



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

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

FEVRIER 2001

SERVICE DES RECOMMANDATIONS ET REFERENCES PROFESSIONELLES

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

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

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

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

Service Communication et Diffusion

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

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

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

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

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

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

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

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

Le secrétariat a été réalisé par M^{lle} Sabine FARNIER et M^{lle} Nathalie COUVINEAU.

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

COMITE D'ORGANISATION

P^f Francis BARIN, virologue, Tours
D^f Guy LAURENT, néphrologue, Lyon
D^f Pascale MAISONNEUVE, biologiste, AFSSAPS,
Saint-Denis

P^f Lionel ROSTAING, néphrologue, Toulouse
D^f Jérôme SALOMON, infectiologue, Garches

GROUPE DE TRAVAIL

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

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

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

GROUPE DE LECTURE

D^r Tony ANDREANI, hépato-gastro-entérologue, Paris
D^r Gilles ANTONIOTTI, biologiste, Aix-les-Bains
D^r Jean-Pierre AUBERT, médecin généraliste, Paris
D^r Jean-Claude BARBARE, hépato-gastro-entérologue, Compiègne
P^r Francis BARIN, virologue, Tours
D^r Jean-Louis BENSOUSSAN, médecin généraliste, Castelmaurou
P^r Olivier BERNARD, hépato-gastro-entérologue pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre
D^r Marc BOGARD, biologiste, Meaux
D^r Pierre BROUE, hépatologue pédiatre, Toulouse
P^r Catherine BUFFET, hépato-gastro-entérologue, Le Kremlin-Bicêtre
D^r Jean-Pierre CLAVEL, biologiste, Nogent-sur-Marne
D^r Olivier COULERU, biologiste, PAU
P^r Patrice COUZIGOU, hépato-gastro-entérologue, Bordeaux
P^r Anne DECOSTER, biologiste, Lomme
D^r Jean-Claude DESENCLOS, épidémiologiste, Saint-Maurice
P^r Michel DOFFOËL, hépato-gastro-entérologue, Strasbourg
P^r Elisabeth DUSSAIX, virologue, Villejuif
D^r Raymond FRAYSSINET, néphrologue, Aix-en-Provence
D^r Denis GRASSET, hépato-gastro-entérologue, Montauban
D^r Philippe HOFLIGER, médecin généraliste, Nice
D^r Anne KRIVINE, virologue, Paris
D^r Syria LAPERCHE, virologue biologiste, Paris
D^r Michèle MANIEZ, biologiste, Lille
P^r Jean-Philippe MIGUET, hépatologue, Besançon
D^r Anne MYARA, biologiste, Paris
D^r Olivier NOUEL, hépato-gastro-entérologue, Saint-Brieuc
D^r Alexandre PARIENTE, hépato-gastro-entérologue, Pau
P^r Christian PERRONE, infectiologue, Garches
D^r Bach-Nga PHAM, immunologiste, Clichy
D^r Bernard POLITUR, médecin généraliste, Cayenne
D^r Jean-Dominique POVEDA, biologiste, Cergy-Pontoise
P^r Thierry POYNARD, hépato-gastro-entérologue, Paris
P^r Lionel ROSTAING, néphrologue, Toulouse
P^r Jacques SARLES, pédiatre, Marseille

D^r Gilbert SOUWEINE, médecin généraliste, Vénissieux
P^r Jean-Claude TRINCHET, hépato-gastro-entérologue, Bondy
P^r Jean-Pierre VINEL, hépato-gastro-entérologue, Toulouse
D^r Anne-Marie WEISS, hépato-gastro-entérologue, Colmar
D^r Jean-Pierre ZARSKI, hépato-gastro-entérologue, Grenoble
P^r Fabien ZOULIM, hépato-gastro-entérologue, Lyon.

RECOMMANDATIONS

I. PREAMBULE

I.1. Thème des recommandations

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

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

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

I.2. Cibles des recommandations

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

I.3. Niveau de preuve des recommandations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En cas de suspicion d'une hépatite aiguë virale C, la recherche qualitative¹ de l'ARN du VHC est indiquée (évidence biologique) :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IV. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE NOURRISSON

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VI. RECOMMANDATIONS EN CAS DE VACCINATION CONTRE LE VHA

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

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

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

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

VII. RECOMMANDATIONS EN CAS DE VACCINATION CONTRE LE VHB

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

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

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

VIII. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES INSUFFISANTS RÉNAUX CHRONIQUES

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

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

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