

# Hépatites virales chroniques

Le terme "hépatite chronique" désigne un groupe de maladies, d'évolution chronique, liées à une nécrose des hépatocytes et associées à un infiltrat inflammatoire. Les hépatites chroniques ont différentes étiologies et leur présentation clinique et biologique ainsi que leur réponse au traitement diffèrent considérablement.

Le diagnostic d'hépatite chronique peut être porté, d'une manière générale, devant des lésions associant nécrose, inflammation et fibrose présentes depuis au moins 6 mois.

Deux grandes formes d'hépatite virale chronique ont été distinguées :

– *hépatite chronique persistante* : elle doit être considérée comme d'évolution en règle bénigne, ne nécessitant donc traditionnellement pas de traitement ;

– *hépatite chronique active* : le risque d'évolution vers des lésions de cirrhose est élevé et doit faire discuter un traitement.

En fait, cette distinction traditionnelle n'est pas aussi tranchée dans les faits dans la mesure où premièrement, du fait de l'hétérogénéité de repartition des lésions histologiques, des biopsies multiples montrent parfois l'association des deux formes ; deuxièmement il existe des formes de passage entre ces deux entités dans le temps ; et qu'enfin leur traitement en est identique et son efficacité d'autant plus grande que l'hépatopathie est minime.

Le diagnostic d'hépatite chronique comprend donc plusieurs temps :

– estimation de la sévérité des lésions : la distinction entre hépatite chronique persistante et active est orientée par la clinique mais affirmée seulement par l'examen histologique du foie, nécessaire au diagnostic ;

– enquête étiologique afin de rechercher les 3 grandes causes des hépatites virales (virus des hépatites B, C et delta) et éliminer les autres causes médicamenteuses ou autoimmunes ;

– discussion d'un éventuel traitement ;

– prévention de la dissémination, au conjoint et à l'entourage ;

– dépistage systématique d'une infection VIH associée. Cette recherche sera répétée environ tous les six mois chez les sujets à risque.

## Anatomie pathologique

Les éléments histologiques suivants sont recherchés : nécrose des hépatocytes ; infiltrat inflammatoire dans les espaces portes et/ou dans les lobules hépatocytaires ; importance de la fibrose et sa topographie (limitée aux espaces portes ou extensive dans les lobules hépatiques modifiant alors l'architecture du foie).

### ***Hépatite chronique persistante***

L'architecture lobulaire est conservée, on trouve un infiltrat inflammatoire fait de cellules mononuclées dans les espaces portes qui n'envahit pas le lobule hépatique. Les signes de nécrose hépatocytaires sont absents ou très rares. La fibrose est minime et limitée aux espaces portes. Le risque de cirrhose est classiquement faible, mais des formes de passage vers l'hépatite chronique active sont possibles, notamment en cas d'immunosuppression, marquée par une fibrose extensive contrastant avec des lésions modérées ou minimales de nécrose et d'inflammation.

### ***Hépatite chronique active***

L'infiltrat inflammatoire, marqué et fait de cellules mononuclées, est à prédominance portale ; surtout, il s'étend dans le lobule hépatique, rongant ainsi la lame bordante ; cet infiltrat s'associe à des lésions de nécrose hépatocytaire. Le terme de "piece-meal necrosis" désigne la nécrose d'hépatocytes situés à proximité de zones de fibrose (soit dans les espaces portes, soit dans les lobules) et entourés de cellules mononuclées. Cette lésion pourrait refléter la lyse des cellules secondaires à des mécanismes immunologiques. Dans de rares cas, la nécrose focale atteint les hépatocytes à l'intérieur du lobule : c'est l'hépatite chronique lobulaire, isolée ou associée aux lésions habituelles, à prédominance portale et périportale, de la classique hépatite chronique active. Si cette nécrose focale est la plus fréquente, la nécrose peut être étendue intéressant des travées hépatocytaires entières, réunissant en pont un espace porte et une ou deux veines centrolobulaires (bridging necrosis). La fibrose prédomine dans l'espace porte mais pénètre dans le lobule. Elle s'étend parfois en pont entre deux veines centrolobulaires ou un espace porte et une veine centrolobulaire (bridging fibrosis).

