

Synthèse

Différents virus hépatotropes sont responsables d'affections rassemblées sous le terme « Hépatites virales ». Les hépatites virales sont toutefois très dissimilaires sur les plans étiologie, épidémiologie et surtout pronostic clinique à moyen et long terme car certains des virus hépatotropes sont à l'origine d'affections chroniques se développant dans les années suivant la contamination et susceptibles de dégénérer en cirrhose et en carcinome hépatocellulaire. La primo-infection par ces virus peut passer inaperçue ou donner lieu à une hépatite aiguë s'accompagnant ou non d'ictère, avec inflammation du foie suivie de nécrose des cellules hépatiques et élévation des transaminases sériques.

Les hépatites virales ont commencé à être individualisées à partir des années 40 quand il a été reconnu qu'il existait deux modes de transmission virale : entérale ou parentérale. Bien que de nombreuses études aient permis de connaître la biologie moléculaire des virus en cause, beaucoup d'inconnues persistent quant à la physiopathologie de l'infection hépatique. Ainsi, on ignore aujourd'hui l'étendue du pouvoir pathogène du virus de l'hépatite G isolé récemment.

Les infections par les virus des hépatites sont un problème important de santé publique en France

Les virus des hépatites B, C et D (VHB, VHC et VHD) sont transmis par voie parentérale et peuvent induire, avec une fréquence variable, une infection chronique souvent associée à des lésions d'hépatite et susceptible de dégénérer en cirrhose suivie de carcinome hépatocellulaire. Les infections par le VHC ont une prévalence forte puisqu'on estime qu'environ 1 à 1,2 % de la population générale ont été en contact avec le virus. Ce pourcentage représente actuellement 500 000 à 650 000 sujets dont 80 % sont porteurs du VHC. L'incidence des hépatites post-transfusionnelles dues au VHC, actuellement estimée à environ 1/220 000 dons, a considérablement été réduite depuis la mise en place de la recherche des anticorps anti-VHC en 1990 (cette incidence pouvait atteindre 1/15 en 1988). Le risque post-transfusionnel résiduel correspond à la fenêtre sérologique, c'est-à-dire à la période après la contamination pendant laquelle les tests de dépistage demeurent négatifs alors que le sujet est porteur du virus.

La prévalence des porteurs du VHB est estimée à 0,2-0,3 % (soit environ 100 000 à 150 000 sujets). Dans l'étude d'une cohorte de femmes enceintes,

cette prévalence était de 0,4 %. L'incidence des infections par le VHB devrait être progressivement réduite par la diffusion de la vaccination et les campagnes de prévention de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le risque post-transfusionnel lié au VHB, deux fois plus élevé que pour le VHC, concerne environ 1/120 000 dons, le risque d'une infection à VIH post-transfusionnelle étant actuellement évalué à 1/700 000 dons. Environ 5 % des patients atteints d'hépatite chronique B sont porteurs d'une co-infection par le virus de l'hépatite D (VHD).

Enfin, un nouveau virus hépatotrope à transmission parentérale dont l'impact en pathologie hépatique reste incertain, le virus de l'hépatite G (VHG), encore connu sous le nom virus GB-C, a récemment été identifié. Il pourrait se révéler fortement prévalent dans la population générale : des chiffres de 2 à 3 % ont été récemment avancés d'après des données partielles obtenues chez les donneurs de sang par détection de l'ARN du virus.

Les virus des hépatites A et E, à transmission entérale, n'induisent pas d'infection chronique mais sont une cause importante de morbidité car ils sont responsables d'hépatites aiguës ou de l'aggravation d'hépatopathies chroniques. En France, l'incidence des hépatites A aiguës, est estimée actuellement entre 20 et 50/100 000. L'amélioration des conditions d'hygiène et la diminution de la taille des fratries dans les dernières décades ont entraîné une baisse de l'incidence et une élévation de l'âge de la primo-infection. Quant aux infections par le virus de l'hépatite E, elles restent exceptionnelles dans notre pays (environ 50 cas par an) et sont essentiellement observées chez des sujets ayant séjourné dans des zones "à risque" telles que l'Inde ou les pays de l'Afrique du Nord et de l'Est.

Les facteurs de risque de contamination par les virus des hépatites demeurent difficiles à appréhender

Les études épidémiologiques montrent que les facteurs de risque pour certaines de ces infections sont en cours de modification.

Du fait de l'amélioration des conditions d'hygiène dans les pays développés, le statut immunologique de la population générale vis-à-vis de l'hépatite A a été modifié : 50 % des sujets âgés de 20 ans étaient séropositifs au VHA à la fin des années 70, contre 15 % aujourd'hui. Pour les sujets de 50 ans, ce pourcentage était de 80 %, il n'est plus que de 50 %. Cette évolution a entraîné une augmentation de la fréquence relative des manifestations symptomatiques chez des sujets adultes exposés au risque. Par ailleurs, la gravité de la maladie augmenterait avec l'âge, et des chiffres de 1 % de létalité par hépatite fulminante après 40 ans ont été rapportés.

