

# Hépatites virales

*Dépistage, prévention, traitement*

SYNTHÈSE ET RECOMMANDATIONS



*Expertise Collective*

INSERM



# Hépatites virales

*Dépistage, prévention, traitement*

SYNTHESE ET RECOMMANDATIONS



Ce document présente la synthèse et les recommandations du groupe d'experts réunis par l'INSERM, dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN) sur les stratégies de dépistage, de prévention et de traitement des hépatites virales.

Le Centre d'Expertise Collective « Ages de la Vie, Infections, Environnement » (INSERM SC14) a assuré la coordination scientifique de cette expertise collective, en collaboration avec le Département du Partenariat Economique et Social pour l'instruction du dossier et avec les services de documentation pour la recherche bibliographique et pour la fourniture des articles (Département de l'Information et de la Communication).



### **Groupe d'experts et auteurs**

Pr Pierre BEGUE, chef du service pédiatrique, Hôpital Trousseau, AP-HP, Paris

Pr Pierre BERTHELOT, chef du service d'hépatologie, Centre d'Investigation Clinique 93-03, Hôpital Necker, AP-HP, Paris

Pr Christian BRECHOT, service d'hépatologie, directeur de l'unité INSERM 370, Hôpital Necker, AP-HP, Paris, président du groupe

Dr Pierre COURSAGET, virologie, CJF INSERM 93-09, Faculté de Pharmacie Philippe Maupas, Tours

Dr Jean-Claude DESENCLOS, épidémiologie, Réseau National de Santé Publique, unité des maladies infectieuses, Saint-Maurice

Pr Alain-Marc GOUDEAU, chef du département de microbiologie médicale et moléculaire, URA CNRS 1334, CHU Bretonneau, Tours

Dr Jean-Louis LANOÉ, économie de la santé, INSERM U 357, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

Dr Bernard LAROUZE, épidémiologie, INSERM U 13, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris

Dr Pierre MEULIEN, directeur Recherche et Développement, Pasteur-Mérieux Sérums et Vaccins, Marcy-l'Etoile

Pr Christian TREPO, chef du service d'hépto-gastroentérologie, directeur de l'unité INSERM 271, Lyon

### **Ont été auditionnés**

Dr Francis ANDRE, vice-président et directeur médical senior, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Rixensart, Belgique

Dr Jean DUBUISSON, oncologie moléculaire, URA 1160 CNRS, Institut Pasteur, Lille

Pr Louis EECKOUDT, économie, Faculté Universitaire Catholique de Mons, Belgique

Dr Florence FUCHS, Agence du Médicament, expert (sérum et vaccins) à la Commission Européenne de la Pharmacopée.

Chrystelle GASTALDI, économie de la santé, INSERM U 357, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

Dr Geneviève INCHAUSPE, biologie moléculaire, INSERM U 271, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon

Dr Marie-Louise MICHEL, biotechnologie des vaccins, INSERM U 163, Institut Pasteur, Paris

### **Coordination scientifique et éditoriale**

Jeanne ETIEMBLE, directeur du centre d'Expertise Collective «AVIE », INSERM SC14

Françoise AUDIBERT, chargé d'expertise, INSERM SC14

Emmanuelle CHOLLET, attaché scientifique, INSERM SC14

### **Assistance bibliographique**

Nicole PINHAS, responsable du service de documentation de l'INSERM, département de l'information et de la communication

Philippe GUILLIAUMET, directeur du SC2 de l'INSERM





## Avant-Propos

Les hépatites virales regroupent des infections aux manifestations cliniques très différentes suivant le virus en cause. Depuis l'identification il y a un peu plus de 30 ans du premier virus hépatotrope, le virus B, cinq autres virus - A, C, D, E et G - ont été caractérisés et la liste pourrait s'allonger. Bien que, dans une majorité de cas, la primo-infection passe inaperçue, elle peut donner lieu à une hépatite aiguë, parfois même fulminante, et nécessiter une transplantation hépatique. L'évolution vers la chronicité de l'infection par les virus B et C, pouvant conduire au développement d'un carcinome hépatocellulaire, constitue un problème de santé publique majeur, d'autant que les traitements actuellement disponibles sont d'une efficacité limitée. La prévention vaccinale, arme idéale pour lutter contre les maladies infectieuses, ne concerne aujourd'hui que les hépatites A et B.

La Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN) a souhaité que l'INSERM réalise une expertise collective sur le thème des hépatites virales pour l'aider à mieux définir la politique de prise en charge thérapeutique et vaccinale de ses adhérents. Dans le cadre de son secteur « Soins coûteux », la MGEN est amenée à recevoir de ses adhérents des demandes de remboursement pour des traitements nouveaux ou insuffisamment remboursés par l'Assurance Maladie. Ces dossiers constituent un observatoire privilégié des besoins et des attentes de la population mutualiste. De plus, le traitement quotidien de l'ensemble des prestations de la mutuelle fournit une certaine idée des tendances en matière d'offre et de demande de soins. Dans tous ces domaines, les praticiens conseils attachés à la MGEN apportent des éléments d'aide à la décision très pertinents. Cependant, dans un certain nombre de cas, la MGEN a recours à une expertise collective, auprès de l'INSERM, par exemple, pour recueillir l'avis du collègue scientifique, c'est-à-dire de l'ensemble des compétences pluridisciplinaires, à un moment donné sur un sujet donné. L'origine de la demande d'expertise concernant les hépatites virales s'entend dans le cadre plus général d'une réflexion sur les vaccinations, en particulier celles pour lesquelles le reste à la charge des mutualistes est le plus important. Au-delà de l'intérêt évident de ces expertises pour la collectivité en général, les informations et recommandations qui sont apportées à la MGEN permettent d'améliorer ses services en matière d'information, de communication, de prévention et de nouvelles prestations, le cas échéant.

Aussi, pour répondre aux interrogations de la MGEN, l'INSERM a réuni un groupe d'experts composé de médecins et chercheurs, virologues, hépatologues, pédiatres, épidémiologistes, économistes de la santé et

spécialistes des 1 vaccins. Le groupe a appuyé sa réflexion sur l'analyse de la littérature mondiale disponible sur le sujet (environ 1 000 articles), à partir de la grille de questions suivantes:

- Quelle est l'ampleur épidémiologique du problème des hépatites virales A, B, C et autres ?
  - Quelle est leur gravité?
  - Comment mieux cerner les populations à risque ?
  - Quelles sont les possibilités thérapeutiques?
  - Comment optimiser les armes vaccinales disponibles ?
  - Quelles perspectives pour un vaccin contre l'hépatite C ?
  - Quels moyens de prévention faut-il promouvoir?

Au cours de cinq séances de travail organisées entre les mois de mars et novembre 96, les experts ont présenté, selon leur champ de compétence, l'analyse critique et la synthèse des travaux publiés sur l'épidémiologie, le dépistage et le diagnostic, le traitement et la prévention des hépatites virales en France.

Le groupe met en évidence l'importance de ces hépatites en Santé Publique, les difficultés de leur prévention et le coût de leur prise en charge. Il constate la nécessité d'intégrer l'analyse de facteurs psycho-sociologiques pour expliquer les réticences vis-à-vis de la vaccination contre le virus de l'hépatite B et souligne l'intérêt de la mise en place d'une "vaccino-vigilance". La recherche d'un vaccin contre le virus de l'hépatite C conserve toute son importance, d'autant que la connaissance des modes de transmission de ce virus demeure imparfaite. Enfin, des projets de recherches clinique, épidémiologique et fondamentale sont à développer pour toutes les hépatites.

