

Hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) a pour seul hôte naturel connu l'homme. Responsable d'une endémie mondiale majeure, il provoque à la fois des infections aiguës parfois graves et des infections chroniques pouvant évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC), qui représente la 8^e tumeur la plus fréquente dans le monde ; 80 % des CHC ont des marqueurs d'infection par le VHB.

Virus

Il appartient à la famille des *Hepadnaviridae*, genre *Orthohepadnavirus*, à côté des virus des hépatites des rongeurs (marmotte, écureuil) et des singes, très proches du VHB humain. Un autre genre, les *Avihepadnavirus*, regroupe les virus du canard de Pékin, du héron et de l'oie des neiges. C'est un virus de 42 nm de diamètre, enveloppé, avec une capsid de symétrie icosaédrique contenant l'ADN viral, bicaténaire sur 50 à 85 % de sa longueur. L'examen en microscopie électronique du sang de malades porteurs de VHB montre l'existence de particules de grande taille (42 nm), peu nombreuses, à l'aspect en cocarde, appelées particules de Dane, qui correspondent au virus entier infectant. On y retrouve également des particules plus nombreuses, de deux types : les unes sphériques de petite taille de 22 nm de diamètre, les autres en forme de bâtonnets de 22 nm de diamètre et de longueur variable. Billes et bâtonnets correspondent à un excès d'enveloppe virale.

Le VHB est extrêmement résistant. Il résiste à l'éther, à la dessiccation, à la chaleur au-dessous de 100 °C. Il peut garder son pouvoir infectant plusieurs années à -20 °C, plusieurs mois à -30 °C, plusieurs heures à -60 °C. Il est inactivé en quelques minutes à 100 °C ou par le glutaraldéhyde et par l'eau de Javel à 5 %.

L'enveloppe est formée de trois protéines, majoritaires, associées à des lipides d'origine cellulaire :

- la protéine majeure ou petite protéine (200 par virion), de 226 acides aminés, porteuse de l'antigène de surface du VHB (Ag HBs ou *hepatitis B surface Ag*), caractérisé par Blumberg en 1963 sous le nom d'Ag Australia. Son analyse immunochimique met en évidence l'existence d'un antigène de groupe : « a », associé à deux antigènes de sous-types : d ou y et w ou r, mutuellement exclusifs par paire (phénotypes adw, adr, ayw et ayr). D'autres déterminants mineurs ont été identifiés, permettant de définir 9 sous-types différents. Ces phénotypes sont codés par le génome viral et leur répartition géographique est très stable. Le déterminant « a » est codé par le MHR (*major*

hydrophilic region), soit les résidus 120 à 147 du gène de l'Ag HBs, et les sous-types d/y et r/w sont codés par les résidus 122 et 160 du même gène. Le sous-type adw prédomine en Amérique du Nord et en Europe, le sous-type ayw sur le pourtour méditerranéen ;

- la protéine moyenne (20 par virion) qui correspond à l'addition de 55 acides aminés à la petite protéine. Elle porte en plus de l'Ag HBs la spécificité pré-S2. Elle existe sous deux formes, glycosylée ou non ;
- la grande protéine, extra-virionique. Elle porte la spécificité supplémentaire pré-S1 et interviendrait dans la fixation du virus sur son récepteur.

La nucléocapside, dense, porte deux spécificités antigéniques :

- l'Ag HBc (*hepatitis B core Ag*) ou protéine C, de 183 à 185 acides aminés, non glycosylé, est associé sous forme dimérique à l'ARN viral pour construire la nucléocapside. Son extrémité C-terminale est riche en arginine. Il n'est pas soluble et n'est pas retrouvé dans le sérum des patients ;
- l'Ag HBe, de 148–149 acides aminés, correspond à la traduction d'un ARN messager issu du gène C et de la région pré-C, mais ayant subi une maturation post-transcriptionnelle particulière, avec élimination de l'extrémité C-terminale de la protéine C. L'Ag HBe est excrété dans le sérum sous forme soluble. Sa fonction précise n'est pas connue, mais il pourrait induire une tolérance immunologique vis-à-vis de lui-même et de l'Ag HBc, indispensable à l'installation de la persistance virale.

L'ADN polymérase virale est présente dans le virion mature, fixée de façon covalente à l'extrémité 5' du brin long de l'ADN viral. Cette enzyme possède une activité transcriptase inverse proche de celle des rétrovirus et une activité RNase H. Le cycle de multiplication du VHB, virus à ADN, s'appuie sur un intermédiaire de réplication qui est un ARN pré-génomique. Sa mauvaise fiabilité de réplication la rend responsable de l'apparition de virus mutants qui peuvent être sélectionnés au cours d'une infection chronique.

Le génome viral comporte une chaîne longue d'environ 3,2 kb et une chaîne courte dont la longueur varie de 2,7 à 2,8 kb. Cet ADN est divisé en quatre régions codantes partiellement chevauchantes :

- le gène S et sa région pré-S (pré-S₁ + pré-S₂) codent pour l'Ag HBs ;
- le gène C et sa région pré-C codent pour l'Ag HBc et pour la protéine excrétée Ag HBe ;
- le gène P code pour l'activité ADN polymérase ARN dépendante (transcriptase inverse) et l'activité RNase H ;

- le gène X code pour une protéine non structurale transactivatrice de la transcription.

L'étude de la variabilité de la séquence complète du virus permet de déterminer 8 génotypes (A à H), qui divergent entre eux d'au moins 8 % sur la totalité du génome ou d'au moins 4 % dans le gène S. Cette classification génotypique n'est pas complètement superposable à la classification sérologique basée sur les sous-types de l'Ag HBs (adr, adw, ayw et ayr). La longueur du génome varie selon le génotype, en raison d'insertions ou de délétions, voire de codons stop dans la région pré-S1 et dans le gène de l'Ag HBc, qui peuvent affecter la polymérase. La répartition géographique des génotypes n'est pas homogène : le génotype A est présent en Europe et en Amérique du Nord, mais aussi en Afrique subsaharienne et en Inde, les génotypes B et C sont prévalents en Asie, les génotypes D et G en Europe et en Amérique du Nord, le génotype D étant présent surtout sur le pourtour méditerranéen et au Moyen-Orient, le génotype E en Afrique de l'Ouest et centrale, les génotypes F et H en Amérique du Sud et centrale ainsi qu'en Polynésie pour le génotype F. Cette classification génotypique permet une meilleure discrimination entre les souches virales par rapport à la classification sérologique, basée sur un nombre très limité de variations nucléotidiques.

Les coinfections par plusieurs génotypes ne sont pas rares, en particulier A et G. Par ailleurs, des recombinaisons entre différents génotypes ont été décrites, en particulier A/D et B/C, liées à des coinfections ou à des surinfections par des génotypes différents.

Cycle de multiplication virale

Le récepteur cellulaire du VHB n'est pas encore connu. Cependant, le tropisme du virus est essentiellement hépatique. Il n'est retrouvé que dans le foie et dans les cellules mononucléées du sang périphérique. Après pénétration, les nucléocapsides migrent vers le noyau, où l'ADN viral est relargué sous forme circulaire superenroulée, associé à des histones. Les ARN messagers transcrits par une ARN polymérase cellulaire à partir de cet ADN sont traduits en protéines virales dans le cytoplasme ; 240 molécules d'Ag HBc forment ensuite une précapside à laquelle s'associe une copie pré-génomique d'ARN transcrit à partir de la totalité de l'ADN viral. À ce stade, la polymérase virale va synthétiser un brin d'ADN complémentaire (brin long) de l'ARN pré-génomique, puis le brin complémentaire court, en éliminant l'intermédiaire ARN. La maturation des capsides se poursuit pendant cette réplication sous l'action d'une protéine kinase cellulaire. Les particules virales acquièrent leur enveloppe par bourgeonnement à travers l'ergastoplasme où se trouvent les trois formes

d'Ag HBs, sans lyse cellulaire. Au cours des infections chroniques, une partie des capsides contenant un ADN génomique mature migrerait à nouveau vers le noyau pour y entretenir un pool de matrice d'ADN superenroulé nécessaire à de nouvelles transcriptions et au maintien de la réplication virale.

