

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 LANOË, 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, Smith Kline 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 MICHELS 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

PREFACE

Les hépatites virales constituent un problème de santé publique très important. En effet, les hépatites B et C peuvent devenir chroniques, engendrer une cirrhose et un cancer du foie.

Quand on évoque les recherches effectuées en France sur les hépatites virales, on pense immédiatement au travail de Philippe Maupas qui fut le premier à mettre au point un vaccin contre l'hépatite B. Ce vaccin très efficace a constitué la base de la conception du vaccin recombinant développé ultérieurement.

Le clonage du génome du virus de l'hépatite B réalisé en 1978 a permis de déterminer la séquence du génome viral et d'en déduire l'organisation génétique du virus, donnée essentielle pour entreprendre toute recherche, qu'elle soit fondamentale ou appliquée. La relation entre l'infection par le virus de l'hépatite B et le développement du cancer du foie est claire. Aussi, les chercheurs ont-ils tenté d'expliquer au niveau moléculaire le rôle du virus. Dans le modèle animal, constitué par la marmotte, le rôle du virus est parfaitement compris. Chez l'homme, il n'est pas expliqué et est en cours d'étude.

Le vaccin recombinant disponible auprès du public depuis 1989 est la plus belle application concrète des travaux de recherche fondamentale, menés en particulier dans notre unité. Ce vaccin a obtenu un très grand succès: dix sept millions de Français se sont fait vacciner. On devrait, dans les années à venir, observer une diminution des complications liées au portage chronique. Les recherches se poursuivent en France sur le virus de l'hépatite B et, plus récemment, des recherches ont été entreprises sur le virus C dans plusieurs laboratoires. Ceci place notre pays parmi les nations les plus impliquées dans les recherches sur les hépatites virales.

Professeur Pierre Tiollais

Membre de l'Académie des Sciences et de l'Académie Nationale de Médecine
Professeur à l'Université Paris VII et à l'Institut Pasteur
Directeur de l'unité de Recombinaison et Expression Génétique,
INSERM U 163, Institut Pasteur

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 collège 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 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.

Cet ouvrage rend compte de l'ensemble des travaux des experts dans les parties « Analyse » et « Synthèse ». 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.

I

**Etiologie, histoire
naturelle**

1

Infections à transmission entérale: hépatites A et E

Deux virus hépatotropes le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite E (VHE) présentent une transmission orofécale. Ils ne sont jamais responsables d'hépatites chroniques mais peuvent induire des affections aiguës et même, dans un petit nombre de cas, des hépatites fulminantes. Certains paramètres ont été identifiés comme des facteurs aggravants, tels l'âge pour l'hépatite A ou la grossesse pour l'hépatite E. La dissémination de ces deux virus dépend grandement des conditions d'hygiène ce qui conditionne la définition des groupes à risques et explique la distribution des zones d'endémicité.

Virus de l'hépatite A

Le virus de l'hépatite A (VHA) est classé dans le genre hépatovirus (Minor, 1991) ou héparnavirus (Miller, 1993) de la famille des *Picornaviride*. Ce virus non enveloppé, de 21 à 32 nm de diamètre, présente une capside à structure icosaédrique dépourvue de lipides ou de glycoprotéines. Le génome est un ARN simple brin de polarité positive d'une taille d'environ 7,5 kilobases (kb). Le VHA se réplique dans le cytoplasme des hépatocytes (Taylor et coll., 1992) où l'antigène viral apparaît 1 à 2 semaines après inoculation et persiste jusqu'à la 8ème semaine (Dienstag, 1979). Les virions synthétisés sont entraînés vers l'intestin par la bile et dans la circulation générale par le sang des sinusoi des hépatiques et des veines centrolobulaires. Les souches virales d'origine humaine diffèrent par les séquences nucléotidiques de leur génome, comme il a été montré en utilisant l'analyse PCR (polymerase chain relation) pour déterminer la séquence partielle de certaines régions du VHA. Trois génotypes ont pu être différenciés. Néanmoins les différentes souches conservent le même site immunodominant, de nature conformationnelle, porté par les protéines de capside (Ping et Lemon, 1992). Ceci explique qu'une seule souche vaccinnante puisse protéger contre toutes les souches connues actuellement chez l'homme.

Mode de diffusion

La transmission expérimentale ou naturelle de la maladie à certaines espèces de primates non humains comme le chimpanzé (*Pan troglodytes*), le singe hibou (*Aotus trivigatus*), diverses espèces de marmousets et certains macaques (*Macacca speciosa*), l'existence de souches simiennes peu pathogènes pour l'homme (Balayan, 1992) et la présence d'anticorps anti-VHA chez certains mammifères sauvages n'ont pas remis en cause le rôle central de l'homme infecté comme réservoir de virus.

Le VHA utilise principalement la voie orale pour pénétrer dans l'organisme humain. Il traverse l'estomac sans dommage, est absorbé dans l'intestin grêle, et gagne le foie par la veine porte. Il n'y a actuellement pas d'arguments pour admettre une réplication oropharyngée ou intestinale de ce virus, qui se multiplie dans le foie avant de rejoindre l'intestin. L'excrétion fécale débute au cours de la 2ème semaine de l'incubation, augmente ensuite jusqu'à l'apparition des premiers symptômes (phase des prodromes), puis décroît rapidement après le développement de l'ictère (Krugman et coll., 1959; Crance et coll., 1985). Elle atteint 10^8 doses infectieuses/g de selles (Purcell et coll., 1984) durant la phase silencieuse et non spécifique de la maladie. De même, les sujets infectés asymptomatiques excrètent également des virions et jouent donc un rôle important dans la diffusion de VHA. L'ARN viral peut être détecté jusqu'à 2 semaines après le début de l'ictère au cours d'hépatites patentes (Tassopoulos et coll., 1986), lors des rechutes d'hépatites à rebonds (Sjögren et coll., 1987) et pendant plusieurs mois chez des prématurés infectés asymptomatiques (Rosenblum et coll., 1991). Une excrétion chronique du VHA infectieux n'a cependant jamais été observée chez l'adulte.

Le virus peut être détecté dans le sang au cours de la semaine des prodromes (Krugman et coll., 1959) et la quantité de virions circulants a été estimée à 10^3 doses infectieuses/ml (Cohen et coll., 1989). La présence de l'ARN viral est observée pendant les 2 semaines qui suivent l'apparition des urines sombres au cours d'hépatites aiguës (Oren et coll., 1989; Yotsuyanagi et coll., 1992) ou à rechutes (Glikson et coll., 1992). Elle paraît corrélée à un titre élevé d'immunoglobulines M (IgM) anti-VHA (Oren et coll., 1989).

Les complexes immuns sériques, présents pendant toute la durée de l'hépatite expérimentale du singe, contiennent des IgM anti-VHA, du complément et du virus intact et sont donc les témoins de la présence du VHA dans le sang (Margolis et Nainan, 1990). Enfin la salive et les sécrétions pharyngiennes contiennent des virus infectieux, mais leur rôle dans la transmission de la maladie n'a pas été prouvé.

Le VHA est très stable, reste infectieux après traitement par l'éther (20 %) ou par le chloroforme et résiste une heure à 60°C et aux pH bas. La congélation conserve le virus infectieux pendant plusieurs années, alors

que le traitement au four à micro-ondes parât réduire le risque de contamination par un mécanisme encore ignoré (Mishu et coll., 1990).

Histoire naturelle

L'infection par le VHA peut atteindre tous les sujets non immunisés, quel que soit leur âge. Elle confère une immunité solide associée à la présence d'IgG anti-VHA. Elle est généralement Symptomatique chez le nourrisson et le jeune enfant alors que la fréquence de la forme symptomatique typique, l'hépatite A, est élevée chez l'adulte. Ainsi, au cours d'une épidémie, 10 % des enfants et 50 à 70 % des adultes infectés présenteront une hépatite A patente (Lednar et coll., 1986; Hadler et coll., 1980). Après une incubation silencieuse de 15 à 45 jours, la maladie débute par une phase prodromique fébrile, non spécifique, d'une semaine environ. Au cours de la phase d'état, les critères nécessaires à la définition de l'hépatite A apparaissent. Ce sont les signes cliniques et biochimiques (ictère cutanéomuqueux, urines très sombres et élévation du taux des aminotransférases qui dépasse 2,5 fois la limite supérieure de la normale) et une réponse immunologique (présence d'IgM anti-VHA) qui permettent le diagnostic étiologique. Cette phase de quatre semaines débouche sur une période de convalescence de même durée. La guérison survient sans complication ni séquelle dans la plupart des cas.

La gravité de la maladie s'accroît en fonction de l'âge. Les formes à rechutes ou prolongées sont observées chez 10 à 15 % des malades adultes (Flehmig, 1990), et le nombre d'hépatites A fulminantes, généralement très bas chez l'enfant et l'adulte jeune, augmente chez les malades de plus de 40 ans.

La létalité, qui résulte d'une hépatite fulminante, est généralement basse. Au cours d'une épidémie massive en Chine, elle a été de 0,015 % (Yao, 1991), alors qu'elle atteint 0,3 % au cours d'une épidémie au Groenland (Skinhoj et coll., 1977) et aux Etats-Unis durant la période 1983-1987 (Hadler, 1991). Cependant, elle dépend de l'âge du malade et, peut être, de l'état antérieur du foie (infection par le VHB ou autre affection chronique). L'étude de Hadler a permis de constater que la mortalité, qui est de 0,004 % chez les enfants de 5 à 15 ans, atteint 2 % environ chez les adultes de plus de 45 ans. Ce fait a également été observé en Grande-Bretagne (Forbes et Williams, 1990).

Virus de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus icosaédrique, non enveloppé et mesurant 32 à 34 nm (Balayan et coll., 1983; Kane et coll., 1984). Ce virus a été caractérisé après infection expérimentale de singes macaques, puis clonage et séquençage de son génome (Reyes et coll., 1990). Celui-ci est un ARN simple brin de polarité positive, d'une taille d'environ 7,5 kb. Trois cadres de lecture (*open reading frame-ORF*) ont été identifiés: l'ORF 1 qui code pour des protéines non-structurales responsables de la réplication du virus, l'ORF 2 qui code pour la protéine majeure de la capside virale portant les épitopes responsables

de la neutralisation du virus, et l'ORF 3 qui code pour la protéine mineure de la capside et qui permet l'encapsidation de l'ARN viral (Heller et

coll., 1996). Des variations génomiques ont été observées dans les isolats provenant de différentes régions du monde (Tsarev et coll., 1992; Yin et coll., 1994). Toutefois, seuls deux types de souches sont actuellement reconnus: les souches de type Burma et la souche de type Mexico. Cependant, on ne distingue actuellement qu'un seul sérotype spécifique de la protéine majeure de la capsid.

Le virus de l'hépatite E, de par ses caractéristiques, a été classé dans un premier temps dans la famille des *Caliciviridae*, qui sont des virus à transmission entérique responsables de diarrhées. Toutefois, l'étude des homologies de séquence dans l'ORF 1, montre que le virus VHE est proche de virus comme celui de la rubéole et pourrait être classé dans le sous-groupe des *α-like* (Koonin et coll., 1992).

Mode de diffusion

Le virus est excrété dans les selles 1 à 2 semaines avant et 1 à 4 semaines après l'apparition des signes cliniques (Balayan et coll., 1983; Chauhan et coll., 1993). En général, la détection n'est possible que durant les deux premières semaines après l'apparition de l'ictère (Aggarwal et Naik, 1992; Clayson et coll., 1995). Toutefois, la présence de l'ARN viral peut être détectée jusqu'à 52 jours après le début de la maladie (Nanda et coll., 1995). Cette longue durée d'excrétion du virus dans les selles peut expliquer la transmission de la maladie qui intervient même en dehors des épidémies.

Histoire naturelle

L'hépatite E est cliniquement semblable à l'hépatite A. La période d'incubation de l'hépatite E varie de 15 à 60 jours (Chauhan et coll., 1993; Ticehurst et coll., 1992). Dans la plupart des cas, elle est d'environ 40 jours, soit une semaine de plus que dans le cas d'une hépatite A. La durée des symptômes cliniques est de 2 semaines. La normalisation de l'hyperbilirubinémie et des taux de transaminases est obtenue en 1 à 8 semaines (généralement 3-4 semaines). Environ la moitié des infections sont asymptomatiques (20 à 80 % suivant les études), en particulier chez les enfants.

La survenue d'une hépatite fulminante est plus fréquemment observée que dans les autres hépatites, avec une mortalité de 0,5 à 4 % des sujets hospitalisés, et en particulier en ce qui concerne la femme enceinte, chez qui la mortalité peut atteindre 15 à 25 % (Kane et coll., 1984; Khuroo et coll., 1981; Song et coll., 1991; Tsega et coll., 1992). De plus, la transmission du virus de la mère à l'enfant a été décrite (Khuroo et coll., 1995), qui conduit soit à une infection bénigne du fœtus, soit à sa mort in utero, avec nécrose hépatique massive.

Cette mortalité élevée chez la femme enceinte est une des caractéristiques des épidémies par le virus VHE. Toutefois, il existe des épidémies durant

lesquelles la mortalité par hépatite fulminante est faible (Aggarwal et Naik, 1992; Coursaget et coll., 1996). L'évolution de l'hépatite E est le plus souvent bénigne, les formes prolongées sont rares et on ne connaît pas d'évolution vers la chronicité ou vers la cirrhose (Khuroo et coll., 1980; Chuttani et coll., 1966; Chadha et coll., 1991; Valazquez et coll., 1990). Une co-infection par le virus de l'hépatite B pourrait représenter un facteur aggravant de l'hépatite E (Arora et coll., 1996; Coursaget et coll., 1996).

Le virus de l'hépatite E a également été impliqué dans le développement de certaines hépatites auto-immunes et de cirrhoses biliaires primitives (Sylvan et coll., 1995), mais ces résultats n'ont pas été confirmés (Le Cann et coll., 1997).

L'impact de l'hépatite E ne doit pourtant pas être sous-estimé: épidémique ou sporadique, elle est, dans les pays à bas niveau d'hygiène, la plus fréquente des hépatites aiguës et engendre une morbidité et une mortalité élevées. Dans les pays développés, c'est un diagnostic qu'il faut évoquer par principe devant une hépatite aiguë chez tout sujet ayant séjourné en zone d'endémie dans les deux mois précédents et devant un cas d'hépatite non A, non-B, non-C.

BIBLIOGRAPHIE

- Aggarwal R, Naik S. Fecal excretion of hepatitis E virus. *Lancet* 1992, **340**: 787
- Arora NK, Nanda SK, Gulati S et coll. Acute viral hepatitis type E. A and B singly and in combination in acute liver failure in children in north India. *J Med Virol* 1996, **48**: 215-221
- Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS et coll. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983, **20**: 23-31
- Balayan MS, Natural hosts of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992, **10**: S27
- Chadha MS, Arankalle VA, Banerjee K. Follow up of cases of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *J Assoc Physicians India* 1991, **39**: 651-652
- Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB et coll. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993, **341**: 149-150
- Chuttani HK, Sidhu AS, Wig KL et coll. Follow-up study of cases from the Delhi epidemic of infectious hepatitis of 1955-56. *Br Med J* 1966, **2**: 676-679
- Clayson ET, Myint HSA, Snitbhan R et coll. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis* 1995, **172**: 927-933
- Cohen JI, Feinstone SM, Purcell RH. Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia, and detection of virus in saliva and throat swabs. *J Infect Dis* 1989, **160**: 887-890

Coursaget P, Buisson Y, Enogat N et coll. Hepatitis E virus infections in France and Africa. In: "Enterically Transmitted Hepatitis Viruses ". Eds Y Buisson, P Coursaget, M Kane, La Simare, Tours, 1996

Crance JM, Deloince R, Passegot J, Verwaede N, Laveran H., Desbaumes J et coll. Persistence d'une excrétion fécale de virus infectieux au début de la phase ictérique de l'hépatite A. *Gastroenterol Clin Biol* 1985, **9**: 642-643

Dienstag JL. Hepatitis A virus: identification, characterization and epidemiologic investigations. In: Progress in liver diseases. Popper H. Schnaffer F Eds. Orlando, Florida: Grune and Stratton, 1979, 343-370

Flehming B, Hepatitis A. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1990, **4**: 707-720

Forbes A, Williams R. Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. *Br Med Bull* 1990, **46**: 303-318

Glikson M, Galum E, Oren R, Tur-Kaspa R. Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine* 1992, **71**: 14-23

Hadler SC, WeLster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE. Hepatitis in day-care centers: a community-wide assessment. *N Eng J Med* 1980, **302**: 1222-1227

Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection changing patterns. In: Viral hepatitis and liver disease. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS Eds. Baltimore: Williams and Wilkins 1991, 76 81

Heller J, Purcell RH, Klimpel KR, Emerson SV. Assessment of the function of the third open reading frame protein of hepatitis E virus . *IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease* 1996, résumé N° A111

Kane M, Bradley DW, Shrestha SM et coll. Epidemic non-A, non-B, hepatitis in Nepal: recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *J Am Med Assoc* 1984, **252**: 3140-3145

Khuroo MS, Saleem M, Teli MR, Sofi MA. Failure to detect chronic liver disease after epidemic non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1980, **2**: 97-98

Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S et coll. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Amer J Med* 1981, **70**: 252-255

Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995, **345**: 1025-1026

Koonin EV, Gortabalenya AE, Purdy MA et coll. Computer-assisted assignment of functional domains in the non-structural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89**: 8259-8263

Krugman S, Ward R, Giles JP, Bodansky O, Jacobs AM. Infectious hepatitis. Detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infection. *N Eng J Med* 1959, **261**: 729-734

Le Cann P, Tong MJ, Werneke J, Coursaget P. Detection of antibodies to hepatitis E in patients with autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1991, **32** (sous presse)

Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Kelley P. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infection in adults. *Am J Epidemiol* 1986, **122**: 226-233

Margolis HS, Nainan O. Identification of virus components in circulating immune complexes isolated during hepatitis A infection. *Hepatology* 1990, **11**: 31-37

Miller MJ. Viral taxonomy. *Clin Infect Dis* 1993, **16**: 612-613

Minor PD. Picornaviridae. In: Classification and nomenclature of viruses. Fifth report of International Committee on Taxonomy of Viruses. Francki RI, Fauquet CM, Knudson DA, Brown E Eds. *Arch Virol* 1991, **2**: 320-326

Mishu B, Hadler SC, Boaz VA, Hutcheson RH, Horan JM, Schnaffer W. Foodborne hepatitis A: evidence that microwaving reduces risk ? *J Infect Dis* 1990, **162**: 655-658

Nanda SK, Ansari IH, Acharya SK et coll. Protracted viremia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 1995, **108**: 225-230

Oren R, Shouval D, Tur-Kaspa R. Detection of hepatitis A virus RNA in serum from patients with acute hepatitis. *J Med Virol* 1989, **28**: 261-263

Ping LH, Lemon SM. Antigenic structure of human hepatitis A virus defined by analysis of escape mutants selected against murine monoclonal antibodies. *J Virol* 1992, **66**: 2208-2216

Purcell RH, Feinstone SM, Ticehurst JR, Daemer RJ, Baroudy BM. Hepatitis A virus. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JF eds. Orlando, Florida: Grune and Stratton, 1984: 9-22

Reyes GR, Purdy MA, Kim JP et coll. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990, **247**: 1335-1339

Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, Melish ME, Hadler SC, Pinsky PP et coll. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Infect Dis* 1991, **164**: 476-482

Sjögren MH, Tanno H, Fay O, Sileoni S, Cohen BD, Burke DS et coll. Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med* 1987, **106**: 221-226

Skinhoj P, Mikkelsen P, Hollinger FB. Hepatitis A in Groenland: importance of specific antibody testing in epidemiological surveillance. *Am J Epidemiol* 1977, **105**: 140-147

Song DY, Zhuang H, Kang XC et coll. Hepatitis E in Hetian City: a report of 562 cases. In: Viral hepatitis and liver disease. F B Hollinger, S M Lemon, H Margolis Eds. Baltimore: Williams & Wilkins 1991, 528-529

Sylvan SPE, Hellstrom UB, Hampl II, Kapprel HP, Troonen H. Hepatitis E in patients with chronic autoimmune liver disease. *JAMA* 1995, **273**: 377-378

Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Ticehurst JR, Purcell RH. Fecal excretion of Greek strains of hepatitis A virus in patients with hepatitis A and in experimentally infected chimpanzees. *J Infect Dis* 1986, **154**: 231-237

Taylor GM, Goldin RD, Karayannis P, Thomas HC. In situ hybridization studies in hepatitis A infection. *Hepatology* 1992, **16**: 642-648

Ticehurst J, Popkin TJ, Bryan JP et coll. Association of hepatitis E virus with an outbreak of hepatitis in Pakistan: serologic responses and pattern of virus excretion. *J Med Virol* 1992, **36**: 84-92

Tsarev SA, Emerson SU, Reyes GR et coll. Characterisation of a prototype strain of hepatitis E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89**: 559-563

Tsega E, Hansson BG, Krawczynski K, Nordenfelt E. Acute sporadic viral hepatitis in Ethiopia: causes, risk factors, and effects on pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992, **14**: 961-965

Valazquez O, Stetler HC, Avila C et coll. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA* 1990, **263**: 3281-3285

Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in a 1988 Shanghai epidemic. In: Viral hepatitis and liver disease. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS Eds. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991, 76-81

Yin S, Purcell RH, Emerson SU. A new chinese isolate of hepatitis E virus: comparison with strains recovered from different geographical regions. *Virus Genes* 1994, **9**: 23-32

Yotsuyanagi H, Iiono S, Koike K, Yasuda K, Hino K, Kurokawa K. Duration of viremia in human hepatitis A viral infection as determined by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1992, **40**: 35-38

Infections à transmission parentérale: hépatites B et D

Le mieux connu des virus hépatotropes est le virus de l'hépatite B (VHB), il peut s'intégrer au génome humain et est responsable d'affection chroniques susceptibles de provoquer cirrhose et dégénérescence en carcinome hépatocellulaire. Une co-infection ou une surinfection par le virus de l'hépatite D (VHD), virgule dont le pouvoir pathogène et la réplication nécessitent l'emprunt de la capsid du VHB, représente un facteur hautement aggravant du pronostic clinique.

