

# **Epidémiologie et diagnostic sérologique des hépatites virales**

## **Infection par le virus de l'hépatite A**

### ***Réactions sérologiques permettant d'identifier les hépatites liées au virus de l'hépatite A (VHA)***

Les marqueurs de l'hépatite A sont sensibles. La présence des antigènes viraux ou du génome viral (ARN du VHA) peuvent être détectés dans les selles, le sang ou l'environnement (aliments, eau), signant la contamination. En routine, seuls sont utilisés les marqueurs de la réponse immunitaire qui donnent une information fiable sur le caractère récent ou ancien d'une infection, et sur le niveau d'immunité face à une nouvelle exposition.

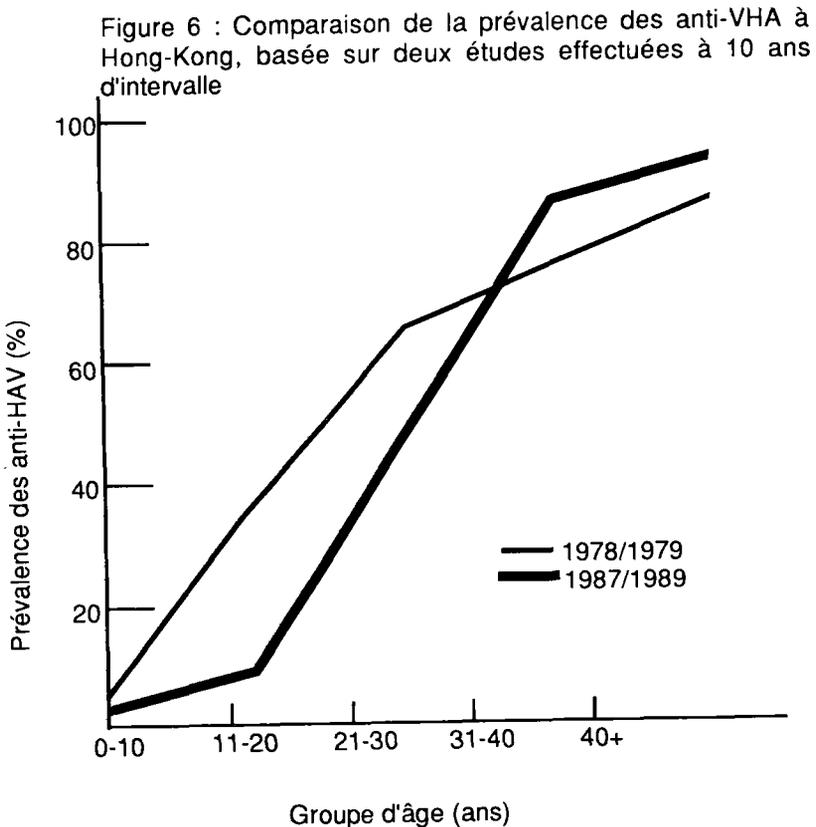
L'hépatite A entraîne l'apparition d'anticorps anti-VHA (Figure 2, p.3). Lorsqu'existent de tels anticorps, il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas d'anticorps qui existaient antérieurement et qui seraient donc sans rapport avec l'hépatite actuelle. A cet effet il faut titrer les anticorps VHA de classe IgM : leur présence permettra d'affirmer le diagnostic d'hépatite aiguë récente liée au virus de l'hépatite A. Il n'y a pas de portage chronique du VHA ni d'hépatite chronique liée au virus de l'hépatite A.

### ***Prévalence des infections par le virus A***

Les infections par le virus de l'hépatite A sont d'autant plus fréquentes et plus précoces que le niveau d'hygiène est bas. On distingue ainsi trois zones, de haute endémicité (Afrique du Nord, Indonésie, C.E.I), d'endémicité intermédiaire (Hong Kong, Singapour, Europe du Sud) ou d'endémicité faible (Suisse, Scandinavie, Allemagne). L'incidence de l'hépatite A évolue de façon cyclique par grandes épidémies, à intervalles réguliers (5 à 10 ans) : le virus circule alors largement, augmentant le nombre de cas de maladie et la fréquence de l'immunité limitant ainsi la propagation du virus. La diminution d'incidence aboutit à une situation où le virus peut de nouveau rapidement se propager et donc à une nouvelle épidémie.

En France, on peut estimer qu'à l'âge de 20 à 30 ans, 20 à 30 % de la population a rencontré le virus de l'hépatite A. Au contraire dans des pays comme l'Afrique la quasi-totalité de la population l'a rencontré dans cette tranche d'âge.

Ces 20 dernières années, avec l'amélioration des conditions d'hygiène, la prévalence des anticorps anti-VHA a considérablement diminué pour les moins de 40 ans (Figure 6). Cela explique la modification récente de l'épidémiologie du VHA. Les hépatites aiguës A étant d'autant plus symptomatiques que l'âge est élevé, les voyages dans les zones d'endémie ayant augmenté en fréquence, les formes symptomatiques sont en cours d'augmentation.



**Mode de transmission**

Le virus A est transmis par voie entérale principalement par contamination des aliments par les matières fécales infectées. L'hépatite évolue par épidémies. Il n'y a pratiquement pas de transmission du virus par les sécrétions contrairement au virus de l'hépatite B. Comme pour les autres virus hépatotropes, des populations à risque ont été récemment reconnues : voyageurs en zone d'endémie, toxicomanes intraveineux, homosexuels, personnel de santé, groupes de nourrissons, de jeunes enfants et d'handicapés mentaux, ou de personnes âgées vivant en groupe. Ces sujets pourraient bénéficier de la vaccination, aujourd'hui commercialisée, contre le VHA. Le risque de transmission parentérale (notamment par transfusion) est très faible quoique qu'une virémie VHA puisse être détectée dans le plasma pendant plusieurs jours, habituellement avant l'apparition de l'ictère. Malgré cela, la transmission sexuelle ou la transmission materno-fœtale n'ont jamais été décrites, à l'exception des contacts oro-anaux. La présence du virus dans la salive rend compte des cas rares transmis par les sécrétions bucco-pharyngées.