Un tiers des cas de contamination par le VHC ou le VHB ont une cause indéterminée qui pourrait souvent être liée à un acte médical de type invasif. La transmission nosocomiale semble être non négligeable pour le VHC.

La toxicomanie par voie veineuse est un facteur de risque important de transmission du VHC. La prévalence du virus est très élevée (près de 70 %) dans cette population et la pratique de la toxicomanie par voie intraveineuse a pu conduire à l'introduction de nouveaux génotypes de VHC dans cette population.

L'impact de la transmission de la mère à l'enfant et par voie sexuelle diffère suivant les virus : important pour le VHB mais très faible pour le VHC. Néanmoins, il convient de garder à l'esprit que dans 30 % des cas, la cause de la contamination par le VHC reste indéterminée.

Des histoires naturelles très dissemblables et encore beaucoup d'inconnues

Les infections par les virus des hépatites A et E n'induisent pas de portage chronique et la primo-infection, qu'elle ait ou non donné lieu à des manifestations cliniques, permet l'établissement d'un état d'immunité.

Au contraire, les infections par les virus des hépatites B, C et D peuvent induire des lésions chroniques de nécrose hépatocytaire associée à une inflammation et à une fibrose qui signent l'hépatite chronique. Cinq à dix pour cent des hépatites à VHB et 60 à 80 % des hépatites à VHC évoluent vers la chronicité. Sur l'ensemble de ces sujets infectés chroniquement, 30 % environ présenteront des lésions de cirrhose du foie. La cirrhose hépatique constitue en elle-même un facteur de risque important de développement d'un cancer primitif du foie, dont la forme histologique la plus fréquente est le carcinome hépatocellulaire : en effet, 30 à 50 % des sujets présentant une cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie, développent ce type de tumeur après 10 ans d'évolution. Le virus de l'hépatite D constitue un facteur hautement aggravant des manifestations cliniques du VHB.

Les lésions hépatiques associées à l'infection virale par le VHG semblent nettement moins sévères que pour les hépatites B et C. L'infection aiguë est souvent compliquée par une infection chronique. Le rôle de certains isolats de VHG/GB-C dans la pathogénie d'hépatites fulminantes est discuté. La co-infection VHB-VHG ou VHC-VHG ne semble pas aggraver les lésions hépatiques liées au VHB ou VHC, ni modifier leur réponse au traitement antiviral.

Les facteurs d'environnement jouent un rôle important dans le développement des lésions hépatiques. En particulier, la consommation régulière d'alcool, même modérée, est un facteur de risque majeur, qui potentialise les effets de l'infection virale sur les cellules hépatiques et pourrait également augmenter, par des mécanismes encore inconnus, la multiplication virale.

L'association de l'infection virale à une dépression immunitaire induite par le VIH ou par des traitements immuno-suppresseurs, par exemple lors d'une

transplantation hépatique ou rénale, est également susceptible d'aggraver les lésions hépatiques et d'influencer l'évolution de ces infections.

Les infections chroniques par le VHB et le VHC ont une évolution virologique fondamentalement différente qui conditionne leur histoire naturelle et donc leur pronostic clinique. L'infection par le VHB est généralement caractérisée par un arrêt progressif de la multiplication virale, souvent contemporain de l'installation des lésions de cirrhose, les séquences d'ADN viral persistant sous forme intégrée dans le génome cellulaire. Au contraire, l'infection à VHC est caractérisée, lors de l'aggravation des lésions hépatiques, par l'absence d'intégration du génome viral et la persistance de la multiplication virale, même aux stades de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Les manifestations cliniques de l'infection par le VHB et les différents paramètres de la réponse immunitaire impliqués dans ce processus pathogène sont bien établis. Seuls 30 % des sujets contaminés présentent des symptômes d'hépatite aiguë, l'infection passant inaperçue dans la grande majorité des cas. Cinq à dix pour cent de l'ensemble des sujets contaminés vont développer une infection persistante à potentiel cirrhogène et oncogène. L'évolution vers la cirrhose intervient dans 30 % des cas d'hépatite chronique et s'étale en moyenne sur 10 ans. Les nouveaux-nés nés de mères positives pour l'antigène HBe (phase de réplication), présentent un cas particulièrement dramatique. En effet, 95 % d'entre eux sont contaminés dont la quasi-totalité va développer une affection chronique. Malgré les nombreuses études qui se sont intéressées aux bases moléculaires de l'infection par le VHB, les étapes du développement du carcinome hépatocellulaire demeurent encore largement inconnues.