# 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 posttransfusionnel 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 OB-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 coinfection 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 242 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 $\alpha$ 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  $\alpha$  et l'adéfinearabinoside, qui ne permettent l'arrêt de la réplication virale que dans 30 à 40 % des cas. Le traitement « standard » à base d'interféron  $\alpha$  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  $\alpha$ , 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  $\alpha$  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 25000 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 20000 à 30000 des 600000 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 0 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 0 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 245

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 ophtalmiques 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 oeuvre 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 6ème 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 oeuvre 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 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.



# Résumé des principales Informations

## Hépatite A

**Incidence de l'affection aiguë :** 20 à 50/100 000 (10 000 à 30 000 nouveaux cas par an)

**Prévalence :** en France métropolitaine, 15 % des sujets de 20 ans déjà exposés à l'infection virale, 50 % à 50 ans, environ 100 % dès l'enfance ou l'adolescence dans les DOM-TOM, en Afrique ou en Asie.

**Modes de transmission :** direct (de personne à personne) ou indirect (aliments et eaux contaminés).

**Populations « à risque » :** adultes non immunisés voyageant en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et des services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, personnel de crèche et personnel militaire, travailleurs exposés aux déchets des eaux usées et patients avec hépatopathie chronique.

**Physiopathologie :** souvent aucun symptôme, surtout chez l'enfant, évolution bénigne sans chronicité. Infection potentiellement plus sévère chez les personnes âgées, avec risque (faible) d'hépatite fulminante, surtout en cas de prise de médicaments hépatotropiques ou d'hépatopathie chronique sous-jacente.

Traitement : pas de traitement spécifique.

**Prévention :** mesures d'hygiène. Vaccin disponible, non pris en charge par l'Assurance Maladie.

## Hépatite B

**Incidence de l'affection aiguë :** 5 à 10/100 000 (3 000 à 6 000 nouveaux cas par an)

Prévalence: 2 % de la population française déjà en contact avec le virus (présence d'anticorps spécifiques). En France métropolitaine, 0,2 à 0,3 % (environ 100 000 à 150 000 sujets) porteurs chroniques du virus (présence de l'antigène HBs). Chiffres significativement plus élevés dans les DOM-TOM, de l'ordre de 10 % en Afrique subsaharienne et de 5 % en Afrique du Nord. Co-infection rare par le virus D, concernant 5 % des sujets porteurs du VHB.

**Modes de transmission :** transmission sanguine, sexuelle, percutanée, de la mère à l'enfant, nosocomiale.

**Populations « à risque » :** professionnels de santé, nouveau-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 non vaccinés dans le cadre de l'application du calendrier vaccinal, toxicomanes par voie intraveineuse, homosexuels et hétérosexuels à partenaires multiples, voyageurs ou résidents en zones d'endémie. Dépistage systématique (recherche des anticorps HBs) chez les femmes enceintes et les donneurs de sang ou d'organes.

**Physiopathologie** : infection chronique chez 5 à 10 % des adultes contaminés, 80 % chez l'enfant contaminé à la naissance ou dans les premiers mois de la vie. Evolution de 30 % des infections chroniques vers la cirrhose, et de 30 à 50 % des cirrhoses vers un cancer primitif du foie après 10 ans.

**Traitement** : traitements antiviraux en présence de lésions d'hépatite chronique active associées à une multiplication virale: interféron  $\alpha$ , 5 millions d'unités trois fois par semaine pendant 6 mois, avec arrêt durable de la multiplication virale dans environ 30 à 40 % des cas. Autres antiviraux: adénine-arabinoside et, plus récemment, Lamivudine (3TC, Epivir).

**Prévention** : vaccin disponible et remboursé à 65 % par l'Assurance Maladie. Stratégie vaccinale recommandée: tous les enfants dans deux tranches d'âge (nourrissons et enfants entrant en 6<sup>ème</sup>), les professions de santé, les sujets appartenant à un groupe à risque. Dépistage par la recherche de l'antigène HBs obligatoire chez les femmes enceintes et les donneurs de sang et d'organes.

## Hépatite C

**Prévalence** : environ 1,2 % de la population générale en France (500 000 à 650 000 patients touchés dont 80 % porteurs du virus) et jusqu'à 4 à 5 % dans certaines populations de sujets hospitalisés.