Ainsi il est important d'analyser en particulier la lame bordante hépatocytaire qui est constituée par la rangée d'hépatocytes situés à la

jonction entre le lobule hépatique et l'espace porte : la disparition de cette lame bordante reflète le caractère extensif de l'infiltrat inflammatoire et de la fibrose. L'infiltrat inflammatoire et la nécrose sont associés à une fibrose qui a débordé les espaces portes et s'étend elle aussi dans les lobules. L'architecture hépatique est conservée au moins au début. Après un délai variable, les nodules de régénération apparaissent, signant la constitution de la cirrhose : ce risque évolutif des hépatites chroniques actives peut être d'emblée mise en évidence lors du premier bilan d'une hépatite chronique active.

La distinction histologique entre hépatite chronique persistante et active n'apparaît plus aujourd'hui justifiée pour les raisons sus-citées. A l'inverse, l'homogénéisation de l'appréciation des lésions histologiques est apparue nécessaire et différents types de "gradation" des lésions anatomopathologiques ont été proposés. Le score de Knodell est le plus utilisé prenant en compte quatre index (deux de nécrose intralobulaire et périportale, un d'inflammation et un de fibrose) gradés de façon semi-quantitative de 0 à 5.

## Histoire naturelle des hépatites virales chroniques

### ***Infection chronique par le virus de l'hépatite B***

La fréquence des hépatites chroniques liées au virus de l'hépatite B varie considérablement suivant les pays : par exemple l'antigène de surface du virus (Ag HBs) a été détecté dans le sérum de seulement 3% de malades australiens atteints d'hépatite chronique active alors qu'il est identifié chez 50 à 60% des malades dans certains pays d'Asie (Corée, Chine du Sud) et dans le bassin méditerranéen (Italie du Sud, Grèce, Afrique du Nord). En France, d'une façon générale, le portage chronique du virus survient dans l'évolution d'environ 5 à 10% des hépatites aiguës B de l'adulte ; il est beaucoup plus fréquent chez le nouveau-né et chez les patients immuno-déprimés. De plus les hommes restent nettement plus souvent porteurs chroniques du virus que les femmes. Le portage chronique du VHB n'est pas constamment synonyme d'hépatite chronique. Environ 30% des porteurs chroniques sont des porteurs "sains", c'est-à-dire, n'ayant pas d'hépatopathie histologique : ces patients ont une activité normale des transaminases, des marqueurs viraux témoignant de l'absence de multiplication virale (anticorps antiHBe présents, ADN du VHB absent du sérum) et un foie histologiquement normal. Cependant, l'absence d'histologie hépatique ne permet qu'un diagnostic de présomption du portage sain : 10 à 20% des patients ayant les caractéristiques biologiques et virologiques du porteur sain ont en fait une hépatite chronique.

Soixante dix pour cent des porteurs chroniques du VHB développeront une hépatite chronique dont 20% évolueront vers la cirrhose. Celle-là expose, particulièrement chez le sujet de sexe masculin, à un risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire de 10 à 30 %.

Après une phase de multiplication active du VHB durant 5 à 20 ans, la multiplication cessera spontanément : une séroconversion e/antiHBe contemporaine d'une disparition de l'ADN du VHB sérique survient avec une probabilité de 15% par an chez un porteur chronique. Cette séroconversion spontanée, parfois bruyante voire fulminante, coïncide généralement avec la constitution de la cirrhose. La maladie deviendra inactive avec possibilité de clairance de l'Ag HBs et risque de carcinome hépatocellulaire. Tant que l'Ag HBs est présent, des "réactivations" (reprises de la multiplication virale avec hypertransaminasémie), sont possibles, spontanées ou favorisées par une immunosuppression.