Virus de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B humaine ou VHB est un virus à ADN circulaire identifié en 1967 (Blumberg et coll.) et considéré comme le prototype de la famille des hépadnavirus telle que définie par le comité international de taxonomie des virus. Les autres hépadnavirus sont des virus animaux, en particulier celui de l'hépatite de la marmotte américaine (*Marmotta monax*) ou WHV, qui est un modèle expérimental souvent utilisé, en particulier pour l'étude de l'établissement du carcinome hépatocellulaire.

La microscopie électronique permet d'identifier trois types de particules dans le sérum humain infectieux (Dane et coll., 1970): le virion, les sphères et les filaments. Le virion, ou particule de Dane représente la particule infectieuse, il a un diamètre de 42 nm et comprend une enveloppe composée des antigènes de surface et une nucléocapside portant les antigènes de capsid et contenant l'ADN viral et l'ADN polymérase virale. Les sphères et les filaments sont constitués par les protéines d'enveloppe et en large excès par rapport aux virions. Ces enveloppes vides, dépourvues d'ADN ne sont pas infectieuses et entraînent une immunisation anti-HBs.

La réplication des hépadnavirus est complexe et très différente de celle que l'on trouve chez les autres virus animaux à ADN. Elle passe par une phase de transcription inverse ARN → ADN qui la fait apparenter au virus de la mosaïque du chou-fleur (virus à ADN) et aux rétrovirus (Ganem et Varmus, 1987; Seeger et coll., 1991). Après pénétration du virus dans la cellule,

l'ADN viral partiellement double brin est transformé en ADN double brin super enroulé (CCC DNA pour « covalently closed circular DNA ») qui est retrouvé dans le noyau des cellules infectées. Différents résultats expérimentaux suggèrent que la persistance de l'ADN super enroulé dans la cellule infectée pourrait jouer un rôle majeur dans la chronicité des infections à hépadnavirus. Il y a ensuite synthèse et encapsidation de l'ARN prégénomique, puis synthèse des brins (-) et (+) de l'ADN viral (Seeger et coll., 1986; Will et coll., 1987).

La caractérisation biochimique et génétique des différentes étapes du cycle viral n'est pas sans intérêt pratique car elle permet l'identification de cibles virales potentiellement accessibles à des agents inhibiteurs.

Quatre régions ont été identifiées dans le génome de l'HBV codant pour quatre protéines ou familles de protéines: la polymérase virale, les protéines de capsid, les protéines d'enveloppe et la protéine X.

Variabilité du génome viral

Pendant longtemps, l'importance de la variabilité du génome du VHB est restée insoupçonnée en raison de la complexité et de l'organisation très compacte du génome viral (Ganem et Varmus, 1987; Tiollais et coll., 1985).

Il existe différents sous-types du VHB correspondant à une variabilité dans les épitopes de l'antigène de surface. Cette variabilité est définie par une hétérogénéité du génome viral. Cette divergence génomique a permis de regrouper les différentes souches du VHB en six (A-F) types génomiques ou génotypes. Six génotypes de A à F ont été décrits et l'analyse de leur répartition géographique montre que le génotype A est prédominant en Europe de l'Ouest, les génotypes B et C en Asie, et les génotypes D et E dans le bassin méditerranéen.

A côté des sous-types et génotypes, il faut individualiser l'existence de variants du VHB qui correspondent à l'apparition de mutations ponctuelles ou de délétions voire à des insertions de séquences d'acide nucléique dans le génome viral au cours de l'infection virale. La plupart d'entre eux correspondent le plus souvent à ce que l'on appelle des « *escape mutant* » ou mutants d'échappement sous la pression immunitaire de l'hôte. Les plus classiques sont les variants négatifs pour le déterminant « a » de l'AgHBs survenant lors de la vaccination contre l'hépatite B et les variants AgHBe négatifs. En effet, la présence d'anticorps anti-HBe n'est pas toujours synonyme d'arrêt de la réplication virale et chez les porteurs du VHB positifs pour les anti HBe une virémie est décelable chez environ 5 % des patients en Europe du Nord, 10%-20 % dans le bassin méditerranéen et jusqu'à 50 % en Extrême Orient (Bréchet et coll., 1981; Scotto et coll., 1983; Zoulim et coll., 1992). Il a aussi été suggéré que ces infections virales seraient associées à une hépatopathie sévère. Les variants AgHBe(-) du VHB sont dus à la présence d'une mutation Tong et coll., 1990) qui conduit à l'arrêt de la synthèse de l'AgHBe et n'est

donc pas létale pour la réplication du virus. Le plus souvent l'individu est infecté par une souche sauvage et l'on observe l'émergence de la souche mutée probablement sous la pression immunitaire de l'hôte. Des modifications dans le taux de réplication et encapsidation de ces variantes interviennent également dans leur sélection.

Tropisme cellulaire

Une des caractéristiques principales des hépadnavirus est leur hépatotropisme. En effet les antigènes viraux ainsi que l'ADN viral sont retrouvés de façon prédominante dans les cellules hépatiques qui contiennent toutes les formes répliquatives de l'ADN viral.

D'autre part, des séquences d'ADN viral ainsi que des ARN viraux ont pu être détectés dans des cellules extrahépatiques dont les cellules mononuclées du sang et de la moelle (Lamelin et coll., 1995; Lamelin et Trépo, 1990; Zoulim et coll., 1990). Ces acides nucléiques viraux sont présents en faible quantité dans ces cellules et il a été suggéré que les lymphocytes puissent représenter un réservoir viral extra hépatique permettant la perpétuation de l'infection virale et l'infection du greffon hépatique chez les patients transplantés pour cirrhose virale B (Féray et coll., 1990; Zoulim et coll., 1991). Le mécanisme par lequel le génome viral est répliqué et maintenu dans ces cellules n'est pas encore compris (Bouffard et coll., 1990; Bouffard et coll., 1992; Pasquinelli et coll., 1986). Des séquences d'acide nucléique viral ont aussi été retrouvées dans le pancréas, les reins et la peau (Dejean et coll., 1984).

Mode de diffusion

La contagiosité du virus de l'hépatite B est liée à sa présence dans la plupart des liquides biologiques des sujets infectés. On retrouve des quantités importantes de particules virales dans la circulation sanguine avec, chez un porteur chronique la présence de 10^8 à 10^9 virions par ml. Ceci souligne l'extrême infectivité du sérum lorsque l'infection virale est en phase de réplication, qu'il s'agisse d'une infection aiguë ou chronique. Ceci a pu être vérifié non seulement sur le plan épidémiologique lorsque des enquêtes précises sont réalisées dans l'entourage proche d'un sujet infecté mais aussi par des expériences de transmission expérimentale chez le chimpanzé. On retrouve aussi des quantités importantes de virions dans les sécrétions sexuelles avec environ 10^7 virions par ml. D'autre part, le virus se retrouve dans des proportions similaires dans la salive des patients infectés. On peut retrouver aussi de l'ADN viral dans les urines, le lait maternel et dans une moindre mesure dans les larmes, la sueur et les selles, ceci va donc influencer sur les modalités de transmission virale et indique que la voie sanguine n'est pas la seule à prendre en compte.

Si l'on compare la contagiosité à celle d'autres virus comme le virus de l'hépatite C ou le virus de l'immunodéficience acquise (VIH), on s'aperçoit

qu'en moyenne, on retrouve 10^6 particules virales par ml chez les patients infectés par le VHC et seulement une à deux particules pour les patients infectés par le VIH. Ceci va donc déterminer le risque de contamination accidentelle par piqûre souillée, qui est de l'ordre de 30 % pour le VHB, 3 % pour le VHC et 0,3 % pour le VIH. Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80 % pour le VHB et de 0,1 à 10 % pour le VIH.

Le virus de l'hépatite B est un virus relativement résistant: il résiste pendant 10 heures à 60°C et pendant 5 mn à 100°C. Après un tel traitement thermique, le pouvoir infectieux est supprimé alors que le pouvoir immunogène de l'antigène HBs est conservé. De même, si l'antigène HBs reste stable à un pH de 2,4 pendant 6 heures, l'infectivité est supprimée par ce traitement en milieu acide. Le virus de l'hépatite B est généralement résistant à l'éther, à l'alcool à 90° et à la congélation pendant plusieurs années. Le virus peut aussi persister dans le milieu extérieur et garder son pouvoir infectieux pendant plusieurs jours. La simple irradiation aux ultraviolets ne détruit pas le virus lorsqu'il se trouve dans le plasma ou le sérum. Seul le couplage des ultraviolets à la beta propiolactone est efficace. Pour la décontamination de matériel ou objets contaminés, on pourra utiliser un traitement thermique: la chaleur sèche en poupinelle pendant une heure à 170°C ou la chaleur humide en autoclave (15 mn à 121°C ou 20 mn à 98°C) permet d'inactiver le pouvoir infectieux du virus. Des moyens chimiques peuvent être employés, comme l'utilisation d'eau de Javel à 10 % (hypochlorite de sodium) pendant 2 heures, de l'oxyde de bethilène à 5 % pendant 30 mn ou du glutaraldéhyde pendant 2 heures.

Histoire naturelle

Les manifestations cliniques de l'infection à VHB sont très variées (Ganem et Varmus, 1987; Trépo et coll., 1993), l'hépatite virale B aiguë n'en étant que la forme clinique la plus repérable. En fait, des études prospectives ont montré que la majorité (60-70 %) des sujets infectés par le VHB présentent une infection infraclinique: pour chaque cas d'hépatite B aiguë décelée, on recense 2 ou 3 cas d'infection infraclinique. Quand il y a maladie déclarée, les symptômes sont identiques à ceux décrits pour l'hépatite A et seule la sérologie permet d'établir le diagnostic différentiel. L'insuffisance hépato-cellulaire fulminante ou sub-fulminante est une complication rare intervenant dans environ 1 % des cas d'hépatite aiguë avec ictère.

Plus importante est la propension de ces infections à évoluer vers la chronicité, qui leur confère toute leur importance médicale. En effet, 5 à 10 % des sujets adultes exposés au VHB développeront une infection persistante à potentiel cirrhogène et oncogène. Les mécanismes impliqués dans l'évolution vers la chronicité de ces cas infectés sont encore mal élucidés. Récemment, le lymphotropisme du VHB a été évoqué. D'autre part, au cours des hépatites B chroniques, il existe un défaut de production de l'interféron α par des cellules mononuclées, ainsi qu'un défaut d'activation du système interféron qui

pourrait être lié à un effet inhibiteur du VHB lui-même. L'évolution vers la chronicité est encore plus dramatique chez les nouveau-nés nés de mère positives pour l'antigène HBe. En effet, environ 90 % d'entre eux sont infectés par le VHB, dont plus de 90 % vont développer une infection chronique. Chez le nouveau né, les mécanismes complexes d'établissement de la chronicité font probablement intervenir l'immaturation de certains effecteurs du système immunitaire, dont le système interféron de l'enfant, et une immunomodulation par les antigènes HBe. L'antigène HBe est une protéine soluble de bas poids moléculaire qui traverse le placenta et pourrait induire une tolérance du système immunitaire vis-à-vis des antigènes de capsidite qui représentent la cible de l'élimination immunitaire des hépatocytes infectés.

Le VHB n'est pas directement cytopathogène pour les cellules hépatiques. La réponse immunitaire contre les antigènes viraux a donc été impliquée dans la pathogénie des lésions hépatiques et l'élimination virale (Ganem et Varmus, 1987; Tiollais et coll., 1985). Au cours des hépatites B aiguës ou des hépatites chroniques avec réplication virale, la nécrose hépatocytaire fait intervenir des processus immunitaires à médiation cellulaire, impliquant la reconnaissance d'antigènes viraux sur la membrane hépatocytaire. Les hépatocytes infectés par le VHB seraient lysés par les lymphocytes T cytotoxiques ($CD8^+$), dont la cible est vraisemblablement l'AgHBc membranaire associé aux antigènes HLA de classe I. Cependant, probablement du fait de la faible expression des antigènes HLA de classe I, l'élimination des cellules infectées est partielle, conduisant à un rejet incomplet et chronique des hépatocytes infectés. Lors de la phase de séroconversion anti-HBe, la réplication virale diminue, les antigènes HLA sont exprimés et les cellules infectées sont lysées par les cellules T cytotoxiques. Lorsque la réplication virale s'annule, l'AgHBc n'est plus exprimé et les cellules infectées ne sont plus reconnues comme cible du système immunitaire.

Des études immunologiques récentes ont permis de préciser le rôle des différentes réponses immunitaires cellulaires (Bertoletti et coll., 1994; Chisari, 1991; Milich, 1988). Au cours des hépatites B aiguës, la réponse cellulaire T restreinte par les molécules HLA de classe II est vigoureuse contre les antigènes de capsidite et le pic de cette réponse est associé chez la plupart des patients à la clairance de l'AgHBs sérique. Au cours des hépatites B chroniques, la réponse cellulaire T restreinte par les molécules HLA de classe II est faible ou indétectable mais une réponse cellulaire T contre l'AgHBc peut être détectée pendant les phases d'exacerbation de l'hépatopathie. Récemment, des études immunologiques réalisées chez des souris transgéniques pour le VHB ont montré que des mécanismes indépendants de la lyse cellulaire pourraient être impliqués dans l'élimination virale par le biais de la sécrétion de cytokines. La réponse cellulaire T restreinte par les molécules HLA de classe I est vigoureuse, polyclonale et multispécifique dans l'hépatite B aiguë, mais déficiente dans l'hépatite chronique. L'apparition de mutants d'échappement à la réponse cellulaire T cytotoxique est peu probable pendant la phase aiguë de

l'infection raison du caractère multispécifique de la réponse T cytotoxique mais devient possible en cas d'hépatite chronique du fait de l'élimination d'épitopes T cytotoxiques ou de l'inhibition de la réponse T cytotoxique par antagonisme sur les récepteurs T cellulaires.

Les infections chroniques sont caractérisées par la production de particules virales d'antigène HBs que l'on détecte dans le sérum pendant plus de 6 mois. Au cours des infections chroniques à VHB, on distingue deux formes cliniques: le portage chronique Symptomatique de l'antigène HBs et l'hépatite B chronique. Au cours des hépatites B chroniques, on distingue habituellement trois phases successives. La première phase est caractérisée par une réplication virale active. L'AgHBe est présent dans le sérum et les concentrations sériques d'ADN viral, ainsi que l'activité de l'ADN polymérase, sont élevées. Histologiquement, cette phase est caractérisée par la présence de lésions inflammatoires, parfois minimales en cas de tolérance immunitaire, mais habituellement d'une hépatite chronique active. Cette première phase dure de 1 à 15 ans. Lorsque la réaction immunitaire du patient devient suffisante pour éliminer les hépatocytes infectés, les lésions de nécrose hépatocytaire s'accroissent, la concentration de l'ADN viral sérique diminue et la séroconversion anti-HBe survient. Cette deuxième phase dite de séroconversion dure de quelques semaines à quelques mois. Des études prospectives ont montré que l'interruption spontanée de la réplication virale avec séroconversion anti HBe survient dans 5 à 10 % des cas par an. Pendant ces deux premières phases, des lésions hépatiques graves se développent et aboutissent à la constitution d'une cirrhose.

Pendant la troisième phase, la multiplication virale diminue de façon significative pour ne devenir détectable que par des techniques ultrasensibles de type PCR. Cette phase est caractérisée par la disparition des marqueurs de réplication virale, l'apparition de l'anti-HBe et l'intégration du VHB dans le génome hépatocytaire. Sur le plan lésionnel, on assiste à la disparition des signes d'agressivité histologique. Pendant cette phase, principalement lorsqu'une cirrhose s'est déjà constituée, un carcinome hépatocellulaire peut se développer. Des études prospectives ont montré que, chez les patients atteints d'hépatite B chronique, l'incidence annuelle de survenue d'une cirrhose était d'au moins 2,1%. De plus, chez ces patients atteints de cirrhose virale B, le carcinome hépatocellulaire survient avec une incidence annuelle de 2,8 %. On comprend mieux que l'objectif thérapeutique soit d'inhiber la réplication virale afin d'enrayer l'évolution de l'hépatite chronique vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Plusieurs études, basées en particulier sur l'utilisation de la PCR, ont permis de montrer la persistance prolongée de séquences d'ADN VHB dans le foie, les cellules mononuclées et le sérum en dépit de la négativité de l'AgHBs. La transmission de ce type de particules virales a été établie à la fois expérimentalement chez le chimpanzé et chez l'homme à l'occasion d'études d'hépatite post-transfusionnelles (Thiers et coll., 1993).

Chronicité et carcinome hépatocellulaire

Une relation entre carcinome hépatocellulaire (CHC) et infection à VHB a pu être établie sur la base de quatre observations (Ganem et Varmus, 1987; Tiollais et coll., 1985):

- La coïncidence géographique d'une incidence élevée d'infection chronique à VHB et de CHC, notamment en Asie du sud est et en Afrique intertropicale (Maupas et coll., 1980);
- Une étude prospective, portant sur 23 000 sujets à Taiwan, a montré que le risque relatif de développer un carcinome hépatocellulaire chez les porteurs chroniques de l'antigène HBs était de 94 par rapport aux sujets négatifs pour l'antigène HBs;
- L'apparition de CHC chez les animaux chroniquement infectés par les hépadnavirus. Cette incidence est proche de 100 % chez la marmotte après 4 ans d'infection par le *Woodchuck hepatitis virus* (WHV), et est plus faible chez l'écureuil. Chez le canard, un lien entre l'infection virale et la survenue de tumeurs hépatiques n'a pas été formellement démontré.
- La présence de séquences d'ADN viral intégré de façon aléatoire dans le génome de l'hôte dans une grande proportion de tumeurs hépatiques et de lignées cellulaires.
- La persistance de séquences d'ADN et d'ARN du VHB dans une forte proportion de tumeurs développées chez des individus et des marmottes avec carcinome hépatocellulaire, en dépit de la négativité de l'AgHBs (Paterlini et coll., 1993, 1995).

Les mécanismes de l'hépatocarcinogénèse induite par les hépadnavirus sont multiples et encore mal précisés (Ganem et Varmus, 1987; Tiollais et coll., 1985). Le VHB ne comporte pas d'oncogène. Ceci avait été suggéré par la période de latence très longue entre l'infection aiguë et l'apparition du CHC (plusieurs décades) et a été confirmé par la suite par des analyses génétiques.

Chez l'homme, l'intégration du génome viral survient de façon aléatoire (Bréchet et coll., 1980; Bréchet et coll., 1981; Dejean et coll., 1986; Wang et coll., 1990). Cette intégration peut parfois activer l'expression d'oncogènes ou de gènes cellulaires contrôlant la division cellulaire, par mutagenèse insertionnelle. Dans des tumeurs hépatiques associées au VHB, une activation de certains facteurs de croissance cellulaire a pu aussi être montrée.

La dérégulation de facteurs suppresseurs de tumeur a aussi été invoquée dans l'oncogénèse associée au VHB. Récemment, l'analyse de tumeurs hépatiques provenant d'Afrique du sud et d'Asie, après amplification par PCR du gène suppresseur de tumeur p53 et son séquençage, a montré une mutation ponctuelle spécifique survenant dans environ 50 % des cas. La production d'une protéine p53 mutée pourrait être responsable de la prolifération clonale des hépatocytes. Depuis ces premières publications, plusieurs groupes ont reporté

des fréquences de mutation du gène p53 variables en fonction des zones géographiques. Une exposition à un carcinogène chimique, l'aflatoxine B1, pourrait être impliquée dans cette mutation.

La présence de protéines transactivatrices potentiellement codées par le génome viral intégré dans le génome de l'hôte, protéines X et pré-S2/S tronquée a aussi été invoquée dans les mécanismes de transformation cellulaire par activation en *trans* de gènes cellulaires. Cette hypothèse reste toutefois à démontrer sur un plus grand nombre de cas.