L'histoire naturelle des infections à VHC reste mal connue et les éléments permettant d'apprécier l'évolution prévisible de l'affection chez un sujet donné sont à l'heure actuelle mal définis. Cet état de fait provient de l'absence d'homogénéité dans la sélection des patients suivant les études : patients suivis à l'hôpital, donneurs de sang, population "générale". Ces populations diffèrent considérablement en termes de sévérité des lésions hépatiques et de la fréquence avec laquelle persiste une multiplication virale active : en effet, une virémie est détectée chez 80 à 90 % des patients présentant une hépatite chronique et chez 40 à 50 % des sujets ayant des anticorps anti-VHC mais des transaminases normales, ce deuxième type de patient étant le moins fréquent.

On peut schématiquement attribuer trois caractéristiques à l'évolution de l'hépatite C vers la chronicité :

- généralement lente, s'étalant sur une période de 15 à 30 ans. Le risque de cirrhose chez un sujet porteur chronique du virus est souvent estimé à environ 30 à 50 %, la cirrhose étant elle-même un facteur de risque majeur pour la survenue d'un carcinome hépatocellulaire ;
- très variable d'un individu à l'autre, certaines hépatites chroniques apparemment peu actives évoluant en 3 à 5 ans vers la cirrhose ;

- modifiée par certains facteurs, en particulier virologique (génotype et charge virale) dont l'importance reste discutée.

L'interféron α est à la base du traitement des hépatites B et C, mais ses modalités d'application sont encore à préciser.

Il n'existe pas de traitement des hépatites virales aiguës, quelle que soit leur étiologie. En cas d'hépatite fulminante, seule la greffe de foie peut être envisagée. Environ 50 transplantations sont réalisées par an en France à la suite d'infections par le VHA ou le VHB. Les traitements ont donc pour objectif de prévenir ou stopper une affection chronique, de type B ou C.

Pour les infections dues au VHB, les stratégies thérapeutiques sont devenues relativement stéréotypées. Le traitement antiviral n'a de sens que lors de la phase de multiplication virale, avant le développement de la cirrhose qui est souvent associée à une diminution spontanée de la réplication de l'ADN viral. Un tel traitement est donc indiqué devant une multiplication virale persistante associée à des lésions d'hépatite chronique active repérables sur une biopsie hépatique, qui est indispensable avant toute décision thérapeutique. Le traitement de base repose actuellement sur l'interféron α et l'adénine-arabinoside, qui ne permettent l'arrêt de la réplication virale que dans 30 à 40 % des cas. Le traitement « standard » à base d'interféron α administré à la dose de 5 millions d'unités, trois fois par semaine pendant 6 mois, représente un coût de 20 000 francs, il est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie.

Les possibilités de traitement de l'infection à VHB ont été récemment renforcées par deux approches complémentaires, l'utilisation de nouveaux analogues nucléosidiques prescrits par voie orale, le 3TC (Lamivudine) et le Famciclovir, et le développement des essais d'immunothérapie active par administration du vaccin anti-VHB aux porteurs chroniques.

Le traitement ne peut pas éliminer complètement le virus, puisque les formes intégrées de l'ADN viral persistent dans les cellules hépatiques et dans certaines autres cellules, comme celles de la lignée leucocytaire. Ce traitement permet par contre de limiter l'inflammation hépatique, l'aggravation de la fibrose et le risque de cancer primitif du foie. La réactivation de la multiplication après traitement est moins fréquente pour les infections à VHB que pour celles à VHC, mais elle est favorisée par une immunodépression associée.

Pour les infections par le VHC, le traitement est indiqué devant la mise en évidence de lésions d'hépatite chronique active par une biopsie du foie qui est nécessaire, comme pour le VHB, avant toute décision thérapeutique. La recherche d'une virémie et la détermination du génotype viral peuvent guider la stratégie choisie mais ne sont pas des facteurs décisionnels. Le traitement, basé sur l'interféron α , permet une normalisation prolongée des transaminases

chez environ 20 % des sujets, associée dans la majorité de ces cas à un arrêt de la multiplication virale et parfois même à une éradication complète du virus, le génome viral ne s'intégrant pas dans le génome cellulaire. Chez environ 40 % des sujets, une réactivation de la multiplication virale est observée pendant le traitement ou à son arrêt. D'après certains travaux récents qui doivent être confirmés, le traitement pourrait, en dépit d'une réactivation de la multiplication virale, présenter une certaine efficacité en termes de diminution des lésions et de prévention du risque de dégénérescence vers un cancer. Ces travaux ont une importance essentielle pour établir une stratégie thérapeutique : poursuite ou arrêt précoce d'un traitement en cas de persistance de l'infection virale, thérapie chez les sujets ayant une faible probabilité de réponse antivirale, par exemple atteints de cirrhose ou infectés par le génotype 1 et avec une forte charge virale.