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

La fréquence des hépatites chroniques varie également considérablement en fonction de l'origine géographique et des facteurs de risque viraux. La survenue d'une hépatite chronique Non-A, Non-B est fréquente dans l'évolution des hépatites aiguës Non-A, Non-B (30 à 50% des cas) qu'elle soit post-transfusionnelle ou sporadique. Certains auteurs considèrent que le risque d'hépatite chronique est de 60% en cas d'hépatite transfusionnelle. Son diagnostic repose sur la notion de contagé, la mise en évidence des anticorps antiVHC dans le sérum ou de la virémie C et la confirmation histologique de l'hépatite chronique.

Si le couple hypertransaminasémie-anticorps antiVHC signifie dans plus de 90% des cas hépatite chronique liée au VHC, le diagnostic sera au mieux affirmé par l'objectivation du VHC dans le sérum ou dans le foie, et par l'examen histologique de la biopsie hépatique.

La notion de portage "sain" du VHC n'est pas aujourd'hui certaine. La confrontation des données virologiques sériques et hépatiques d'une part et des données histologiques d'autre part permettra de mieux préciser cette notion.

Vingt pour cent des hépatites chroniques liées au VHC évolueront vers la cirrhose dans un délai variable de 5 à 20 ans. Les facteurs prédisposant à une telle évolution sont encore inconnus, mais l'âge de la primo-infection et certaines souches virales semblent avoir une influence. Nous avons le sentiment que certains patients évoluent d'un seul tenant vers une hépatopathie sévère alors que d'autres gardent longtemps voire définitivement une maladie d'activité minimale : cela pourrait aussi être le fait de certains génotypes du VHC (sévérité associée au type II). La possibilité d'une extinction spontanée de la multiplication du VHC est très improbable puisque la clairance annuelle de la virémie C a été calculée à moins de 0,5% par an.

### ***Infection chronique par le virus delta***

Les infections chroniques par le VHD font rarement suite à une coinfection B-D qui aboutit habituellement à une hépatite fulminante (5% des cas) ou à une guérison complète des infections B (apparition des anticorps antiHBs et antiHBc) et D (apparition des IgG antiHD faisant suite à la négativation de l'antigénémie delta et de la virémie delta).

Elle est généralement la conséquence d'une surinfection delta chez un porteur chronique du VHB, aboutissant dans 95% des cas à une hépatite chronique. Elle se caractérise par un arrêt de la multiplication virale B

(présence des anti HBe et absence de l'ADN du VHB sérique) qui se fait au profit de la multiplication virale delta attestée par la présence des IgM antiHD et de l'ARN du VHD dans le sérum et la présence de l'antigène delta dans le foie.

La fréquence des cirrhoses seraient supérieure à 20% et le risque de carcinome hépatocellulaire comparable à celui des autres cirrhoses virales.

Il se peut qu'un arrêt spontané de la multiplication virale delta survienne au cours de l'évolution.

Quelle que soit l'étiologie il est important de comprendre que le pronostic final de la maladie est lié plus à la persistance ou à l'arrêt de l'activité de l'hépatite qu'à l'importance de la seule fibrose hépatique : des lésions de cirrhose peuvent être mises en évidence par exemple dans le foie d'un malade en rémission clinique et biologique ; inversement la persistance d'une nécrose hépatocytaire associée à un infiltrat inflammatoire est un signe de pronostic défavorable. L'activité sera appréciée sur l'intensité des signes cliniques et biologiques et surtout sur l'examen histologique du foie.

On voit donc la place essentielle qui revient, en cas d'hépatite chronique, et à la différence des hépatites aiguës virales banales, à la biopsie hépatique.

Dans le cas d'une infection par le virus de l'hépatite B l'évaluation de l'importance et de l'éventuelle persistance de la multiplication du virus est devenue essentielle pour décider des indications thérapeutiques et estimer le pronostic chez les porteurs chroniques. L'antigène HBe a été pendant longtemps le seul marqueur de multiplication virale ; actuellement il est admis que la recherche de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum (contenu dans des particules virales infectieuses de Dane) par les techniques d'hybridation est le meilleur test de multiplication virale. En effet certaines mutations, notamment dans le gène pré-C introduisant un codon stop ATG dans la phase de lecture du gène, se caractérisent par des multiplications virales actives contrastant avec la présence des anticorps anti HBe. Enfin la recherche d'une activité ADN polymérase est également un test de multiplication virale mais qui n'est pas utilisé en pratique courante.