Enfin, il est important de noter que la structure de l'ADN du VHB intégré, analysée dans des tumeurs hépatiques humaines, est très variable d'une tumeur à l'autre et d'un individu à l'autre. On peut observer des intégrations subgénomiques, multimériques, comportant des réarrangements ou des délétions ainsi que des duplications parfois d'orientation opposée etc. Ce profil d'intégration apparaît aléatoire et complexe, et il ne semble pas exister de schéma général d'intégration comme cela est rencontré chez la marmotte (Fourel et coll., 1990; Hsu et coll., 1988). Un point commun à la majorité des tumeurs hépatiques rencontrées chez l'homme est la présence d'une infection à VHB de longue durée avec la présence de lésions hépatiques de cirrhose, une régénération cellulaire continue et une intégration du génome viral.

Co-infection par le VHD

Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un pseudo-virus à ARN découvert en 1977 (Rizzetto et coll.) et tout à fait unique dans le monde animal. Dans un premier temps, l'antigène delta, mis en évidence dans le noyau d'hépatocytes de malades atteints d'hépatite chronique B. avait été considéré comme un nouvel antigène du virus de l'hépatite B. Des expériences de transmission expérimentale au chimpanzé devaient montrer qu'il s'agissait d'une protéine codée par un agent pathogène distinct du virus de l'hépatite B. le virus de l'hépatite delta (Erlinger, 1985; Bréchet, 1985; Bernnau, 1985).

Dans les conditions naturelles de l'infection, le VHD ne se propage qu'en présence du virus de l'hépatite B dont il emprunte l'enveloppe. On observe ainsi des co-infections au cours desquelles les deux virus sont acquis simultanément et des surinfections par le VHD de malades déjà porteurs chroniques du virus B. Ce pseudo-virus empruntant l'enveloppe d'un virus auxiliaire se comporte un peu à l'image des virus satellites des virus à ARN des plantes (Bonino et coll., 1986), mais il s'apparente aux viroïdes par son autonomie de répllication. En effet, à l'opposé des ARN et virus satellites qui utilisent les enzymes de répllication de leurs virus auxiliaires, le VHD se réplique sans aucun facteur de VHB, dont le rôle se limite à fournir une enveloppe à son génome (Kuo et coll., 1989; Fu et Taylor, 1993).

Le virion complet infectieux, de 36 nm de diamètre, comprend l'ARN viral et environ 70 molécules d'antigène VHD enveloppés dans une bicouche lipidique contenant l'antigène de surface (AgHBs) du VHB.

La réplication du VHD débute par l'adhérence et la pénétration du virion dans l'hépatocyte et comporte trois étapes successives. Il s'agit d'un mécanisme de réplication extrêmement fin puisqu'il permet dans un premier temps d'amplifier la réplication virale dans la cellule infectée sans qu'il y ait excrétion de l'ARN viral et dans un deuxième temps de ralentir la réplication virale, probablement pour favoriser la survie de la cellule infectée, tout en permettant l'excrétion des virus néoformés dans la cellule infectée. Le VHD a une réplication autonome, sans intervention d'aucun facteur du VHB. Mais en l'absence d'infection concomitante par le VHB, génératrice d'enveloppe, l'ARN du VHD ne peut pas être excrété de la cellule. Chez certains trans-plantés hépatiques initialement infectés par le VHB et le VHD, la réinfection du foie par le VHD peut se faire sans réinfection par le VHB (Zignedo et coll., 1990). Toutefois, seul un très faible nombre de cellules sont infectées par le VHD au cours de ce type d'infection, et c'est seulement après la réinfection par le VHB que la diffusion du VHD dans le foie peut se faire.

Les études séro-cliniques de malades infectés par le VHB et le VHD, ainsi que le modèle de la marmotte américaine infectée naturellement par un virus comparable au VHB (et susceptible de surinfection expérimentale par le VHD humain) ont montré que le VHD inhibe la réplication du VHB. Le mécanisme de cette inhibition est encore mal compris. Il pourrait y avoir contribution d'un effet indirect dû à la production d'interféron par la cellule infectée par le VHD, la présence de l'ARN double-brin étant un facteur stimulant la synthèse d'interféron.

L'épidémiologie et les modes de transmission du VHD ressemblent en partie à ceux du VHB (Bernuau, 1985; Rizzetto et coll., 1991). En Europe du Nord et de l'Ouest, aux Etats-Unis, où le portage chronique du VHB est peu fréquent (< 1 %), l'infection par le VHD est essentiellement confinée aux toxicomanes utilisateurs de drogues par voie parentérale.

Histoire naturelle

Cliniquement, rien ne permet de distinguer une hépatite aiguë par co-infection VHB/VHD d'une hépatite aiguë par le VHB seul. Le diagnostic sérologique de la co-infection repose sur la présence d'AgHBs et d'IgM anti HBc de titre élevé (témoin d'une infection récente par le VHB) et des marqueurs du VHD: antigène VHD pendant une à trois semaines après le début de l'ictère puis anticorps anti-VHD, tous deux détectés par méthode immuno-enzymatique, ARN du VHD détecté par hybridation moléculaire (Dubois et Goudeau, 1988). Toutefois, du fait de l'inhibition de la réplication du VHB induite par le VHD, l'AgHBs peut être indétectable dans le sérum pendant quelques semaines (Carreda et coll., 1989). La co-infection par VHB/VHD se caractérise par une tendance à une gravité augmentée de l'hépatite aiguë comparée à celle occasionnée par le VHB seul (Dubois et coll., 1988).

Lors de l'infection par le VHD chez un sujet chroniquement infecté par le VHB, l'éventualité plus fréquente est le développement d'une infection chronique delta (Bernuau, 1985). Si l'infection chronique par le VHB est connue, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une séroconversion pour les marqueurs du VHD (Dubois et coll., 1988; Buti et coll., 1988b; Roingeurd et coll., 1992). Sans la connaissance d'une sérologie VHB antérieure, le diagnostic repose sur la mise en évidence des marqueurs du VHD: antigène VHD à la phase précoce de l'infection du VHD, puis anticorps anti-VHD et antigène HBs, en l'absence d'IgM anti-HBc (témoignant d'un contact ancien avec le VHB). Toutefois, le VHD inhibant la réplication du VHB, l'antigène HBs peut être indétectable pendant la phase aiguë de la surinfection, et parfois même pendant plusieurs mois (Buti et coll., 1988a). L'établissement d'une infection chronique delta marquée par la persistance des marqueurs du VHD, est caractérisé par une accélération très rapide de l'hépatite chronique vers une insuffisance hépatocellulaire (en un à trois ans) dans 15 à 20 % des cas (Bonino et coll., 1987). Il est probable que le VHD exerce le maximum de son effet pathogène dans les premières années de la surinfection; pour les malades qui survivent à cette période, il semble que l'effet de la surinfection VHD sur l'évolution de l'hépatite chronique AgHBs positive soit moins marqué. La surinfection par le VHD ne constitue pas, en elle-même, un risque accru de développement d'un carcinome hépatocellulaire.

Les mécanismes impliqués dans la pathogenèse du VHD sont encore mal connus. Des études histologiques ont suggéré un effet cytopathique direct; d'autres ont suggéré un mécanisme indirect, via une réponse immunitaire cellulaire T, comme pour le VHB. L'étude des perturbations hépatiques de malades atteints d'hépatite chronique delta avec ou sans immunodéficience acquise n'a pas montré de différences significatives (Buti et coll., 1991). Il est donc probable que l'immunité cellulaire T joue un rôle modeste dans l'agression hépatique observée au cours de l'hépatite delta.

BIBLIOGRAPHIE

Bernuau J. Les hépatites dues au virus D. *Med Science* 1985, **1**: 69-73

Bertoletti A, Sette A, Chisari F, Penna A, Levrero M, De Carli M, Fiaccadori F, Ferrari C. Natural variante of cytotoxic epitopes are T-cell receptor antagonists for antiviral cytotoxic T cells. *Nature* 1994, **369**: 407-410

Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, London WT, Sutwick A. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann Intern Med* 1967, **66**: 924-931

Bonino F, Heermann KH, Rizzetto M, Gerlich WH. Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope. *J Virol* 1986, **58**: 945-950

- Bonino F, Negro F, Baldi M, Brunetto MR, Chiaberge E, Capalbo M et coll. The natural history of chronic delta hepatitis. *In: The hepatitis delta virus and its infection*. Rizzetto M, Gerin JL, Purcell RH Eds. NY: Alan R. Liss Inc, 1987, 145-152
- Bouffard P, Lamelin JP, Zoulim F, Pichoud C, Trepo C. Different forms of hepatitis B virus DNA and expression of HBV antigens in peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1990, **31**: 312-317
- Bouffard P, Lamelin J P, Zoulim F, Lepot D, Trepo C. Phytobemagglutinin and concanavalin A activate hepatitis B virus in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 1992, **37**: 255-262
- Bréchet C, Pourcel C, Louise A, Rain B, Tiollais P. Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature* 1980, **286**: 533-535
- Bréchet C, Scotto J, Chamay P, Hadchouel M, Degos F, Trepo C, Tiollais P. Detection of hepatitis B virus DNA in liver and serum: a direct appraisal of the chronic carrier state. *Lancet* 1981, **2**: 765-768
- Bréchet C. L'agent delta: biologie et pathobiologie. *Med Science* 1985, **1**: 66-68
- Buti M, Esteban M, Jardi R, Allende H, Guardia J, Roggendorf M. Chronic delta infection in a patient without detectable HBsAg in serum. *Hepatology* 1988a, **8**: 985-986
- Buti M, Esteban M, Roggendorf M, Fernandez J, Jardi R, Rashofer R et coll. Hepatitis D virus RNA in acute delta infection: serological profile and correlation with other markers of hepatitis D virus infection. *Hepatology* 1988b, **8**: 1125-1129
- Buti M, Esteban M, Espanol MT, Malagelada A, Jardi R, Rodriguez Frias F et coll. Influence of human immuno-deficiency virus infection on cell mediated immunity in chronic D hepatitis. *J Infect Dis* 1991, **163**: 1351-1353
- Carreda F, Antinori S, Pastecchia C, Coppin P, Palla M et coll. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBsAg negative hepatitis. *J Infect Dis* 1989, **159**: 977-979
- Chisari F, Klopchin K, Morijama T, Pasquinelli C, Dunsford HA, Sell S, Pinkert CA, Brinster RL, Palmiter RD. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice. *Cell* 1989, **59**: 1145- 1156
- Chisari F. Analysis of hepadnavirus gene expression, biology, and pathogenesis in the transgenic mouse. *Curr Top Microbiol* 1991, **168**: 85-101
- Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970, **1**: 695-698

Dejean A, Lugassy C, Zafrani S, Tiollais P, Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in pancreas, kidney and skin of two human carriers of the virus. *J Gen Virol* 1984, **65**: 651-655

Dejean A, Bougueleret L, Grzeschik KH, Tiollais P. Hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous to v-erb-A and steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1986, **322**: 70-72

Dubois F, Goudeau AM, Roingeard P, Bacq Y, Guilmot JL, Choutet P. Diagnostic sérologique et épidémiologique des hépatites aiguës delta en Indre et Loire. *Gastroenterol Clin Biol* 1988, **12**: 887-893

Dubois F, Goudeau AM. Kinetics of delta antigen and antibody in acute delta hepatitis: evaluation with different enzyme immunoassays. *J Clin Microbiol* 1988, **26**: 1339-1342

Erlinger S. L'hépatite D. *Med Science* 1985, **1**: 64-65

Feray C, Zigneno AL, Samuel D, Bismuth A, Reynes A, Tiollais P, Bismuth H, Brechot C. Persistent hepatitis B virus infection of mononuclear cells without concomitant liver infection. *Transplantation* 1990, **49**: 1155-1158

Fourel G, Trepo C, Bougueleret L, Henglein B, Ponzetto A, Tiollais P, Buendia MA. Frequent activation of N-myc genes by hepadnavirus insertion in woodchuck liver tumors. *Nature* 1990, **347**: 294-298

Fu TB, Taylor J. The RNAs of hepatitis delta virus are copied by RNA polymerase II in nuclear homogenates. *J Virol* 1993, **67**: 6965-6967

Ganem D, Varmus HE. The molecular biology of the hepatitis B viruses. *Ann Rev Biochem* 1987, **56**: 651-693

Hsu TY, Moroy T, Etienne J, Louise A, Trépo C, Tiollais P, Buendia MA. Activation of c-myc by woodchuck hepatitis virus insertion in hepatocellular carcinoma. *Cell* 1988, **55**: 627-635

Kay A, Mandart E, Trepo C, Galibert F. The HBV HBx gene expressed in E.coli is recognized by sera from hepatitis patients. *EMBO J* 1985, **4**: 1287-1292

Kuo MYP, Chao M, Taylor J. Initiation of replication of the human hepatitis delta virus genome from cloned DNA: role of delta antigen. *J Virol* 1989, **63**: 1945-1950

Lamelin JP, Trepo C. The hepatitis B virus and the peripheral blood mononuclear cells: a brief review. *J Hepatol* 1990, **10**: 120-124

Lamelin J, Zoulim F, Trépo C. Lymphotropism of hepatitis B and C viruses: an update and a new comer. *Int J Clin Lab Res* 1995, **25**: 1-6

Maupas P, Goudeau A, Coursaget P, Chiron J et coll. Hepatitis B virus infection and primary hepatocellular carcinoma: epidemiological, clinical and virological studies in Senegal from the perspective of prevention by

active immunization. In: Viruses in naturally occurring cancers ». Cold Spring Harbor Conferences on Cell Proliferation, vol 7, Cold Spring Harbor Laboratory 1980, 481-506

Michel ML, Pontisso P, Sobczack E, Malpierce Y, Streek PE, Tiollais P. Synthesis in animal cells of hepatitis B surface antigen particles carrying a receptor for polymerized human serum albumin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984, **81**: 7708-7712

Milich D. T and B-cell recognition of hepatitis B viral antigens. *Immunol Today* 1988, **9**: 380-386

Milich DR, Mac Lachlan A, Chisari FV, Kent SBH et coll. Immune response to the pre-S(1) region of the hepatitis B surface region (Hbs Ag): a pre-S(1) specific T cell response can bypass non responsiveness to the pre-S(2) and S regions of Hbs Ag. *J Immunol* 1986, **137**: 315-322

Paterlini P, Driss F, Pisi E., Franco D, Berthelot P, Bréchet C. Persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg negative patients: a study of a low endemic area. *Hepatology* 1993, **17**: 20-29

Paterlini P, Poussin K, Kew M, Franco D, Bréchet C. Selective accumulation of the X transcript of hepatitis B virus in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1995, **21**: 313-321

Pasquinelli C, Laure F, Chatenaud L, Beaurin G, Gazengel C, Bismuth H et coll. Hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cells. *J Hepatol* 1986, **3**: 95-103

Persing DH, Varmus HE, Ganem G. Antibodies to pre S and X determinants arise during natural infection with ground squirrel hepatitis virus. *J Virol* 1986, **60**: 177-184

Pfaff E, Salfeld J, Gmelin K, Schaller H., Theilmann L. Synthesis of the X protein of hepatitis B virus in vitro and detection of anti-X antibodies in human sera. *Virology* 1987, **158**: 456-460

Pugh JC, Sninsky JJ, Summers JW, Schaeffer E. Characterization of a pre S polypeptide on the surfaces of infectious avian hepadnavirus particles. *J Virol* 1987, **61**: 1384-1390

Rizzetto M, Canese MG, Arico J, Crivelli O, Bonino F, Trépo C, Verme G. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (d/anti d) associated to the hepatitis B virus in the liver and in the serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977, **18**: 997-1003

Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview. In: The hepatitis delta virus. Gerin JL, Purcell RH, Rizzetto M Eds. NY: Willet Liss Inc, 1991, 1-20

Roingeard P, Dubois F, Marcellin P, Bernuau J, Bonduelle S, Benhamou JP, Goudeau AM. Persistent delta antigenaemia in chronic delta hepatitis and its relation with human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1992, **38**: 191-194

Scotto J, Hadchouel M, Hecy C, Yvart J, Tiollais P, Bréchet C. Detection of hepatitis B virus DNA in serum by a simple spot hybridization technique: comparison with results for other viral markers. *Hepatology* 1983, **3**: 279-284

Seeger C, Ganem D, Varmus HE. Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy. *Science* 1986, **232**: 477-484

Seeger C, Summers J, Mason WS. Viral DNA synthesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991, **168**: 41-59

Thiers V, Lunel F, Valla D, Azar N, Fretz C, Frangeul L, Huraux JM, Opolon P, Bréchet C. Post-transfusional anti HCV negative non A non-B hepatitis (II) serological and polymerase chain reaction analysis for hepatitis C and hepatitis B viruses. *J Hepatol* 1993, **18**: 34-39

Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985, **317**: 489-495

Tong S, Li J, Vitvitski L, Kay A, Trépo C. Active hepatitis B replication in the presence of anti-HBe is associated with viral variant containing an inactive pre-C region. *Virology* 1990, **176**: 596-603

Trépo C, Zoulim F, Alonso C, Petit MA, Pichoud C, Vitvitski L. Diagnostic markers of viral hepatitis B and C. *Gut*, 1993, **34**: S20-S25

Vitvitski-Trepo L, Kay A, Pichoud C, Chevalier P, Trepo C. Early and frequent detection of HBx Ag and/or anti-HBx in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1990, **12**: 1278-1283

Wang J, Chenivresse X, Henglein B, Bréchet C. Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1990, **343**: 555-557

Will H, Reiser W, Weimer T, Pfaff E, Buscher M, Sprengel R, Cattaneo R, Schaller H. Replication strategy of human hepatitis B virus. *J Virol* 1987, **61**: 904-911

Zignego AL, Dubois F, Samuel D, Georgeopolou U, Reynes M, Gentilini P et coll. Serum hepatitis delta virus RNA in patients with delta hepatitis and in liver graft recipients. *J Hepatol* 1990, **11**: 102-110

Zoulim F, Lamelin JP, Trepo C. Implications cliniques des interactions entre le virus de l'hépatite B et les leucocytes mononucléés. *Gastroenterol Clin Biol* 1990, **14**: 255-262

Zoulim F, Vitvitski L, Bouffard P, Pichoud C, Rougier P, Lamelin J, Trépo C. Detection of pre-S1 proteins in peripheral blood mononuclear cells from patients with HBV infection. *J hepatol* 1991, **12**: 150-156

Zoulim F, Mimms L, Floreani M, Pichoud C, Chemin I, Kay A, Vitvitski L, Trépo C. New assays for quantitative determination of viral markers in management of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 1992, **30**: 1111-1119

Infections à transmission parentérale: hépatites C et G

La grande majorité des hépatites chroniques non B sont imputables à un flavivirus, le virus de l'hépatite C (VHC) identifié en 1989 (Choo et coll.) Ce virus présente un taux très élevé de mutations, ce qui explique sa capacité à résister à l'élimination par le système immunitaire. D'autres virus hépatotropes, ont été décrits récemment, en particulier un autre flavivirus appelé GBV-C ou virus de l'hépatite G (VHG). Le rôle pathogène de ce virus apparaît faible mais demande à être précisé car sa prévalence semble relativement importante d'après les données préliminaires obtenues chez les donneurs de sang.

Virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C (VHC) appartient à la famille des *Flaviviridae*. Les ressemblances que ce virus à ARN enveloppé présente avec les deux autres genres de la famille, flavivirus et pestivirus, l'ont fait désigner comme un nouveau genre, caractérisé par sa capacité à induire des infections chroniques. Répertoriée parmi les hépatites non A, non B (Feinstone et coll., 1975), l'hépatite C fut ensuite distinguée de l'hépatite E (Reyes et coll., 1990) dont la transmission est essentiellement entéro-orale. L'identification de l'agent étiologique de l'hépatite C est relativement récente puisqu'elle date de 1989 (Choo et coll., 1989). Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un virus a été identifié par son génome, grâce à la biologie moléculaire, sans isolement de la particule virale elle-même.