**Modes de transmission** : essentiellement par le sang et nosocomial, rare de la mère à l'enfant (principalement si co-infection par le VIH) et relations sexuelles. Dans 1/3 des cas, mode indéterminé (formes dites sporadiques), mais vraisemblablement contamination nosocomiale dans une forte proportion de ces cas.

**Populations « à risque »** : transfusés avant le dépistage systématique des anticorps anti-VHC en 1990 (1/3 des cas) ; toxicomanes par voie veineuse (1/3 des cas et près de 70 % de cette population) ; entourage d'un sujet infecté; dépistage systématique (recherche des anticorps anti-VHC) chez les donneurs de sang et d'organes.

**Physiopathologie** : infection chronique dans 60 à 80 % des cas, le plus souvent associée à une multiplication virale et des lésions d'hépatite chronique active ; cirrhose chez 20 % des hépatites chroniques; cancer primitif du foie après la ans chez 30 à 50 % des sujets cirrhotiques.

**Traitement** : interféron  $\alpha$ , à la dose de 3 millions d'unité trois fois par semaine pendant 12 mois ; réponse initiale dans environ 70 % des cas, mais effet antiviral prolongé dans seulement 15 à 20 % des cas; efficacité influencée par la charge virale et par le génotype de VHC ; évaluation actuelle de l'association interféron  $\alpha$  + Ribavirine (Virazole). Coût (interféron) de 127 francs en pharmacie d'hôpital, 170 francs en pharmacie de ville.

**Prévention** : pas de vaccin contre le VHC. Prévention générale du risque nosocomial, politique de réduction des risques chez les toxicomanes, dépistage des sujets à risque.

**Tests diagnostiques** : détection des anticorps anti-VHC (seul test sérologique actuellement disponible), quantification de l'ARN viral dans le sérum et détermination du génotype de VHC.

## Hépatite E

**Incidence** : infection très rare en France: 50 à 100 cas par an.

**Physiopathologie** : risque d'hépatites aiguës graves fortement accru chez la femme enceinte. Pas d'infection chronique.

**Mode de transmission** : voie orale (surtout eau contaminée). Transmission de personne à personne rare. Dans 90 % des cas, infection au cours d'un voyage dans une région de haute endémicité (Afrique, surtout du Nord et de l'Est, Asie).

## Hépatite G (ou virus GB-C)

**Prévalence** : 2 à 3 % par détection de l'ARN viral dans le sérum de donneurs de sang. Co-infection fréquente avec les virus B et C : environ 20 %, en particulier chez les toxicomanes par voie veineuse.

**Mode de transmission** : sang et autres encore inconnus (voie sexuelle ?).

**Physiopathologie** : pouvoir pathogène encore discuté.

**Dépistage** : pas de test sérologique fiable j ARN viral détectable en PCR (trousses diagnostiques disponibles) ; niveau de virémie potentiellement dix fois supérieur à celui du VHC.



## Recommandations

Le groupe d'experts constate une sous-estimation globale des problèmes de santé posés par les hépatites. Il insiste sur la nécessité de renforcer les liens entre les différentes structures impliquées dans la prise en charge et la surveillance des hépatites, telles que le Réseau National de Santé Publique (RNSP), l'Agence du médicament, la Direction générale de la santé (DGS), les organismes de recherche publique, les hôpitaux et les médecins de ville. La création récente de réseaux cliniques et de centres de référence sur l'hépatite C dans les hôpitaux, de même que celle des programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC), réalisent une opportunité intéressante de concrétiser ces liens à condition que des moyens réels y soient affectés. Le groupe d'experts insiste sur le bénéfice d'une interaction étroite entre les recherches clinique, épidémiologique, sociologique, biotechnologique et fondamentale. Il souligne la nécessité d'optimiser les réseaux de surveillance afin de mieux appréhender les données épidémiologiques sur l'ensemble des hépatites, notamment sur le virus de l'hépatite G, récemment identifié, dont il conviendrait d'apprécier dans les meilleurs délais l'impact pathogène. Il recommande le suivi de la population des toxicomanes particulièrement touchée par l'infection par le virus de l'hépatite C. Il attire l'attention sur l'importance d'une «vaccino-vigilance» plus efficace. Le groupe d'experts souhaite que le potentiel vaccinal actuellement disponible soit exploité au mieux, en plus grande convergence avec les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les modalités du traitement des hépatites potentiellement chroniques doivent être optimisées en ce qui concerne la durée et les doses d'administration ainsi que les critères d'inclusion des patients dans les protocoles thérapeutiques. Les tests virologiques utilisés pour le suivi thérapeutique des infections chroniques doivent être parfaitement définis afin de répondre à des exigences de coût/efficacité.