L'ADN viral n'est pas intégré dans le génome cellulaire lors d'une infection aiguë. En revanche, il peut l'être lors d'une infection chronique, sans qu'il existe de site particulier d'intégration. Il est toujours intégré dans les lésions cancéreuses. Dans ce cas, l'intégration est clonale, voire polyclonale dans les lésions évoluées, à proximité de gènes de régulation cellulaire : N-myc2, gène du récepteur de l'acide rétinolique, gène de la cycline A. La protéine X et la région pré-S1 pourraient jouer un rôle de cofacteur, à côté de cofacteurs liés à l'hôte : sexe masculin, consommation d'alcool, coinfection par le virus de l'hépatite C, consommation d'aflatoxine en Afrique.

L'absence d'activité 3'5' exonucléase de la polymérase du VHB, à l'origine d'une absence de correction des erreurs de transcription au cours du cycle de multiplication viral, et le très fort niveau de réplication virale (10^{11} nouveaux virions par jour) favorisent l'émergence de variants du génome viral, le plus souvent défectifs mais qui peuvent avoir une importance clinique (mutants d'échappement non détectables, mutants de résistance aux anti-viraux, etc.)

Épidémiologie et transmission du VHB

Les deux sont fortement liées : l'hépatite B est présente sur toute la planète mais avec de très fortes variations. Trois cents millions de personnes sont porteuses du VHB dans le monde, dont les trois quarts sont en Asie. On distingue :

- des régions de forte endémie (Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est, sud de la Chine) où le portage chronique concerne 8 à 20 % de la population générale et où presque toute la population a rencontré le VHB et porte des marqueurs sérologiques. Dans ces régions, la transmission est majoritairement périnatale, de la mère à l'enfant, avec pour conséquence de nouvelles infections chroniques. Le risque d'infection de l'enfant est d'environ 90 % si la mère fait une hépatite aiguë du troisième trimestre ou si elle est porteuse chronique répliquative de l'Ag HBs (positivité de l'Ag HBe et/ou de l'ADN viral). Ce risque reste élevé, autour de 20–30 %, si la mère n'est pas répliquative. La transmission *in utero* est rare, la transmission postnatale est possible par l'échange de salive et l'allaitement. Les modes de transmission familiale, sexuelle, parentérale et iatrogène existent mais sont minoritaires ;

- des régions de moyenne endémie, avec de 2 à 7 % de porteurs chroniques d'Ag HBs (pourtour méditerranéen, Moyen-Orient, Amérique du Sud, Europe de l'Est et ex-URSS), et de faible endémie, avec moins de 2 % de porteurs chroniques (Europe occidentale et Amérique du Nord). Dans ces régions, la transmission est essentiellement parentérale et sexuelle, éventuellement intrafamiliale. Elle était fréquente par transfusion avant le test systématique des dons du sang, par blessure ou piqûre pour les professionnels de santé et les hémodialysés avant la vaccination systématique. Elle reste importante par utilisation et partage de seringues souillées pour les usagers de drogue par voie intraveineuse. Ce risque parentéral a fortement décru, mais un risque nosocomial persiste toujours. Actuellement, le risque de transmission le plus important en France est sexuel, essentiellement dans la tranche d'âge 15–24 ans et dans la population homosexuelle masculine, avec un lien très fort avec l'infection par le VIH : 90 % des personnes infectées par le VIH sont porteurs de marqueurs d'infection par le VHB, dont plus de 10 % de coinfections. L'incidence de l'hépatite aiguë B chez les jeunes a été fortement réduite par les campagnes récentes de vaccination massive des adolescents. La transmission mère-enfant concerne à la fois des mères porteuses chroniques d'antigène HBs et des mères présentant une hépatite B aiguë pendant la grossesse. Le pourcentage de femmes enceintes porteuses d'antigène HBs est très variable en France d'une région à l'autre et selon la population testée, en particulier selon la part de mères originaires des zones de forte endémie dans cette population, avec des pourcentages allant de 0,15 % de positivité en Ag HBs pour les femmes originaires de France métropolitaine à environ 5 % pour les femmes originaires d'Asie et d'Afrique Noire.

Physiopathologie et clinique de l'hépatite B

L'organisme répond à l'infection par le VHB par une synthèse accrue d'interféron et une réponse immune spécifique anti-VHB. L'interféron augmente entre autres l'expression des antigènes du système HLA de classe I à la surface de l'hépatocyte infecté, associés aux antigènes viraux. Ceux-ci sont alors reconnus et lysés par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 (cytotoxicité dépendante des anticorps). La cytolysé hépatique est donc directement liée à l'intensité de la réponse de l'hôte. Au cours de l'hépatite B chronique, la synthèse d'interféron est diminuée et la réponse immunitaire appropriée n'est pas mise en œuvre : l'infection virale peut alors persister.

Les différentes expressions cliniques d'une infection par le VHB sont regroupées dans la figure 12.

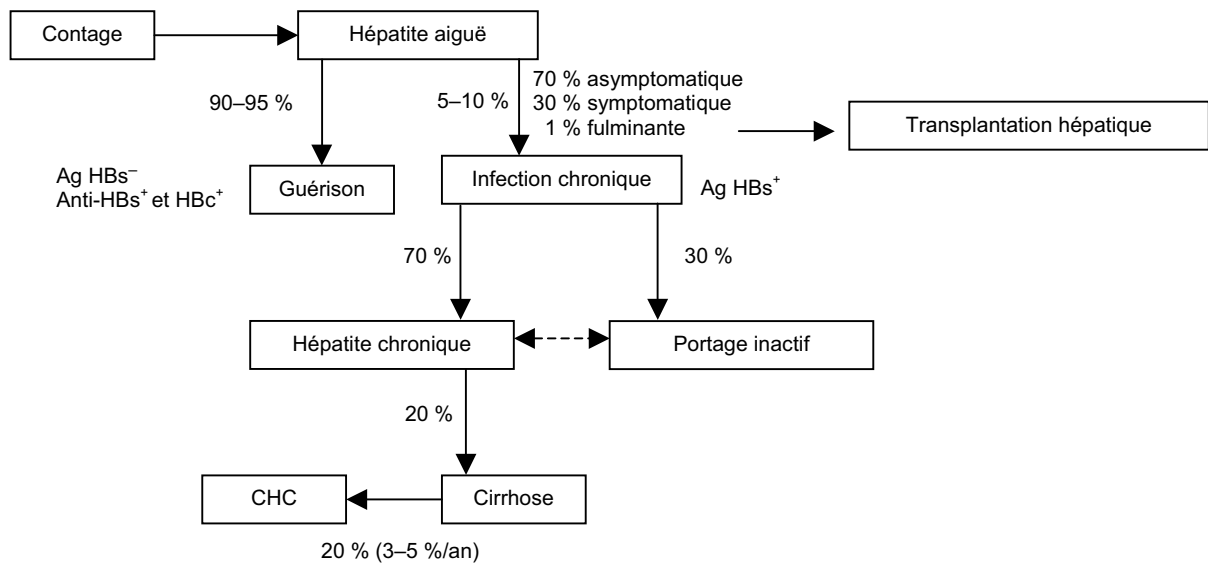
Après une incubation longue, de 10 semaines en moyenne (45 jours à 6 mois), plus de 70 % des infections aiguës sont asymptomatiques. Les hépatites B aiguës symptomatiques n'ont rien de caractéristique : un syndrome pseudo-grippal de quelques jours, associant malaise général, asthénie, anorexie, nausées, précède l'installation d'un ictère franc avec urines foncées et aggravation des signes généraux. L'ictère dure habituellement 2 à 3 semaines, il est suivi d'une phase de convalescence avec disparition progressive de l'anorexie, de l'asthénie et des autres signes généraux. Des formes anictériques peuvent être trompeuses et il faut toujours évoquer une hépatite B devant un syndrome pseudo-grippal associé à des troubles digestifs, à des arthralgies, à un prurit. L'hépatite B fulminante, avec destruction massive des hépatocytes, ne concerne que moins de 1 % des hépatites B aiguës, mais son pronostic est très sévère et amène souvent à la transplantation.