C'est là le problème majeur que pose le VHC: malgré de nombreuses tentatives, il est toujours impossible de le cultiver de façon efficace *in vitro*. Le génome du VHC est monocaténaire. C'est un brin positif d'ARN d'environ 9,5 kilobases. Il consiste en deux régions non codantes aux extrémités 5' et 3' qui entourent la partie codante représentant un cadre unique de lecture. Le VHC, comme tout virus à ARN, est soumis à une forte fréquence de mutations, supposées également réparties le long du génome (10^3 substitutions par site et par an) (Ogata et coll., 1991). Ces mutations observées ne concernent

toutefois que celles compatibles avec la survie du virus, localisées dans des séquences non responsables de fonctions vitales. Le pourcentage de mutations le plus élevé (20 à 40 %) est identifié dans la région codant pour les deux protéines d'enveloppes E1 et surtout E2 (Weiner et coll., 1991; Hijikata et coll., 1991). La capacité de mutation du VHC chez un seul individu résulte en une distribution du génome en quasi espèces, c'est-à-dire en un certain nombre de virus de séquence identique accompagnés de virus contenant soit la séquence initiale, soit d'autres séquences très proches les unes des autres (Bukh et coll., 1995; Martell et coll., 1992). Cette dérive se produit de façon séquentielle au cours de l'infection chez un même individu (Kato et coll., 1992) et chaque protéine correspondante peut induire une réponse immunitaire spécifique. Ainsi, les épitopes émergeant séquentiellement ne sont pas reconnus par les anticorps synthétisés vis à vis des épitopes précédents (Weiner et coll., 1992; Taniguchi et coll., 1993; Kato et coll., 1993 et 1994). C'est le mécanisme par lequel le virus échappe à la surveillance immunitaire et peut induire une infection chronique. Cette variabilité génétique doit aussi être considérée au niveau des nouvelles souches répertoriées, ce qui pose un sérieux problème de génotypage, selon les séquences comparées. L'accumulation de mutations a entraîné l'émergence d'un très grand nombre de génotypes (Bukh et coll., 1995).

Actuellement, on distingue trois groupes génétiques majeurs pour le VHC et six sous-groupes, mais ceci ne représente que partiellement la réalité et il serait très important d'obtenir des classifications plus précises afin de parfaire les diagnostics existant actuellement (Bukh et coll., 1995).

Mode de diffusion

Le VHC peut se répliquer dans les cellules hépatiques mais aussi dans des cellules lymphoïdes tels les lymphocytes circulants B et T et les monocytes (Dhillon et Dusheiko, 1995; Zignego et coll., 1992). Cette localisation du virus dans les cellules mononuclées du sang montre que cette population peut constituer le réservoir du virus dans les cas où la virémie est basse et même indétectable (Monteverde et Invernizzi, 1995). Elle pourrait également être impliquée dans les différentes pathologies secondaires liées à l'infection chronique par le VHC (Muratori et coll., 1996).

En ce qui concerne les origines de la contamination, on admet qu'elle est due à une transfusion sanguine dans plus d'un tiers des cas (plus de 200 000 personnes) et dans 30 % des cas, à une expérience de toxicomanie intraveineuse. Dans un tiers des cas on ne peut faire la preuve de l'origine de la contamination mais on soupçonne dans de nombreuses circonstances, des contaminations occultes de type nosocomial liées à des injections, en l'absence de matériel à usage unique dans le passé, soins médicaux divers, acupuncture. Le rôle de la contamination sexuelle est de faible importance mais il existe, de même que la transmission verticale mère enfant, qui est également rare.

Celle-ci est facilitée en cas de co-infection VIH et d'hépatite chronique chez

la mère, on estime que le risque de contamination entre partenaires sexuels ou de mère à l'enfant est inférieur à 3 % dans chaque cas. La distribution du virus en fonction de l'âge corrobore ces données. En effet, en dehors des groupes à risque, il y a peu de séropositifs chez les sujets de moins de 30 ans et beaucoup chez les sujets de plus de 60 ans.

On doit concevoir la diffusion du VHC de façon dynamique. Un virus ancestral existe depuis plus de 500 ans, et grâce à l'étude des différentes souches, on a pu ainsi retracer le rôle d'événements historiques dans l'émergence des souches et la propagation de l'endémie dans le monde. C'est ainsi que la souche 3a semble s'être répandue à partir du Népal il y a 35 à 45 ans et elle correspond à l'explosion de la toxicomanie dans les années 50-60. Plus récemment, un nouveau génotype pourrait s'être répandu en Asie à l'occasion de la guerre du Viet Nam. Le génotype le plus ancien en Europe est le génotype 1b. Trois grandes vagues peuvent être ainsi distinguées: la première liée à des injections multiples avant la généralisation du matériel à usage unique, la deuxième liée au développement de la transfusion dans les années 50, la troisième est liée à la propagation de la toxicomanie hélas toujours en progression. Contrairement à la situation chez les sujets infectés par le VIH, il n'y a pas de régression de la prévalence du VHC chez les toxicomanes qui reste supérieure à 50 %.

Histoire naturelle

Il est vraisemblable que le VHC n'induit d'infections aiguës que chez 20 % des sujets contaminés. Dans ce cas, il s'agit d'une hépatite classique ne pouvant être différenciée que par la sérologie spécifique. L'hépatite fulminante n'a été décrite que très rarement. En revanche, on assiste à une évolution quasi constante vers la chronicité (de 60 à 80 %). Seuls 20 % des sujets infectés éliminent le virus, 20 à 30 % restent virémiques avec des transaminases longtemps normales, enfin, plus de 50 % développent une hépatite chronique totalement asymptomatique. Le retard moyen au diagnostic est de 15 ans, le délai moyen de l'apparition de la cirrhose varie de 2 à 30 ans et plus, avec une médiane autour de 18 ans. Le risque de cirrhose est de l'ordre de 20 % au cours des infections chroniques. En cas de cirrhose, le risque de dégénérescence vers l'hépatocarcinome est de l'ordre de 5 % par an. L'évolution vers la cancérisation peut être liée à la cirrhose associée à d'autres facteurs aggravants ou au virus lui-même. Bien que certaines études aient suggéré une élévation du taux de réplication de l'ARN VHC au stade de cirrhose et HCC, la valeur pronostique d'une charge virale VHC élevée reste très discutée, contrairement au VIH. La caractéristique majeure du VHC reste la persistance de la multiplication virale, au moins à un niveau constant, tout au long de l'histoire naturelle de l'infection et l'absence d'intégration du génome viral. Ce point est important pour la conception de l'efficacité du traitement qui, d'une part peut prétendre dans certains cas à l'élimination du virus et d'autre part peut être administré à tous les stades de l'infection.

(Sansonno et Dammacco, 1992; Monterverde et Invernizzi, 1995). Toutefois, l'évolution est extrêmement variable: une étude prospective de Seef et coll. (1992) a montré qu'après plus de 18 ans, il n'y a pas de différence de mortalité chez les sujets infectés par le VHC ou non (sauf en cas de consommation excessive d'alcool qui augmente significativement la vitesse d'évolution de la maladie). Il faut souligner que près d'un tiers des sujets infectés par le VHC ne développent aucune pathologie significative au cours de périodes prolongées supérieures à 20 ans. Le grand intervalle de temps observé entre la contamination, l'apparition de symptômes et le développement de pathologies sévères explique que beaucoup de questions demeurent concernant l'histoire naturelle de l'hépatite C et de ses pathologies secondaires (Alter et Bradley, 1995). Il est néanmoins clair que cette infection peut conduire à des atteintes du foie nécessitant une greffe d'organe et qu'elle est responsable de carcinome hépatocellulaire, surtout dans les pays asiatiques (Tong et coll., 1995; Koretz et coll., 1993; Ikeda et coll., 1993). L'extrême variabilité de l'évolution rend les décisions thérapeutiques difficiles. Dans l'état actuel des connaissances, seule l'histologie hépatique confortée par les données virologiques et le suivi des patients, permettent de fixer un pronostic et d'évaluer la meilleure décision thérapeutique (Müller, 1996).

Le mécanisme de l'attaque hépatique par le VHC est mal connu. Il peut s'agir d'un effet cytopathique direct ou d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire (Chu et coll., 1994). Il faut noter que l'hépatite C est souvent associée à diverses maladies auto-immunes (Mc Farlane et coll., 1991) tels que le syndrome de Sjogren (Haddad et coll., 1992), la cryoglobulinémie (Casato et coll., 1991; Ferri et coll., 1991; Pascual et coll., 1990), des vascularites auto-immunes (Hearth Holmes et coll., 1991) et des affections dermatologiques comme l'érythème noueux et l'urticaire (Domingo et coll., 1990). Les sérums des malades anti-VHC positifs contiennent également divers types d'auto-anticorps (Lumel et coll., 1992; Michel et coll., 1992). D'autres observations supportent l'existence d'une implication auto-immune, en effet chez plus de la moitié des sujets atteints d'hépatite chronique, on retrouve à l'examen histopathologique des aggrégats importants de cellules lymphoïdes dans les espaces portes associés à des canaux biliaires endommagés. Certains de ces aggrégats renferment des cellules dendritiques et des cellules B entourées de cellules T. Cet ensemble pourrait être responsable d'une réponse immune contre les hépatocytes infectés par le virus (Gerber, 1994) et il n'est pas impossible que le lymphotropisme reconnu du VHC puisse jouer un rôle dans les désordres auto-immuns qu'il suscite.

Virus de l'hépatite G

Un virus de la même famille que le virus de l'hépatite C a été récemment identifié chez des sujets atteints d'hépatite postransfusionnelle. Ce virus est

nommé virus de l'hépatite G (VHG) ou virus GBV-C. Le virus GBV-C (Simons et coll., 1995b; Leary coll., 1996) fut identifié lors d'études sur la caractérisation d'un agent infectieux décrit par Deinhart et coll. (1967). Cet agent, dénommé GB, fut découvert par transmission expérimentale d'une hépatite à des singes marmousets à partir du sérum d'un patient ictérique dont les initiales étaient G.B. Des agents dénommés GBV-A et GBV-B ont été identifiés chez les singes infectés expérimentalement mais pas ou très rarement chez l'homme (Simons et coll., 1995a; Schlauder et coll., 1995; Muerhoff et coll., 1995). Par contre, un agent similaire dénommé GBV-C fut, par la suite, mis en évidence chez l'homme. Parallèlement, Linnen et coll. (1996) ont découvert chez l'homme un agent dénommé virus de l'hépatite G (VHG). L'analyse du génome de ces deux agents GBV-C et VHG indique qu'il s'agit de deux souches du même virus, et que celui-ci n'est pas un nouveau sous type du virus de l'hépatite C, mais appartient à la même famille (Muerhoff et coll., 1995).

Le virus de l'hépatite de type G est un virus à ARN simple brin de polarité positive. Il possède des gènes structuraux E1 et E2 et des gènes non-structuraux NS1 à NS5. Ce virus, proche du virus de l'hépatite C, appartient à la famille des flavivirus. Toutefois, l'analyse génomique des différentes souches isolées montre que le gène core est absent ou incomplet. Ces caractéristiques plaident en faveur soit d'un virus peu infectieux du fait de son incapacité à produire des virus complets, soit en faveur d'un virus défectif qui se réplique en présence d'un virus proche comme le virus de l'hépatite C, soit enfin la possibilité que le virus de l'hépatite G soit un virus qui ne nécessite pas la présence d'une nucléocapside pour former une particule infectieuse (Simons et coll., 1996).

Histoire naturelle

La plupart des infections VHG sont à l'évidence subcliniques et anictériques. Le virus VHG a cependant été détecté dans des hépatites aiguës sporadiques, des hépatites fulminantes, des hépatites chroniques et des cirrhoses (Simons et coll., 1995b; Yoshida et coll., 1995; Corwin et coll., 1996; Linnen et coll., 1996; Schmidt et coll., 1996; Alter et coll., 1996). Toutefois, le virus de l'hépatite G n'est reconnu comme l'agent étiologique que dans 0,3 % des hépatites virales aiguës aux Etats-Unis (Alter M et coll., 1997) et aucune infection par le VHG n'a été identifiée parmi 72 hépatites aiguës non A-E en Indonésie et au Vietnam (Corwin et coll., 1996). De plus, si le virus de l'hépatite G a été observé dans des cas d'hépatites fulminantes (Yoshida et coll., 1995; Heringlake et coll., 1996), ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres études (Kuroki et coll., 1996; Salie et coll., 1996). Ces différences pourraient s'expliquer par l'existence, dans certains pays, de souches de virus responsables L'hépatite fulminante (Heringlake et coll., 1996).

Parmi les sujets exclusivement VHG positifs, moins de 5 % ont une hépatite et 20 % une augmentation légère des transaminases. Si l'infection par le VHG

persiste souvent longtemps, elle ne conduit cependant pas à une hépatite chronique et ne semble pas affecter le cours clinique de la maladie chez les patients atteints d'une hépatite A, B ou C (Alter M et coll., 1997; Alter HJ et coll., 1997). Dans leur étude, Jarvis et coll. (1996) ont montré que, contrairement au cas du VHC, le taux relativement élevé de contamination des produits sanguins n'était pas associé à une élévation des infections persistantes à VHG, soit parce que l'infektivité du VHG est faible (inférieure à celle du VHC), soit parce que le virus présente une capacité moindre à établir une infection persistante.

Il existe très peu de cas d'infection exclusive par le VHG, et dans 10 à 60 % des cas suivant les études (Alter HJ et coll., 1997; Aikawa et coll., 1996; Mushahwar, communication personnelle), une co-infection avec le virus de l'hépatite C existe, probablement du fait de modes de transmission identiques. De même, parmi les sujets positifs au VHC, 7 à 38 % sont positifs au VHG. Les cas cliniques observés résultent plus d'une infection par le virus de l'hépatite C que par le virus de l'hépatite G. et il ne semble pas que la présence du VHG conditionne la réponse aux traitements (Tanaka et coll., 1996).

L'étude publiée par Alter HJ et coll. (1997) montre un pourcentage important (1,4 %) de donneurs de sang contaminés par le VHG, le plus souvent à la suite d'une transfusion sanguine.

Il existe une possibilité de transmission du VHG de la mère à l'enfant (Feucht et coll., 1996). Toutefois, les données actuelles ne permettent pas d'évaluer le risque encouru.

La plupart des résultats obtenus sont préliminaires et demandent à être confirmés, soit sur des échantillons de population plus grands, soit avec d'autres techniques de dépistage. La question essentielle reste de connaître la pathogénie exacte de ce virus, même s'il semble que la plupart des hépatites non-A-E soit due à un agent autre que le VHG, non encore identifié.

Autres virus hépatotropes

Un virus dénommé virus de l'hépatite F a été identifié en Inde par Deka et coll. (1994) chez des sujets atteints d'hépatite non-A, non-B de type épidémique. Les résultats décrits par ces auteurs n'ont pas été confirmés, et il est peu vraisemblable que le virus décrit soit à l'origine des hépatites observées. Toutefois, l'existence d'un virus non-A, non B responsable d'hépatites épidémiques semble probable puisqu'au moins une épidémie d'hépatites non-A, non-B observée dans les Iles Andaman (Inde) n'était pas due au virus de l'hépatite E (Arankalle et coll., 1994). Ces infections semblent toutefois très rares.

En plus des infections par le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus (CMV) et l'échovirus 25 qui peuvent être responsables d'ictère, certaines hépatites,

en particulier des hépatites fulminantes de type non A, non-E, ont été asso-ciées à une infection par le parvovirus humain B19 (Yoto et coll., 1996; Naidés et coll.,1996). De plus, il apparaît qu'environ 1/3 des patients atteints d'érythèmes infectieux résultant d'une infection par le parvovirus B19 ont des signes d'hépatite. le parvovirus B 19 est présent chez 0,15 % des donneurs de sang. Si ces résultats récents sont confirmés, il sera peut-être envisagé, dans l'avenir, de faire le dépistage de ce virus chez les donneurs de sang.

BIBLIOGRAPHIE

Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H. Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C. *N Engl. J Med* 1996, **334**: 195-196

Alter HJ, Bradley DW. Non A, non B hepatitis unrelated to the hepatitis C virus (non ABC). *Semin Liver Dis* 1995, **15**: 110-120

Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J. Wages J et coll. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl. J Med* 1997, **336**: 747-754

Alter M, Gallagher M, Morris T, Moyer LA et coll. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl. J Med* 1997, **336**: 741-746

Arankalle VA, Chadha MS, Tsarev et coll. Seroepidemiology of water-borne hepatitis in India and evidence for a third enterically-transmitted hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91**: 3428-3432

Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995, **15**: 41-63

Casato M, Pucillo LP, Lagana B, Taliana G, Goffredo F, Bonomo L. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Lancet* 1991, **337**: 1047-1048

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989, **244**: 359-362

Chu HW, Dash S, Gerber MA. Replicative hepatitis C virus RNA sequences and histological activity in chronic hepatitis C. *Human Pathol* 1994, **25**: 160-163

Corwin AL, Hyams K, Mitchell B et coll. Evidence of worldwide transmission of hepatitis G Virus. IX *Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease* 1996 (résumé N° C192)

Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of disease of human viral hepatitis to marmoset monkeys, I: transmission of disease, serial passage and description of liver lesions. *J Exp. Med* 1967, **125**: 673-687

- Deka N, Sharma MD, Mukerjee R. Isolation of a novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 1994, **68**: 7810-7815
- Desai SM, Simons JN, Mueerhoff AS et coll. Molecular Biology of GB virus A, B and C. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease* 1996 (résumé N° 115)
- Dhillon AP, Dusheiko GM. Pathology of hepatitis C virus infection. *Histopathology* 1995, **26**: 297-309
- Domingo P, Ris J., Martinez E, Casas F. Erythema nodosum and hepatitis C. *Lancet* 1990, **336**: 1377 (letter)
- Feinstone SM, Kapikiana AZ, Purcell RH, Holland PV. Transfusion associated hepatitis not due to hepatitis A or B. *N Engl. J Med* 1975, **292**: 767-770
- Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A et coll. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp. Rheumatol* 1991, **9**: 621-624
- Feucht HH, Zöllner B, Polywka S, Laufs R. Vertical transmission of hepatitis G. *Lancet* 1996, **347**: 615-616
- Fourel G, Trépo C, Bougueleret I, Henglein B, Ponzetto A, Tiollais P, Buendia MA. Frequent activation of N-myc genes by hepadnavirus insertion in woodchuck liver tumours. *Nature* 1990, **347**: 294-298
- Gerber MA. Pathology of hepatitis C. *Rev Microbiol* 1994, **14**: 205-210
- Haddad J, Deny P, Munz-Gothel C, Ambrossine JC, Trinchet JC et coll. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992, **339**: 321-323
- Hearth-Holmes M, Zahradka SL, Baethge BA, Wolf RE. Leukocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C. *Am J Med* 1991, **90**: 765-766
- Heringlake S, Osterkamp S, Trautwein C, Tillman HL, Boher K, Muerhoff S et coll. Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. *Lancet* 1996, **348**: 1626-1629
- Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y et coll. Hypervariable regions in the putative glycoprotein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1991, **175**: 220-228
- Hsu TY, Moroy T, Etienne J, Louise A, Trépo C, Tiollais P, Buendia MA. Activation of c-myc by woodchuck hepatitis virus insertion in hepatocellular carcinoma. *Cell* 1988, **55**: 627-635
- Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y et coll. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993, **18**: 47-53
- Jarvis LM, Davidson F, Hanley JP, Yap PI et coll. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. *Lancet* 1996, **348**: 1352-1355

- Kato N, Ootsuyama Y, Ohkoshi S et coll. Characterization of hypervariable regions in the putative envelope protein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1992, **189**: 119-127
- Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y et coll. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol* 1993, **67**: 3923-3930
- Kato N, Ootsuyama Y, Sekiya H et coll. Genetic drift in hypervariable region I of the viral genome in persistent hepatitis C virus infection. *J Virol* 1994, **68**: 4776-4784
- Kekule AS, Nitschko H, Frösner G et coll. Hepatitis GB virus: co-infection with HCV, response to interferon and possible association with fulminant hepatitis. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease* 1996 (résumé N° 143)
- Khudyakov YE, Khudyakova NS, Jue DL, Wells TW, Padhye N, Fields HA. Comparative characterization of antigenic epitopes in the immunodominant region of the protein encoded by ORF3 in Burmese and Mexican strains of HEV. *J Gen Virol* 1994, **75**: 641-646
- Khudyakov YE, Cong M, Bonafonte MT et coll. Sequence variation and antigenic property of the hepatitis G virus proteins. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease* 1996 (résumé N° C186)
- Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993, **119**: 110-115
- Kuroki T, Nishigochi S, Tanaka M et coll. Does GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan. *Lancet* 1996, **347**: 908
- Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN et coll. Sequence and genomic organization of GBV-C: a novel member of the flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 1996, **48**: 60-67
- Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY et coll. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996, **271**: 505-508
- Lumel F, Abuaf N, Frangeul L, Gripon P, Perrin M, Le Cos Y et coll. Liver/kidney microsome antibody type I and hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992, **16**: 630-636
- Martell M, Esteban JI, Quer J et coll. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992, **66**: 3225-3229
- McFarlane IG. Autoimmunity and hepatotropic viruses. *Semin Liver Dis* 1991, **11**: 223-233
- Michel G, Ritter A, Gerken G, Meyer zum Buschenfelde KH, Decker R, Manns MP. Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. *Lancet* 1992, **339**: 267-269

Monteverde A, Invernizzi F. Hepatitis C virus: from biology to clinical practice. *Clin Exp. Rheum* 1995, **13**: S205-S210

Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN et coll. Genomic organization of GB viruses A and B: Two new members of the Flaviviridae associated with GB agent hepatitis. *J Virol* 1995, **69**: 5621-5630

Müller R. The natural history of hepatitis C: clinical experiences. *J Hepatol* 1996, **24**:52-54

Muratori L, Gibellini D, Lenzi M, Cataleta M, Muratori P, Morelli MC, Bianchi FB. Quantification of hepatitis C virus-infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood* 1996, **88**:2768-2774

Naides SJ, Karetnyi YV, Cooling LLW et coll. Human parvovirus B 19 infection and hepatitis. *Lancet* 1996, **347**: 1563-1564

Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH. Nucleotide sequence and mutation of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88**: 3392-3396

Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifer JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type I. *J Infect Dis* 1990, **162**: 569-570

Reyes GR, Purdy MA, Kim JP et coll. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non A, non B hepatitis. *Science* 1990, **247**: 1335-1339

Salie R, Shaw J, Mutimer D. GBV C virus and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1996, **347**: 1552

Sansonno D, Dammacco F, Hepatitis C virus-related chronic liver disease of sporadic type: clinical, serological and histological features. *Digestion* 1992, **51**: 115-120

Schlauder GS, Pilot-Matias TJ, Gabriel GS et coll. Origin of GB-hepatitis viruses. *Lancet* 1995, **346**: 447-448

Schmidt B, Korn K, Fleckenstein B. Molecular evidence for transmission of hepatitis G virus by blood transfusion. *Lancet* 1996, **347**: 909

Seef LB, Buskell-Bales Z, Wright EC et coll. Long term mortality after transfusion-associated non A, non B hepatitis. *N Eng J Med* 1992, **327**: 1906-1911

Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP et coll. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995a, **92**: 3401-3405

Simons JN, Leary TP, Dawson GJ et coll. Isolation of a novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Medicine* 1995b, **1**: 564-569

Simons JN, Desai SM, Mushahwar IK. The GB viruses: isolation, characterization, diagnosis and epidemiology. *Viral Hepatitis Rev* 1996, **2**: 229-246

Tanaka E, Alter HJ, Nakatsuji Y, Shih JWK, Kim JP, Matsumoto A et coll. Effect of hepatitis G virus infection on chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996, **125**: 740-743

Taniguchi S, Okamoto H, Sakamoto M et coll. A structurally flexible and antigenically variable N-terminal domain of the hepatitis C virus E2/NS1 protein: implication for an escape from antibody. *Virology* 1993, **195**: 397-301

Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995, **332**: 1463-1466

Trépo C, Identification du virus de l'hépatite C (VHC): un progrès décisif pour la santé publique. *Med Science* 1990, **6**: 98-107

Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 1995, **346**: 1131-1132

Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K et coll. Human parvovirus B 19 infection associated with acute hepatitis. *Lancet* 1996, **347**: 868-869

Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J et coll. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HVC corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology* 1991, **180**: 842-848

Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C et coll. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89**: 3468-3472

Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V et coll. Infection of peripheral mononuclear cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 1992, **15**: 382-386

II

Epidémiologie

Introduction

L'épidémiologie des hépatites virales doit être interprétée en fonction des modes de transmission du virus en cause. Pour un virus donné, le risque de transmission et donc la capacité de dissémination dans une population dépendent de facteurs intéressant le virus lui-même et ses relations avec l'hôte (infectivité, distribution dans l'organisme et mode d'excrétion dans le milieu extérieur) et de la prévalence des porteurs de virus dans la population considérée.