### **PREVENTION DES HEPATITES VIRALES: PROMOUVOIR DES MESURES POUR LIMITER LES RISQUES DE TRANSMISSION ALIMENTAIRE ET DE CONTACT POUR LES VIRUS A ET E, ET DES MESURES DE PREVENTION UNIVERSELLE CONTRE LA TRANSMISSION DES VIRUS B, C ET D.**

Pour lutter contre l'infection par les virus A et E à transmission entérale, les mesures d'hygiène doivent concerner tout particulièrement les personnels impliqués dans la préparation et la distribution des repas dans les collectivités (cantines, crèches, internats d'enfants handicapés, milieu militaire...).

Pour lutter contre l'infection par les virus B, C et D à transmission parentérale, les mesures d'hygiène universelles doivent s'appliquer à la désinfection des instruments utilisés lors d'examen invasifs en milieu hospitalier et en médecine ambulatoire (endoscope, ustensiles de petite chirurgie, acupuncture...). L'utilisation préconisée de matériel à usage unique doit permettre de réduire le risque nosocomial.

Dans les populations de toxicomanes, la prévention de la diffusion des infections virales, en particulier à VHC, doit s'appuyer sur le renforcement de toutes les mesures préconisées dans les programmes de lutte contre la toxicomanie, par exemple la mise à disposition de seringues.

L'importance de la consommation régulière d'alcool comme facteur de risque aggravant l'évolution des lésions hépatiques induites par les virus hépatotropes mérite de faire l'objet d'une information spécifique auprès de la population.

#### **PRÉVENTION DES HÉPATITES B ET C : ENCOURAGER LA VACCINATION UNIVERSELLE DES NOURRISSONS ET DES PRÉ-ADOLESCENTS ET LA VACCINATION CIBLÉE DES SUJETS À RISQUE PAR LE VACCIN ANTI-VHB**

Une large diffusion d'informations sur la vaccination contre le VHB est d'une importance fondamentale. Les critères qui ont permis aux autorités sanitaires de définir trois cibles pour la stratégie vaccinale doivent être connus du public.

La vaccination des groupes à risque tels que les toxicomanes, les homosexuels et les sujets à partenaires multiples est préconisée depuis déjà plusieurs années et remboursée à 100 % par l'Assurance Maladie. Cette vaccination est effectuée lorsque la recherche des marqueurs sérologiques de maladie s'est révélée négative. Les données épidémiologiques récentes ont montré que la vaccination progresse peu dans ces populations. La vaccination est obligatoire pour certaines professions, comme les professions de santé. Pourtant, à l'heure actuelle, 20 % des médecins ne sont pas protégés, en particulier les chirurgiens.

La vaccination systématique des jeunes en classe de 6<sup>ème</sup> est effectuée gratuitement par la médecine scolaire depuis 1994, à la demande du Ministère de la Santé. Cette vaccination est destinée à protéger les adolescents de la transmission de l'infection par voie sexuelle ou par toxicomanie intraveineuse éventuelle. Sur les 900 000 pré-adolescents qui auraient dû être vaccinés, il semble que 200 000 aient échappé à cette vaccination.