## Infection par le virus de l'hépatite B (VHB)

### **Particules virales : diagnostic sérologique**

La durée d'incubation de l'infection virale B varie de 1 à 3 mois. La connaissance des différents antigènes viraux, précédemment détaillés, permet de mieux analyser les résultats sérologiques.

En résumé, le virus de l'hépatite B comporte une enveloppe externe et une capsid (également appelée noyau). L'enveloppe porte des déterminants antigéniques qui définissent l'antigène de surface du virus (antigène HBs). L'antigène HBs induit la synthèse d'anticorps neutralisants anti-HBs qui protègent en règle l'individu contre une nouvelle infection par le virus de l'hépatite B (réalisant ainsi une immunisation active). L'antigène HBs est une protéine complexe et des variations dans sa composition ont permis de décrire différents sous-types du virus dont la répartition est variable suivant les pays. L'antigène HBs est présent à la surface des particules de Dane (virion complet) et sur des enveloppes virales vides, non infectieuses. Habituellement ces enveloppes vides sont en excès par rapport aux particules complètes et elles sont les seules détectées dans le sérum en l'absence de multiplication du virus. Sur l'enveloppe de la particule de Dane a également été localisé un récepteur qui pourrait intervenir dans la pénétration du virus dans les hépatocytes.

Dans la particule de Dane se trouve une capsid qui porte les déterminants antigéniques de l'antigène HBc (Ag HBc). Cet antigène viral est très immunogène et induit la synthèse précoce et importante d'anticorps anti HBc de type IgM puis IgG. L'antigène HBc étant essentiellement situé dans la capsid virale il n'est pas détecté dans le sérum par les techniques radioimmunologiques standard. Seul l'anti-HBc y est mis en évidence et l'interprétation de ce résultat n'est pas toujours simple quand l'anti HBc est isolé : guérison ou infection persistante ? L'évolution sérologique d'une infection par le VHB peut être présentée de la façon suivante : l'Ag HBs est détecté environ 3 semaines avant les signes cliniques et disparaît généralement dans le mois suivant ; sa persistance au delà de 2 mois fait craindre le passage à la chronicité de l'infection virale. L'anti-HBs est détecté de façon retardée (1 à 6 mois). L'anticorps anti-HBc apparaît dès le début de la symptomatologie et persiste pendant la phase d'infection aiguë puis pendant la phase de guérison : la présence de l'anticorps anti-HBc à elle seule ne permet donc

pas de distinguer entre infection actuelle et guérison ; l'intérêt de la recherche de l'anticorps anti-HBc est l'existence d'une "fenêtre", période schématiquement située entre les deuxième mois et quatrième mois après le début des signes cliniques où l'antigène HBs a déjà disparu et où l'anticorps anti-HBs peut ne pas être encore détecté : dans cette situation seul l'anticorps anti-HBc témoigne de l'infection VHB . L'antigène HBe apparaît peu avant l'ictère et disparaît rapidement après le début des signes cliniques ; l'anticorps anti-HBe apparaît plus précocément que l'anticorps anti-HBs. Au cours d'une hépatite aiguë banale, la recherche de l'antigène HBe et de l'anticorps anti-HBe n'apporte cependant pas de renseignement supplémentaire.

Le problème pratique est la surveillance de tout patient pour dépister un portage chronique du virus qui se définit traditionnellement par la persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois d'évolution.

### ***Portage chronique du virus***

Ce portage chronique apparaît dans 5 à 10 % des cas chez les adultes, mais de façon beaucoup plus fréquente chez les enfants infectés tôt dans la vie (jusqu'à 80 % chez les nouveaux-nés infectés à la naissance) ou chez les immunodéprimés (hémodialysés, transplantés et autres sujets sous traitement immunosuppresseur, patients infectés par le VIH...).

### ***Particularités de l'infection virale***

L'infection par le VHB est caractérisée par son tropisme pour le foie, le risque d'infection chronique et son association au développement d'un cancer primitif du foie. Le virus présente de plus une spécificité d'hôte très étroite : le VHB ne peut en effet infecter que les humains et quelques primates supérieurs. La stabilité des virions du virus B infectieux, trouvés dans le sang des malades mais également dans d'autres fluides comme la salive, l'urine et le sperme, fait de l'hépatite B une maladie extrêmement contagieuse. La transmission peut se produire selon plusieurs modes dont la prévalence est radicalement différente dans les régions de faible ou de forte endémie ; de ce mode de transmission dépend l'évolution de la maladie : élimination du virus et guérison, ou persistance de l'infection et évolution vers la chronicité.

Dans des régions de faible endémie la transmission se fait essentiellement par voie sexuelle ou du fait d'une toxicomanie par voie veineuse. Le risque transfusionnel est devenu extrêmement faible depuis

le dépistage des donneurs de sang [moins de 1 % des hépatites post-transfusionnelles sont actuellement liées au virus de l'hépatite B (détecté par les tests sérologiques standards). L'hépatite B peut également toucher le personnel de santé ou faire suite à des soins dentaires ou à des séances d'acupuncture en cas de mauvaise stérilisation des instruments.

Au contraire, dans des régions à forte endémie, la transmission se fait au moment de l'accouchement lorsque le sang de l'enfant et de la mère sont mis en contact ou dans les premières années de la vie. La transmission à la naissance est surtout observée chez des femmes asiatiques chez lesquelles la virémie B est élevée. En Afrique noire la transmission se fait principalement au cours des premières années de la vie par des mécanismes mal clarifiés qui sont probablement liés à des pratiques tribales (scarifications, etc.) et à l'hygiène défectueuse (insectes...); la transmission materno-fœtale est faible.

