VHB.

Réactivation virale

La réactivation virale correspond le plus souvent à la réapparition d'une réplication virale chez les patients porteurs d'une infection par un virus sauvage et ayant éliminé de façon transitoire l'antigène HBe et l'ADN viral. Ce cas sera authentifié par la repositivation de l'antigène HBe et de l'ADN viral associée à un épisode clinique d'exacerbation aiguë. Un autre type de réactivation est observé après séroconversion de l'antigène HBs en anticorps anti-HBs avec la réapparition de l'antigène HBs et d'une réplication virale. Cette situation est assez rare et ne se voit que dans les cas d'immunodéficience sévère associée à une infection par le VIH ou à un traitement immunosuppresseur, ou dans le cas d'une chimiothérapie intense.

Dans les cas d'infections par un virus variant antigène HBe négatif, de nombreuses phases d'exacerbation sont observées et font partie de l'histoire naturelle de l'infection virale. Dans ce cas, il existe le plus souvent une infection mixte par un virus sauvage et un virus variant ; les phases d'exacerbation sont en fait précédées par une période de réplication accrue du virus sauvage qui va entraîner la destruction des hépatocytes infectés par ce virus sauvage par le système immunitaire et laisser place, après la phase d'exacerbation, à l'émergence du virus variant qui aura échappé à cette réponse immunitaire.

Co-infection par le VHD

La recherche du VHD est importante à réaliser chez les sujets déjà porteurs du VHB car une co-infection ou une surinfection par le virus défectif est un pronostic très défavorable dans l'évolution de l'infection. Si l'infection chronique par le VHB est connue, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une séroconversion pour les marqueurs du VHD (Dubois et coll., 1988 ; Buti et coll., 1988b ; Roingeard et coll., 1992). Sans la connaissance d'une sérologie VHB antérieure, le diagnostic repose sur la mise en évidence des marqueurs du VHD : antigène VHD à la phase précoce de l'infection, puis anticorps anti-VHD et antigène HBs, en l'absence d'IgM anti-HBc (témoignant d'un contact ancien avec le VHB). Il existe des tests ELISA sensibles permettant de détecter les IgM ou les immunoglobulines totales anti-VHD. Des techniques de PCR peuvent également être utilisées pour détecter une infection évolutive dans le foie et le sérum.

Les anticorps spécifiques du virus de l'hépatite D sont détectables dès la deuxième semaine suivant la contamination chez 38 % des patients (Dubois et Goudeau 1988). Dans tous les cas où le virus défectif est présent, on a

également des anticorps anti-HBc. Lorsqu'il y a simultanément des IgM anti-VHD et anti-HBc, il s'agit d'une co-infection qui exprime souvent une hépatite fulminante, et il semble qu'un tiers de ces hépatites attribuées au VHB soient dues à la co-infection par le VHD (Govindarajan et coll., 1989 ; Smedile et coll., 1982). Par contre, en présence de très peu (ou pas du tout) d'IgM anti-HBc et éventuellement de l'antigène HBs, il s'agit d'une surinfection. Toutefois, le VHD inhibant la réplication du VHB, l'antigène HBs peut être indétectable pendant la phase aiguë de la surinfection, et parfois même pendant plusieurs mois (Buti et coll., 1988a). La présence d'IgM de haut poids moléculaire (19 S) signe une infection récente (Jardi et coll., 1991) et, dans ce cas, le virus lui-même peut être détecté en même temps que ces immunoglobulines, comme l'a montré une étude portant sur 50 sujets (Buti et coll., 1991). Lorsque la chronicité s'installe, les anticorps de type IgM persistent au delà de 6 semaines, mais ils sont de bas poids moléculaire (7-8 S) et on peut déceler dans le sérum la présence de l'antigène delta (un marqueur de la réplication virale). Il est donc important d'effectuer plusieurs tests successifs de détection d'IgM car si leur disparition indique l'élimination du virus, leur persistance signe un état chronique (Sjögren, 1996).