En résumé, la mise en évidence chez un sujet infecté par le virus de l'hépatite B de l'antigène HBe et, mieux, de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum témoigne de la multiplication virale ; au

contraire la mise en évidence de l'anticorps anti-HBe et de l'absence d'ADN viral dans le sérum reflètent l'absence de la multiplication virale : le virus est dans ces cas présent dans le foie mais sans répllication. De nombreuses études ont montré que le risque de développer une hépatite chronique active et une cirrhose est lié à la persistance de la multiplication virale.

L'importance de cette notion d'activité et de persistance de la multiplication virale est aussi capitale pour les virus des hépatites C et delta pour des raisons évolutives et thérapeutiques. Les marqueurs de multiplication virale delta sont la présence dans le sérum de l'IgM antiHD et de la virémie delta d'une part et de l'antigène delta dans le foie. Ils témoignent d'une multiplication virale active associée à une hépatopathie justifiant une prise en charge thérapeutique.

Le développement récent des techniques d'amplification enzymatique pour détecter le VHC autorise un parallélisme avec ce qui vient d'être exposé pour le VHB. La mise en évidence du VHC dans le sérum témoigne d'une multiplication virale active, habituellement associée à une hépatopathie active : les techniques de biologie moléculaire ou d'immunomarquage permettent d'objectiver la présence du VHC dans le foie. En cas de maladie inactive, notamment après un traitement antiviral efficace, le VHC disparaît du sérum et du foie.

## Symptomatologie des hépatites virales chroniques

Les hépatites virales chroniques sont le plus souvent asymptomatiques et donc de découverte fortuite (don du sang, bilan systématique, médecine du travail). L'asthénie, souvent fluctuante, en est le signe principal et n'est corrélée ni à l'importance de l'hypertransaminasémie, ni à celle de l'atteinte histologique. La distinction classique entre hépatite chronique persistante et active nous apparaît aussi artificielle sur le plan clinique ou biologique que sur le plan histologique. Nous l'avons cependant maintenue pour des raisons didactiques.

### **Forme "persistante"**

Parfois la maladie est tout à fait latente et n'est découverte qu'à l'occasion de la constatation d'une discrète anomalie des tests hépatiques lors d'un examen systématique ou de la découverte de l'antigène HBs ou des anticorps VHC lors d'un don du sang. Parfois la maladie se manifeste par une fatigue discrète, une anorexie modérée ou quelques douleurs de l'hypochondre droit.

L'examen clinique ne révèle généralement aucune anomalie. Parfois cependant le foie est modérément augmenté de volume et sensible à la palpation. Il n'y a ni ictère, ni angiome stellaire, ni splénomégalie.

Les tests d'exploration fonctionnelle hépatique sont généralement normaux sauf, souvent, une élévation modérée des transaminases, inférieure à 50 ou 100 unités internationales, et parfois une augmentation discrète des immunoglobulines (surtout IgG).

Le diagnostic de certitude repose sur la ponction biopsie hépatique et les marqueurs viraux.

L'évolution spontanée de la maladie est traditionnellement favorable. Généralement, les lésions histologiques persistent indéfiniment, sans s'aggraver. Toutefois, dans certains cas, un passage vers une hépatite chronique active et le développement d'une cirrhose ont été observés. Ce risque incommensurable pourrait justifier une prise en charge thérapeutique comparable pour les hépatites chroniques persistantes ou actives.

### **Forme "active"**

Les premières manifestations de l'hépatite chronique active peuvent être l'asthénie, des douleurs de l'hypochondre droit, une poussée ictérique ou

des manifestations systémiques qui seront décrites plus loin.