A la phase aiguë, les virus des hépatites ont une phase de virémie (sang contagieux pendant cette phase) plus ou moins longue: très courte pour le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite E (VHE) prolongée pour le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC). Pour le VHB et encore plus pour le VHC, il existe un portage chronique de l'infection avec virémie. De ce fait, les virus ayant une phase de virémie longue ou prolongée (VHB, VHC et VHG) représentent un risque plus important de transmission par le sang que les autres, ce d'autant que la maladie est très souvent asymptomatique. Pour le VHB, cette remarque s'applique aussi pour les liquides biologiques autres que le sang (la salive, les sécrétions vaginales et le sperme). Pour le VHA, le virus est excrété dans les selles avec un maximum une semaine avant le début des symptômes et jusqu'à une semaine après le début de l'ictère. De ce fait le risque de transmission est limité dans le temps mais est plus élevé avant que la maladie ne soit reconnue.

L'infectivité du virus est liée à la dose minimale infectante et à la charge virale chez les patients infectieux. Plus la dose minimale infectante est faible, plus le risque de transmission est élevé. La dose infectieuse est très faible pour le VHA ce qui en facilite la transmission de personne à personne. L'infectivité du VHB apparaît supérieure à celle du VHC sur la base des données de séroconversion obtenues chez le personnel soignant exposé à du sang contaminé. Le risque d'infection est en effet d'environ 3 % pour le VHC et de 30 % pour le VHB. Ainsi pour une exposition cutanéomuqueuse équivalente par du sang contaminé, le risque de transmission est plus élevé pour le VHB que le VHC.

Plus la prévalence instantanée de l'infection dans la population est importante, plus le nombre de nouvelles infections sera élevé du fait de l'augmentation du nombre de sources infectieuses dans la population. La prévalence est liée à l'incidence de l'infection et à la durée du portage.

La susceptibilité du sujet et/ou de la population exposée dépend du statut immunitaire vis à vis du virus. Pour le VHA, la baisse de l'incidence chez

l'enfant et l'adolescent, liée à la réduction de la circulation du virus, a entraîné une baisse de l'immunité à l'âge adulte, ce qui favorisera théoriquement l'éclosion d'épidémies chez les adultes. L'immunodépression peut aussi augmenter le risque d'infection avec réduction de la dose infectieuse. Ce facteur est discuté comme élément d'explication de la transmission élevée observée chez les hémodialysés.

Les quatre paramètres discutés ci-dessus (infectivité, charge virale, prévalence et susceptibilité individuelle) ne peuvent pas être considérés isolément. Le risque de dissémination d'un virus comme le VHC dont l'infectivité est modérée devra être pondéré par sa prévalence déjà élevée dans la population générale (1,2 % en France) mais encore plus dans certains groupes (toxicomanes, prévalence souvent supérieure à 50 %) et certains lieux de soins (dans certains services de soins 5 à 10 % des patients et même plus pour certains hémodialysés sont infectés par le VHC). Pour ces deux derniers cas de figure, toute exposition cutanéomuqueuse à du sang entraînera une fréquence d'exposition au virus fonction de la prévalence dans la population considérée et les hémodialysés auront un risque encore accru du fait d'une réceptivité plus importante. A l'opposé, la transmission d'un virus très contagieux dont le portage et l'excrétion dans le milieu extérieur sont limités dans le temps sera réduite si l'incidence est initialement faible. Cependant, la baisse de l'immunité à l'âge adulte favorisera l'expression clinique de l'infection en cas de transmission.

Les données épidémiologiques disponibles en routine sur les hépatites proviennent habituellement de quatre sources: surveillance des hépatites aiguës, suivi de dépistage pour le VHB et le VHC chez les donneurs de sang, enquêtes de séroprévalence et épidémies. Les données issues de la surveillance des hépatites aiguës sont habituellement basées sur la notification obligatoire ou volontaire des cas d'hépatites aiguës aux autorités sanitaires. Aux Etats-Unis (Centers for Disease Control, 1994) et dans la majorité des pays européens, une telle surveillance a été mise en place au niveau national. Cette surveillance permet de suivre les tendances temporelles des hépatites aiguës A et B, de détecter des épidémies, de décrire la population à risque (âge, sexe, lieu de résidence, facteur de risque...) et de juger de l'impact des mesures de prévention mises en place. Cette surveillance n'est pas un bon reflet de l'incidence de l'hépatite C dans la mesure où la forme aiguë symptomatique suivant l'infection est rare. Cependant, la surveillance des hépatites C aiguës est considérée comme un bon outil aux Etats Unis.

Les problèmes posés par cette surveillance sont la sous-déclaration, le non-respect des définitions de cas (par exemple les porteurs chroniques de l'anti gène HBs sont souvent déclarés comme présentant une hépatite B aiguë). Pour interpréter les tendances, il convient donc de faire l'hypothèse que la sous déclaration et les autres biais sont relativement constants au cours du

temps. Afin de maîtriser ce biais et d'améliorer la qualité du recueil, l'Italie a mis en place une surveillance des hépatites aiguës à partir d'un nombre réduit de régions sanitaires en 1985.

En France, la déclaration obligatoire des hépatites a été supprimée en 1984. Depuis, deux systèmes de surveillance ciblant la population générale ont été mis en place. Le réseau de laboratoires de la communauté urbaine de Lyon (Courly) coordonné par le laboratoire de Médecine préventive, Santé Publique et Hygiène, Faculté de Médecine de Lyon Nord (LMPSPH) regroupe environ 70 laboratoires d'analyses de biologie médicale. Les sérums pour lesquels la valeur des transaminases dépasse la limite supérieure du laboratoire sont envoyés au LMPSPH et testés pour les marqueurs des hépatites A, B, C et D. Environ 1 500 sérums sont étudiés chaque année pour une région comportant 1,1 million d'habitants. Une hépatite aiguë B est définie par la présence de l'antigène HBs et des anticorps IgM anti HBc; une hépatite A aiguë par la présence d'IgM anti VHA. Le Réseau Sentinelles coordonné par l'INSERM en collaboration avec la DOS et le RNSP est basé sur environ 500 médecins généralistes répartis sur l'ensemble du territoire (soit près de 1 %) qui communiquent les cas diagnostiqués ou l'absence de cas par voie télématique.

Le suivi des données de dépistage pour le VHB et le VHC chez les donneurs de sang constitue une deuxième source de données. Mais le fait que les donneurs soient à la fois sélectionnés par un entretien médical et par le dépistage d'autres infections pouvant avoir les mêmes facteurs de risque que les hépatites B et C, font que cette population n'est pas un bon reflet de la population générale. Cependant, le suivi des tendances dans le temps est utile. Le dépistage de l'antigène HBs sur les dons de sang a été mis en place en décembre 1971 et en octobre 1988 pour l'anticorps HBc. Depuis août 1985, l'ensemble des établissements de transfusion sanguine rassemble, chaque semestre, les informations relatives aux dons et aux donneurs confirmés positifs pour le VIH, l'antigène HBs et, plus récemment, pour le VHC.

Les enquêtes de séroprévalence sont d'un grand intérêt pour mesurer la prévalence d'une infection chronique (hépatites B et C) et déterminer le nombre de personnes touchées qui devront être prises en charge par le système de soin et/ou qui représentent une source potentielle de transmission (porteurs chroniques de l'antigène HBs). Elles permettent aussi de suivre l'évolution du statut immunitaire dans le temps et selon l'âge, objectif particulièrement adapté à l'hépatite A. Cependant, ces enquêtes, pour pouvoir être interprétées avec confiance, doivent être réalisées sur des échantillons suffisamment représentatifs de la population cible. C'est ainsi qu'en France on dispose, pour le VHB et le VHC, de plusieurs enquêtes chez les assurés sociaux et les femmes enceintes qui répondent en partie à ces critères de représentativité.

Enfin, les épidémies sont des occasions uniques pour évaluer les facteurs de transmission des maladies infectieuses du fait du nombre important de cas et

de l'importance de l'exposition. Pour cela, il convient de les détecter précocement et d'en conduire l'investigation épidémiologique. C'est ainsi que certains modes de transmission du VHA, du VHB et plus récemment du VHC ont pu être précisés à l'occasion d'épidémies communautaires et hospitalières (transmission nosocomiale).

Incidence des hépatites A et E

Un fait marquant dans le domaine des hépatites A et E est son importance quantitative très grande dans les pays où le niveau d'hygiène est bas, tandis que son importance clinique s'accroît dans les pays industrialisés. En effet, dans les zones de forte endémicité, tous les sujets, contaminés dès leur plus jeune âge, développent des affections bénignes voire subcliniques et acquièrent l'immunité. Par contre, dans les zones où le virus ne circule pas, des épidémies locales peuvent se développer dans l'environnement d'un cas isolé et des sujets âgés, demeurés susceptibles, peuvent être atteints. La gravité de la maladie étant fonction de l'âge, ces patients peuvent alors développer des maladies graves, voire mortelles.

C'est la raison pour laquelle il est important de disposer de données chiffrées permettant d'apprécier les profils de séroconversion afin de mieux cerner les mesures prophylactiques à recommander.

Pour l'hépatite E, les mêmes phénomènes sont observés à ceci près que les réservoirs de virus et les conditions de dissémination de la maladie ne semblent exister que dans les pays à faible niveau d'hygiène où l'hépatite E peut revêtir des formes graves souvent mortelles.

Hépatite A

La dose infectante du VHA est relativement faible et le virus très résistant dans le milieu extérieur (Benenson, 1995). Le VHA est inactivé par une température de 100°C pendant 1 minute (à la température de 60°C pendant 1 heure, il n'est que partiellement inactivé) par les rayons ultraviolets, le formol et le chlore (dose de 1 mg par l). Par contre, il reste stable en présence des détergents non-ioniques et en milieu acide (Dienstag, 1979). Le réservoir de virus est l'homme (et beaucoup plus rarement le chimpanzé en captivité) (Benenson, 1995). Les coquillages bivalves concentrent les micro organismes présents dans le milieu marin et peuvent ainsi héberger le VHA.

Le VHA se transmet principalement de personne à personne par voie féco-orale. Ce mode de transmission est responsable des cas sporadiques et des épidémies communautaires ou survenant dans les collectivités fermées.

Les épidémies communautaires peuvent être prolongées, jusqu'à 18 mois (Shaw et coll., 1986). Le VHA est excrété dans les selles d'une personne infectée une à deux semaines avant le début des premiers symptômes et sa concentration diminue rapidement après leur apparition. Le pic d'excrétion du VHA se situe dans la semaine précédant le début des symptômes (Benenson, 1995) et correspond à la période de contagiosité maximale. Cette phase intervient pendant la période d'élévation maximale des transaminases chez les sujets anictériques, période qui se prolonge quelques jours après le début de l'ictère. La majorité des patients ne sont plus contagieux après la première semaine d'ictère (Benenson, 1995). Cependant, la période d'excrétion du VHA peut être prolongée pendant plusieurs semaines en cas d'infection néonatale (Rosenblum et coll., 1991). Le risque de transmission concerne donc principalement les proches des sujets atteints, surtout avant le début des symptômes. Le contact avec un cas est de loin le facteur de risque le plus souvent retrouvé aux Etats Unis (Centers for Disease Control, 1994) et lors d'une enquête cas témoins réalisée au Royaume Uni (Maguire et coll., 1995). La transmission au personnel de soins est très réduite voire inexistante: une épidémie de ce type a eu lieu chez le personnel d'un service de nouveaux nés prématurés, contaminés par transfusion, qui sont demeurés Symptomatiques mais ont excrété le virus de façon prolongée (Rosenblum et coll., 1991).

Le risque de transmission directe du VHA est réel dans les collectivités fermées (institution pour les handicapés, crèches...), surtout si les conditions d'hygiène ne sont pas optimales (Benenson, 1995). Le VHA peut également s'introduire dans les collectivités accueillant des nourrissons et de jeunes enfants (crèches, garderies et éventuellement petites sections de maternelle) et être à l'origine d'épidémies touchant les enfants et le personnel. Ce risque est maximal dans les crèches (Storch et coll., 1979; Hadler et coll., 1980; Hadler et coll., 1982, Desenclos et Mac Lafferty, 1993). Les infections chez le nourrisson ou le jeune enfant étant le plus souvent asymptomatiques, ces épidémies sont souvent révélées par la survenue de cas symptomatiques chez leurs parents. Ainsi la transmission secondaire dans les familles des enfants en crèche ou des handicapés en institution peut être à l'origine d'épidémies communautaires prolongées (Desenclos et Mac Lafferty, 1993).

Dans les pays en voie de développement, la circulation du VHA est importante du fait de l'insuffisance de l'hygiène et de l'assainissement du milieu et touche principalement les enfants et adolescents (Benenson, 1995). Les voyages dans ces pays d'endémie (Afrique du Nord, Afrique noire, Amérique Latine, Asie) et certains pays d'Europe de l'Est (pays de l'ex Union Soviétique, Roumanie...) représentent une source importante de cas sporadiques lors du retour et constituent un facteur d'introduction en Europe du VHA en août-septembre qui peut être à l'origine d'épidémies communautaires ou en collectivités après la rentrée scolaire (Sepetjan, 1992; Maguire et coll., 1995).

La transmission directe est aussi responsable d'épidémies chez les toxicomanes et les homosexuels (Desenclos et Mac Lafferty, 1993; Norkrans et coll., 1980; Centers for Disease Control, 1992). Chez ces derniers, la survenue de cas groupés semble liée aux pratiques sexuelles oro-anales.

La transmission peut se faire par l'intermédiaire d'un objet mais beaucoup plus souvent par l'eau ou des aliments contaminés. Elle entraîne des épidémies ayant une source commune le plus souvent ponctuelle (plus rarement prolongée ou intermittente) (Benenson, 1995). Les épidémies sont limitées dans le temps en cas de source commune (4 à 6 semaines) mais peuvent être à l'origine de cas secondaires dans la communauté par transmission interhumaine, surtout si la susceptibilité au VHA est importante.

Les coquillages consommés crus ou peu cuits et récoltés en eaux insalubres sont responsables d'épidémies régulièrement rapportés dans la littérature (Europe, USA, Chine...) (Desenclos, 1996). Les autres aliments responsables d'épidémies sont contaminés par une personne contagieuse lors de leur préparation (aliments crus ou cuits subissant une manipulation manuelle: sandwich, salade...). Une eau contaminée, si elle est insuffisamment traitée, peut aussi être à l'origine d'épidémies de source commune: eau du robinet (situation rare), eau de piscine dont la teneur en chlore est insuffisante (Réseau National de Santé Publique, 1993), eaux usées susceptibles de transmettre le VHA au personnel d'entretien de leurs réseaux (Schlosser et Roudot-Thoraval, 1994). Bien que très rare, la transmission par transfusion de sang d'un donneur virémique est possible (Benenson, 1995; Rosenblum et coll., 1991).

Incidence dans les pays développés

L'hépatite A survient sur un mode sporadique ou épidémique. Des cycles épidémiques réguliers survenant tous les 10 ans environ ont été décrits dans les pays développés (Centers for Disease Control, 1994), cependant leur importance s'est atténuée depuis le début des années 80.

Dans les pays industrialisés et à développement rapide (Asie du Sud Est...), l'incidence cumulée de l'hépatite A, à un âge donné, a beaucoup diminué pour les générations les plus jeunes comme en atteste la baisse de la prévalence des anticorps anti VHA retrouvée dans toutes les enquêtes sérologiques chez l'adulte jeune (Jousset et coll., 1991; Dubois et coll., 1991). Cette évolution est liée à l'amélioration des conditions socio-économiques et de l'hygiène mais aussi, pour une part, à la diminution de la taille des fratries, ce qui réduit le risque de transmission intra familiale. La baisse de l'immunité naturelle acquise aux âges jeunes de la vie a eu pour conséquence l'augmentation du nombre de sujets susceptibles à l'âge adulte où la maladie est plus souvent symptomatique et sévère que chez les enfants et adolescents. Cette évolution crée donc des conditions favorables à la survenue d'épidémies symptomatiques si le VHA est introduit dans la population adulte par un sujet

contagieux ou un aliment contaminé et si les conditions de transmission sont réunies (conditions socio-économiques défavorables, hygiène insuffisante...).

En France, l'incidence de l'hépatite A aiguë semble diminuer depuis une dizaine d'années (figure 4.1) comme l'indique les données du réseau de la Courly. Le Réseau Sentinelles indique également une tendance à la baisse, avec un niveau d'incidence comparable à celui de la Courly. On peut ainsi estimer l'incidence actuelle de l'hépatite A aiguë à environ 20 à 50/100 000, soit 10 000 à 30 000 nouveaux cas par an. La distribution des cas selon l'âge de survenue est très comparable entre la Courly (données 1992, 122 cas) et le réseau Sentinelles (données 1991-1995, 393 cas), avec 2 pics: l'un chez les jeunes enfants et adolescents, l'autre chez les adultes jeunes (figure 4.2). La distribution mensuelle des dates de survenue selon l'âge (enfants versus adultes) montre une recrudescence dans les deux groupes à partir du mois de septembre (Courly 1992, figure 4.3). Dans le réseau Sentinelles, la notion de voyage récent est retrouvée dans 25 % des cas et un aliment a été suspecté comme source de la contamination dans 18 % des cas.