Patients traités

En cas d'infection par le virus sauvage, l'intérêt de la quantification de l'ADN viral est de permettre d'apprécier la contagiosité du patient mais également de prédire les chances de succès d'un traitement par l'interféron. Ainsi, il a pu être démontré dans les essais thérapeutiques par interféron α , qu'un taux initial d'ADN viral détecté par une technique d'hybridation en phase liquide (Genostic, Abbott) inférieur à 100 pg/ml était associé à une réponse au traitement chez 50 % des patients alors que seulement 7 % des patients répondaient si le taux d'ADN viral était supérieur à 200 pg/ml avec cette même technique. Le dosage répété des transaminases et des IgM anti-HBc ultrasensible permettra d'apprécier l'état de l'immunité cellulaire contre le VHB. En cas de tolérance immunitaire, c'est-à-dire de transaminases normales et de négativité des IgM anti-HBc ultrasensibles, un traitement antiviral n'est pas indiqué car il sera associé à un très faible taux de succès. En cas de rupture de tolérance immunitaire, les transaminases seront élevées et on pourra détecter dans le sérum des IgM anti-HBc ultrasensibles. Il sera alors envisageable de débiter un traitement antiviral après avoir réalisé une biopsie hépatique. Les critères de bonne réponse à un traitement antiviral sont représentés par une bonne immunité cellulaire qui se traduit par l'élévation des transaminases (3 fois supérieures à la normale) et par un faible taux de réplication virale avec un dosage d'ADN du VHB inférieur à 100 pg/ml.

Stratégies de dépistage

Le dépistage repose sur la recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc. Ce dépistage est obligatoire chez les donneurs de sang ou d'organes.

Un dépistage est recommandé avant vaccination chez les sujets ayant encouru un risque de contamination ou chez lesquels une infection pourrait avoir des conséquences particulièrement graves : personnel de santé, toxicomanes, homosexuels et hétérosexuels à partenaires multiples, polytransfusés, hémophiles, hémodialysés et alcooliques chroniques.

Chez la femme enceinte un dépistage systématique est effectué au 6^{ème} mois de grossesse depuis 1992. Certaines études récentes suggèrent qu'un dépistage au 8^{ème} mois serait plus efficace (Pic et coll., 1996). Une vaccination accompagnée de l'administration d'immunoglobulines seront pratiquées de préférence dans les 12 heures après la naissance chez les nouveau-nés dont la mère est positive pour l'antigène HBs.

Chez les sujets au contact d'une personne infectée, une sérologie de l'hépatite B est généralement pratiquée. En l'absence d'anticorps anti-HBc, les sujets sont vaccinés. En présence d'anticorps anti-HBc et en l'absence d'antigène HBs, le sujet est considéré comme immunisé. Par contre la présence d'antigène HBs signe une infection par le VHB qui nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique.

La recherche d'anticorps anti-HBs avant vaccination n'est pas justifiée dans la population générale, car la prévalence du virus y est trop faible.

BIBLIOGRAPHIE

Bréchet C, Scotto J, Charnay P, Hadchouel M, Degos F, Trépo C, Tiollais P. Detection of hepatitis B virus DNA in liver and serum : a direct appraisal of the chronic carrier state. *Lancet* 1981, **2** : 765-768

Bréchet C. Polymerase chain reaction. A new tool for the study of viral infections in hepatology. *J Hepatol* 1990, **11** : 124-129

Buti M, Esteban M, Jardi R, Allende H, Guardia J, Roggendorf M. Chronic delta infection in a patient without detectable HBsAg in serum. *Hepatology* 1988a, **8** : 985-986

Buti M, Esteban M, Roggendorf M, Fernandez J, Jardi R, Rashofer R et coll. Hepatitis D virus RNA in acute delta infection : serological profile and correlation with other markers of hepatitis D virus infection. *Hepatology* 1988b, **8** : 1125-1129

Buti M, Esteban M, Espanol MT, Malagelada A, Jardi R, Rodriguez Frias F et coll. Influence of human immuno-deficiency virus infection on cell-mediated immunity in chronic D hepatitis. *J Infect Dis* 1991, **163** : 1351-1353

Chemin I, Baginski I, Petit MA, Zoulim F, Pichoud C, Capel F, Hantz O, Trépo C. Correlation between HBV DNA detection by polymerase chain reaction and pre-S1 antigenemia in symptomatic and asymptomatic hepatitis B virus infections. *J Med Virol* 1991, **33** : 51-57

Coursaget P, Buisson Y, Enogat N et coll. Hepatitis E virus infections in France and Africa. In : Enterically-transmitted hepatitis viruses. Buisson Y, Coursaget P, Kane M Eds. La Simare, Tours, 1996, 201-212

Dubois F, Goudeau AM, Roingeard P, Bacq Y, Guilmot JL, Choutet P. Diagnostic sérologique et épidémiologique des hépatites aiguës delta en Indre-et-Loire. *Gastroenterol Clin Biol* 1988, **12** : 887-893

Dubois F, Goudeau AM. Kinetics of delta antigen and antibody in acute delta hepatitis : evaluation with different enzyme immunoassays. *J Clin Microbiol* 1988, **26** : 1339-1342

Gerken G, Paterlini P, Manns M, Housset C, Terre S, Dienes HP, Hess G, Gerlich WH et coll. Assay of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction and its relationships to pre-S and S encoded viral surface antigens. *Hepatology* 1991, **13** : 158-166