La vaccination universelle des nourrissons a été préconisée pour permettre d'atteindre un seuil de couverture suffisant. La vaccination des nourrissons, remboursée à 65 % par l'Assurance Maladie, présente l'avantage d'être réalisée en même temps que les autres vaccinations infantiles. L'efficacité de la réponse



immunitaire au vaccin administré chez le nourrisson permet d'établir une mémoire immunologique suffisante pour qu'une seule dose de rappel soit nécessaire à l'adolescence, âge du risque maximum de la contamination. L'adhésion des familles à la stratégie de vaccination chez le nourrisson est impérative pour permettre l'éradication du VHB. Cette politique vaccinale rend utile la vaccination après les premiers mois de la vie jusqu'à la pré-adolescence.

Aujourd'hui, la diffusion de la vaccination dans ces trois populations (groupes à risque, pré-adolescents et nourrissons) doit permettre d'assurer une protection optimale de l'ensemble de la population.

### *En termes de recherche*

#### **Rechercher les facteurs de non-réponse aux vaccins**

Avant l'âge de 30 ans, environ 5 % des sujets normaux ne développent pas de réponse immunitaire au vaccin anti-VHB. On note qu'à partir de 35 ans, l'efficacité de la vaccination décroît. Indépendamment de l'âge, des facteurs génétiques pourraient être impliqués dans la non-réponse au vaccin.

#### **Promouvoir des études épidémiologiques appropriées pour explorer les éventuels effets secondaires du vaccin**

La mise en cause du vaccin dans l'apparition de certaines manifestations neurologiques a conduit les autorités de santé à préciser qu'il n'y avait pas de preuves scientifiques, à la lumière des données actuelles, quant à l'imputabilité de ces manifestations au vaccin. La vaccination est cependant déconseillée aux sujets présentant des antécédents personnels de sclérose en plaque. La réalisation d'études cas-témoins prospectives permettrait de confirmer les résultats déjà obtenus quant à l'innocuité du vaccin et de promouvoir une véritable « vaccina-vigilance ».

#### **Etudier les conditions de développement des vaccins « ADN »**

Les progrès en biotechnologie permettent d'envisager de nouveaux types de vaccins. Leurs avantages et inconvénients devront être soigneusement étudiés avant leur mise sur le marché.

#### **Encourager les recherches sur un vaccin contre le VHC**

Il n'existe pas de vaccin disponible contre l'hépatite C. La mise au point d'un tel vaccin, qui n'a pas encore atteint le stade du développement, pourrait non seulement permettre de prévenir la contamination par le VHC mais s'avérer également un outil thérapeutique efficace.

#### **PRÉVENTION DE L'HÉPATITE A : ENCOURAGER LA VACCINATION DES SUJETS SUSCEPTIBLES DE FAVORISER LA TRANSMISSION DU VIRUS**

L'amélioration des conditions d'hygiène dans les pays industrialisés a provoqué une baisse de l'immunité naturelle dans l'ensemble de la population, et

plus particulièrement chez les jeunes générations, mettant à l'ordre du jour à plus ou moins long terme la discussion sur la nécessité d'une vaccination systématique.

A court terme, il apparaît indispensable de veiller à la vaccination des sujets les plus à même de favoriser la diffusion du virus dans les populations non protégées. Les voyageurs se déplaçant dans des régions fortement endémiques, Afrique, Asie et Amérique du Sud, doivent être vaccinés afin de ne pas transmettre le virus à leur retour. La prise en charge totale ou partielle de la vaccination devrait prendre en considération non seulement les circonstances du déplacement mais également le risque potentiel encouru par l'entourage. De même, le personnel affecté à la restauration de collectivités doit bénéficier d'une vaccination pour réduire les risques d'épidémie.

Enfin, certains sujets plus particulièrement soumis au risque d'infection ou à des risques de complications figurent déjà dans le calendrier vaccinal, comme les travailleurs exposés aux déchets des eaux usées, les homosexuels, les toxicomanes et les patients présentant une hépatopathie chronique.