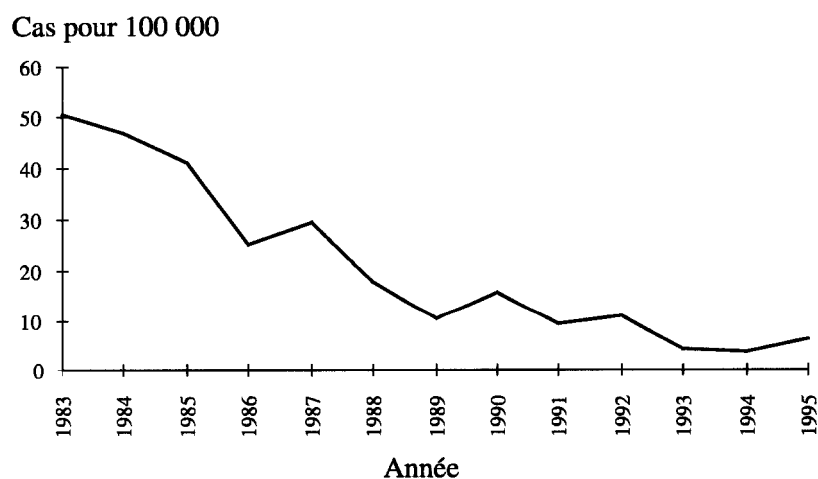
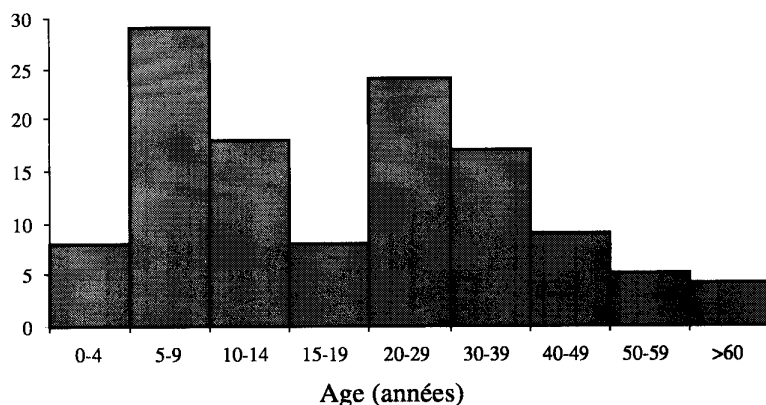


Figure 4.1: Incidence annuelle de l'hépatite A aiguë dans la Communauté Urbaine de Lyon, (COURLY) 1983-1995. Source: Sepetjan M.

Une épidémie importante d'hépatite A (plus de 800 cas au total) possiblement liée à la consommation d'huîtres a eu lieu en 1992 dans les départements du Morbihan et de la Loire Atlantique (Nuiaouet et coll., 1993). Cependant, la démonstration formelle du rôle des coquillages n'a pas été apportée. Il convient de noter qu'au Royaume Uni une enquête cas-témoins sur les cas d'hépatite A sporadiques n'a pas mis en évidence de lien avec la consommation de coquillages crus, malgré la taille très importante de l'échantillon.

a). Courly, 1992

Nombre de cas



b). France entière, 1991-1995

Nombre de cas

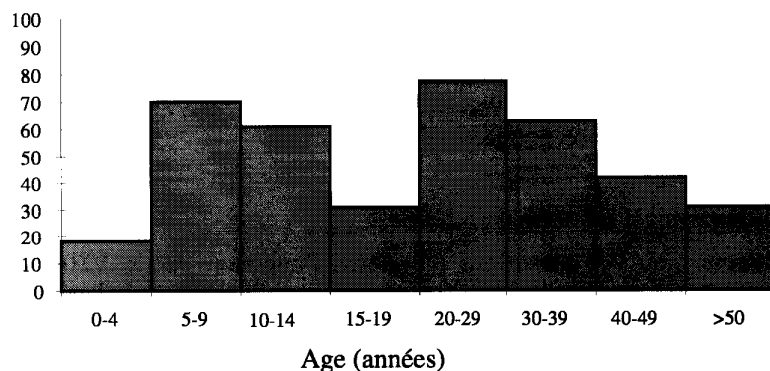


Figure 4.2: Nombre de cas d'hépatites A aiguës, selon la tranche d'âge. a). Dans la Communauté Urbaine de Lyon (Sepetlan, 1992); b). dans la France entière (Flahaut et coll., 1994).

(Maguire et coll., 1995). Aucune enquête de ce type n'a été réalisée en France à ce jour. Un épisode épidémique lié, cette fois, à des moules consommées crues a été rapporté dans l'Hérault en 1995 (DDASS de l'Hérault, données non publiées, 1995). Plusieurs épidémies liées à l'introduction du virus de l'hépatite A dans des collectivités ont aussi été rapportées lors des trois dernières années dans des établissements d'enfants et d'adultes handicapés

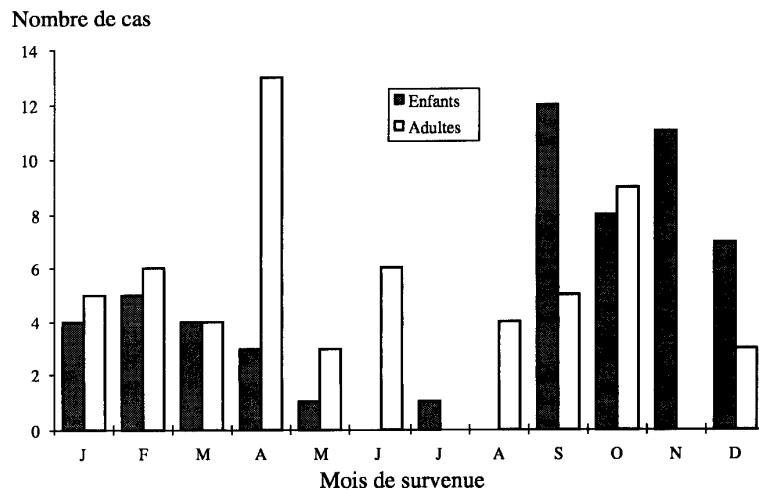


Figure 4.3: Nombre de cas d'hépatites A aiguës, selon le mois de survenue et l'âge, Courly, 1992 (Sepetjan, 1992).

avec transmission familiale secondaire (aucun des pensionnaires et des membres du personnel n'était vacciné) et dans une crèche en région parisienne (RNSP, données non publiées, 1995).

Epidémiologie en zone d'endémie

Compte tenu des conditions d'hygiène, l'infection par le VHA, dont la transmission est féco-orale, est commune en milieu tropical (Hadler, 1991).

La persistance très prolongée, voire définitive, des anticorps contre le VHA permet l'utilisation de ce marqueur pour évaluer la dynamique de l'infection dans une population donnée au travers d'études transversales. A titre d'exemple, comme en témoignent les taux de prévalence en fonction de l'âge, la totalité de la population est infectée par le VHA avant 5 ans au Sénégal et avant 10 ans en Algérie. Par ailleurs, témoignant d'une circulation du virus intensive, les IgM anti-VHA, dont la présence traduit une infection récente, ont été retrouvées chez 30 % des enfants indiens en bas âge.

Hépatites E

Dans les pays comme la France, l'hépatite E ne représente pas un problème de santé publique car seuls de rares cas isolés sont observés et ils n'ont jamais,

jusqu'à ce jour, été à l'origine d'une dissémination de la maladie. Le mode de transmission féco-orale de l'hépatite E a été démontré expérimentalement chez le singe et l'homme. Du fait d'une virémie de plusieurs semaines et de l'existence de cas Symptomatiques, la transmission sanguine est théoriquement possible. Toutefois, aucune infection par voie parentérale n'a été démontrée à ce jour.

Une contamination fécale de l'eau de boisson a été démontrée ou suspectée dans la quasi totalité des épidémies d'hépatite E. tandis qu'une contamination des aliments a été suspectée dans quelques cas mais jamais démontrée. Contrairement à ce qui est observé pour l'hépatite A, la transmission de personne à personne est une éventualité relativement rare qui représenterait au plus 5 % des infections. Lors d'une épidémie à Kampur, en Inde, l'étude épidémiologique de 343 familles (2 018 personnes) a montré que sur 111 cas d'hépatites, 103 (93 %) trouvaient leur origine dans une contamination par l'eau et seulement 8 cas (7 %) au plus pouvaient être le résultat d'une contamination intrafamiliale (Aggarwal et coll., 1996). Cette particularité par rapport à l'hépatite A a été confirmée lors d'une épidémie simultanée d'hépatites A et d'hépatites E à Djibouti. Les soldats français et leur familles, qui n'utilisaient pas l'eau de la ville, ont développé des hépatites A et de très rares cas d'hépatite E. alors que les Djiboutiens présentaient presque exclusivement des hépatites E. Cette rareté des infections secondaires explique pourquoi, sauf à une exception près (Robson et coll., 1992), aucun cas importé dans un pays non endémique n'a permis la dissémination de la maladie.

Incidence

L'hépatite E n'est pas limitée aux pays les plus pauvres du tiers monde. Elle se rencontre aussi dans les pays développés. L'hépatite E donne lieu à de grandes épidémies à transmission hydrique qui ont été observées, notamment, en Algérie, en Inde et en Russie méridionale. Les développements récents d'une sérologie spécifique ont permis de préciser l'épidémiologie de l'hépatite E (Purcell et Tsarev, 1996) en montrant l'existence de formes sporadiques survenant dans ces mêmes pays (et représentant souvent plus de 50 % des hépatites aiguës) mais également dans des régions dans lesquelles l'existence de cette infection était méconnue (notamment, Afrique subsaharienne, Amérique Centrale et du Sud).

En dehors des épidémies, le maintien de la maladie se fait soit par l'existence continue de quelques cas sporadiques et une persistance très longue du virus chez certains sujets, soit par le biais d'un réservoir animal. L'homme semble être le principal réservoir de virus et l'existence d'un réservoir animal reste à démontrer. Des anticorps anti-VHE ont été observés chez des singes en particulier les rhésus et cynomolgus. Toutefois la détection d'une réactivité anti-VHE n'est pas toujours liée à une protection vis-à-vis de la maladie expérimentale (Tsarev et coll., 1993; Tsarev et coll., 1995; Ticehurst et coll., 1992). Le porc (Balayan et coll., 1990) et le rat (Maneerat Y et coll., 1996)

sont également des candidats potentiels. Toutefois, de nombreux autres animaux possèdent des anticorps anti-VHE comme les vaches (30 à 60 %) et les chèvres. Cependant, la recherche du génome viral dans le foie ou les selles de ces animaux est négative.

Les pays industrialisés constituent la zone non endémique, dans laquelle seulement quelques cas d'hépatite E sont observés et ne représentent que 0,1 à 1 % des hépatites aiguës. Plus de 95 % de ces hépatites E sont des cas importés de zone d'endémie et il existe très peu de cas secondaires (de 2 à 5 cas par an pour la France, tableau 4.1). Seules trois études ont porté sur l'appréciation du risque encouru par les voyageurs lors d'un séjour dans un pays d'endémie. Ces résultats montrent que ce risque est faible. Toutefois, dans des conditions particulières telles que l'opération « *Restore Hope* » en Somalie, pays endémique dans lequel il existait des cas sporadiques et une épidémie durant la période d'étude, un risque de contamination de 2 % par an a été estimé pour les soldats participant à cette opération (Buisson et coll., 1994).

Tableau 4.1: Cas d'hépatite E diagnostiqués en France (Coursaget et coll., 1996).

	Nombre de cas	%
Hépatites E / Hépatites NonA, NonB, NonC	59/576	10,2
Contamination en France	4/359	1,1
Contamination hors de France	55/217	25,3

BIBLIOGRAPHIE

Aggarwal R. Naik SR. Hepatitis E intrafamilial transmission versus water borne spread. *J Hepatol* 1994, **21**: 718-723

Aggarwal R. Naik SR, Coursaget P. A large epidemic of HEV infections in North India. In: Enterically-Transmitted Hepatitis Viruses. Buisson Y, Coursaget P. Kane M Eds. La Simare, Tours, 1996

Balayan MS, Usmanov RK, Zamyatina NA, Djumalieva DI, Karas FR. Brief report: experimental Hepatitis E infection in domestic pigs. *J Med Virol* 1990, **32**: 58-59

Benenson AS. Control of communicable diseases in man. *APHA*, Washington DC, 1995

Buisson Y, Coursaget P. Bercion R et coll. Hepatitis E virus infection in soldiers sent to endemic regions. *Lancet* 1994, **344**: 1165-1166

Centers for Disease Control. Hepatitis A among homosexual men – United States, Canada, and Australia. *MMWR* 1992, **41**: 155-164

Centers for Disease Control. Hepatitis National Surveillance through 1992. USA. *Hepatitis Surveillance Report* N° **55**, Atlanta, 1994, USA

Coursaget P, Buisson Y, Enogat N et coll. Hepatitis E virus infections in France and Africa. In: « Enterically-Transmitted Hepatitis Viruses ». Eds Y Buisson, P Coursaget, M Kane, La Simare, Tours, 1996

Couturier E, Brossard Y, Rotily M et coll. Séroprévalence des anticorps anti-VHC dans un échantillon exhaustif de femmes ayant terminé une grossesse en régions Ile de France et Alges-Côte d'Azur. BEH 1996, **5**: 19-20

Desenclos JC, Bijkerk H, Huisman. Variation in national infectious disease surveillance in Europe. *Lancet* 1993, **341**: 1003-1006

Desenclos JC, Mac Lafferty L. Community wide outbreak of hepatitis A linked to children in day care centres and with increased transmission in Young adult men in Florida 1988-9. *J Epidemiol Community Health* 1993, **47**: 269-273

Desenclos JC. Epidémiologie des risques toxiques et infectieux liés à la consommation de coquillages. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1996, **44**: 437-454

Dienstag IL. The pathology of hepatitis A virus. *Inters Rev Exil Pathol* 1979, **20**: 1-48

Dubois F, Thevenas C, Caces E et coll. Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du Centre Ouest de la France en 1991. BEH 1991, **49**: 231-232

Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un échantillon national d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé de la sécurité sociale. BEH 1996, **5**: 17-19

Flahaut A, Garnerin P, Chauvin P et coll. Epidémiologie des maladies transmissibles en médecine générale, Bilan du réseau « Sentinelles » en 1994. BEH 1995, **20**: 87-91

Goudeau A, Dubois F. Incidence and prevalence of hepatitis B in France. *Vaccine* 1995, **13**: SS22-SS25

Hadler SC, Webster HM, Erben J, Swanson JE, Maynard JE. Hepatitis A in day care centers, a community assessment. *N Engl J Med* 1980, **302**: 1222-1227

Hadler SC, Erben JE, Francis DP, Webster HM, Maynard JE. Risk factors for hepatitis A in day-care centers. *J Infect Dis* 1982, **145**: 255-261

Hadler SC. Global impact of hepatitis A infection: changing pattern. In: Hollinger F, Lemon S, Margolis H eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, 14-20

INSERM U 444 - Le réseau *Sentinelles*, Surveillance épidémiologique des médecins Sentinelles. Rapport 1994 et Rapport 1995

Joussemet M, Bourin P, Buisson Y, Fabre G. Diminution des anticorps anti VHA chez les jeunes militaires de 20 ans. BEH 1991, **28**: 115-116

Maguire HC, Handford S. Perry K. Nicholas S et coll. A collaborative case-control study of sporadic hepatitis A in England. *CDR Review* 1995, **5**: R33-540

Maneerat Y, Clayson ET, Myint KSA, Young GD, Innis BL. Experimental infection of the laboratory rat with the hepatitis E virus. *J Med Virol* 1996, **48**: 121-128

Mele A, Stroffolini T, Pasquini P. Integrated epidemiological system for acute hepatitis, report 1985-1994. Rapport ISTISAN 96/3, Istituto Superiore di Sanita, Rome, 1996

Norkrans G. Frösner G. Hermodsson S. Iwarson S. Multiple hepatitis attacks in drug addicts. *JAMA* 1980, **243**: 1056-1058

Nuiaouet C, Ponge A, Chambaud L, Raimondeau J. La surveillance et l'investigation à propos de 2 épidémies d'hépatite A dans des départements littoraux. *BEH* 1993, **29**: 129-131

Pillonle J. Saura C, Courouge AM. Dépistage des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France. *BEH* 1996, **3**: 9-11

Purcell RH, Tsarev SA. Seroepidemiology of hepatitis E. In: Enterically transmitted hepatitis viruses. Buisson Y, Coursaget P. Kane M eds. La Simare, Tours, 1996, 153-166

Réseau National de Santé Publique. *Rapport d'investigation d'une épidémie d'hépatite A dans des écoles maternelles en Indre et Loire*, novembre 1993.

Robson SC, Adams S. Brink N. Woodruff B. Bradley D. Hospital outbreak of hepatitis E. *Lancet* 1992, **339**: 1424-1425

Rosenblum LS, Villarno ME, Nainan OV et coll. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Infect Dis* 1991, **164**: 476-482

Scheiber G. Bush M, Kleinman H. Korelitz J. The risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med* 1996, **334**: 1685-1690

Schlosser O, Roudot-Thoraval F. Exposition professionnelle aux eaux usées et risque d'hépatite virale A. *BEH* 1994, **12**: 54-55

Sepetjan M. Hépatites virales. Surveillance épidémiologique effectuée dans la Région Lyonnaise par le Laboratoire de Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène de la Faculté de Médecine Lyon-Nord. Rapport 1992

Shaw FEJ, Sudman JH, Smith SM et coll. A community-wide epidemic of hepatitis A in Ohio. *Am J Epidemiol* 1986, **123**: 1057-1065

Storch G. Mc Farland LM, Kelso K. Heilman CJ, Caraway CT. Viral hepatitis associated with day care centers. *JAMA* 1979, **242**: 1514-1518

Ticeburst J, Rhodes LL, Krawczynski K et coll. Infection of owl monkeys (*Aotus trivirgatus*) and cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with hepatitis E virus from Mexico. *J Infect Dis* 1992, **165**: 835-845

Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et coll. Elisa for antibody to hepatitis E virus (HEV) based on complete open-reading frame-2 protein expressed in insect cells: identification of HEV infection in primates. *J Infect Dis* 1993, **168**: 369-378

Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et coll. Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys: failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV. *J Infect Dis* 1995, **172**: 31-37

Incidence et prévalence des hépatites B et D

La distribution de la prévalence du portage de l'antigène HBs dans le monde permet d'identifier trois zones correspondant à des modes de transmission et des niveaux de risques différents (figure 5.1) : pays de haute endémicité (Afrique subsaharienne, Asie du Sud Est, bassin Amazonien...) où la prévalence de l'antigène HBs est de 8 à 20 %; pays de prévalence intermédiaire (Moyen Orient, Amérique Centrale et du Sud, Asie Centrale et certains pays de l'Europe du Sud), dans lesquels la prévalence de l'antigène HBs est comprise entre 2 et 7 %; pays de faible endémicité (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie...), où la prévalence est inférieure à 2 %.

Hépatite B

Le réservoir du virus de l'hépatite B semble strictement humain et le virus peut résister dans le milieu extérieur pendant plus de 7 jours. L'antigène de surface, HBsAg, a été mis en évidence dans toutes les sécrétions des sujets infectés. Cependant, seuls le sang et ses dérivés, la salive, le sperme et les sécrétions vaginales ont été impliqués dans la transmission (Benenson, 1995), qui peut survenir après exposition percutanée (intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, intradermique) ou muqueuse.

La transmission par la transfusion de sang et l'utilisation des produits dérivés du sang a été considérablement réduite par la sélection et le dépistage des donneurs. Le risque transfusionnel résiduel lié aux produits sanguins labiles a été évalué à 8,9 infections par million de dons en France entre 1992 et 1994 (Couroucé et Pillonel, 1996). Il correspond à la fenêtre sérologique (période après la contamination pendant laquelle les tests de dépistage demeurent négatifs alors que le sujet est infecté).