A l'examen, le foie est augmenté de volume ; sa consistance est ferme ; il est parfois douloureux à la palpation. Il peut exister une splénomégalie ou des angiomes stellaires.

La bilirubine est plus ou moins élevée. Les phosphatases sont normales ou modérément élevées. Les transaminases sont en général modérément élevées entre 100 et 300 UI ; dans quelques cas elles peuvent atteindre des taux élevés, supérieurs à 500 unités. Les gammaglobulines sont élevées ; il existe une augmentation polyclonale des trois principales classes d'immunoglobulines, mais en général, l'augmentation des IgG est relativement plus importante que celle des IgA et des IgM ; chez certains malades, à l'augmentation polyclonale, s'ajoute l'augmentation monoclonale d'une immunoglobuline, généralement une IgG. Le diagnostic de certitude repose sur la ponction-biopsie hépatique et les marqueurs viraux.

Ces manifestations purement hépatiques de l'hépatite chronique active peuvent être précédées ou accompagnées de manifestations systémiques. Les plus fréquentes sont des éruptions cutanées de morphologie variée, des poussées thermiques, des arthralgies et le syndrome de Sjögren. On peut également rencontrer des pleurésies, des infiltrats pulmonaires, une fibrose pulmonaire, diverses atteintes rénales (en particulier, glomérulopathie et acidose tubulaire rénale), des anémies hémolytiques par auto-anticorps, une thyroïdite, une colite ulcéreuse, et des polynévrites. Ces manifestations systémiques relativement fréquentes en cas d'hépatite chronique auto-immune, sont très rares en cas d'hépatite chronique active due au virus B, au cours de laquelle on n'observe guère que des arthralgies et des glomérulopathies. A l'inverse, les cryoglobulinémies mixtes sont fréquemment (85%) associées aux infections par le VHC comme le syndrome sec et à un moindre degré les glomérulopathies.

L'évolution de l'hépatite chronique active varie considérablement d'un malade à l'autre. L'aggravation se fait soit progressivement, soit par poussées. L'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire peut entraîner une encéphalopathie et finalement la mort. Il peut se constituer progressivement une cirrhose : une hypertension portale peu alors se développer et entraîner des hémorragies digestives ; la cirrhose peut se compliquer de carcinome hépatocellulaire : cette éventualité n'est pas rare en cas d'hépatite chronique active due au virus B ou C.

**Forme asymptomatique**

Ce sont sans doute les plus fréquentes. Dans un certain nombre de cas, il existe des lésions plus ou moins intenses d'hépatite chronique active, sans aucun signe fonctionnel, en particulier sans asthénie et avec peu d'anomalies biochimiques, en particulier sans élévation marquée des transaminases. Ces formes asymptomatiques sont découvertes soit à l'occasion d'un examen biologique systématique qui révèle une élévation modérée des transaminases, soit chez un porteur apparemment sain chez qui l'antigène HBs ou les anticorps antiVHC peuvent être détectés à l'occasion d'un don du sang. Il semble que ces formes asymptomatiques puissent, en l'absence de tout traitement, être longtemps bien tolérées.

**Forme cholestatique**

Très rarement, l'hépatite chronique active entraîne une cholestase marquée, avec ictère plus ou moins intense, prurit et augmentation des phosphatases alcalines. Tantôt la cholestase est permanente, dominant le tableau clinique, qui ressemble alors d'assez près à celui d'une cirrhose biliaire primitive. Tantôt la cholestase survient par périodes, accompagnant les poussées évolutives de l'hépatite chronique active. Ces formes rares posent le difficile problème des hépatites chroniques auto-immunes, éventuellement viro-induites (notamment par le VHC) et des formes frontière entre hépatites chroniques virales, auto-immunes et cirrhoses biliaires primitives, exceptionnellement associées.

En résumé, le diagnostic d'hépatite chronique virale repose sur l'association d'une hypertransaminasémie (parfois trompeusement fluctuante, particulièrement avec le VHC), d'un marqueur d'infection virale active et de signes histologiques d'activité.