Le risque d'évolution vers la chronicité dépend avant tout de l'âge auquel le sujet est infecté. Chez l'adulte, environ 5 % des infections aiguës sont suivies d'un portage chronique (défini par la persistance de l'antigène de l'Ag HBs, au delà de 6 mois). Par contre, chez des nouveau-nés infectés à la naissance par des mères virémiques, le taux de portage chronique varie de 40 à 80 % des cas suivant le niveau de virémie de la mère.

Le fort risque d'infection chronique lors de la transmission mère-enfant reflète probablement l'établissement d'une tolérance dont le mécanisme reste mal connu. On a évoqué le rôle d'un des antigènes de capsid (l'antigène HBe) qui est sécrété dans le sérum et pourrait induire un état de tolérance immunitaire pendant les premiers mois de la vie de l'enfant .

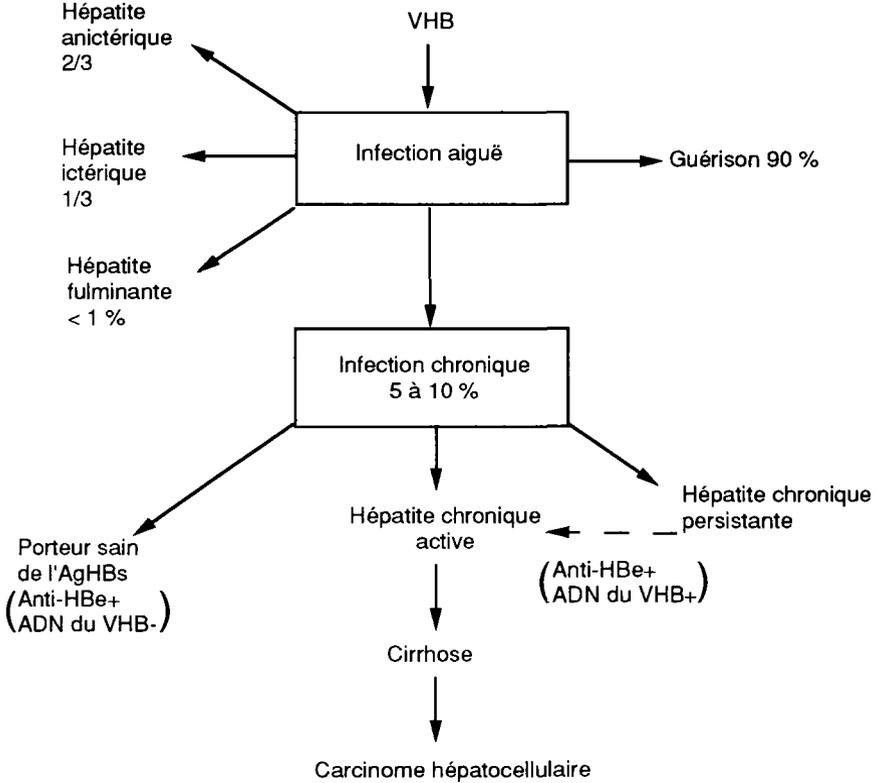
### ***Evolution clinique de l'infection chronique par le VHB***

La majorité (90 %) des infections aiguës sont asymptomatiques (Figure 7).

Seul, un très faible pourcentage (environ 1 % à 1 %) évolue de façon rapide vers une hépatite grave, mortelle en l'absence de transplantation hépatique (il s'agit des hépatites "fulminantes").

Comme on l'a vu, dans 5 % des cas chez l'adulte et 40 à 80 % des cas chez des nouveaux nés infectés l'infection devient chronique. Le portage chronique du virus de l'hépatite B peut être associé à des lésions de sévérité très variable. Schématiquement, environ un tiers des porteurs chroniques vont garder des tests biologiques hépatiques normaux et des lésions inflammatoires très minimes, voire absentes, sur la biopsie du foie : ce sont les "porteurs sains". Par contre environ deux tiers des sujets

Figure 7 : Évolution clinique des infections par le VHB chez l'adulte



développe des lésions d'hépatite chronique active modérée (définie par l'association d'une nécrose hépatocytaire, d'une fibrose d'importance variable et d'un infiltrat inflammatoire fait de cellules monocléées). A la distinction classique entre hépatite chronique "persistante" et hépatite chronique "active", on préfère maintenant le concept d'hépatite chronique active de sévérité et donc d'activité variable. Dans 20 à 30 % des cas, l'activité de l'hépatite (nécrose et inflammation) va être suffisamment sévère pour entraîner la progression vers des lésions de cirrhose. Enfin on a vu le risque évolutif de cette cirrhose B vers un hépatocarcinome avec des chiffres schématiques de 10 à 30 % en cas de cirrhose.

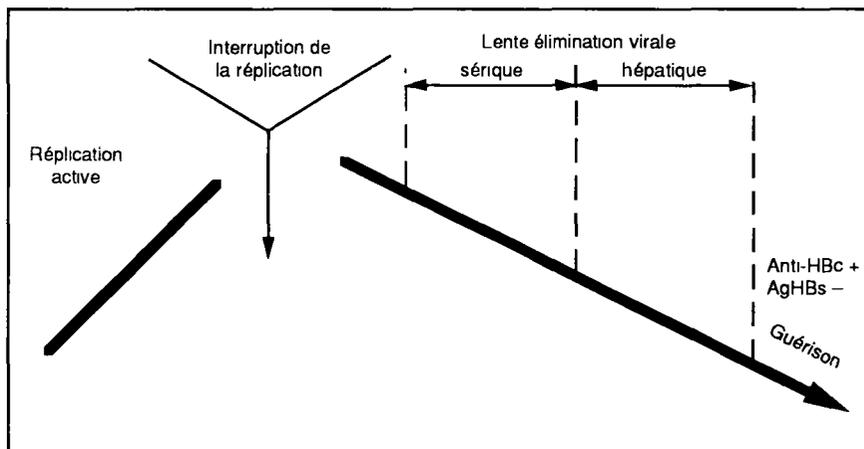
L'évolution naturelle de l'infection chronique par le virus B peut être schématiquement représentée de la façon suivante (Figure 8) : pendant une première phase de durée très variable (quelques mois à plusieurs années) on assiste à une persistance de la multiplication du virus. Les marqueurs de cette multiplication sont avant tout la détection de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum ainsi que celle de l'antigène HBe. Au cours de cette phase, l'antigène HBc est détectable en immunohistochimie dans le noyau des hépatocytes ; de plus une activité ADN polymérase peut être mise en évidence dans le sérum par un test *in vitro*. Durant cette phase, l'infectiosité du malade est importante.