Du fait de la forte probabilité d'une exposition antérieure au virus, un test sérologique préalable est indiqué chez les adultes avant toute vaccination. En tenant compte des données épidémiologiques actuelles, ce test pourrait être effectué à partir de l'âge de 35 ans.

### **TRAITEMENT DES HÉPATITES B ET C : METTRE EN PLACE DES TRAITEMENTS PRÉCOCEMENT, SANS ATTENDRE LA CONSTITUTION DE LÉSIONS HÉPATIQUES SÉVÈRES ET IRRÉVERSIBLES**

Des progrès ont été réalisés dans le domaine des traitements. Une attitude thérapeutique beaucoup plus active que par le passé implique une modification de la politique actuelle concernant les autorisations de mise sur le marché et les autorisations temporaires d'utilisation des antiviraux, en particulier de l'interféron  $\alpha$ .

La prescription d'un traitement dès la phase aiguë de l'infection par le VHC doit être favorisée étant donné le risque très élevé d'infection chronique. Ce traitement doit également être mis en place au cours de l'infection par le VHB lorsqu'une persistance de l'antigène HBs dans le sérum observée au-delà de six semaines indique le développement d'un portage chronique. Toutefois, l'examen histologique du foie doit être effectué avant d'entreprendre tout traitement.

Les bi- ou tri-thérapies combinant différents agents doués d'activité antivirale et/ou immunostimulante (interféron  $\alpha$ , ribavirine, lamivudine, adénine-arabinoside, famciclovir) doivent être encouragées et évaluées.

Les bénéfices attendus des traitements et leurs effets secondaires doivent être exposés au patient. Une information plus large du public devrait permettre de vaincre de nombreuses craintes et réticences.

L'instauration d'un traitement doit s'accompagner d'une surveillance de son efficacité par la mesure tous les deux ou trois mois de marqueurs viraux reflétant la contagiosité du patient et une éventuelle réactivation virale.

La coordination par des centres de référence de l'activité de réseaux incluant également les médecins généralistes doit permettre d'optimiser la mise en place et le suivi de ces traitements et de compiler les résultats cliniques à l'échelle nationale.

### *En termes de recherche*

#### **Développer des études sur l'utilisation thérapeutique de la vaccination chez les porteurs chroniques du VHB**

Les résultats encourageants obtenus quant à l'efficacité clinique de l'immunothérapie active avec les vaccins actuels devront conduire à mieux comprendre les mécanismes impliqués et à optimiser les résultats, en particulier grâce à l'étude de nouveaux adjuvants et de nouveaux types de vaccins.

#### **Rechercher des antiviraux par l'identification de nouvelles cibles**

Des efforts visant à produire des molécules inhibant spécifiquement la protéase du VHC, impliquée dans la maturation finale de la protéine d'enveloppe, devraient permettre d'agrandir l'arsenal thérapeutique de lutte antivirale.

## **DÉPISTAGE DES HÉPATITES B ET C : CIBLER ET SUIVRE LES POPULATIONS À RISQUE**

Le dépistage du VHB est systématiquement effectué chez les donneurs de sang ou d'organes et les femmes enceintes. Ce test doit être prescrit dans toutes les populations à risque, nouveau-nés nés de mère infectée, professionnels de santé, 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 par voie intraveineuse, homosexuels et hétérosexuels à partenaires multiples, voyageurs ou résidents en zones d'endémies. En cas de piqûre accidentelle par une aiguille souillée avec du sang, des bilans hépatiques mensuels sont recommandés pendant au moins six mois.