Le traitement prévoit l'administration de 3 millions d'unités, trois fois par semaine pendant 12 mois. Il a été suggéré qu'une augmentation des doses à 6 millions d'unités trois fois par semaine et de la durée de prescription (jusqu'à 18 mois) pourrait diminuer la fréquence des rechutes. Par ailleurs, des études cliniques ont montré que l'association à l'interféron α d'un analogue nucléosidique, la Ribavirine, pourrait également réduire le risque de rechute. Le coût du traitement d'une hépatite chronique à VHC est de l'ordre de 25 000 francs pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie. Le renouvellement de la prescription médicale est maintenant autorisée par les gastro-entérologues, hépatologues et bientôt les médecins généralistes en ville. Le coût représente un problème aigu, d'autant que seuls 20 000 à 30 000 des 600 000 sujets estimés infectés sont actuellement traités, et que l'on peut s'attendre à 3 000 à 5 000 demandes de traitements supplémentaires par an du fait de l'intensification du dépistage.

Il est actuellement difficile de décider de l'opportunité de traiter des patients présentant des lésions hépatiques minimales. Face à une évolution potentiellement favorable d'une hépatite C, le thérapeute doit mettre en balance les effets secondaires du traitement, le risque d'aggravation dans un pourcentage de cas encore mal connu, et l'efficacité incertaine du traitement.

L'absence de système efficace de culture du virus ralentit les avancées thérapeutiques. En effet, des modèles *in vitro* seraient extrêmement utiles pour tester l'efficacité potentielle de nouveaux outils thérapeutiques et mieux définir le « rationnel » des traitements utilisés. Les progrès rapides de la compréhension de la biologie du virus font cependant espérer le développement à moyen terme de nouveaux antiviraux et en particulier d'anti-protéases visant à inhiber la maturation des protéines virales.

La prévention des hépatites virales dépend des modes de transmission

La prévention doit tenir compte des caractéristiques épidémiologiques et virologiques de chacune des infections virales. En France, les problèmes majeurs sont ceux posés par les infections par le VHB et le VHC et, à un moindre degré, par le VHA. La prévention de l'hépatite D épouse celle de l'hépatite B à laquelle elle est toujours associée. L'infection à VHE est exceptionnelle et sa prévention ne concerne que les voyageurs.

La prévention de l'hépatite A implique le respect des conditions sanitaires individuelles et collectives (crèches, cantines, internats, instituts pour handicapés...). La prévention primaire des hépatites B, C et D repose d'abord à l'évidence sur la diffusion des campagnes de prévention des maladies sexuellement transmissibles et celles visant la toxicomanie par voie intraveineuse, en mettant l'accent sur les risques infectieux qui y sont liés, et le renforcement de l'application des règles générales d'hygiène dans tous les actes médicaux pour éviter la transmission nosocomiale.

La prévention spécifique des hépatites B et C doit tenir compte des caractères propres à chacune d'entre elles : l'infection par le VHB, avec d'importantes variations individuelles, est facilement transmissible d'un individu à l'autre, en particulier par voie sexuelle ; la contamination rapide d'un nouveau groupe d'individus à partir d'un sujet contaminé est un risque suffisamment important pour justifier d'une part une stratégie vaccinale, puisqu'un vaccin est disponible et, éventuellement d'autre part, l'utilisation de l'immunothérapie passive (immunoglobulines anti-HBs) chez les sujets récemment exposés.

Le profil épidémiologique de l'infection à VHC est bien différent, le risque de diffusion de l'infection virale, en particulier par voie sexuelle, étant beaucoup plus réduit. Du fait du dépistage de l'infection chez les donneurs de sang et de la diminution progressive du risque d'infection iatrogénique, on peut s'attendre dans l'avenir à une diminution significative des formes sporadiques et post-transfusionnelles. Le problème majeur est donc celui des toxicomanes par voie veineuse, population difficile à protéger chez laquelle la prévalence de l'infection à VHC est déjà très forte (70 % d'après certaines études). Toutefois, le très faible risque de transmission par voie sexuelle devrait permettre d'éviter une diffusion massive à d'autres groupes.

Les stratégies de vaccination doivent, d'une façon générale, tenir compte de la prévalence de l'infection, du risque encouru par une population considérée et des coûts respectifs du dépistage et de la vaccination.