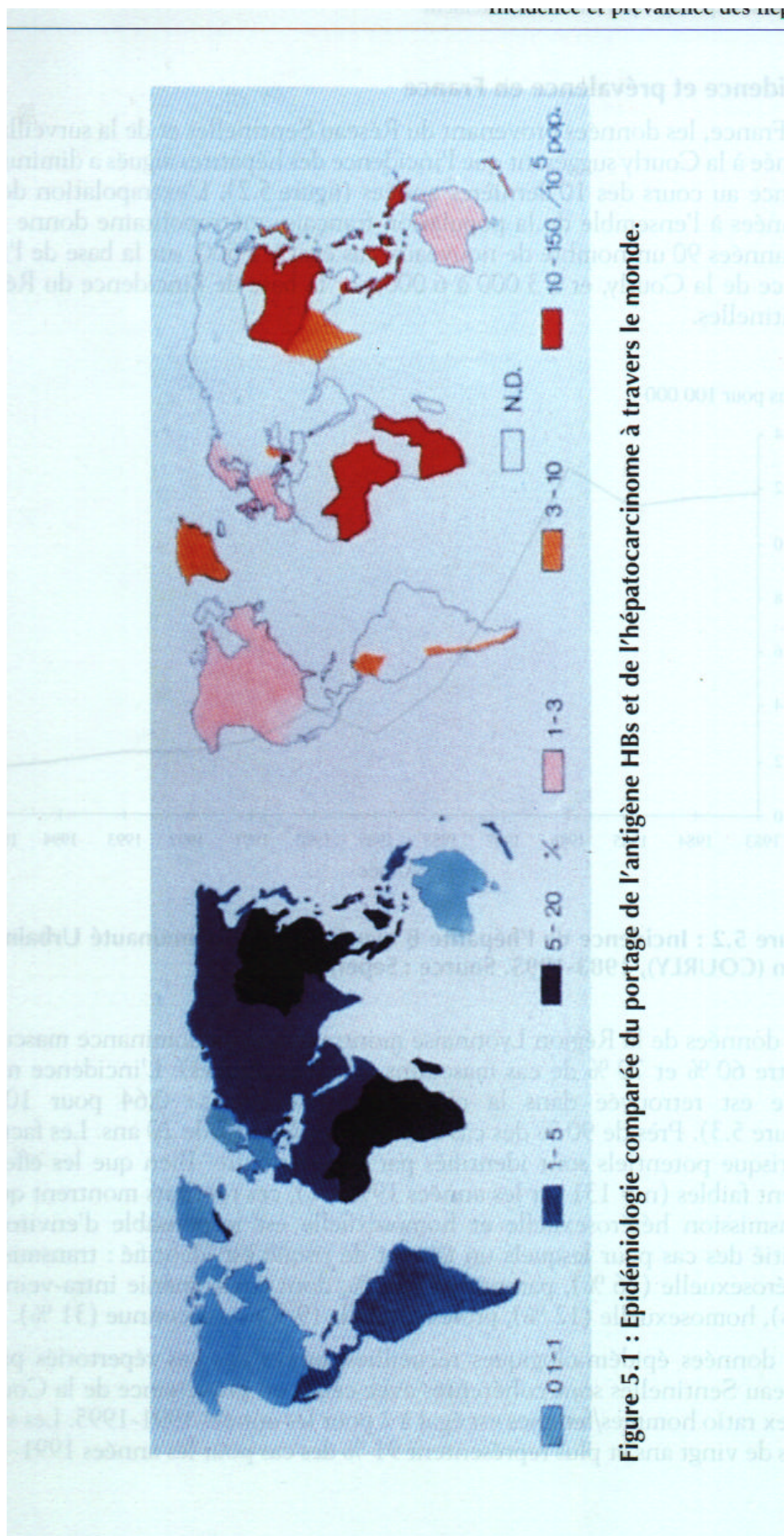
L'échange du matériel d'injection chez les toxicomanes intraveineux demeure un mode de transmission qui persiste. Le tatouage, la mésothérapie et l'acupuncture ont été impliqués à plusieurs reprises. Les piqûres et les accidents d'exposition accidentelle (AES) à du sang contaminé représentent un mode important de transmission au personnel soignant (le risque d'infection par le

VHB après un AES est d'environ 30 %). Cependant, avec la généralisation de la vaccination du personnel de soin, ce risque devrait actuellement être nul. Les produits dérivés du sang traités par la chaleur, les immunoglobulines, le plasma et l'albumine, sont considérés comme sans danger de transmettre ce virus.

Le passage de la mère infectée à l'enfant est une des voies de transmission de l'infection. En France, l'on estime qu'environ 725 à 1 500 enfants par an pourraient être infectés par cette voie en l'absence de vaccination à la naissance des enfants nés de mères infectées (Denis et coll., 1994).

La transmission sexuelle (hétéro-ou homo-sexuelle) est bien documentée. Pourtant, il n'est pas évident que les adolescents, en particulier, aient une notion claire du risque, comme le démontre une enquête récente (*Hepatitis Advisory Board*, 1996). La transmission intrafamiliale de personne à personne est fréquente chez les jeunes enfants dans les pays de forte endémie (Afrique, Îles du Pacifique...). Elle est facilitée par les excoriations cutanées des membres inférieurs accompagnées d'exsudats. La diminution de la taille des fratries semble avoir réduit ce mode de transmission en Italie et en Grèce (D'Amelio et coll., 1992). Dans les institutions pour malades mentaux et handicapés cette transmission a été aussi documentée. La morsure d'un sujet infecté peut transmettre l'infection et l'utilisation de rasoirs ou de brosses à dents a été impliquée de manière occasionnelle (Benenson, 1995).

Le VHB peut survivre dans l'environnement pendant plus de 7 jours, en particulier sur des surfaces ou objets inertes. En milieu hospitalier cette résistance dans le milieu extérieur (contamination de surface par des micro-gouttelettes de sang...) peut être responsable d'une transmission indirecte à d'autres patients (Benenson, 1995). Ce mode de transmission qui est lié à la contamination d'instruments médicaux par le sang d'un patient infectieux a été rapporté régulièrement dans la littérature. Le VHB peut être transmis d'un chirurgien infecté aux patients qu'il opère: la chirurgie dentaire et stomatologique, la chirurgie profonde (gynécologique) et cardiaque ont été le plus souvent impliquées (Kane, 1990). Un article récent montre que la transmission peut s'effectuer d'un chirurgien à son patient même si celui-ci n'est pas porteur de l'antigène HBe (*The Incident Investigation Teams and Others*, 1997). Le VHB peut aussi être transmis de patient à patient lors des gestes médicaux responsables de saignements. Le VHB a ainsi été transmis à plusieurs reprises par l'intermédiaire d'auto-piqueurs utilisés de manière commune pour l'auto-contrôle de la glycémie chez les diabétiques (Polish et coll., 1992). L'aérosolisation de micro-gouttelettes de sang lors de cathétérismes artériels a aussi été incriminée en Hollande, Allemagne et en France dans des services de chirurgie cardiaque (Drescher et coll., 1994; AP HP, données non publiées, 1996). L'aérosol généré contamine ainsi le matériel utilisé pour les patients suivants.



Incidence et prévalence en France

En France, les données provenant du Réseau Sentinelles et de la surveillance menée à la Courly suggèrent que l'incidence des hépatites aiguës a diminué en France au cours des 10 dernières années (figure 5.2). L'extrapolation de ces données à l'ensemble de la population française métropolitaine donne pour les années 90 un nombre de nouveaux cas égal à 1 500, sur la base de l'incidence de la Courly, et à 3 000 à 6 000, sur la base de l'incidence du Réseau Sentinelles.

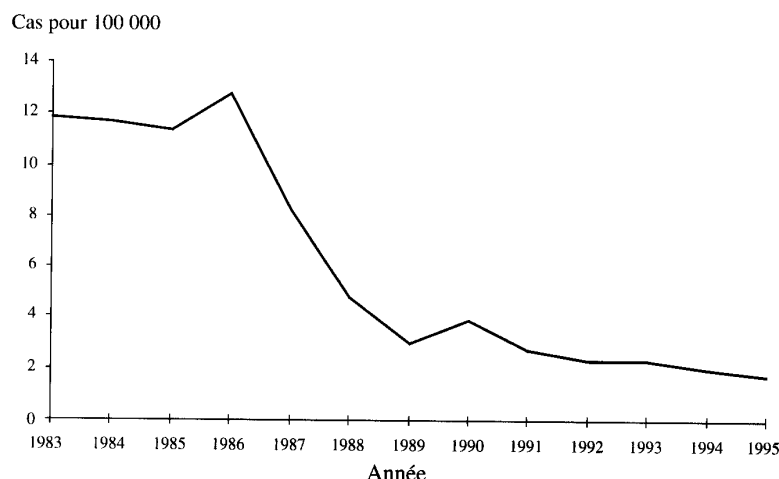


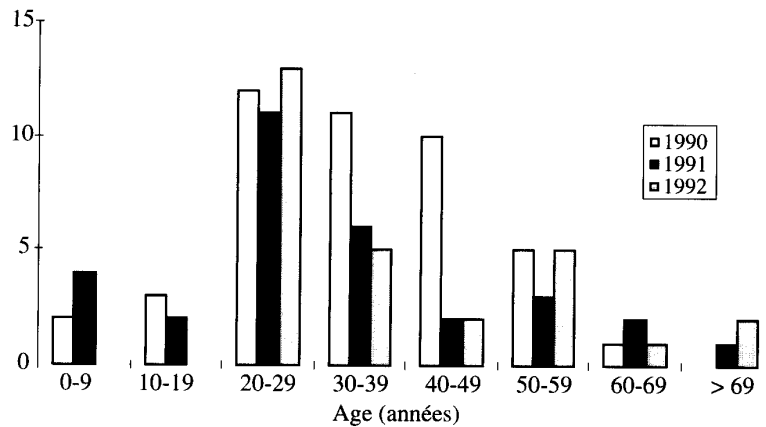
Figure 5.2: Incidence de l'hépatite B aiguë dans la Communauté Urbaine de Lyon (COURLY), 1983-1995. Source: Sepetian, M.

Les données de la Région Lyonnaise montrent une prédominance masculine (entre 60 % et 70 % de cas masculins selon les années). L'incidence maximale est retrouvée dans la classe d'âge 20-29 ans: 0,64 pour 10 000 (figure 5.3). Près de 90 % des cas surviennent à partir de 20 ans. Les facteurs de risque potentiels sont identifiés par questionnaire. Bien que les effectifs soient faibles ($n = 131$ sur les années 1990-92), ces résultats montrent que la transmission hétérosexuelle et homosexuelle est responsable d'environ la moitié des cas pour lesquels un facteur de risque est identifié: transmission hétérosexuelle (26 %), parentérale (22 %, dont toxicomanie intra-veineuse 9 %), homosexuelle (12 %), professionnelle (9 %) ou inconnue (31 %).

Les données épidémiologiques recueillies auprès des cas répertoriés par le Réseau Sentinelles sont cohérentes avec celles en provenance de la Courly: le sex ratio hommes/femmes est égal à 2 pour les années 1991-1995. Les sujets âgés de vingt ans et plus représentent 91 % des cas pour les années 1991-1995.

a). Courly, 1992

Nombre de cas



b). France entière, 1991-1995

Nombre de cas

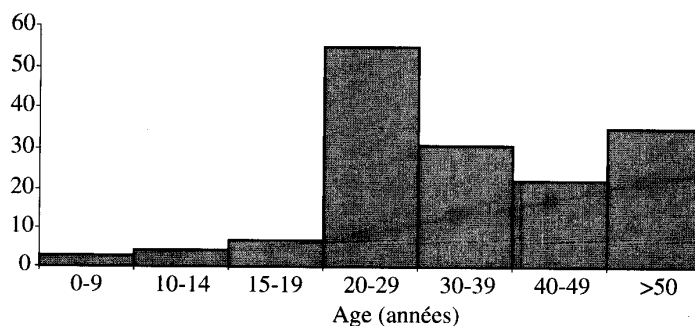


Figure 5.3: Nombre de cas d'hépatites B aiguës, selon la tranche d'âge. a). Dans la Communauté Urbaine de Lyon (Sepetjan, 1992); à). la France entière (Flahaut et coll., 1994).

et la classe d'âge la plus représentée est celle des 20-29 ans (figure 5.3). Parmi les facteurs de risque suspectés (n = 157), on trouve par ordre décroissant une contamination sexuelle (29 %), une toxicomanie intraveineuse (15 %), un voyage (15 %), une homo-bisexualité (12 %), une injection/scarification (8 %) ou des antécédents de dialyse (6 %).

En France, la prévalence de l'antigène HBs chez les donneurs de sang (nouveaux et réguliers) diminue régulièrement (figure 5.4, Pillonel et coll., 1996). Le dépistage de l'antigène HBs au 6ème mois de grossesse a été rendu

obligatoire par le décret du 14 février 1992. En 1992-1993, la prévalence du portage de l'antigène HBs a été étudiée chez 21 476 femmes enceintes (Denis et coll., 1994). La prévalence globale est de 72 pour 10 000; elle est plus élevée chez les femmes immigrées (256 pour 10 000) que chez les françaises (15 pour 10 000). Redressée pour l'origine géographique des femmes, la prévalence globale est de 42 pour 10 000, ce qui permet d'estimer à un peu plus de 3 000 le nombre de nouveau-nés à risques, dont 725 environ seraient infectés si la vaccination n'était pas appliquée à la naissance aux enfants nés de mères infectées. Lors de cette étude, les auteurs retrouvaient l'anti-gène HBe ou l'ADN viral chez 16,5 % des femmes enceintes porteuses de l'antigène HBs.

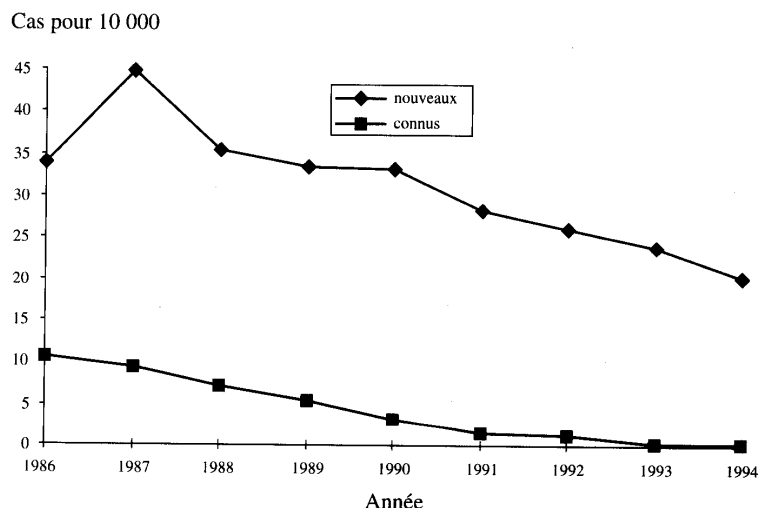


Figure 5.4: Prévalence de l'antigène HBs chez les donneurs de sang, selon le type de donneurs, 1986-1994 (Pillonel et coll., 1996).

En 1991, une étude de prévalence a été menée sur 5 641 personnes âgées de 6 à 60 ans dans six départements du Centre de la France lors d'un bilan de santé (Goudeau et Dubois, 1995). La prévalence d'au moins un marqueur de l'hépatite B était de 220 pour 10 000 et de 20 pour 10 000 pour l'antigène HBs et était plus élevée chez l'homme (tableau 5.I). La prévalence d'au moins un marqueur était la plus importante à l'âge adulte dans les 2 sexes (tableau 5.11). Par extrapolation des données de la région Centre, le nombre de sujets en France métropolitaine (entre 6 et 60 ans) porteurs de l'antigène HBs serait de 8 250 et le nombre de sujets (entre 6 et 60 ans) présentant au moins un marqueur de l'hépatite B serait de 911 000. Cependant, il est probable que ce

Tableau 5.1: Prévalence des marqueurs de l'hépatite B selon le sexe, dans un échantillon d'assurés sociaux de la région Centre, en 1991 (Goudeau et Dubois, 1995).

Prévalence (/ 10 000)			
	Ensemble de l'échantillon	Hommes	Femmes
Antigène HBs	20	30	10
Anticorps anti-HBc	50	70	30
Anticorps anti-HBs	150	170	30
Au moins un marqueur	220	280	170

Tableau 5.11: Prévalence, dans un échantillon d'assurés sociaux de la région Centre en 1991, d'au moins un marqueur de l'hépatite B. selon le sexe et l'âge. Nombre de cas d'hépatites B extrapolé au niveau national (Goudeau et Dubois, 1995).

Prévalence (/ 10 000)					
Tranche d'âge (années)	6-15	16-25	26-35	36-50	51-60
Hommes	39	204	398	230	564
Femmes	39	58	116	321	247
Total	39	129	258	276	404
Nombre de cas en France métropolitaine	27000	111000	221000	311000	241000

nombre sous estime la réalité puisque la région Centre est une région de relative faible incidence pour le Sida dont les facteurs de risque sont identi-ques à ceux de l'hépatite B.

Une étude menée en 1990 à l'hôpital St Louis à Paris a montré un taux de Prévalence d'environ 25 % dans une population de patients atteints de mala- die sexuellement transmissible (tableau 5.III, Morel et coll., 1990). Dans cette population très exposée au risque de transmission sexuelle, la répartition par âge montre que la Prévalence d'au moins un marqueur de l'hépatite B est significativement plus élevée après 35 ans qu'avant: 3 700 pour 10 000 contre 2 300 avant 35 ans (figure 5.5).

Epidémiologie en milieu tropical et subtropical

L'hépatite B est hyperendémique en Afrique subsaharienne, en Extrême- Orient et en Océanie (Larouzé et coll., 1987; Maynard, 1990). L'étude des marqueurs sériques en fonction de l'âge permet d'évaluer la dynamique de l'infection à l'échelle d'une population (Barin et coll., 1981; Coursaget et coll., 1993). Le taux de prévalence des anticorps anti-HBc, isolés ou associés à un autre marqueur sérique du VHB, permet de mesurer, de façon cumulative,

Tableau 5.111: Prévalence d'au moins un marqueur de l'infection par le virus de l'hépatite B dans un échantillon de patients atteints de maladie sexuellement transmissible (Morel et coll., 1990).

	Total	Hommes	Femmes
Caractéristiques de l'échantillon			
Nombre de sujets testés	504	351	153
Age moyen (années)	34,4	36,4	29,7
Nombre moyen de partenaires sexuels	32,5	39,5	14,0
Nombre de moyen d'épisodes précédents de MST ¹	1,6	1,8	1,1
Prévalence (/10 000)			
Antigène HBs	420	510	200
Anticorps anti-HBc	2350	2690	1570
Au moins un marqueur de l'hépatite B	2565	2940	1700

¹ : Maladie sexuellement transmissible

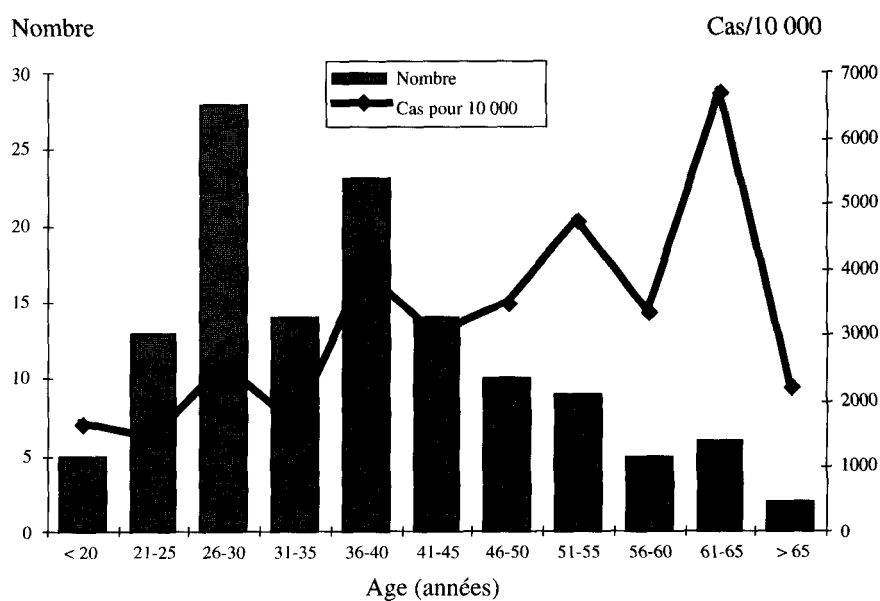


Figure 5.5: Nombre et prévalence selon l'âge des patients consultant pour une maladie sexuellement transmissible ayant au moins un marqueur du virus de l'hépatite B (Morel et coll., 1990).

le taux de prévalence de l'infection par le VHB. Dans ces zones d'hyperendémicité, ce taux atteint 75 % tous âges confondus. Le taux de prévalence de l'antigène HBs, témoin d'une infection actuelle, sinon active, est de l'ordre de

10 % dans ces zones. Celui des anticorps anti-HBs, témoins d'une infection résolutive, de l'ordre de 45 %. Environ 20 % des sujets sont positifs pour le seul marqueur anti-HBc, statut sérologique qui semble correspondre, dans la majorité des cas, à une infection résolutive. Comme en témoignent les prévalences de l'antigène HBe et de l'ADN sérique du VHB, qui sont des indicateurs de contagiosité, et celle des anticorps anti-HBe, indicateur de non contagiosité, la contagiosité des sujets positifs pour l'antigène HBs présente d'importantes variations géographiques: les porteurs chroniques du VHB sont plus contagieux en Extrême-Orient qu'en Afrique subsaharienne. La fréquence de l'infection est moindre dans les régions méditerranéennes, en Amérique Centrale et, sauf dans certaines populations amazoniennes, en Amérique du Sud. Dans ces zones, le taux de prévalence de l'antigène HBs ne dépasse pas 5 %, et 30 % environ des sujets sont, à l'âge de 20 ans, porteurs des anticorps anti-HBc.

L'importance relative des différents modes de transmission du VHB est mal connue dans les zones d'hyperendémicité. La transmission périnatale prédomine en Asie du Sud Est, où la proportion de femmes enceintes HBsAg+ porteuses de l'antigène HBe peut atteindre 35 à 50 %. Le risque de transmission du VHB par une femme HBsAg+ est d'environ 10 % en cas de positivité pour l'antigène HBs seul et de 90 % lorsque l'antigène HBe est également présent (Benenson, 1995). En Afrique sub-Saharienne, c'est la transmission horizontale chez le jeune enfant qui prédomine, sans que les modes de transmission en cause soient clairement identifiés (Benenson, 1995). Certaines données suggèrent que la présence de cicatrices d'ulcères tropicaux et des pratiques rituelles ou thérapeutiques sanglantes pourraient constituer des facteurs de risque d'infection par le VHB. Le rôle des punaises (Cimex) dans cette transmission semble éliminé par une étude récente réalisée en Gambie. L'importance relative de la transmission sexuelle est d'autant plus faible que le virus circule plus intensément dans une population donnée en zone d'hyperendémicité, une proportion importante de la population est infectée avant d'atteindre l'âge de l'activité sexuelle et, de ce fait, l'impact de la transmission sexuelle ne peut être que limité.