Quatre-vingt-dix à 95 % des hépatites B aiguës, qu'elles soient symptomatiques ou non, guérissent spontanément. Cinq à 10 % vont évoluer vers la chronicité. On parle habituellement d'hépatite chronique après 6 mois de persistance de l'Ag HBs, mais le taux de passage à la chronicité serait déjà proche de 100 % après 6 semaines de persistance. Le taux d'infections chroniques est directement lié à l'âge de la contamination : 90 % des enfants contaminés par leur mère à la naissance restent porteurs chroniques. Ce pourcentage n'est plus que de 50 à 60 % si la contamination a lieu vers l'âge de 1 an, de 20 % entre 1 et 4 ans, et de moins de 10 % chez l'adulte.

La persistance virale est divisée en plusieurs phases :

- phase de tolérance immunitaire qui peut durer plusieurs années, avec une réplication virale intense dans les hépatocytes sans lésions hépatiques. Ag HBe et ADN sont détectables dans le sérum. La charge virale en ADN VHB est très élevée (souvent supérieure à 10^9 copies/ml). Les transaminases sont normales ou subnormales ;
- phase d'immunoélimination, avec une réponse immune cytotoxique associée à une poursuite de la multiplication virale. Les lésions hépatiques sont plus ou moins intenses, associant nécrose et inflammation et évolution vers la fibrose. Ag HBe et ADN viral sont toujours détectables. Cette phase peut évoluer vers une élimination efficace de la réplication virale avec une probabilité d'environ 15 % par an (voir plus bas) ou vers une aggravation progressive des lésions de fibrose (hépatite chronique active) avec évolution plus ou moins lente vers la cirrhose dans 20 % des

Figure 12



In : Pol S., Mallet V., Dhalluin V., Fontaine H. – Hépatites virales. – EMC – Maladies infectieuses 2007 ; 8-065-F-10, p. 5.

cas, pouvant se compliquer d'un CHC. Le risque de CHC est 100 fois plus élevé chez un porteur chronique du VHB que chez un sujet non infecté. La poursuite de la multiplication virale se fait à un niveau plus bas. Les transaminases sont élevées ;

- phase de latence ou de rémission : elle correspond à une immunoélimination efficace, avec séroconversion de l'Ag HBe vers l'anticorps anti-HBe et diminution très importante de la charge virale en ADN VHB du compartiment sérique (dans 98 % des cas au-dessous de 10^5 copies/ml, dans 16 % des cas au-dessous de 200 copies/ml). Les transaminases sont normales. Le virus est toujours présent au niveau des hépatocytes. Ce profil correspond au statut de porteur inactif (antérieurement appelé porteur sain ou porteur asymptomatique). Cette phase de latence peut durer indéfiniment ou évoluer :

- exceptionnellement vers une élimination de l'Ag HBs et séroconversion en anticorps anti-HBs (Ac anti-HBs), environ 1 % des cas par an, avec cependant la persistance d'un risque d'évolution vers la cirrhose et le CHC ;
- vers une réactivation virale à virus sauvage, avec reprise de l'hépatite chronique et de la fibrose ;
- vers la sélection d'un mutant pré-C : ces mutants résultent de la sélection de virus mutés nés des erreurs de rétrotranscription de la polymérase virale. Ils présentent une mutation ponctuelle dans la région pré-C qui introduit un codon stop dans la séquence, bloquant la synthèse de l'Ag HBe. Ces hépatites chroniques Ag HBe négatif avec ADN

détectable sont classiquement plus fréquentes en Europe du Sud et représentaient il y a 15 ans 22 % des hépatites chroniques B en France. Ce pourcentage serait plus proche de 50 % en 2006. L'hépatite chronique à mutant pré-C est détectée chez des patients plus âgés. Elle est d'évolution plus sévère, sans doute en raison d'une évolution plus longue, et elle est plus difficile à traiter.

D'autres mutants peuvent apparaître au cours d'une hépatite chronique en dehors de tout traitement, en particulier des mutants du gène *S/préS*. Ils sont porteurs de mutations de la région du déterminant « a » entre les codons 120 à 147. Ces mutants peuvent échapper à la neutralisation par les Ac anti-HBs et expliquer un certain nombre de profils d'hépatite chronique associant positivité de l'Ag HBs et présence d'Ac anti-HBs non neutralisants. Ils peuvent également échapper à une ou plusieurs techniques sérologiques de dépistage de l'Ag HBs, selon le nombre et la spécificité des anticorps monoclonaux utilisés par le réactif. Ces mutants expliquent alors un certain nombre d'hépatites B occultes avec un profil associant une hépatite chronique à une positivité isolée de l'Ac anti-HBc sans Ag HBs détectable ou détectable avec seulement certains réactifs, et un ADN du VHB fréquemment présent. La mutation la plus fréquente, G145R, correspond à la substitution d'une glycine par une arginine en position 145 du gène *S*, mais d'autres mutations, délétions et insertions ont également été décrites.

Le génotype du VHB pourrait influencer sur la présentation clinique et l'évolution d'une hépatite chronique B :

- en Asie, le génotype C serait responsable d'infections plus sévères que le génotype B, avec une plus grande fréquence de cirrhoses et d'HCC sur cirrhose, alors que le génotype B serait plus souvent lié à des HCC du sujet jeune sans cirrhose, au moins dans certaines régions ;
- en Europe, chez des patients caucasiens, le génotype A serait plus souvent lié à des hépatites chroniques que le génotype D, avec des scores de fibrose plus élevés, mais d'autres études ont retrouvé chez des patients indiens des hépatites chroniques plus sévères liées au génotype D comparativement au génotype A.

Traitement de l'hépatite B chronique

Le traitement de l'hépatite B chronique vise à arrêter la multiplication virale et à provoquer une immuno-élimination efficace pour diminuer l'activité de l'hépatite chronique B et prévenir la progression vers la fibrose, la cirrhose et un éventuel CHC. L'indication dépend de la sévérité des lésions hépatiques et il est recommandé chez tout patient présentant une fibrose hépatique et une activité modérées ou sévères (score METAVIR égal ou supérieur à A2 et F2). La réponse au traitement a lieu en trois phases : diminution de la réplication virale mesurée par la quantification de l'ADN viral circulant, diminution de l'activité de l'hépatite chronique, diminution voire régression de la fibrose, mesurées par l'histologie ou les marqueurs sériques de fibrose (FibroTest-ActiTest, Fibromètre®, autres). Si l'effet antiviral est suffisant avec une réponse immunitaire efficace et prolongée, une négativation de l'Ag HBe peut survenir avec séroconversion vers l'Ac anti-HBe et un risque de réactivation faible. La disparition de l'Ag HBs avec séroconversion vers l'Ac anti-HBs est possible, mais rarement atteinte.

Le traitement repose actuellement sur :

- l'interféron (IFN) α en monothérapie, avec recherche d'une réponse prolongée après un traitement de durée limitée. Cette réponse prolongée est obtenue dans environ 20 à 40 % des cas, mais elle nécessite un traitement plus long (1 à 2 ans contre 6 mois) pour les hépatites chroniques HBe négatives que pour les hépatites chroniques HBe positives. Des résultats équivalents ou meilleurs sont obtenus avec l'IFN pégylé, qui correspond au branchement d'une chaîne de polyéthylène glycol sur la molécule d'interféron α , avec une concentration plasmatique d'IFN stable et prolongée couvrant toute la semaine entre deux administrations. Les facteurs prédictifs positifs de succès sont les mêmes : activité importante et charge virale basse ;

- les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques inhibiteurs de l'activité transcriptase inverse de la polymérase virale, utilisés en traitement prolongé destiné à obtenir une réponse maintenue.