## Diagnostic différentiel

Le diagnostic des hépatites virales chroniques posent en règle peu de problème : la biopsie hépatique montre une hépatite chronique histologique et la recherche systématique et répétée des marqueurs viraux permet habituellement d'affirmer l'étiologie virale de l'hépatite. Les difficultés apparaissent lorsque les marqueurs viraux sont absents ou leur expression atypique. En attendant les résultats plus sensibles et spécifiques de la virémie, certains diagnostics seront discutés. L'interrogatoire minutieux du patient et de son entourage permet d'optimiser la démarche diagnostique.

### Hépatites chroniques médicamenteuses

Une liste indicative des médicaments susceptibles d'induire l'apparition d'hépatite chronique est donnée ici (tableau IV).

Tableau VI : Médicaments ayant été accusés d'être à l'origine d'hépatites chroniques actives.

Dénomination communes internationales	Noms des principales spécialités en vente en France
Acide acétylsalicylique*	Aspirine
Acide tiénilique	Diflurex
Alpha-méthyl dopa	Aldomet
Amiodarone**	Cordarone
Chlorpromazine	Largactil (?)
Clométacine	Dupéran
Isoniazide*	Rimifon
Nitrofurantoïne	Furadoïne
Oxyphénisatine***	
Papavérine	
Paracétamol*	Doliprane
Perhexiline****	Pexid

\* Cas bien documentés mais extrêmement rares et seulement après doses très fortes et prolongées.

\*\* Histologie particulière avec inclusions cytoplasmiques type phospholipidose et corps de Mallory possibles.

\*\*\* Produit retiré du commerce vers 1980.

\*\*\*\* L'histologie peut être strictement celle d'une hépatite alcoolique.

(?) : spécialité dont la responsabilité n'a pas été établie avec certitude.

### **Hépatites autoimmunes**

Il s'agit d'hépatite chronique active survenant surtout chez des femmes et associée à des "marqueurs" d'autoimmunité : incidence élevée d'autoanticorps, association à des maladies autoimmunes, fréquence élevée des antigènes d'histo-compatibilité HLA B8 et DRW3 qui sont des marqueurs génétiques fréquemment associés à une maladie autoimmune.

Plusieurs autoanticorps ont été identifiés :

- *Anticorps anti muscle lisse* qui sont les plus couramment utilisés pour le diagnostic d'hépatite auto-immune de type I, habituellement associés à des facteurs anti-nucléaires.

- *Anticorps anti "LKM"* dirigés contre les microsomes d'hépatocytes et de rein (LKM : Liver Kidney Microsomes) de type 1, définissant les hépatites auto-immunes de type II. Elles se rencontrent chez l'enfant (bonne réponse thérapeutique à la corticothérapie) ou chez l'adulte, chez qui d'intéressantes et intrigantes intrications avec l'infection par le VHC et l'inefficacité de la corticothérapie posent le problème, d'une part d'une hépatopathie auto-immune viro-induite, et d'autre part de l'utilisation paradoxale de l'interféron- $\alpha$  comme arme thérapeutique.

Les anti-LKM1 doivent être distingués des anti LKM2 (associés à une hépatite médicamenteuse déclenchée par l'acide tiénilique) et des anti LKM3 associés à une hépatite delta.

- *Anticorps antiantigène soluble hépatique* définissant les hépatites autoimmunes de type III.

### **Autres hépatopathies chroniques**

Une hépatite chronique active doit être distinguée d'une hépatite virale quand la maladie est révélée par une élévation des transaminases liée à une poussée évolutive de la maladie (réactivation ou séroconversion HBe/anti HBe pour le VHB), ou surinfection par le virus delta).

Dans certains cas d'hépatite chronique active la présence d'une cholestase importante fait discuter une maladie des voies biliaires (cirrhose biliaire primitive ou cholangite sclérosante).

Une maladie de Wilson (maladie héréditaire avec surcharge en cuivre et symptomatologie hépatique et neurologique) doit être systématiquement recherchée devant un tableau d'hépatite chronique sans signe d'infection virale, la D- Pénicillamine permettant d'arrêter l'évolution de la maladie.