La deuxième phase est marquée par l'arrêt de la multiplication virale. Cet arrêt peut fréquemment être associé à une élévation transitoire (mais parfois très importante) des transaminases et un tableau d'hépatite aiguë, parfois sévère, si il survient chez un sujet ayant une insuffisance hépatocellulaire et une cirrhose. Cette aggravation de la cytolyse est vraisemblablement due à la réponse immunitaire cytotoxique, entraînant la nécrose des hépatocytes où se faisait la multiplication virale.

Au cours d'une troisième phase, le sujet est toujours porteur chronique du virus (antigène HBs positif) mais les signes de multiplication virale ont disparu (antigène HBe négatif, anti HBe positif, absence de détection de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum). L'arrêt spontané de la multiplication virale coïncide souvent dans le temps avec la phase de développement de la cirrhose pour des raisons inconnues (Figure 9).

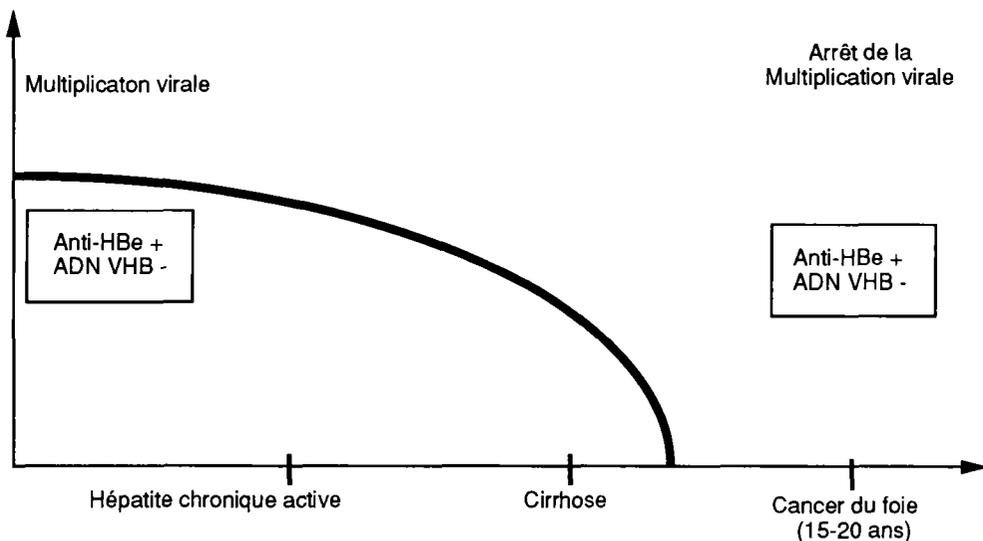
Le but des traitements anti viraux (adénine arabinoside, interféron alpha surtout) est de stopper la multiplication virale, chez des individus qui probablement spontanément auraient vu s'arrêter cette multiplication virale, avant le développement de lésions irréversibles de cirrhose. En

Figure 8 : Évolution naturelle en 3 phases des marqueurs au cours de l'infection par le VHB



Réplication active	Diminution puis arrêt de la réplication	Élimination virale	
		sérique	hépatique
AgHBe +	AgHBe +	Anti-HBc ++	Anti-HBc +
ADN +	ADN + puis	AgHBs +	AgHBs -
Ag pré-S +	ADN / VHB -	AgHbe -	Anti-HBe +
		ADN -	Anti-pré-S +
		Anti-HBe +	
		Ag pré-S -	

Figure 9 : Histoire schématique de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B



stoppant la multiplication virale ces traitements anti viraux diminuent la nécrose hépatocytaire et la régénération qui lui est associée.

Avec une fréquence variable (de l'ordre de 5 % par an) et pour des raisons le plus souvent inconnues on peut assister à une réactivation de la multiplication virale avec réapparition de l'ADN viral sérique, associé ou non à une repositivité de l'antigène HBe.

### **Prévalence des infections par le virus de l'hépatite B**

Le virus de l'hépatite B est une maladie infectieuse largement diffusée dans le monde : on estime à plus de 300 millions le nombre de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B sur le globe ; on distingue schématiquement :

- des régions à forte prévalence de l'antigène HBs (Afrique, Asie du Sud Est) où 5 à 10 % de la population est porteuse chronique du virus de l'hépatite B ;

- des régions à prévalence intermédiaire : entre 2 à 5 % de la population générale est porteuse chronique du virus de l'hépatite B (Italie, Afrique du Nord, Espagne du Sud, Grèce, Japon) ;

- des régions de prévalence faible (Europe du nord et Etats-Unis d'Amérique) où 0,3 % de la population générale est porteuse chronique de l'antigène HBs.

### **Mode de transmission du virus de l'hépatite B**

La transmission du VHB est principalement parentérale, sexuelle et materno-fœtale. Elle est donc liée aux transfusions sanguines, aux injections intraveineuses (essentiellement chez les toxicomanes), aux relations sexuelles avec une personne infectée par le virus, ou au passage transplacentaire ou lors de la délivrance pour la transmission mère-enfant.