- L'utilisation de la lamivudine ou 3TC (Zeffix® ou Epivir®), analogue nucléosidique également inhibiteur de la transcriptase-inverse du VIH, permet d'obtenir en monothérapie, chez la majorité des patients positifs pour l'Ag HBe, un arrêt de la réplication virale avec normalisation des transaminases et amélioration histologique. Le taux de séroconversion anti-HBe est de 16–22 % à 1 an, 27–29 % à 2 ans, 40 % à 3 ans, et ce taux est significativement augmenté si les transaminases étaient élevées avant le début du traitement. Chez les patients infectés par un mutant pré-C, la lamivudine en monothérapie permet d'obtenir un succès virologique dans 60 % des cas à 2 ans. L'emtricitabine ou FTC (Emtriva®), nouvel analogue nucléosidique très proche de la lamivudine, est utilisable dans les mêmes conditions.
- L'adefovir-dipivoxil ou ADV (Hepsera®), prodrogue de l'adefovir, permet d'obtenir des résultats équivalents (12 % de séroconversion anti-HBe à 1 an) avec une très bonne tolérance.
- L'entécavir ou ETV (Baraclude®) a montré une efficacité supérieure à la lamivudine chez des patients Ag HBe positifs et négatifs.
- D'autres analogues nucléos(t)idiques sont en cours de mise sur le marché ou en évaluation : le tenofovir ou TDF (Viread®), proche de l'adefovir et déjà utilisé dans les infections par VIH, la telbivudine ou LdT (Tyzeka®), la clevudine ou L-FMAU.
- Par ailleurs, des stratégies de multithérapies ou de thérapies séquentielles utilisant l'IFN et/ou un ou plusieurs analogues nucléos(t)idiques et/ou une vaccinothérapie sont en cours d'évaluation.

La résistance virologique au traitement par les analogues nucléos(t)idiques est fréquente : les premières mutations de résistance aux antiviraux ont été décrites sous monothérapie par lamivudine avec la mutation M204I/V, substitution d'une méthionine par une valine ou une isoleucine en position 204 du gène *P*, dans le motif YMDD du site actif de la polymérase. L'incidence de cette mutation est forte : 24 % à 1 an de traitement, 42 % à 2 ans, 70 % à 4 ans. D'autres mutations de résistance ou de compensation ont ensuite été décrites et continuent à être décrites avec les antiviraux actuellement disponibles ou en cours d'évaluation avec une incidence variable et la possibilité de résistances croisées entre les différentes molécules.

Le génotype du VHB pourrait influencer sur la réponse au traitement. En Asie, les génotypes B répondraient mieux au traitement par l'interféron α standard que les génotypes C, et en Europe les génotypes A répondraient mieux que les génotypes D. Des données contradictoires ont pour l'instant été obtenues avec l'interféron α pegylé. Par ailleurs, le taux de réponse à la lamivudine chez les porteurs d'Ag HBe serait meilleur pour les génotypes B que pour les génotypes C, et pour les génotypes A que pour les génotypes D. La fréquence d'apparition de mutations de résistance à la lamivudine serait plus élevée pour les génotypes A que pour les génotypes D mais comparable entre génotypes B et C. Toutes ces données demandent à être confirmées pour aboutir à d'éventuelles recommandations.

Prévention des infections par le VHB

— Vaccination anti-VHB

La vaccination contre l'hépatite B concerne les groupes de population à risque soit professionnel, essentiellement les personnels de santé, soit personnel, lié à une pathologie ou à un mode de vie. Conseillée depuis 1981, elle est obligatoire depuis 1992 pour les personnels de santé. Elle est systématique pour les autres groupes à risque « parentéral » : hémodyalisés, hémophiles et multitransfusés. Elle est aussi fortement recommandée aux patients infectés par le VIH, aux toxicomanes par voie intraveineuse, aux homosexuels et hétérosexuels ayant une importante activité sexuelle, même protégée, aux voyageurs appelés à séjourner en zone de forte endémie, aux conjoints et à l'entourage immédiat d'un porteur chronique d'Ag HBs, qu'il soit répliatif ou non. Elle est systématique en France pour les nouveau-nés de mères porteuses d'Ag HBs.

Le vaccin « Maupas », constitué d'Ag HBs purifié à partir de donneurs de sang porteurs chroniques d'Ag HBs non répliatifs, a été remplacé par les vaccins produits par recombinaison génétique. Ces vaccins sont administrés en deux injections à au moins 1 mois d'intervalle puis un rappel entre 5 et 12 mois plus tard. Au cas où une immunité efficace doit être acquise rapidement (voyage, risque professionnel), un protocole avec 3 injections rapprochées et un rappel à 1 an peut être pratiqué. Il n'est pas préconisé de rappels dans la population générale. Un contrôle d'immunité, quand il est nécessaire, est réalisé par titrage des Ac anti-HBs dans le sérum. Le seuil de protection est de 10 UI/l pour la population générale (seuil OMS), mais un taux supérieur à 50 UI/l est souvent recherché pour les personnes exposées. L'efficacité vaccinale est de l'ordre de 95 %, avec une meilleure réponse chez la femme et avant 50 ans. Cette réponse est moins bonne chez les hémody-

diatisés, les alcooliques et en cas d'immunodépression, thérapeutique ou acquise. La répétition des injections dans ce cas permet d'augmenter de 10 à 20 % le taux de réponse. Il a été montré que la non-réponse au vaccin chez les personnes non immunodéprimées était liée à un haplotype HLA particulier.

Une vaccination systématique des nourrissons et des pré-adolescents, avant les premiers rapports sexuels, a été entreprise en France dans les années 1990 pour tenter de diminuer la survenue de nouvelles hépatites B chroniques et d'hépatites B fulminantes chez les jeunes adultes. Cette campagne a été stoppée provisoirement chez les adolescents, mais la vaccination reste recommandée chez l'enfant avant 13 ans et en particulier chez les nourrissons. La responsabilité de la vaccination anti-VHB dans l'apparition de pathologies démyélinisantes a été exclue pour les vaccinations réalisées chez le nourrisson et n'a pas été formellement confirmée dans le cas de vaccinations réalisées chez l'enfant ou l'adolescent.

Chez les professionnels de santé et les personnes à risque, en cas de primovaccination avant 25 ans, il n'est pas nécessaire de faire de revaccination. En cas de primovaccination réalisée après 25 ans, la nécessité d'une revaccination sera évaluée par un contrôle du taux des Ac anti-HBs. En cas de non-réponse, une recherche d'Ag HBs doit être pratiquée en priorité à la recherche d'une éventuelle hépatite B chronique sous-jacente.

— Prévention de la transmission mère-enfant

Elle repose sur le dépistage des femmes enceintes porteuses d'Ag HBs au cours de la visite du 6^e mois. Si l'Ag HBs est confirmé positif, un protocole de séroprotection associé à une vaccination sera mis en place à la naissance, quel que soit le profil sérologique maternel. Dans les 12 à 24 heures après la naissance, et si possible en salle d'accouchement, une première injection de 100 UI d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs et une première injection de vaccin sont réalisées. Une deuxième et une troisième injections vaccinales sont réalisées à 1 mois et 2 mois de vie, avec un rappel à 12 mois. L'efficacité de ce protocole doit être évaluée par une recherche d'Ag HBs et d'Ac anti-HBs à partir de l'âge de 9 mois puis si possible 1 à 4 mois après la dernière injection vaccinale. Elle est supérieure à 90 % et ses échecs seraient sans doute liés à des contaminations *in utero*. L'allaitement n'est pas contre-indiqué.

— Prévention de la transmission intrafamiliale, après transplantation ou après accident d'exposition au sang (AES)

Elle repose sur l'injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs. Elle est discutée dans l'entourage

immédiat du patient lors de la découverte d'une hépatite B aiguë, elle est systématique et prolongée au cours des transplantations hépatiques pour hépatopathie liée au VHB, avec le maintien d'un taux d'Ac anti-HBs supérieur à 500 mUI/ml pour éviter la réinfection du greffon. En cas d'AES chez une personne non vaccinée, l'injection doit être réalisée dans les 48 heures.

Diagnostic et suivi biologiques d'une hépatite B

— Les marqueurs viraux disponibles

• Ag HBs

Aussi appelé Ag de surface ou d'enveloppe, ou anciennement Ag Australia.