Le test du VHC est effectué systématiquement chez les donneurs de sang et d'organes. Il n'y a pas d'indication à un dépistage du VHC en population générale. Il est toutefois recommandé chez les sujets ayant des antécédents de transfusion sanguine même unique, les sujets vivant au contact de personnes infectées, les toxicomanes, les femmes enceintes et les femmes entrant dans un protocole de fécondation in vitro. Le remboursement du test sérologique anti-VHC, pris en charge actuellement par l'Assurance Maladie quelle qu'en soit

l'indication, pourrait être limité aux seuls sujets relevant d'une action de dépistage. En attendant la réalisation, dans différents types de populations, d'études «coût-efficacité» permettant d'évaluer le bénéfice socioéconomique d'un dépistage, les populations actuellement ciblées sont celles définies par le ministère du Travail et des Affaires Sociales (DGS) : antécédent transfusionnel, antécédent de toxicomanie intraveineuse, personne de l'entourage familial d'un sujet atteint d'hépatite C, antécédent d'acte invasif, diagnostique ou thérapeutique, anomalie constatée lors d'un dosage de transaminases ou de  $\gamma$ -GT, atteinte inexplicée de l'état général ou asthénie persistante.

La prise en charge des sujets porteurs du VHC doit être renforcée et leur suivi en milieu hépato-gastro-entérologique est recommandé. L'élaboration d'une fiche minimale d'enquête épidémiologique comprenant un nombre limité de questions très précises pourrait faciliter ce suivi.

En ce qui concerne le dépistage du virus de l'hépatite G, il est actuellement prématuré de faire des recommandations en l'absence de données définitives sur la pathogénicité du virus, d'autant que sa détection repose sur la seule recherche de l'ARN viral, technique difficilement réalisable en routine.

### *En termes de recherche*

#### **Promouvoir le développement de tests (en particulier sérologiques) fiables, reproductibles et abordables pour le dépistage du virus de l'hépatite G**

Il serait sans doute important de se donner également les moyens d'apprécier le potentiel pathogène de ce virus et, pour ce faire, de susciter une réflexion internationale.

#### **DIAGNOSTIC DES HÉPATITES: CHOISIR LES TESTS PERTINENTS POUR OPTIMISER LES DÉCISIONS THÉRAPEUTIQUES**

Les tests de biologie moléculaire permettant la détection et la quantification des génomes viraux sont maintenant des éléments importants pour évaluer l'évolution des infections virales et décider de leur traitement. Le remboursement des tests doit être assujéti à des indications précises.

La détection de l'ADN du VHB sans PCR est principalement indiquée dans le suivi d'un porteur chronique, pour décider du traitement et évaluer ses effets.

La recherche de l'ARN du VHC est plus largement indiquée du fait des difficultés plus fréquentes d'interprétation des tests sérologiques. Cette détection sans quantification est indiquée en cas d'élévation chronique des transaminases sans cause évidente, lorsque la sérologie du VHC est négative ou douteuse.

Lorsque la sérologie du VHC est positive ou douteuse, un algorithme est proposé prévoyant le dosage des transaminases mensuellement pendant six mois, puis deux fois par an. Une élévation même transitoire de ce taux conduit à rechercher la virémie et à proposer une biopsie hépatique qui est le seul critère permettant de prendre une décision thérapeutique. En effet, 30 % des sujets présentent une biopsie normale et n'ont donc pas besoin d'être traités. Quand le taux de transaminases reste normal, la recherche de l'ARN du VHC est tout de même indiquée et sa positivité conduit également à proposer une biopsie hépatique.

Dans le cas d'une hépatite aiguë et avant l'apparition des anticorps antiVHC, il est essentiel de rechercher l'ARN du VHC avant de débiter un traitement antiviral. Cette détection est également préconisée chez les patients présentant une déficience immunitaire (transplantations rénales, cardiaques, hépatiques) ou ayant des marqueurs de maladie auto-immune.

La mise sous traitement dépend essentiellement de l'histologie. La détermination de la charge virale et du génotype doit être pratiquée avant traitement, dans le cadre strict de protocoles, car elle guidera non pas l'indication elle-même mais le type de thérapeutique. La détermination du génotype, par PCR ou par sérologie, ne doit être effectuée qu'une fois. La fréquence d'évaluation de la charge virale dépend des protocoles. La recherche de l'ARN viral doit