D'une manière générale le virus de l'hépatite B est donc essentiellement transmis par les sécrétions et par le sérum. Lorsqu'on étudie la répartition des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B en France on peut distinguer de grandes variations de fréquence : l'hépatite B est particulièrement fréquente chez les toxicomanes, les homosexuels et les prostituées. Il est important de noter que ces "populations à risque" sont les mêmes que pour l'infection par le virus du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH). En effet on a pu constater qu'environ 80 à 90 % des sujets infectés par le VIH ont également été exposés au virus de l'hépatite B puisqu'ils ont des anticorps (anti-HBs et anti-HBc) qui

témoignent d'une infection antérieure ; de plus environ 10 % des sujets infectés par le VIH sont antigène HBs positif et donc infectés par le virus B. La transmission verticale du virus de l'hépatite B est un facteur très important de la dissémination du virus dans des régions comme l'Asie : en effet une femme enceinte infectée au 3ème trimestre de la grossesse peut transmettre le virus à son enfant ; on admet que cette transmission se fait essentiellement au moment de l'accouchement par contamination du sang. Ce risque de transmission est d'autant plus fort que la mère présente des signes de multiplication du virus B : antigène HBe, ADN du VHB dans le sérum, activité ADN polymérase. Ce fait a donc deux implications essentielles : la recherche de l'antigène HBs doit être systématique au cours d'une grossesse ; chez une femme porteuse de l'antigène HBs au troisième trimestre de la grossesse on doit organiser une prévention de l'hépatite chez le nouveau-né : immunoglobulines et vaccination.

## **Infection par le virus de l'hépatite C : le démembrement des hépatites Non-A, Non-B**

Le diagnostic d'hépatite "Non-A, Non-B" était jusqu'à présent un diagnostic par exclusion : il s'agissait d'hépatite n'ayant pas les marqueurs sérologiques de l'hépatite A et de l'hépatite B. On distinguait deux formes différentes : des hépatites observées surtout en Asie et en Afrique du Nord qui semblaient évoluer comme les hépatites A par épidémie avec une transmission entérale. A l'opposé bon nombre d'hépatites Non-A, Non-B évoluaient comme des hépatites B et avaient une épidémiologie superposable : ces formes "non épidémiques" des hépatites Non-A, Non-B pouvaient se compliquer d'un portage chronique du virus Non-A, Non-B et être responsables de lésions d'hépatite chronique et de cirrhose.

La caractérisation récente du virus des hépatites C et E ont permis le démembrement de ces hépatites Non-A, Non-B.

### ***Diagnostic sérologique de l'infection par le VHC***

#### **Les tests de première génération**

Le diagnostic sérologique a reposé dans un premier temps sur des tests ELISA permettant la détection d'anticorps spécifiques de protéines codées par la région NS4 (région non structurale) (Figure 5). Ces anticorps reconnaissent une protéine probablement impliquée dans la réplication virale. Il semble exister une relation entre le taux d'anticorps anti-VHC et la réplication virale et donc l'inféctiosité du sérum.

#### **Limites des premiers tests sérologiques**

Au stade aigu de l'infection VHC, la séroconversion est le plus souvent retardée. En moyenne elle est détectée 10 à 18 semaines après la contamination. Exceptionnellement elle peut ne survenir que après 1 an. Après guérison d'une hépatite aiguë C, on peut ne plus détecter dans les années suivantes l'anti-VHC (au contraire, la persistance de l'infection VHC et le développement d'une hépatite chronique sont associés à la persistance d'un taux d'anti-VHC).

Des résultats faussement négatifs pouvaient être observés chez 30 à 50 % des donneurs de sang, soulignant l'importance des tests de confirmation. Des résultats faussement négatifs pouvaient être obtenus chez des sujets avec hépatite chronique, cirrhose ou cancer du foie. La

présence de l'anti-VHC ne donne pas une appréciation directe de la virémie. Ces tests, quoiqu'imparfaits, ont permis d'établir un certain nombre de données épidémiologiques capitales.

### **Les nouveaux tests sérologiques**

De nouveaux tests, dits de "deuxième génération" sont actuellement commercialisés. Il s'agit des tests RIBA ("Recombinant immuno blot assay") ou ELISA permettant la détection des anticorps spécifiques des protéines virales structurales (C22= capside) et non structurales (5.1.1, C100-3, C33.c). Ces tests sont plus sensibles et spécifiques que les tests de première génération mais la signification d'un résultat positif reste aléatoire. D'autres tests, moins utilisés, sont fondés sur des réactions de neutralisation. Enfin, des tests de troisième et de quatrième génération sont en cours de développement. Ils semblent bien diminuer les risques de faux positifs et faux négatifs et permettre de détecter plus précocement une séroconversion après infection aiguë ; l'absence de tests de détection d'antigènes viraux et de standardisation de la recherche d'anticorps de classe IgM limite cependant toujours l'interprétation des tests sérologiques.

### ***Utilisation de l'amplification génomique pour le diagnostic et l'analyse de la variabilité génétique du VHC. Implications pour le développement de tests diagnostiques.***

#### **Utilisation de la "Nested PCR" pour la détection de l'ARN du VHC**

La virémie VHC est généralement très basse expliquant à la fois des difficultés d'identification du virus dans les années précédentes et l'impossibilité de réaliser des tests conventionnels en hybridation pour l'identification de l'ARN du VHC dans le sérum ou dans les tissus. La "polymerase chain reaction" (PCR) ou amplification génomique est donc la technique de choix pour la détection d'ARN du VHC. De nombreux travaux ont en effet indiqué qu'il était possible d'utiliser la PCR pour mettre en évidence une virémie VHC chez des sujets avec hépatite aiguë ou hépatite chronique ainsi que chez des donneurs de sang potentiellement infectieux. De plus la PCR peut détecter l'ARN du VHC chez des sujets séronégatifs avec les tests sérologiques actuellement disponibles.