Govindarajan S, Smedile A, De Cock KM et coll. Study of reactivation of chronic hepatitis delta infection. *J Hepatol* 1989, **9** : 204-208

Jardi R, Buti M, Rodriguez-Frias F et coll. Clinical significance of two forms of IgM antibody to hepatitis delta virus. *Hepatology* 1991, **14** : 25-28

Khudyakov YE, Khudyakova NS, Jue DL, Wells TW, Padhye N, Fields HA. Comparative characterization of antigenic epitopes in the immunodominant region of the protein encoded by ORF3 in Burmese and Mexican strains of HEV. *J Gen Virol* 1994, **75** : 641-646

Klinkert MQ, Theilman L, Pfaff E, Schaller H. Pre-S1 antigens and antibodies early in the course of acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 1986, **58** : 522-525

Li J, Tong S, Vitvitski L, Zoulim F, Trépo C. Rapid detection and further characterization of infection with hepatitis B virus variants containing a stop codon in the distal pre-C region. *J Gen Virol* 1990, **71** : 1993-1998

Li JS, Tong SP, Wen YM, Vitvitski L, Zhang Q, Trépo C. Hepatitis B virus genotype A rarely circulates as an HBe-minus mutant : possible contribution of a single nucleotide in the precore region. *J Virol* 1993, **67** : 5402-5410

Petit M, Zoulim F, Capel F, Dubanchet S, Dauguet C, Trépo C. Variable expression of pre-S1 antigen in serum during chronic hepatitis B virus infection : an accurate marker for the level of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1990, **11** : 809-814

Petit M, Zoulim F, Berthillon P, Capel F, Li J, Dauguet C, Ferrari C, Trépo C. Pre-S1 antigen/antibody patterns following interferon therapy in acute and chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1994, **20** : 47-56

Pfaff E, Salfeld J, Gemlin K, Schaller H, Theilmann L. Synthesis of the X protein of hepatitis B virus in vitro and detection of anti-X antibodies in human sera. *Virology* 1987, **158** : 456-460

Pic P, Dubois F, Pierre F, Barin F, Goudeau A. Dépistage de l'hépatite B : meilleure efficacité au huitième mois de grossesse plutôt qu'au sixième mois. *Presse Médicale* 1996, **25** : 1169

Roingeard P, Dubois F, Marcellin P, Bernuau J, Bonduelle S, Benhamou JP, Goudeau AM. Persistent delta antigenaemia in chronic delta hepatitis and its relation with human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1992, **38** : 191-194

Scotto J, Hadchouel M, Hecy C, Yvart J, Tiollais P, Bréchet C. Detection of hepatitis B virus DNA in serum by a simple spot hybridization technique : comparison with results for other viral markers. *Hepatology* 1983, **3** : 279-284

Sjögren MH. Serological diagnosis of viral hepatitis. *Med Clin North Am* 1996, **5** : 929-956

Smedile A, Farci P, Verme G et coll. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982, **2** : 945-947

Theilmann K, Klinkert MQ, Gmelin K, Salfeld J, Schaller H, Pfaff E. Detection of pre-S1 proteins in serum and liver of HBsAg positive patients : a new marker of hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1986, **6** : 186-190

Trépo C, Zoulim F, Alonso C, Petit MA, Pichoud C, Vitvitski L. Diagnostic markers of viral hepatitis B and C. *Gut* 1993, **34** : S20-S25

Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et coll. Elisa for antibody to hepatitis E virus (HEV) based on complete open-reading frame-2 protein expressed in insect cells : identification of HEV infection in primates. *J Infect Dis* 1993, **168** : 369-378

Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et coll. Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys : failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV. *J Infect Dis* 1995, **172** : 31-37

Vitvitski-Trépo L, Kay A, Pichoud C, Chevalier P, Trépo C. Early and frequent detection of HBxAg and/or anti HBx in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1990, **12** : 1278-1283

Zoulim F, Li J, Baginski I, Lamelin JP, Trépo C. L'amplification enzymatique de séquences d'acides nucléiques viraux. Une révolution méthodique riche de perspectives en hépatologie. *Gastroenterol Clin Biol* 1992a, **16** : 443-453

Zoulim F, Mimms L, Floreani M, Pichoud C, Chemin I, Kay A, Vitvitski L, Trépo C. New assays for quantitative determination of viral markers in management of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 1992b, **30** : 1111-1119

Zoulim F, Capel F, Berthillon P, Trépo C, Petit MA. Evaluation clinique et virologique de la détection des antigènes pré-S1 et pré-S2 dans le sérum des malades atteints d'infection chronique par le virus de l'hépatite B. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : 970-975