Des vaccins sont disponibles contre les hépatites A et B : efficacité et innocuité

Un vaccin contre l'hépatite A, contenant le virus entier inactivé, est disponible depuis 1988. Pour l'hépatite B, plusieurs vaccins sont disponibles. Les

vaccins plasmatiques ont été préparés depuis 1975 puis remplacés dans la plupart des pays par les vaccins produits par génie génétique. Ces vaccins anti-VHB contiennent soit uniquement la protéine majeure de l'enveloppe virale (antigène HBs), soit l'entité HBs-PreS2. Le bénéfice de la présence d'un antigène d'enveloppe supplémentaire, suggéré par certaines données expérimentales, n'a pas été démontré dans la pratique. De nouveaux types de vaccins, basés sur l'addition de la protéine PreS1, sont en cours d'évaluation en particulier chez des sujets non-répondeurs aux vaccins traditionnels. Il n'existe pas encore de vaccin contre le VHC et son obtention à court ou moyen terme sera techniquement difficile. Enfin, une préparation vaccinale pourrait être mise au point rapidement vis-à-vis du VHE, mais son utilisation devrait être très limitée du fait de l'incidence minime de cette infection en France.

Les vaccins anti-VHA et anti-VHB ont démontré leur efficacité et permettent de protéger contre les différents isolats viraux et, pour le vaccin anti-VHB, contre l'infection à virus D, puisque ce dernier emprunte l'antigène de surface du VHB

Depuis la mise sur le marché du vaccin anti-VHB, de nombreuses études portant sur des millions de sujets ont documenté son innocuité. La mise en évidence d'atteintes démyélinisantes chez des sujets ayant été vaccinés a récemment soulevé des craintes dans la population. Entre janvier 1989 et décembre 1996, 106 atteintes démyélinisantes centrales (69 poussées de sclérose en plaque, 27 manifestations ophthalmiques et 10 myélites) ont été notifiées pour environ 17,5 millions de sujets vaccinés. L'analyse épidémiologique indique que les fréquences observées de scléroses en plaque chez les sujets vaccinés, compte tenu du sexe et de l'âge, ne sont pas supérieures à celles attendues dans la population générale (incidence annuelle de 2 000 à 3 000 cas). Le 13 décembre 1996, la Direction générale de la Santé et l'Agence du médicament ont donc déclaré à ce propos que « L'examen de ces cas n'a pas permis d'apporter d'éléments scientifiques nouveaux (cliniques, épidémiologiques, expérimentaux) sur un lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaque ». Il existe donc une association temporelle mais non d'imputabilité entre les cas de sclérose en plaque ou de lésions démyélinisantes et la vaccination anti-VHB. Par mesure de prudence, la Direction générale de la Santé et l'Agence du Médicament ont renouvelé la recommandation faite aux praticiens à l'automne 1995 de peser les facteurs de risque de contamination par le VHB avant de vacciner des sujets ayant des antécédents personnels de sclérose en plaque.

Il faut souligner que la vaccination anti-VHB est la première campagne de primo-immunisation de masse chez l'adulte et que de nombreuses pathologies se développent spontanément dans cette population. Des études cas-témoins devraient permettre de régler définitivement la question de l'innocuité dans la population générale adulte.

La vaccination doit être répétée tous les 5 à 10 ans chez les sujets à risque. Il faut cependant noter que l'immunité persiste quand les anticorps anti-HBs sont devenus indétectables. De plus, chez l'enfant, la persistance de l'immunité serait beaucoup plus longue, ce qui implique de rediscuter la fréquence des rappels.

Les facteurs, en particulier génétiques, de non réponse au vaccin nécessitent une nouvelle définition des modalités vaccinales. Cette question est particulièrement importante pour certaines populations telles que les sujets hémodialysés ou les alcooliques chroniques, mais aussi les adultes à partir de 35 ans, car l'efficacité de la vaccination décroît rapidement avec l'âge. Dans certains cas, l'utilisation de protocoles « renforcés » d'immunisation, incluant un nombre plus élevé d'injections et/ou l'utilisation de doses doubles, est justifié. L'intérêt de l'association de nouveaux adjuvants est en cours d'évaluation.

Des infections par le VHB ont été répertoriées chez des enfants pourtant vaccinés lors du suivi de programmes de vaccination en Gambie, en Italie et en Asie. Ces observations suggèrent qu'il existe un risque d'échappement du virus au vaccin. Elles ont conduit à la recherche et à la détection de mutations dans la séquence codant pour la protéine d'enveloppe de ces isolats viraux, mutations modifiant la conformation d'un déterminant majeur de l'antigénicité, le déterminant « a ». Ces études suggèrent que la vaccination peut induire la sélection de mutants capables d'échapper à la protection par les anticorps anti-HBs induits spécifiquement par le vaccin administré. Des observations comparables ont été rapportées chez des nouveau-nés, nés de mère infectée par le VHB et chez lesquels une infection par le VHB s'est établie malgré une protection apparemment efficace à la naissance par immunothérapie active et passive. Ces données pourraient amener à inclure, dans les vaccins futurs, les épitopes correspondant aux séquences mutées, permettant ainsi une protection plus « large ». Toutefois, ces mutations restent exceptionnelles et ne remettent pas en cause l'efficacité des vaccins actuels, d'autant que ces « mutants d'échappement » peuvent être identifiés en l'absence de toute pression vaccinale et que leur pouvoir pathogène n'est pas prouvé.