Il est présent dans la salive, les selles, la bile, les urines, le sang, le cytoplasme des hépatocytes infectés et parfois au niveau de leur surface membranaire. Il constitue le meilleur marqueur de l'infection. Il est le premier antigène décelable dans le sang, 2 à 4 semaines avant l'élévation des transaminases. Il persiste dans le sérum pendant une période variable de 4 à 6 semaines. Sa disparition, après normalisation des transaminases, signe l'évolution favorable d'une hépatite aiguë B.

La définition d'une hépatite chronique B correspond classiquement à sa persistance sur deux sérums à 6 mois d'intervalle, mais sa persistance au-delà de 6 semaines est presque toujours suivie d'un passage à la chronicité. Il peut être détecté chez le nouveau-né d'une mère porteuse d'Ag HBs dans le sang du cordon ou le sérum, dans les premières heures de vie, par transfert passif, sans qu'il y ait un lien avec une infection future. Il peut également être détecté dans le sérum pendant plusieurs jours après une injection vaccinale de vaccin anti-VHB.

Les tests de détection de l'Ag HBs font appel aux techniques d'immunoenzymologie (EIA) ou de radioimmunologie (RIA), avec dans les deux cas un seuil de sensibilité autour de 0,2 ng/ml et souvent moins. Ces réactifs sont régulièrement contrôlés, avec une exigence de sensibilité de 0,5 ng/ml et de spécificité de 99,8 % sur un panel transfusionnel. L'existence d'éventuels faux positifs, souvent de bas niveau, en particulier chez la femme enceinte, doit amener à pratiquer un test de neutralisation qui vérifie la possibilité de neutralisation de l'Ag HBs présent par un anticorps anti-HBs de référence calibré. Les sérums non neutralisables doivent être considérés comme négatifs. Il faut cependant être très prudent avec les sérums donnant un signal initial très fortement positif, qui sont difficiles à neutraliser et pour lesquels une ou plusieurs dilutions peuvent être nécessaires.

Des résultats faussement négatifs en Ag HBs ont été décrits : les tests de certains fabricants s'avèrent négatifs alors que d'autres sont positifs et neutralisés. Il s'agit alors d'un défaut de détection de virus mutants sur le gène *S/préS*, en particulier porteurs de la mutation G145R, qui expriment des épitopes différents de ceux détectés par l'anticorps monoclonal du réactif. Ces situations de perte de sensibilité par trop grande spécificité ont été rencontrées avec des réactifs utilisant un seul anticorps monoclonal, et ne sont pas retrouvées avec des réactifs utilisant plusieurs anticorps monoclonaux et/ou des anticorps polyclonaux.

L'Ag HBs est le marqueur sérologique essentiel au diagnostic d'une infection par le VHB. Il doit être recherché :

- en première intention devant tout tableau évoquant une hépatite virale aiguë ou chronique ;
- systématiquement sur tout don de sang ou d'organe ;
- obligatoirement au cours du 6^e mois de grossesse.

La découverte d'un Ag HBs positif doit amener à la recherche de marqueurs complémentaires du VHB, en particulier anticorps anti-HBc et anticorps anti-HBc IgM, sur le même échantillon, et à la confirmation de sa positivité sur un nouvel échantillon. En effet, l'exceptionnelle sensibilité des réactifs disponibles facilite la possibilité de contamination accidentelle d'un sérum par un autre, qu'il faudra éliminer par un contrôle sur un nouveau prélèvement.

Une positivité isolée de l'Ag HBs, sans Ac anti-VHB, confirmée par neutralisation, non liée à une contamination entre échantillons, associée ou non à une positivité de l'Ag HBe, peut être rencontrée dans trois situations cliniques :

- en phase aiguë débutante, avant l'apparition des Ac anti-HBc IgM. Dans ce cas, la confirmation de la positivité reposera sur la détection de l'ADN du VHB sur le même échantillon ou l'apparition rapide d'IgM anti-HBc sur un second sérum ;
- chez des patients porteurs chroniques du VHB mais immunodéprimés (enfants dénutris, sida). Les Ac anti-HBc peuvent être indétectables. L'ADN du VHB doit être recherché mais il n'est pas toujours détectable ;
- chez des patients porteurs chroniques du VHB immunocompétents. Le séquençage des virus hébergés par ces patients n'a pas montré de mutations particulières du gène *C/préC*. Il s'agit souvent d'enfants ou de jeunes adultes originaires de zones de forte endémie, contaminés vraisemblablement *in utero*, et immunotolérants vis-à-vis des antigènes

viraux. Le bilan hépatique est le plus souvent normal, l'ADN du VHB n'est pas toujours détectable.

- Ac anti-HBs

Ils sont spécifiques de type et de sous-type de l'Ag HBs et apparaissent après guérison d'une hépatite aiguë, après immunothérapie passive ou après vaccination efficace. Ils sont neutralisants et protecteurs par blocage de la fixation du virus sur son récepteur cellulaire. Ils sont généralement exclusifs de l'Ag HBs lors d'une hépatite aiguë ou chronique et ne sont détectables dans le sérum qu'à la phase de convalescence, dans 80 % des cas, généralement 2 semaines à 4 mois après la disparition de l'Ag HBs. Associés aux anti-HBc, ils signent une hépatite B ancienne. Les titres obtenus sont variables et les Ac anti-HBs peuvent disparaître plus ou moins rapidement du sérum. Exceptionnellement, ils peuvent persister après une hépatite ancienne guérie, alors que les anti-HBc ont disparu. Chez certains patients immunodéprimés, en particulier les hémodialisés, la production d'Ac anti-HBs après hépatite aiguë peut être réduite, voire absente. De même, ces patients sont souvent mauvais répondeurs à la vaccination contre le VHB.

Ils sont recherchés et titrés par des techniques EIA ou RIA. Ils représentent le marqueur d'efficacité de la vaccination anti-VHB. Les résultats sont exprimés en UI/l. Le seuil de protection est de 10 UI/l (seuil OMS) pour la population générale, mais un seuil de 50 UI/l est souvent recherché pour les populations les plus exposées. Un taux de 500 UI/l est recherché en cas d'immunothérapie passive après transplantation hépatique pour hépatopathie liée au VHB.

Ac anti-HBs et Ag HBs peuvent être détectés simultanément dans le même sérum dans de rares circonstances cliniques :

- au cours d'hépatites B fulminantes : la réponse immunitaire très intense et très rapide est responsable du caractère fulminant de l'hépatite aiguë ;
- au cours d'hépatites B chroniques chez des enfants nés de mère porteuse d'Ag HBs, vaccinés à la naissance, ou après transplantation hépatique et immunothérapie par immunoglobulines spécifiques anti-HBs. Il s'agit d'infections liées à des virus mutés, variants au niveau du déterminant « a » du gène de l'Ag HBs ;
- au cours d'hépatites B chroniques : c'est la situation la plus fréquente, relativement rare en France mais avec une plus grande fréquence chez les hémodialisés, elle a pu être retrouvée dans 20 % des hépatites B chroniques à Singapour en 1996. Cette

situation correspond le plus souvent à la concomitance d'un virus exprimant des épitopes de l'Ag HBs non reconnus par les Ac anti-HBs circulants, qui ne sont pas neutralisants, par sélection d'un virus mutant au niveau du gène *S/préS*, échappant aux anticorps, ou par réinfection par un virus de sous-type différent. Ces anticorps anti-HBs non neutralisants sont le plus souvent à taux faible, et leur présence n'est pas liée à une sévérité particulière de l'hépatite chronique.

- Anticorps anti-HBc total

C'est l'anticorps dirigé contre l'Ag HBc de la nucléocapside virale.

L'Ag HBc lui-même n'est détectable que dans les hépatocytes par immunohistochimie, jamais dans le sérum. Il est cependant très immunogène et provoque une synthèse précoce et prolongée d'anticorps anti-HBc, meilleur marqueur sérologique d'une infection récente ou ancienne par le VHB. En effet, il apparaît pratiquement toujours, que l'atteinte soit symptomatique ou non et que l'évolution soit aiguë ou chronique. Il peut être le seul marqueur détectable, juste après la disparition de l'Ag HBs et avant l'apparition des anticorps anti-HBs, et à très long terme après une infection aiguë, après disparition des autres anticorps, ou lors d'hépatites B chroniques partiellement occultes (sans Ag HBs détectable).