De même une hémochromatose doit être cherchée par principe devant une hépatite chronique sans étiologie apparente.

## Références

1. ALLAIN JP, DAILEY SH, LAURIAN Y, et al. Evidence for persistent hepatitis C virus (HCV) infection in hemophiliacs. *J Clin Invest* 1991;88:1672-9.
2. BONINO F, ROSINA F, RIZETTO M, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers serum HBV DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 1986; 90:1268-73.
3. BRECHOT C, POL S, BERTHELOT P. Les hépatites chroniques Non-A, Non-B. Monographie Schering 1992.
4. BRECHOT C, DEGOS F, LUGASSY C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985;312:270-6.
5. BUDKOWSKA A, DUBREUIL P, POYNARD T, et al. Anti-Pre-S responses and viral clearance in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1992;15:26-31.
6. CASTILLO I, BARTOLOME J, MADEJON A, et al. Hepatitis Delta Virus RNA Detection in Chronic HBsAg Carriers with and without HIV Infection. *Digestion* 1991;48:149-56.
7. CHU CM, KARAYIANNIS P, FOWLER MJF, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan : studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985;5:431-4.
8. CHU CM, SHYU WC, KUO RW, LIAW YF. HLA class I antigen display on hepatocyte membrane in chronic hepatitis B virus infection : its role in the pathogenesis of chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1988;8:712-7.
9. 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.
10. FATTOVITCH G, BROLLO L, ALBERTI A, et al. Chronic persistent hepatitis type B can be progressive disease when associated with sustained virus replication. *J Hepatol* 1990;11:29-33.
11. KANEL GC, GOVINDARAJAN S, PETERS RL. Chronic delta infection and liver biopsy changes in chronic active hepatitis B. *Annals of Internal Medicine* 1984;101:51-4.
12. KROGSGAARD K, WANTZIN P, ALDERSHVILE J, et al. Hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-positive blood donors : relation to the hepatitis B e system and outcome in recipients. *J Infect Dis* 1986;153:298-303.
13. KUHN M, MCNAMARA A, MASON A, et al. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992;103:1649-56.
14. HADZIYANNIS SJ, LIEBERMAN HM, KARVOUNTZIS GG, SHAFRITZ DA. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication, and Hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1983;5:656-662.

15. HOMBERG JC, ABUAF N, BERARD O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type I : a second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1333-9.
16. HOFFNAGLE JH, SHAFRITZ DA, POPPER H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" carrier state. *Hepatology* 1987;7:758-63.
17. HOPF U, MOLLER B, KUTHER D, 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.
18. IKEDA T, LEVER AML, THOMAS HC. Evidence for a deficiency of IFN production in patients with chronic HBV infection acquired in adult life. *Hepatology* 1986;6:962-5.
19. MADEJON A, CASTILLO I, BARTOLOME J, et al. Detection of HDV-RNA by PCR in serum of patients with chronic HDV infection. *J Hepatol* 1990;11:381-4.
20. MADDREY WC. Subdivisions of idiopathic autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1372-5.
21. MANNS M. Autoantibodies and antigens in liver diseases – updated. *J Hepatol* 1989;9:272-80.
22. MAYNARD JE. Hepatitis B : global importance and need for control. *Vaccine*, 1990;8(S):18-20.
23. MONDELLI M, VERGANI GM, ALBERTI A, et al. Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection : evidence that T cells are directed against HBV core antigen expressed on hepatocytes. *J Immunol* 1982;129:2773-8.
24. POPPER H, SHAFRITZ DA, HOFFNAGLE JH. Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1987;7:764-72.
25. PORCHON C, KREMSDORF D, POL S, et al. Serum hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in Non-A, Non-B post-transfusional and sporadic chronic hepatitis. *J Hepatology* 1992;16:184-9.
26. WEINER A, KUO G, BRADLEY DW, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1990;335:1-3.