Les impératifs d'une politique vaccinale universelle ou ciblée sur des groupes à risque

Les indications d'utilisation des vaccins anti-VHA et anti-VHB ont été données en France par le Comité Technique des Vaccinations. La vaccination anti-VHA est actuellement indiquée pour les groupes à risque, tenant compte de la transmission par voie orale du virus : sujets exposés professionnellement à un risque de contamination, personnel de crèches d'internats des établissements et services pour l'enfance et de la jeunesse handicapée, personnels de traitement des eaux usées. La vaccination est également recommandée pour

les adultes non immunisés voyageant en zone d'endémie, les jeunes des internats des établissements spécialisés pour handicapés, les personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective et les personnes exposées à des risques particuliers tels les patients avec hépatopathie chronique.

L'utilisation de la vaccination anti-VHA a été également proposée pour enrayer un risque d'épidémie. Cette indication semble intéressante, mais sa mise en œuvre pratique est difficile.

L'évolution récente des stratégies de vaccination contre le VHB dans tous les pays et particulièrement en Europe est marquée par l'élargissement de ses indications aux classes d'âge les plus jeunes. En France, la vaccination des pré-adolescents à l'entrée en classe de 6^{ème} a été instituée en 1994, dans le cadre de la médecine scolaire. Il est important de souligner que cette couverture vaccinale reste incomplète : en effet, selon les données récentes sur les résultats de la campagne de vaccination 1994-1995 portant sur une cohorte de 900 000 enfants, le statut vaccinal restait inconnu pour 200 000 d'entre eux.

La vaccination est également recommandée chez les nourrissons. Cette stratégie permet, dans un pays comme la France où l'exposition au virus à la naissance est très faible (moins de 1 % des nourrissons), d'établir une mémoire immunologique afin qu'une dose unique en rappel à l'adolescence assure une réponse immunitaire protectrice à l'âge du risque maximum de contamination. Le problème majeur demeure l'acceptation de la vaccination chez les parents puisque seuls 20 à 30 % des nourrissons seraient actuellement vaccinés.

Par ailleurs, la vaccination anti-VHB doit être systématique chez les sujets appartenant à un groupe à risque, professionnels de santé, nouveau-nés nés de mères porteuses de l'antigène HBs, insuffisants rénaux, hémophiles, polytransfusés, entourage familial des personnes porteuses de l'antigène HBs, en particulier les nourrissons s'ils n'ont pas été vaccinés dans le cadre de l'application du calendrier vaccinal, toxicomanes, homosexuels et hétérosexuels à partenaires multiples, voyageurs ou résidents en zones d'endémie.

Il est nécessaire de prendre en compte et d'analyser toutes les causes de refus de la vaccination. Il peut s'agir de considérations morales et éthiques, souvent vagues mais qui incitent à rejeter la vaccination ou une méfiance générale sur la médecine, aggravée par la publicité récente donnée aux suspicions de complications neurologiques. Ces attitudes justifient la poursuite et l'extension de campagnes d'information sur la vaccination anti-VHB ciblant la population générale mais également les médecins qui, ayant encore une perception erronée du risque pour les nourrissons, contribuent à la réticence des familles.

Perspectives pour la mise à disposition de nouveaux outils vaccinaux

La diffusion de toute vaccination est nettement améliorée par la diminution du nombre d'injections nécessaires à l'obtention d'une immunisation efficace, le but ultime étant la possibilité d'induire une réponse protectrice après administration d'une seule dose initiale, suivie éventuellement d'un rappel.

La mise à disposition de vaccins combinés devrait faciliter le respect des calendriers de vaccination. Une préparation contenant les vaccins anti-VHA et anti-VHB est actuellement en cours d'évaluation clinique de phase III. Par ailleurs, plusieurs préparations vaccinales destinées aux enfants sont actuellement à l'étude, associant l'antigène du VHB aux vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et *Haemophilus influenzae* b.

L'immunothérapie des porteurs chroniques du virus est une indication nouvelle de la vaccination, actuellement en cours d'évaluation. Les résultats préliminaires des études entreprises montrent une diminution de la charge virale. Si ces résultats étaient confirmés, ils permettraient d'envisager la vaccination comme thérapeutique, en remplacement ou en association avec les antiviraux.

La vaccination pourrait bénéficier dans l'avenir de progrès technologiques récents, en particulier de la possibilité de remplacer les antigènes protéiques par les séquences d'ADN correspondantes. Les avantages potentiels de ces vaccins « ADN » sont une facilité de préparation, une flexibilité d'utilisation permettant de façon plus aisée l'inclusion de différentes séquences de l'enveloppe virale afin d'augmenter la protection contre certains variants et l'induction d'une réponse immunitaire de type cellulaire. Il existe toutefois des limitations à cette approche, telles que le risque théorique de mutagenèse insertionnelle et des difficultés d'adaptation des protocoles actuellement réalisés chez la souris au chimpanzé puis à l'homme. De plus, il faut s'attendre au maintien d'un coût relativement élevé de ces vaccins.