A partir des données de séquence il a été possible d'obtenir des séquences oligonucléotidiques, utilisées comme amorces, réparties le long

du génome viral. La comparaison des différentes amorces possibles nous a montré que celles qui étaient les plus efficaces sont situées dans la région 5' non codante de l'ARN viral (très conservée dans les isolats analysés). De plus, l'utilisation de la "nested PCR" a été nécessaire du fait de la faible quantité d'ARN du VHC circulant. Cette technique comprend 2 amplifications successives, la seconde étant réalisée avec des amorces en situation "interne" par rapport aux premières amorces. Elle permet la détection de l'ARN du VHC dans le sérum. Cette technique est sensible mais présente un grand risque de contamination.

Au cours de l'infection aiguë, la PCR permet de détecter une virémie C très précoce (jusqu'à 3 jours après transmission au chimpanzé) alors que la séroconversion VHC est retardée de quelques cinq à dix semaines. Chez des patients avec hépatite chronique, des séquences d'ARN du VHC peuvent être détectées chez des sujets séronégatifs, indiquant que la PCR devrait être utile pour déterminer la prévalence réelle des infections liées au VHC. Il faut également noter que des séquences d'ARN du VHC et d'ADN du VHB peuvent être simultanément détectées chez des patients avec hépatite chronique Non-A, Non-B posant le problème des interactions éventuelles des 2 virus dans le développement de l'hépatopathie chronique.

Des techniques nouvelles, basées sur la PCR ou sur la "branched DNA", permettent de doser la virémie C : elle est maximale au moment de l'épisode aigu, puis disparaît (guérison) ou persiste de façon chronique (à des titres parfois fluctuants). Le titre de la virémie est variable selon le génotype responsable de l'infection (plus élevée avec le type II).

### ***Portage chronique du virus***

Un portage chronique du virus apparaît chez environ 50 % des patients ayant rencontré le VHC, quelque soit le mode de contamination (Figure 10). Les situations d'immunosuppression augmentent probablement cette fréquence. Il ne semble pas clairement exister de phénomène d'extinction spontanée de la multiplication virale, comme cela est observé pour le VHB.

La possibilité d'un "portage sain" du VHC reste inconnue, mais a été suggéré chez des patients virémiques, infectés par le VIH, ayant des transaminases normales et une histologie hépatique normale. Seules des études systématiques incluant la recherche du VHC dans le sérum et le foie et l'histologie hépatique chez les sujets ayant des anti-VHC permettront de répondre à cette question.

Figure 10 : Histoire naturelle des infections par le virus de l'hépatite C

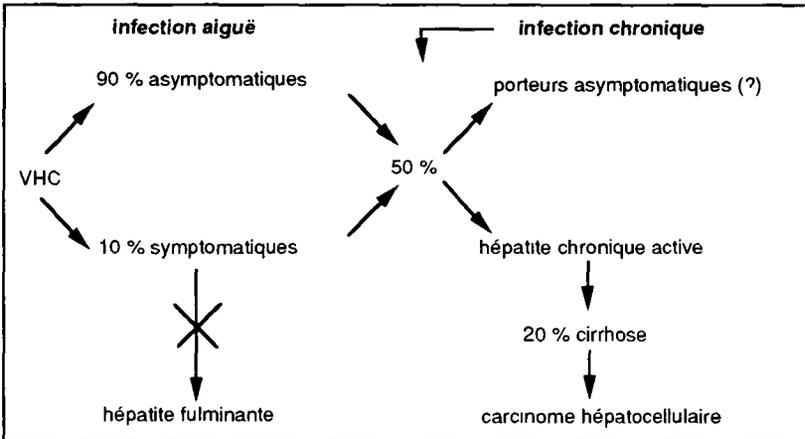


Tableau II : Prévalence (%) des anticorps anti-VHC (par test Elisa) en fonction des groupes (à risque ou non) et en fonction de l'histologie hépatique.

Groupes	
– Toxicomanes intraveineux :	48-75
– Hémophiles :	64-78
– Hémodyalisés (ou transplantés rénaux) :	5-40
– Contacts sexuels des toxicomanes intraveineux :	6
– Homosexuels masculins :	8
– Professions de santé :	4-8
– Entourage domestique des hépatites :	5
– Donneurs de sang :	< 1
Hépatopathies	
– Hépatites chroniques post-tranfusionnelles :	60-80
– Hépatites chroniques « sporadiques » :	60-80
– Cirrhoses alcooliques :	15-30
– Carcinomes hépatocellulaires AgHBs- :	30-70
– Cirrhoses biliaires primitives :	0

**Prévalence des anticorps anti-VHC**

Chez les donneurs de sang en France la prévalence des tests anti-VHC se situe autour de 0,65 %. Cette prévalence est plus élevée dans les pays comme l'Italie du sud, l'Espagne et le Japon (où elle est située entre 1 à 1,5 %). Elle est plus élevée dans certains pays du Moyen-Orient ou de l'Europe centrale (Tableau I p.26).

Le virus de l'hépatite C est un agent étiologique majeur des hépatites chroniques à la fois à transmission parentérale et d'origine sporadique. On détecte dans environ 60 à 90 % des cas des anti-VHC chez les sujets ayant une hépatite chronique active en l'absence d'antigène HBs détectable (Tableau II). Ces chiffres sont cependant à nuancer suivant la région étudiée.

Les études menées en France ont montré des taux de 60 à 80 % de positivité. Le virus de l'hépatite C est le principal agent des hépatites post-transfusionnelles. Les études récentes de "couples" donneurs-receveurs montrent que l'on retrouve le plus souvent un test anti-VHC positif chez l'un des donneurs de sang d'un receveur ayant développé une hépatite C. Le test anti-VHC ne se superpose pas aux autres tests potentiellement utiles pour la transfusion : anti-HBc et augmentation des transaminases. En effet, seul un faible pourcentage des donneurs anti-VHC positifs auront également un test positif pour l'anti-HBc ou un taux de transaminases élevé. Le dépistage des anti-VHC lors d'un don du sang, devenu obligatoire depuis le 01/03/90, n'implique donc pas l'arrêt des tests anti-HBc et du dosage des transaminases.