Il est recherché par des techniques EIA ou RIA, avec une bonne spécificité. Cependant, les fausses réactivités ne sont pas rares. Majoritairement proches du seuil de détection, elles ne sont le plus souvent pas reproductibles lorsque l'on change de fabricant de réactif.

Un anticorps anti-HBc isolé peut correspondre à :

- une hépatite B aiguë très récente après la disparition de l'Ag HBs et avant l'apparition des Ac anti-HBs (fenêtre sérologique). Les Ac anti-HBe et/ou les IgM anti-HBc sont alors présents et permettent d'orienter le diagnostic. Les transaminases sont normales ;
- ou à une hépatite B ancienne guérie après disparition des Ac anti-HBs. Les autres anticorps sont négatifs, la recherche de l'ADN viral est négative, les transaminases sont normales. La protection de ces patients avec anti-HBc positif isolé vis-à-vis d'une réinfestation du virus B n'est pas certaine : la présence d'un anti-HBc isolé n'est donc pas une contre-indication à la vaccination ;
- ou à une fausse positivité, non liée à une hépatite B ancienne ;

- ou à une hépatite B chronique sans Ag HBs détectable, parfois avec tous les réactifs disponibles, liée à un virus muté sur la région S/préS. Cette situation d'hépatite B occulte est rare. Les transaminases sont alors élevées, et l'ADN viral est détectable.

- Anticorps anti-HBc IgM

Les IgM sont détectables dès le début des symptômes à la phase d'invasion et d'augmentation des transaminases. Elles persistent à un titre élevé durant toute la phase aiguë de l'hépatite B, puis décroissent progressivement. Elles peuvent encore être présentes chez des patients ayant déjà éliminé l'Ag HBs. La présence d'IgM anti-HBc assure donc *a priori* le diagnostic d'hépatite B aiguë, et leur absence associée à la positivité d'un Ag HBs est en faveur d'une hépatite chronique B. Cependant, elles peuvent être détectées à bas niveau au cours de réactivations d'hépatites chroniques B, ce qui peut compliquer le diagnostic en l'absence de données anamnestiques.

- Ag HBe

Il n'est retrouvé que dans les sérums de patients positifs en Ag HBs.

Il est présent dans le sérum de façon transitoire à la phase aiguë et peut persister chez les porteurs chroniques. C'est un bon marqueur de la réplication virale : sa présence dans le sérum est associée à celle de particules virales complètes, traduisant une forte infectiosité. Dans une hépatite aiguë, la disparition de l'Ag HBe suivie de la séroconversion en Ac anti-HBe survient normalement avant celle de l'Ag HBs en Ac anti-HBs. Elle traduit l'arrêt de la réplication virale, suivie de la normalisation des transaminases. La persistance de l'Ag HBe est un facteur péjoratif d'évolution vers la chronicité.

Dans les hépatites B chroniques, du fait de la possibilité de sélection de mutants pré-C réplicatifs n'exprimant pas l'Ag HBe, sa négativité n'apporte plus la même information. La quantification de l'ADN viral est alors plus contributive.

L'Ag HBe est détecté par des techniques EIA. Il existe de rares faux positifs, difficiles à confirmer en l'absence de test de neutralisation. Ces faux positifs sont souvent associés à de fausses réactivités en Ag HBs, et ne sont pas reproductibles avec un réactif différent.

- Anticorps anti-HBe

Il apparaît secondairement, après l'Ac anti-HBc et avant l'Ac anti-HBs. Il persiste peu de temps après l'apparition de l'Ac anti-HBs. Recherché dans le sérum

par technique EIA, il est détectable après la disparition de l'Ag HBe, correspondant à l'arrêt de la réplication virale. Son apparition signe une évolution favorable vers la guérison d'une hépatite B aiguë. C'est le seul marqueur positif avec l'anticorps anti-HBc au cours de la « fenêtre sérologique », entre disparition de l'Ag HBs et apparition des Ac anti-HBs.

Au cours des hépatites chroniques en dehors d'un traitement, la séroconversion de l'Ag HBe vers l'Ac anti-HBe n'est pas toujours le signe d'un arrêt de la multiplication virale. Il peut en effet s'agir de la sélection d'un mutant pré-C (voir plus haut).

La négativation de l'Ag HBe et la séroconversion en Ac anti-HBe sont recherchées lors du traitement des hépatites B chroniques Ag HBe positives. L'obtention de cette séroconversion est un facteur de bon pronostic de succès et de limitation du risque de récurrence.

La double positivité ou la double négativité de l'Ag HBe et de l'Ac anti-HBe sont rencontrées au décours des hépatites B chroniques traitées ou non, au moment de la séroconversion de l'antigène vers l'anticorps, ou lors de réactivations virales, de l'anticorps vers l'antigène.

- ADN viral

La détection des séquences d'ADN du VHB dans le sérum a été la première application des techniques de biologie moléculaire au diagnostic des maladies infectieuses.

Les techniques initiales hybridaient directement l'ADN présent dans le sérum, déposé sur un filtre de nitrocellulose, à une sonde radiomarquée. Le résultat était semi-quantitatif, avec un seuil de sensibilité autour de 10^6 copies/ml. Elles ont été remplacées par des techniques d'hybridation en milieu liquide ou sur support solide et sont devenues directement quantitatives, avec des résultats rendus en copies/ml, en équivalents-génomes/ml, en pg/ml et maintenant en UI/ml. Elles font appel soit à une amplification du signal comme l'ADN branché (Versant® HBV de Siemens) ou le test de capture d'hybride (Hybrid-capture® de Digene), soit à une amplification de la cible par PCR suivie d'une hybridation (Monitor HBV® de Roche) ou des tests de PCR en temps réel (TaqMan HBV® de Roche, RealTime HBV® d'Abbott, Artus realArt HBV PCR® de Qiagen, etc.). Les seuils de sensibilité et les domaines de mesure linéaire sont différents selon les techniques, avec des sensibilités plus basses et des domaines de mesure plus larges pour les PCR en temps réel. Les techniques les plus récentes donnent des résultats en UI/ml qui devraient permettre une comparaison plus facile de résultats obtenus avec des technologies différentes. Un facteur de conversion entre anciennes unités et UI/ml est dispo-

nible pour chaque fabricant. L'expression des résultats demande le maniement et la comparaison de nombres parfois importants. Pour faciliter ce maniement, on utilise la transformation du résultat en logarithme décimal ($\log 10 = 1$, $\log 100 = 2$, etc.).

L'analyse est réalisée sur sérum ou plasma EDTA selon la technique utilisée. La nature de l'échantillon à tester est à vérifier avant le prélèvement, certaines techniques n'étant pas validées sur toutes les natures de prélèvement.

L'augmentation de la sensibilité de détection par l'utilisation de la PCR a permis de montrer que la majorité des porteurs d'Ag HBs sont également porteurs d'ADN circulant, à des taux parfois très bas, avec des transaminases normales et sans aucun signe clinique. Il n'existe pour l'instant pas de consensus sur un seuil de positivité en ADN VHB en UI/ml corrélé à une situation évolutive particulière, mais il est communément reconnu qu'une charge virale en ADN VHB inférieure à 3–4 log chez un patient avec transaminases normales, sans signes cliniques et sans fibrose hépatique, ne doit pas être prise en compte comme un facteur péjoratif et demande juste une surveillance. La dénomination de « porteurs sains » ou « asymptomatiques » a été remplacée par celle de « porteurs inactifs », mieux adaptée.

Les indications de la quantification de l'ADN du VHB sont limitées à l'évaluation et au suivi des hépatites chroniques, avec ou sans traitement. La recherche de l'ADN du VHB n'est pas nécessaire au diagnostic et au suivi d'une hépatite B aiguë.