L'obtention d'un vaccin efficace contre le VHC constitue un objectif important, bien que les indications d'un tel vaccin paraissent plus restreintes que celles du vaccin anti-VHB, compte tenu du risque plus faible de transmission. En fait, son utilisation pourrait dépasser la prévention et s'appliquer au traitement des porteurs chroniques du virus. La réalisation de ce vaccin est difficile du fait de la variabilité génétique du génome viral, de l'absence de protection croisée entre différents isolats et de la faible immunogénicité des protéines d'enveloppe virale actuellement produites par recombinaison génétique. Les résultats des expériences en cours, visant à évaluer chez le chimpanzé la protection induite par l'injection de ces protéines d'enveloppe, sont globalement négatifs. En effet, les taux d'anticorps obtenus sont faibles et ne permettent pas une protection complète malgré l'utilisation d'isolats identiques ou très proches pour les tests de protection.

Une revue des connaissances actuellement disponibles sur la biologie du VHC et sur la structure de ses protéines d'enveloppe, ainsi que de celles encore fragmentaires sur la réponse immune au virus, permet d'apprécier la difficulté de ces projets. Néanmoins, différentes approches utilisant notamment des vaccins « ADN » et des vecteurs adénoviraux indiquent qu'il est possible d'induire des réponses immunes cellulaires et humorales contre des protéines virales, en particulier contre la capsid. Ces résultats encourageants doivent cependant être validés chez des primates.

Les stratégies de dépistage sont spécifiques à chacune des infections virales

La détection de l'infection par le VHB repose sur la recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc. Elle est effectuée systématiquement chez les donneurs de sang et les femmes enceintes. En dehors de ces deux populations, la recherche des marqueurs avant une vaccination n'est indiquée que chez les sujets exposés, en particulier le personnel de santé, les sujets au contact d'une personne infectée, les polytransfusés, les alcooliques chroniques, les toximanes ou les homosexuels à partenaires multiples. Du fait d'une prévalence faible de ces marqueurs, la recherche systématique des anticorps anti-HBs avant vaccination n'est pas justifiée en population générale, le coût d'un tel dépistage ne serait pas compensé par la réduction du nombre de sujets à vacciner.

Il n'existe pas actuellement d'indication à un dépistage systématique du VHC, étant donné la prévalence de l'infection et la possibilité de définir des groupes à risque pour un dépistage ciblé. Dans ces dernières populations, le dépistage se justifie du fait de l'absence dans la majorité des cas de signes cliniques témoignant de l'infection. En effet, la détection de l'infection permet la mise en place de règles hygiéno-diététiques et l'instauration éventuelle d'un traitement précoce, avant l'apparition de lésions hépatiques sévères. Par ailleurs, le dépistage peut contribuer à prévenir le risque de transmission du VHC dans l'entourage des sujets infectés. Dans une lettre récente aux médecins, le Directeur général de la Santé a défini les sujets pouvant bénéficier d'un dépistage gratuit de l'infection par le VHC : sujets ayant des antécédents de transfusion sanguine, même unique, sujets vivant au contacts de patients infectés, toxicomanes, femmes enceintes, femmes entrant dans les protocoles de fécondation *in vitro* et donneurs d'organes.

Des tests pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des infections

Les tests sérologiques permettant l'identification de l'infection par les virus A, B, C ou D sont fiables et le développement de nombreux « kits »

diagnostiques a permis leur diffusion à tous les laboratoires. Par contre, les tests sérologiques disponibles pour le virus E sont encore en cours d'évaluation.

La réglementation concernant le diagnostic de l'infection par le VHC est en cours d'élaboration. Les directives antérieures imposaient de pratiquer deux tests, généralement de type *ELISA*, il est actuellement question d'utiliser un seul de ces tests et de le valider par une autre technique qui reste à préciser.

Le suivi thérapeutique des infections par le VHB, le VHC ou le VHD repose sur l'évolution de marqueurs viraux détectés par différentes techniques de biologie moléculaire. Un cas particulier est celui d'une virémie encore notable plus de six semaines après le début d'une hépatite B avérée, pour lequel il serait hautement souhaitable que les patients concernés soient soumis à des examens diagnostiques systématiques afin de déterminer le plus tôt possible l'établissement d'une chronicité.

La détection de l'ADN du VHB et de l'ARN du VHD sont des éléments essentiels pour évaluer la multiplication virale, identifier les patients à traiter et déterminer l'efficacité des traitements.