Chez les donneurs de sang identifiés comme ayant des anti-VHC, des études (menées en particulier en Espagne) ont montré la fréquence de lésions d'hépatites chroniques (jusqu'à 40 % des cas) et ce fréquemment, malgré la normalité des transaminases. Ce point illustre la complexité de l'attitude à avoir vis à vis des donneurs de sang ayant des anti-VHC.

Une relation a également été mise en évidence entre une inflexion chronique par le virus de l'hépatite C et le cancer primitif du foie. En effet, une prévalence de 60 à 80 % des anti-VHC a été identifiée au Japon, en Italie et en Espagne. En Europe du Nord, la prévalence est plus faible mais encore mal définie. En France, elle serait de l'ordre de 80 à 90 % chez les patients antigène HBs négatif atteints de cancers primitifs du foie (Tableau II). Cette prévalence est cependant nettement plus faible en Afrique du sud (où elle est de 30 %). Dans le groupe de sujets ayant l'antigène HBs avec cancer primitif du foie, la prévalence est plus faible (de l'ordre de 10 à 15 %). Enfin, on note une association fréquente entre les

marqueurs VHC et les marqueurs d'exposition au virus B chez ces malades.

Les résultats suggèrent qu'une infection par le virus C pourrait être un facteur étiologique du cancer primitif du foie. Ce virus ne s'intègre pas dans l'ADN cellulaire au cours de son cycle biologique. On peut faire l'hypothèse qu'il agirait surtout par la nécrose hépatocytaire et la régénération secondaire à cette nécrose. La fréquence élevée de persistance de séquences d'ADN du virus de l'hépatite B dans les tumeurs antigène HBs négatives suggèrent également qu'il pourrait y avoir interaction entre les deux infections virales dans le développement de cette tumeur.

### **Modes de transmission du virus**

Les facteurs de risque majeurs sont les transfusions et la toxicomanie intraveineuse (Tableau III). La prévalence des anticorps anti-VHC est en effet très forte chez les toxicomanes (autour de 60 %) et chez les hémophiles (60 à 70 %) (Figure 12).

Par contre, la transmission sexuelle semble faible. On constate en effet que la prévalence des anti-VHC est faible (3 à 12 %) dans des populations de sujets homosexuels ou chez les sujets hétérosexuels "contacts" d'un patient atteint d'une hépatite chronique C. Ainsi, les partenaires sexuels de sujets hémophiles ont une prévalence d'anti-VHC de l'ordre de 5 %. La transmission du virus par des piqûres accidentelles semble également faible (prévalence de 3 % des anti-VHC dans le personnel de santé).

Il est important de rappeler que, comme pour le VHB, dans la moitié des cas d'infection par le VHC, aucun facteur de risque viral n'est trouvé, signant une transmission "communautaire" dont les mécanismes sont encore inconnus. C'est ainsi que les sujets "contacts" non sexuels de patients ayant une hépatite chronique C ont des anti-VHC dans environ 5 % des cas. En ce qui concerne la transmission mère-enfant, les études sérologiques ont permis jusqu'à présent de conclure, soit à son absence, soit à une prévalence faible, en l'absence d'infection VIH associée. Les enfants nés de mère ayant des anti-VHC se débarrassent habituellement des anti-VHC passivement transmis au cours de leur première année. La transmission sexuelle, horizontale ou verticale du VHC, quoique faible, est indiscutable ; elle fait intervenir de multiples facteurs dont principalement, la quantité de virus (virémie quantitative) et le génotype viral, lui-même responsable de virémies variables.

Tableau III : Épidémiologie : voies de transmission et groupes à risque pour les infections Non-A, Non-B

<p><b>Voie de transmission</b></p> <p>Majeures :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Parentérale</li><li>- Sporadique (transcutanée ?)</li></ul> <p>Mineures :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sexuelle</li><li>- Materno-fœtal</li></ul>
<p><b>Groupes à risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Toxicomanes intraveineux</li><li>- Polytransfusés :<ul style="list-style-type: none"><li>• hémophilie, hémoglobinopathies</li><li>• chirurgie cardiaque</li><li>• hémodialyse chronique</li></ul></li><li>- Hétéro ou homosexualité à partenaires multiples</li><li>- Professions de santé</li><li>- Contacts « domestiques »</li></ul>

## **Infection par le virus de l'hépatite "Delta"**

Le virus delta (VHD) est responsable d'hépatites aiguës et chroniques. Ce virus a été isolé en Italie en 1977. Les infections par le virus delta semblent évoluer de façon endémique en Italie, en Amérique du Sud et certaines régions d'Afrique Noire ; elles semblent par contre actuellement rares en Asie. En Europe du Nord et aux Etats-Unis, le virus infecte principalement les toxicomanes et les homosexuels. Le virus delta est un virus "défectif" : sa multiplication dans les hépatocytes nécessite la présence du virus B pour des raisons encore inconnues ; une infection delta ne peut donc survenir que chez un patient infecté par le virus B. Il peut s'agir soit d'une infection simultanée par les deux virus (coinfection) : celle-là guérit habituellement en l'absence d'hépatite fulminante ; soit d'une surinfection par le virus delta chez un porteur chronique du virus B : celle-là est habituellement responsable d'une hépatite chronique active liée au VHD, usuellement plus sévère qu'une infection liée au seul VHB, et s'associant à un arrêt de la multiplication virale B. Il a été récemment montré *in vitro* que la présence d'un Hepadnavirus n'était en fait pas constamment indispensable à la propagation de l'infection par le VHD.