La quantification de l'ADN viral fait partie du bilan initial et du suivi d'une hépatite chronique B non traitée :

- la positivité conjointe de l'Ag HBe et de l'ADN au-dessus de 4–5 log correspond à une réplication active ;
- un ADN viral au-dessus de 4–5 log associé à la négativité de l'Ag HBe et à la positivité de l'Ac anti-HBe est en faveur d'une infection par un mutant pré-C ;
- le niveau de réplication virale est directement lié à l'évolutivité de l'infection chronique ;
- une charge virale supérieure à 8 log est un facteur de mauvais pronostic, en particulier pour la réponse au traitement ;
- l'absence de détection d'ADN ou sa positivité au-dessous de 3–4 log associée à la positivité de l'Ag HBe laisse supposer une séroconversion Ag HBe/Ac anti-HBe proche.

Chez les patients traités, la quantification de l'ADN du VHB est réalisée tous les 3 mois pour mesurer l'effica-

cité du traitement et détecter un éventuel échappement virologique, en parallèle à la surveillance d'une séroconversion Ag HBe/Ac anti-HBe chez un patient initialement positif pour l'Ag HBe :

- on recherche une décroissance de la charge virale pour atteindre une stabilisation à un niveau inférieur à 3 log ;
- un niveau élevé de charge virale avant le début du traitement et/ou l'absence de décroissance de la charge virale au-dessous de 3 log à 6 mois sont des facteurs prédictifs de mauvaise réponse et d'apparition rapide de résistance ;
- une décroissance rapide (> 2 log) à 2 mois est un facteur prédictif de bonne réponse, au moins pour l'adefovir ;
- l'échappement virologique est défini par une remontée de la charge virale de plus de 1 log par rapport au point le plus bas.

La recherche d'ADN du VHB est également utilisée pour l'évaluation des patients suspects d'héberger un virus mutant ou faiblement répliquatif : patient au stade de cirrhose ou de CHC, profil d'hépatite B occulte en faveur d'un mutant S/préS, associant Ac anti-HBc isolés et transaminases anormales, sans Ag HBs détectable.

• ADN polymérase, antigène pré-S1

L'activité enzymatique de la polymérase virale est dosable dans le sérum. L'antigène pré-S1 est mesurable par technique RIA. Ces marqueurs sont très peu pratiqués et leurs résultats sont superposables à ceux de la mesure de la charge virale en ADN du VHB.

• Analyse du génome viral

L'analyse de la séquence du génome viral permet :

- la détermination du génotype du VHB par analyse de la région S/préS : elle peut se faire par PCR et séquençage (Trugene HBV[®] de Siemens), par PCR et analyse du profil de restriction du fragment PCR (*restriction fragment length polymorphism* ou PCR-RFLP), par PCR et reverse hybridation à des sondes spécifiques de génotype (LiPA HBV génotype[®] d'Innogenetics). Son utilité clinique est en cours d'évaluation ;
- la recherche des mutations de résistance dans le gène P : elles peuvent être recherchées par PCR et séquençage, par PCR et reverse hybridation spécifique (LiPA HBVDR[®] d'Innogenetics) ou par PCR spécifique en temps réel. L'interprétation de la liste des mutations détectées permet de conclure à la sensibilité ou à la résistance du VHB au traitement en cours et aux différentes alternatives thérapeutiques possibles. L'indication du génotype de résistance du

VHB est en cours de définition. Il est probable que la mise à disposition régulière de nouveaux antiviraux efficaces et la complexité des profils de résistance amèneront à devoir évaluer le profil de résistance viral devant tout échappement virologique ;

- la recherche des mutations pré-C par analyse de la région pré-C : la mutation principale au codon 1896 et d'autres mutations associées peuvent être détectées là aussi par PCR et séquençage, par PCR et hybridation (LiPA HBV precore mutants® d'Innogenetics), par PCR spécifique en temps réel.

– *Utilisation des marqueurs virologiques disponibles*

La cinétique des différents marqueurs lors des hépatites B aiguës et chroniques est regroupée dans les figures 13 et 14.

• Diagnostic d'une hépatite B aiguë

D'après les recommandations les plus récentes, les premiers marqueurs du VHB à rechercher dans le cadre d'une hépatite aiguë supposée virale sont l'Ag HBs et les Ac anti-HBc totaux et IgM. Il est inutile à ce stade de rechercher les Ac anti-HBs.

En cas de positivité de l'Ag HBs, la positivité conjointe des Ac anti-HBc vient conforter la suspicion d'hépatite B. Les IgM anti-HBc sont à rechercher sur le même prélèvement. La positivité de l'Ag HBs est à confirmer sur un nouveau prélèvement. Un test de neutralisation est recommandé, surtout en cas de résultat initial faiblement positif. La positivité associée de l'Ag HBs et des IgM anti-HBc permet dans la plupart des cas d'affirmer l'hépatite B aiguë. Dans de rares cas d'hépatite B chronique, les IgM anti-HBc sont faiblement positives et le diagnostic différentiel repose alors sur le contexte clinique et la cinétique des marqueurs.

La positivité isolée de l'Ag HBs doit faire pratiquer un test de neutralisation sur le même échantillon et un contrôle de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc sur un nouveau prélèvement, pour différencier faux positif, hépatite B débutante avec séroconversion secondaire en anti-HBc et positivité isolée confirmée de l'Ag HBs (voir plus haut).

Devant toute découverte d'un Ag HBs positif, il est recommandé de faire sur le second prélèvement destiné à la confirmation de l'Ag HBs une recherche d'Ac anti-Delta, avec recherche éventuelle d'Ag Delta.

Depuis 2003, l'hépatite aiguë B est une maladie à déclaration obligatoire.

• Suivi d'une hépatite B aiguë

Le suivi immédiat repose sur l'Ag HBs dont on cherche à vérifier la disparition après la normalisation des transaminases, à 1 mois puis à 3 mois, avec ensuite surveillance de la séroconversion en Ac anti-HBs.

La recherche d'Ag HBe et d'ADN du VHB n'est pas recommandée en première intention dans le suivi d'une hépatite aiguë. Elle est en revanche nécessaire en cas de persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 semaines, laissant craindre un passage à la chronicité qui ne peut cependant être affirmé qu'après 6 mois de persistance de l'Ag HBs.

• Diagnostic et bilan initial d'une hépatite B chronique

Leur découverte est souvent fortuite, lors d'un bilan systématique, mais peut être orientée par un contexte clinique (asthénie persistante), biologique (élévation des transaminases) ou épidémiologique (origine géographique, appartenance à un groupe à risque).

Ag HBs et Ac anti-HBc totaux doivent être recherchés en première intention. En cas de positivité, on pratique un nouveau prélèvement pour confirmer la positivité de l'Ag HBs avec éventuel test de neutralisation, pour rechercher les IgM anti-HBc, ainsi que l'Ag HBe, l'Ac anti-HBe, l'ADN du VHB et les Ac anti-Delta. La persistance d'une positivité de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois ou la négativité des IgM anti-HBc signent l'hépatite chronique B, mais leur faible positivité ne l'élimine pas, le diagnostic différentiel se faisant alors sur le contexte clinique et sur la cinétique des marqueurs.

Le contexte clinique et l'histoire de la maladie associés à l'analyse des résultats obtenus en biochimie (bilan hépatique), en sérologie (Ag HBe, Ac anti-HBe) et en biologie moléculaire (ADN du VHB) permettent de déterminer un profil :

- d'hépatite chronique B répliquative à virus sauvage avec Ag HBe positif, ADN du VHB > 5 log et transaminases plus ou moins élevées ;
- d'hépatite chronique B répliquative à virus probablement muté de type pré-C avec Ag HBe négatif et Ac anti-HBe positif, ADN du VHB détectable et transaminases élevées ;
- d'hépatite chronique B inactive avec Ac anti-HBe positif et ADN du VHB < 3–4 log et transaminases normales.