La détection de l'ARN du VHC par des tests qualitatifs présente un intérêt diagnostique dans certains cas d'hépatite aiguë ou chronique dont l'étiologie demeure incertaine. La quantification de l'ARN sérique du VHC, de même que la détermination du génotype ou du sérotype, sont essentiels pour l'optimisation des protocoles thérapeutiques.

La recherche de l'ARN du VHG/GB-C est actuellement le seul test disponible pour la détection de cette infection virale, mais ses indications sont limitées et en cours d'évaluation. La détection d'anticorps anti-E2, dirigés contre une protéine d'enveloppe virale, devrait permettre d'identifier les individus préalablement exposés au virus. Ce test n'est pas encore commercialisé.

Les bénéfices socio-économiques potentiels d'une politique efficace de prévention et de traitement des hépatites sont considérables

La mise en place en France et dans plusieurs pays développés de programmes publics de vaccination contre l'hépatite B, les débats sur les groupes de populations devant être vaccinés contre l'hépatite A et la complexité des choix à réaliser en matière de traitement des hépatites B et C conduisent à s'intéresser à la dimension socio-économique de la prévention, du dépistage, du diagnostic et du traitement des hépatites virales. En effet, les coûts de la prévention comme ceux du traitement sont élevés, tant en raison du nombre de personnes concernées que de la gravité des problèmes de santé rencontrés, qui nécessitent souvent la mise en œuvre de moyens diagnostiques et

thérapeutiques sophistiqués. Néanmoins, ces moyens peuvent permettre d'éviter la survenue de complications médicales d'une extrême gravité et parfois mortelles.

L'intérêt des approches économiques dans ce domaine réside donc, en premier lieu, sur la base de bilans de type coût-bénéfices ou coût-efficacité, dans la possibilité de hiérarchiser les politiques, programmes ou interventions médicales susceptibles d'être menés, et d'aider à fixer des objectifs de santé publique, à moyen ou long terme, compatibles avec les ressources disponibles. Par ailleurs, les approches économiques peuvent servir de fondement à une réflexion sur la faisabilité de ces politiques en tenant compte de leur acceptabilité par les individus concernés, des conditions d'organisation et de financement du système de santé.

Peu de travaux sont disponibles sur la situation spécifique de la France. Même si l'épidémiologie des pays où des évaluations médico-économiques ont été effectuées est globalement comparable à celle de la France, il est difficile d'en transposer les résultats.

En ce qui concerne la prévention de l'hépatite A, les études montrent un bénéfice médico-économique de la vaccination pour les personnes susceptibles d'effectuer des séjours fréquents et/ou de longue durée dans des pays de forte endémicité. Dans certains pays, l'administration d'immunoglobulines anti-hépatite A est recommandée pour des séjours peu fréquents et de courte durée. En France, cette stratégie a été abandonnée car les immunoglobulines coûtaient plus cher que les vaccins. Compte tenu de la forte séroprévalence du virus de l'hépatite A (VHA) chez les personnes nées avant 1945, un dépistage avant vaccination pourrait être plus efficace qu'une vaccination systématique. On ne dispose que de peu de données sur le coût des traitements de l'hépatite A en France. Le coût moyen d'une hépatite aiguë est estimé à 3 000 francs chez l'adulte, la contamination chez l'enfant étant la plupart du temps asymptomatique. Le coût moyen d'une hépatite fulminante peut s'élever jusqu'à 400 000 francs. Les populations non immunes étant de plus en plus âgées, le risque d'hépatite aiguë sévère est en augmentation.

En ce qui concerne la prévention de l'hépatite B, une politique basée seulement sur la vaccination des groupes à risque est insuffisante en termes de réduction de l'incidence globale de la maladie. Cette analyse a conduit à promouvoir la vaccination universelle des nourrissons et des pré-adolescents tout en poursuivant la vaccination des groupes à risque. Cette stratégie semble efficace dans des pays de moyenne endémicité comme dans les pays en développement où l'incidence de la maladie est très forte. Le dépistage avant vaccination semble économiquement justifié pour les groupes à risque.

En l'absence de vaccin contre l'hépatite C, le seul mode de prévention aujourd'hui envisageable pour cette infection est le dépistage des sujets porteurs du VHC afin de limiter le risque de diffusion du virus et de débiter un traitement précoce. En raison du taux de prévalence de l'infection et de la

possibilité d'identifier les groupes à risque, seul un dépistage ciblé sur ces individus et non sur la population générale est à préconiser d'un point de vue économique.

Les études prospectives disponibles montrent une efficacité a priori du traitement par l'interféron α pour certaines indications. De plus, le traitement réduirait l'infectiosité de certains patients. Les coûts de traitement, même très élevés unitairement, devraient à terme représenter, en contrepartie, des coûts évités d'un montant équivalent ou supérieur.