Le diagnostic d'une infection par ce virus repose sur la mise en évidence dans le sérum de l'antigène delta et des anticorps anti-delta ; en pratique l'antigène delta n'est détectable que pendant les 4 semaines suivant l'infection. On retiendra que l'IgG anti-HD isolée témoigne en règle d'une co-infection par les VHB et VHD guérie et que la positivité de l'IgM anti-HD est généralement synonyme d'infection active. Celle-là sera affirmée par la mise en évidence de l'ARN du VHD dans le sérum et de l'antigène HD dans le foie.

Le virus delta semble avoir une action cytoxique responsable d'hépatites aiguës grave et d'hépatites chroniques actives.

## **Infection par le virus de l'hépatite E**

Il est responsable de la majorité des hépatites Non-A, Non-B à transmission entérale observées à travers le monde.

La transmission se fait par voie féco-orale par l'eau ou les aliments contaminés par les matières fécales de sujets infectés. Très rare en Europe, elle se voit surtout chez les voyageurs de retour de zone d'endémie (Extrême-Orient, Afrique et Amérique du Sud) ou chez les autochtones où elle évolue sous formes épidémiques ou sporadiques. La durée d'incubation est de 10 à 40 jours. Les manifestations cliniques sont celles de toutes les hépatites aiguës. Cette hépatite aiguë se caractérise par la fréquence (environ 20 %), au cours des épidémies, des formes fulminantes chez les femmes enceintes pendant le 3ème trimestre de la grossesse. Elle ne devient jamais chronique. Des tests diagnostiques de type ELISA sont en cours de développement, permettant la détection d'anticorps neutralisants anti-VHE.

## Références

1. ALBERTI A. Diagnosis of hepatitis C. *J Hepatol* 1991;12:279-82.
2. AACH RD, STEVENS CE, BLAINE HOLLINGER F, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first and second generation assays. *N Engl J Med* 1991;325:1325-9.
3. ALTER MJ, PURCELL RH, SHIH JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic Non-A, Non-B hepatitis. *New Engl J Med* 1989;321:1494-500.
4. ALTER MJ. Risk factors for hepatitis B virus transmission between heterosexuals. *Jama* 1986;256:1307-10.
5. ALTER MJ, MARGOLIS HS, KRAWCZYNSKI K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United-States. *New Engl J Med* 1992;327:1899-905.
6. BRADLEY D, ANDJAPARIDZE A, COOK EH, et al. Aetiological agent of enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *J Gen Virol* 1988;69:731.
7. BRECHOT C, HADCHOUEL M, SCOTTO J, et al. Detection of hepatitis B virus DNA in liver and serum : a direct appraisal of the chronic carrier state. *Lancet*, 1981;2:765-8.
8. BUTI M, ESTEBAN R, JARDI R, et al. Chronic delta hepatitis : detection of hepatitis delta virus antigen in serum by immunoblot and correlation with other markers of delta viral replication. *Hepatology* 1989;10:6:907-10.
9. CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, BRADLEY DW, HOUGHTON M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
10. DEFRANCHIS R, MEUCCI G, VECCHI M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Internal Med* 1993;118:191-4.
11. DUBOIS F, GOUDEAU A, ROINGEARD P, et al. Diagnostic sérologique et épidémiologique des hépatites aiguës delta en Indre-et-Loire. *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:887-93.
12. FARCI P, ALTER HJ, WONG D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in Non-A, Non-B hepatitis. *New Engl J Med* 1991;325:98-104.
13. GARSON JA, TEDDER RS, BRIGGS M, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 1990;335:1419-22.
14. GOUDEAU A, DUBOIS F. Diagnostic étiologique d'une hépatite virale en 1987. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:277-82.

15. HOPF U, MOLLER B, KUTHER D, STEMEROWICZ R, et al. Long-term follow-up of post transfusion and sporadic chronic hepatitis Non-A, Non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J Hepatol* 1990;10:69-76.
16. JANOT C, COURROUCE AM, MANIEZ M. Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet* 1989;2:796-7.
17. KANEKO S, UNOURA M, KOBAYASHI K, et al. Detection of hepatitis C virus RNA. *Lancet* 1990;335:976.
18. KOFF RS. Natural history of acute hepatitis B in adults reexamined. *Gastroenterology* 1987;92:2035-7.
19. KUO G, CHOO QL, ALTER HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major and etiologic virus of human Non-A, Non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
20. KUROKI T, NISHIGUCHI S, FUKUDA K, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1991;164:427-8.
22. NALPAS B, THIERS V, POL S, et al. Hepatitis C viremia anti-HCV antibodies in alcoholics. *J Hepatol* 1992;14:381-4.
23. SAGNELLI E, STROFFOLINI T, ASCIONE A, et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. *J Hepatol* 1992;15:211-5.
24. SEEFF LB, BUSKELL-BALES Z, WRIGHT EC, et al. Long term mortality after transfusion-associated Non-A, Non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992;327:1906-11.
25. SHERLOCK S. Virus hepatitis B, A, non A-non B. *J Hepatol* 1989;8 254-8.
26. SKIDMORES S. Recombinant immunoblot assay for hepatitis C antibody. *Lancet* 1990;335:1346.
27. THALER MM, PARK CK, LANDERS DV, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991;338:17-8.
28. TREPO C, MAGNIUS LO, SCHAEFFER RA, PRINCE AM. Detection of e antigen and antibody: correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver disease and outcome in hepatitis B infections. *Gastroenterology* 1976;71:804-8.
29. TREPO C, RIZZETO M. Le virus de l'hépatite delta (VHD) : troisième virus des hépatites identifié. *Gastroentérol Clin Biol* 1986;10:248-54.
30. WEINER AJ, KUO G, BRADLEY DW, BONINO F, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1990;335:1-3.