Diverses situations intermédiaires peuvent être rencontrées. Par ailleurs, le niveau des transaminases aussi bien que celui de la charge virale en ADN du VHB peuvent fluctuer au cours du temps, et il est recom-

Figure 13. Évolution des marqueurs au cours de l'hépatite B aiguë sans passage à la chronicité

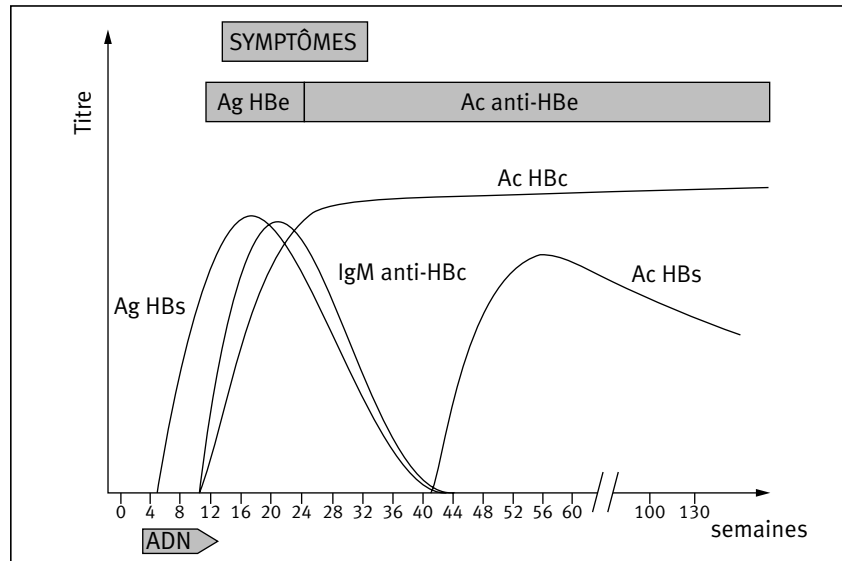
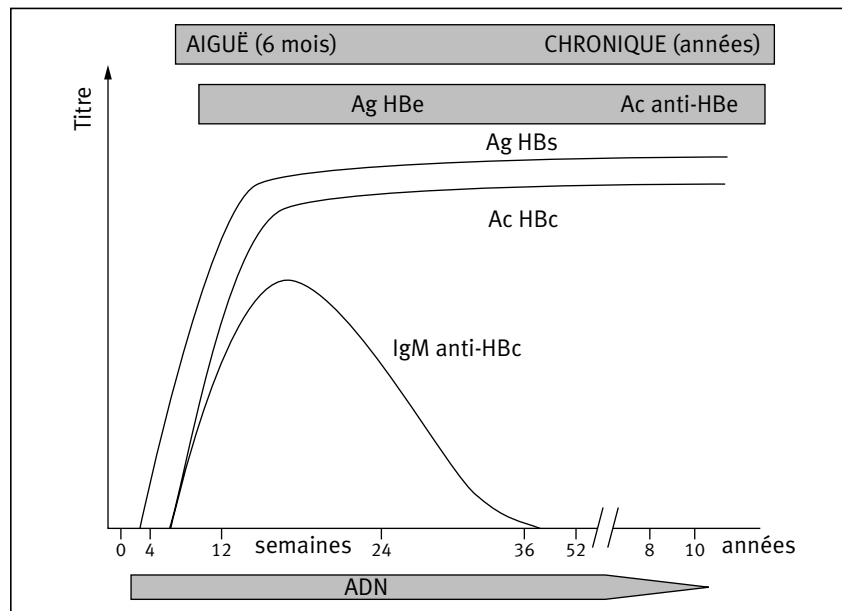


Figure 14. Évolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite B chronique



In : Soussan P, Le Pendevan C. – Les difficultés d'interprétation du diagnostic virologique de l'hépatite B. – Rev Fr Lab 2005 ; 35/370, p. 50.

mandé de répéter à quelques semaines le bilan initial d'une hépatite B chronique pour s'affranchir de ces éventuelles variations.

Les notions d'hépatite chronique active et d'hépatite chronique persistante étaient des notions histologiques déterminées par la biopsie hépatique. La classifi-

cation METAVIR est maintenant largement utilisée pour définir le niveau de fibrose hépatique, soit par l'histologie d'une ponction biopsie hépatique, soit par mesure des marqueurs sériques de fibrose (FibroTest-ActiTest, Fibromètre®, autres). Une évaluation du niveau de fibrose hépatique ainsi qu'une mesure du

taux circulant d'alphafœtoprotéine sont recommandées quel que soit le profil virologique au moment du bilan initial d'une infection chronique par le VHB. En effet, il est rare mais il est possible de découvrir une fibrose hépatique évolutive associée à un profil virologique d'infection inactive à transaminases normales.

- Suivi d'une infection chronique non traitée

En l'absence de traitement, la surveillance virologique au moins annuelle repose sur le couple Ag HBe/Ac anti-HBe et la quantification de l'ADN du VHB. On suit une éventuelle diminution de la charge virale en ADN du VHB avec éventuelle séroconversion de l'Ag HBe vers l'Ac anti-HBe (25 % par an). Dans ce cas, on recherche l'Ag HBs et en cas de négativation (1 % par an), les Ac anti-HBs.

Il peut être nécessaire de mesurer régulièrement l'évolution du niveau de fibrose hépatique ou de mesurer le taux d'alphafœtoprotéine selon le contexte clinique et les résultats du bilan initial.

- Bilan préthérapeutique et suivi d'une infection chronique traitée

Le bilan virologique préthérapeutique comprend Ag HBs, Ag HBe, ADN du VHB. La surveillance virologique du traitement repose sur la surveillance régulière de l'ADN viral et de l'Ag HBe. On recherche une diminution puis une disparition de l'ADN viral chez tous les patients et une séroconversion Ag HBe/Ac anti-HBe chez les patients initialement porteurs d'Ag HBe. En cas de négativation de l'ADN et/ou séroconversion, on recherche l'Ag HBs, qui peut disparaître dans 5 à 10 % des cas.

- Suivi de la transmission mère-enfant

L'Ag HBs doit être recherché chez la femme enceinte lors de la visite du 6^e mois. En cas de positivité confir-

mée, une sérovaccination est mise en œuvre pour l'enfant à la naissance, un bilan d'hépatite chronique est proposé à la mère, et une enquête familiale permet de dépister d'éventuelles autres hépatites chroniques et de proposer une vaccination aux proches séro-négatifs. Il est inutile de rechercher l'Ag HBs et les anticorps anti-HBc chez le nouveau-né. L'efficacité de la protection doit être évaluée par une recherche d'Ag HBs et d'Ac anti-HBs à partir de l'âge de 9 mois puis si possible 1 à 4 mois après la dernière injection vaccinale.

- Suivi de la vaccination anti-VHB

Avant vaccination, la recherche d'Ag HBs et d'Ac anti-HBc n'est recommandée que dans les groupes à risque élevé et chez les immigrants de première et seconde génération originaires de zones de forte endémie pour dépister d'éventuelles infections chroniques.

Après vaccination, en dehors des groupes à risques, il n'est pas recommandé de faire de contrôle d'immunité dans la population générale. En cas de résultat non détectable ou proche de la valeur seuil de 10 UI/l, une recherche d'Ag HBs et des Ac anti-HBc doit être pratiquée.

 *Fibrose hépatique (marqueurs de la), Hépatite Delta, StéatoTest*

 Anonyme.
Prise en charge des résistances aux analogues antiviraux dans le traitement de l'hépatite chronique B.
Gastroentérol Clin Biol 2006 ; 30/10-C2 : 5-36.
Ganem D, Prince AM.
Hepatitis B virus infection – Natural history and clinical consequences.
N Engl J Med 2004 ; 350 : 1118-1129.
Marcellin P.
Monographie : Hépatites virales B et C.
Rev Prat 2005 ; 55 : 596-652.
Pol S, Mallet V, Dhalluin V, Fontaine H.
Hépatites virales.
EMC – Maladies infectieuses 2007 ; 8-065-F-10, 32 p.
Soussan P, Le Pendevén C.
Les difficultés d'interprétation du diagnostic virologique de l'hépatite B.
Rev Fr Lab 2005 ; 35/370 : 47-54.