Hépatite D

Le VHD est acquis soit simultanément avec le VHB, soit lors de la surinfection d'un malade déjà porteur de ce virus. L'épidémiologie et le mode de transmission du VHD sont calqués sur ceux du VHB puisqu'il ne peut se développer qu'en lui empruntant son antigène de surface. la contamination se fait essentiellement par voie parentérale et il semble que la transmission par voie sexuelle soit moins efficace que dans le cas du VHB (Alter et Mast 1994). La transmission de la mère au nouveau né est rare et mal documentée ainsi que les risques de transmission intrafamiliale (Becherer, 1995). Le groupe à

risque majeur est constitué par les toxicomanes par voie veineuse. La prophylaxie est la vaccination anti-VHB et comme il n'existe aucun moyen spécifique de prévenir une surinfection par le VHD, la seule protection chez un sujet déjà porteur du virus B est la prévention primaire.

Incidence et prévalence

L'infection par le VHD est endémique dans les régions tropicales et subtropicales, et des prévalences très importantes ont été rapportées chez les sujets HBsAg⁺ dans certains pays (30 % au Kenya, 10 à 20 % en Chine). En Europe ou en Amérique du Nord, on ne rencontre que des formes sporadiques. Par contre, des épidémies peuvent se développer dans des zones d'endémicité comme cela a été le cas en Amérique du Sud (Trépo, 1995). Dans la population générale des pays de faible endémicité, on estime que, parmi les sujets positifs pour l'antigène HBs, 1,4 à 8 % sont co-infectés par le VHD (Alter et Mast, 1994), 5 % étant le chiffre généralement admis (Dusheiko, 1994). Dans certaines populations soumises à des expositions répétées, ce chiffre peut atteindre 20 à 53 % chez les toxicomanes et même 80 % chez les hémophiles. En revanche, chez les sujets porteurs du VHB à la suite d'une contamination à la naissance ou pendant la première enfance, il n'y a pas ou très peu de co-infection.

BIBLIOGRAPHIE

Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994, **23**: 437-455

Barin F. Perrin J. Chotard J. Denis F. N'Doye R et coll. Cross-sectional and longitudinal epidemiology of hepatitis B in Senegal. *Prog Med Virol* 1981, **27**: 148-167

Becherer PR. Viral hepatitis. What have we learned about risk factors and transmission ? *Postgraduate Med* 1995, **98**: 65 68, 71-74

Benenson AS. Control of communicable diseases in man. *APHA*, Washington DC, 1995

Buti M. Delta viral replication markers in acute and chronic infection. *In*: The Hepatitis Delta Virus. Gerin J. Purcell R. Rizzetto M Eds. New York Wiley-Liss, 1991, 201-205

Couroucé AM, Pillonel J. Estimation du risque de transmission des virus des hépatites B et C et des rétrovirus par transfusion de dérivés sanguins labiles. *BEH* 1996, **11**: 54-55

Coursaget P. LeLoulleux D, Yvonnet B. Soumare M et coll. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma in Senegal: prevalence and prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 1993, **8**: S128-133

D'Amelio R, Matricardi PM, Biselli R et coll. Changing epidemiology of hepatitis B in Italy: Public health implications. *Am J Epidemiol* 1992, **135**: 1012-1018

Denis F, Tabaste JL, Ranger Rogez S et le groupe d'étude multicentrique. Prévalence de l'AgHBs chez près de 21 476 femmes enceintes, Enquête de douze CHU français. *BEH* 1994, **12**: 53-54

Drescher J, Wagner D, Haverich A et coll. Nosocomial hepatitis B virus infections in cardiac transplant recipients transmitted during transvenous endomyocardial biopsy. *J Hosp Infect* 1994, **26**: 81-92

Dusheiko GM. Rolling review - the pathogenesis, diagnosis and management of viral hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994, **8**: 229-253

Goudeau A, Dubois F. Incidence and prevalence of hepatitis B in France. *Vaccine* 1995, **13**: SS22-SS25

Kane MA. Modes of hepatitis B transmission in low endemicity countries. Hepatitis B: A sexually transmitted disease in heterosexuals. Proceedings of a symposium held in Barcelona. Excerpta Medica, Amsterdam, 1990

Larouzé B, Gaudebout C, Mercier E et coll. Infections with hepatitis A and B viruses in French volunteers working in tropical Africa. *Am J Epidemiol* 1987, **126**:31-37

Maynard J. Hepatitis B: Global importance and need for control. *Vaccine* 1990, **8**: S18-S20

Morel P, Morinet F, Janier M et coll. Hepatitis B virus and heterosexual transmission in Paris, France: Report on 504 patients attending an STD clinic. Proceedings of a Symposium held in Barcelona. Excerpta Medica, Amsterdam 1990, 65-69

Pillonel J, Saura C, Couroucé AM. Dépistage des marqueurs de l'infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France. *BEH* 1996, **3**: 9-11

Polish LB, Shapiro G, Bauer F et coll. Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with the use of a spring loaded finger stick device. *N Engl J Med* 1992, **326**: 721-725

Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 433-437

The Incident Investigation Teams and Others. Transmission of hepatitis B to patients from four infected surgeons without hepatitis B e antigen. *N Engl J Med* 1997, **336**: 178-184

Trepo C. Les virus des hépatites. *La revue du praticien* 1995, **45**: 161-167

6

Incidence et prévalence des hépatites C et G

Les connaissances sur l'épidémiologie des virus des hépatites et G (VHC, VHG) évoluent avec l'amélioration des tests de dépistage disponibles et surtout en fonction de l'application des directives données aux praticiens quant à leur utilisation. Actuellement, il apparaît clairement que seules des données fragmentaires existent, même pour le VHC. En ce qui concerne le VHG, il n'existe encore aucun test de dépistage disponible, et il serait indispensable de préciser les connaissances en particulier sur le pouvoir pathogène de ce virus avant de définir les données à acquérir et donc les actions à préconiser.

Hépatite C

L'identification du virus de l'hépatite C en 1989, la mise au point de tests sérologiques et de détection du virus par PCR ont permis de mieux étudier sa transmission. S'il est acquis que la voie parentérale (transfusion, injections, toxicomanie) représente la voie majeure de transmission du VHC, des incertitudes demeurent quant à la quantification du risque de transmission sexuelle et par contact de personne à personne. Par ailleurs, le risque de transmission nosocomiale est discuté sans que l'on en connaisse l'importance réelle.

Avant le dépistage systématique des donneurs de sang pour le VHC, la transfusion sanguine était le mode de transmission le plus important. La sélection des donneurs, l'élimination des donneurs ayant une activité sérique alanine-aminotransférases (ALAT) élevée et, plus récemment, l'utilisation des tests de dépistage des anticorps anti-VHC (1990) a considérablement réduit ce risque. Dans une étude cas-témoins effectuée chez des assurés sociaux de quatre régions (Groupe de l'Action Concertée hépatite C, 1995), la transfusion sanguine avant 1990 était le 2ème facteur de risque après la toxicomanie (*odds ratio* = 7,0). Le risque lié à une transfusion après 1990 persistait, mais de manière beaucoup plus faible (*odd ratio* = 3,2), probablement du fait que les tests de première génération avaient une sensibilité d'environ 60 %. La prévalence élevée chez les hémodialysés est aussi expliquée en grande

partie par les antécédents de transfusion avant le dépistage des donneurs de sang. Le risque transfusionnel résiduel pour les tests de 2ème génération estimé en France entre 1992 et 1994 par la méthode de Bush est de 4,6 nouvelles infections par million de dons (intervalle de confiance à 95 %: 1,4-12,1) (Couroucé et Pillonel, 1996).

En dehors du facteur VIII utilisé chez les hémophiles, les gamma globulines intra veineuses ont été impliqués à plusieurs reprises: Gammagard (Bjoro et coll., 1994) ainsi que la gammaglobuline anti rhésus utilisée pour la prévention de l'iso-immunisation rhésus chez les femmes enceintes rhésus négatives (Power et coll., 1994) en Irlande et en ex-Allemagne de l'Est. La transmission par les gammaglobulines anti-rhésus semble liée au procédé de traitement des immunoglobulines. En effet, dans les deux épidémies rapportées, le traitement ne comportait qu'une phase d'élimination (chromatographie) sans inactivation (Power et coll., 1994). En France, deux études rétrospectives n'ont pas retrouvé de relation entre le statut rhésus négatif et la séropositivité pour le VHC (RNSP 1996, données non publiées).

La réalité du risque professionnel lors d'accidents d'exposition au sang de patients infectés est documentée par la fréquence de l'hépatite C comme cause de maladie professionnelle chez le personnel soignant (46 % des cas d'hépatite professionnelle déclarée à l'Assistance Publique de Paris en 1991), par le niveau de séroprévalence VHC supérieur chez le personnel de soins par comparaison avec la population générale dans plusieurs études et par la mise en évidence précise de séroconversion chez des soignants victimes d'exposition percutante à du sang de patients infectés par le VHC: 3 % en moyenne chez les soignants exposés au moins une fois à du sang infecté (Kiyosawa et coll., 1991). La médecine traditionnelle (scarifications, acupuncture...) a joué un rôle important dans certaines régions du monde, au Japon en particulier (Kiyosawa et coll., 1994). L'utilisation de seringues non stérilisées en dehors d'un cabinet médical a aussi été impliquée en Italie (Chiaramonte et coll., 1996) mais pas en France (Groupe de l'Action Concertée hépatite C, 1995). La transmission par les rasoirs contaminés lors de micro-saignements a été argumentée en Sicile sur le fait que la prévalence des anticorps anti-VHC est plus élevée chez les barbiers qui utilisent leur rasoirs de travail pour eux-mêmes (Chiaramonte et coll., 1996).

Le mode de transmission sanguine est probablement le plus efficace chez le toxicomane intraveineux. Le risque relatif associé est le plus élevé dans les différentes études publiées à ce jour (Groupe de l'Action Concertée hépatite C, 1995; Chiaramonte et coll., 1996) et la prévalence est très élevée chez les toxicomanes intra-veineux: 51 % selon l'observatoire français des drogues et des toxicomanes, 70 % et même 90 % dans certaines études. Les efforts de prévention auprès des toxicomanes (information, dépistage, conseil, programme d'échange de seringues...) se sont accompagnés d'une baisse de la prévalence de l'infection par le VIH depuis plusieurs années dans ce groupe. Cependant, dans le même temps, il ne semble pas que l'impact de la

prévention sur l'infection par le VHC ait été aussi important. Une étude réalisée chez les toxicomanes australiens a en effet montré que la politique de réduction de risque dans cette population n'avait pas affecté l'incidence de l'infection par le VHC qui se maintient à un niveau élevé (environ 15 % par personne années) alors que l'incidence du VIH a sensiblement été réduite (Crofts et Thompson, 1996).

Plusieurs hypothèses sont habituellement proposées pour expliquer cette apparente divergence entre la diffusion du VIH et du VHC chez les toxicomanes intraveineux. La probabilité d'acquérir un agent infectieux lors de l'utilisation de matériel ayant déjà été partagé par un autre toxicomane dépend de la prévalence de l'infection dans la population de toxicomanes et de la probabilité moyenne de transmission lors de l'injection à l'aide de matériel d'injection provenant d'un toxicomane infecté. Chez le toxicomane, la prévalence de l'infection par le VHC, beaucoup plus élevée que celle du VIH, favorisera pour un même niveau de partage de matériel d'injection la transmission du VHC. Par ailleurs, il semblerait que le VHC soit plus résistant dans le milieu extérieur que le VIH (sensibilité moindre aux désinfectants ?) et, de ce fait, il est possible que pour une utilisation de matériel d'injection provenant d'un toxicomane infecté, la probabilité intrinsèque de la transmission du VHC soit supérieure à celle du VIH. Le seuil du nombre d'échanges de matériel d'injection associés à la contamination pourrait de ce fait être beaucoup plus faible pour le VHC que pour le VIH. Si ces hypothèses étaient vérifiées, le niveau de réduction de risque devra donc être plus important pour réduire d'autant la transmission du VHC. Le partage de seringue est un marqueur de risque qui résume en réalité une multitude de facteurs de risque « biologique » de transmission (donner sa seringue à un autre toxicomane ou utiliser celle d'un autre toxicomane; partager une seringue avec aiguille, une seringue sans aiguille; partager avec ou sans désinfection, partager la même « cuillère », le même coton, le filtre, désinfecter des seringues dans un produit commun à plusieurs toxicomanes, modalité et durée de la désinfection...). Le type de drogue utilisée peut aussi interférer avec la préparation et la désinfection (héroïne « blanche » vs héroïne « brune », cette dernière se dissout moins bien que la « blanche »...). L'analyse de ces différentes pratiques pourrait permettre d'identifier certains facteurs de risque très spécifiques de la transmission du VHC. A ce jour, peu d'études abordant ces différents aspects ont été publiées, de même que les circonstances amenant les toxicomanes intraveineux à partager leur matériel d'injection.

Le VHC n'est pas détecté par PCR dans le sperme ni les sécrétions génitales (Liou et coll., 1992; Semprini et coll., 1997). Si la transmission sexuelle du VHC semble exister, elle est très imprécisément quantifiée et sûrement très rare. De nombreuses études de séroprévalence anti-VHC chez des patients atteints de maladies sexuellement transmissibles (MST) indiquent des prévalences souvent faibles, mais qui peuvent toutefois atteindre 30 % selon le groupe étudié. Cependant, dans les études où la prévalence élevée est

compatible avec une transmission sexuelle du VHC, on ne peut exclure un biais lié au recrutement des patients et/ou à la concomitance d'antécédents de toxicomanie inavoués, ce qu'a bien montré une étude récente (Conry Cantellina et coll., 1996).

Les études prospectives de couples dont un des partenaires est infecté indiquent que la transmission sexuelle d'une personne infectée à son partenaire est très rare (Conry-Cantellina et coll., 1996; Bresters et coll., 1993). Ces études prospectives ont, cependant, porté sur des échantillons limités et/ou suivis sur une relative courte durée. C'est ainsi qu'une de ces études, qui suggère une transmission sexuelle nulle (Bresters et coll., 1993), est néanmoins compatible avec un risque pouvant atteindre 22 % (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %). D'autres auteurs suggèrent que, si le risque de transmission sexuelle du VHC est nettement moindre que celui du VHB, il pourrait augmenter avec la durée de la relation (Akahane et coll., 1994), l'importance de la charge virale du partenaire infecté et le génotype viral impliqué.

La transmission horizontale (sexuelle et sanguine exclue) par contact de personne à personne a fait l'objet de plusieurs publications succinctes dont certaines (Japon et Italie) font état de la possible transmission intra familiale non sexuelle du VHC. Dans ces enquêtes, la séroprévalence dans les familles de sujets infectés a été comparée à celle de familles témoins. Il ne s'agit donc pas de l'étude de la séroconversion VHC selon la présence d'infection à VHC dans la famille. De plus aucune de ces études ne peut exclure formellement une contamination parentérale (Conry-Cantellina et coll., 1996).

Plus d'une dizaine d'études ont été conduites pour estimer le risque de transmission mère-enfant du VHC. Les résultats de ces études montrent d'une part la rareté de l'infection VHC chez le nourrisson et le jeune enfant et d'autre part, suggèrent que la transmission mère enfant du VHC (mères non infectées par le VIH) est rare. Les études récentes reposant sur une mesure de la virémie par PCR et un suivi suffisamment prolongé du nourrisson (18 ou 24 mois) sont compatibles avec une transmission mère-enfant négligeable voire nulle (Reinus et coll., 1992; Roudot Thoraval et coll., 1993; Zanetti et coll., 1995). Plusieurs auteurs ont rapporté un taux de transmission plus élevé si la mère était co-infectée par le VIH (Zanetti et coll., 1995). L'immunodéficience induite par le VIH favoriserait la réplication du VHC qui, atteignant des concentrations plus élevées, serait transmis plus aisément au fœtus. Il n'existe pas dans la littérature actuelle d'informations permettant d'évaluer la relation entre le stade de l'infection VHC de la mère et la transmission au nouveau né. Par ailleurs, si la transmission mère-enfant semble bien exister, on ne sait pas quand celle-ci intervient (transmission intra-utérine, périnatale voire post natale) (Nousbaum et coll., 1995).

Depuis la maîtrise de la transmission par la transfusion sanguine, la transmission iatrogène est de plus en plus discutée comme une source potentiellement importante de transmission du VHC. Pour les hémodialysés, patients les plus étudiés à ce jour, il apparaît qu'en dehors de la transfusion, la transmission nosocomiale

ne doit pas être négligée (Simon et coll., 1994; Allander et coll., 1994). Celle-ci pourrait être liée au matériel de dialyse (Simon et coll., 1994), mais le mode de transmission le mieux documenté épidémiologiquement (Allander et coll., 1994) correspond à des brèches dans les règles d'hygiène et des précautions universelles, en particulier par les contaminations de surface lors des actes infirmiers (pose de cathéters). A ce jour, il n'existe pas de consensus sur la nécessité de traiter les patients séropositifs pour le VHC avec des machines réservées (Centers for Disease Control and Prevention, 1994).

Pour les autres sources possibles de transmission iatrogène, de nombreuses interrogations persistent. Les biopsies endoscopiques ont été impliquées dans une étude (Andrieu et coll., 1995); la cholangiographie rétrograde (Tennenbaum et coll., 1993) a aussi été rapportée ainsi que lors d'anesthésie en Australie (Chant et coll., 1994). Outre ces gestes invasifs, la transmission lors des gestes médicaux de routine associés au non respect des règles d'hygiène et des précautions universelles a été documentée à plusieurs reprises (Allander et coll., 1995). La chirurgie dentaire a été invoquée comme mode possible de transmission du VHC de patient à patient. Une enquête cas-témoins en Italie indique un excès de risque faible mais statistiquement significatif pour les soins dentaires (Mele et coll., 1994). Les informations collectées chez les donneurs de sang réguliers, ayant fait une séroconversion au VHC suggèrent que cette séroconversion pourrait être d'origine nosocomiale dans une proportion non négligeable de cas. En effet, parmi les 30 cas de séroconversion observés en 1994 chez les donneurs de sang réguliers, les facteurs de risques retrouvés à l'interrogatoire après la découverte de la séropositivité sont les suivants (23 des 30 donneurs ont pu être interrogés): 8 cas de toxicomanie (35 %); 8 cas avec exposition nosocomiale (35 %) dont 6 manœuvres endoscopiques, 1 cas avec exposition professionnelle (infirmière), 1 cas dont le partenaire sexuel était infecté et 5 cas (22 %) où aucun facteur n'a été re-trouvé (Couroucé, INTS, 1996). L'importance quantitative réelle de la transmission nosocomiale doit être évaluée. Cependant, elle est maîtrisable dès maintenant par l'application stricte des précautions universelles et des règles d'hygiène et de désinfection.

Incidence et prévalence en France

Trois études de prévalence, deux portant sur un échantillon représentatif de femmes ayant terminé une grossesse en Ile-de-France et en Provence-Alpes Côte d'Azur et une auprès d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé, ont été réalisées en 1994 (Dubois et coll., 1996; Couturier et coll., 1996). A ces trois études s'ajoutent l'estimation du nombre de patients atteints d'hépatite C chronique ayant eu recours au traitement par l'interféron entre 1991 et 1994 (Roudot-Thoraval et coll., 1996) et une étude cas témoins réalisée au sein de l'enquête de séroprévalence auprès des assurés sociaux (Groupe de l'Action Concertée hépatite C, 1995) qui permet de préciser les principaux facteurs d'acquisition de l'hépatite C en France. La confrontation des

résultats de ces études entre elles et avec d'autres données disponibles permet de proposer une estimation du nombre de personnes infectées par le VHC en France.

Une étude de séroprévalence (Couturier et coll., 1996) a été réalisée au sein de l'enquête Prevagest, étude anonyme non corrélée de séroprévalence du VIH réalisée en Ile-de France et en Provence-Alpes-Côte d'Azur dans la population de l'ensemble des femmes enceintes terminant une grossesse sur une période d'un mois, quel que soit le mode de terminaison-accouchement, fausse couche spontanée (FCS), interruption volontaire ou thérapeutique de grossesse (IVG/ITG), grossesse extra-utérine (GEU). Le mode de terminaison de la grossesse, l'âge, le département de domicile principal et le pays de naissance ont été notés pour chaque femme et trois gouttes de sang ont été recueillies sur un papier buvard. Le sérodiagnostic VHC a été fait à partir d'éluats de sang séché (trousses Ortho-HCV 3.0 Elisa et Chiron-Riba HCV 3.0). Sont considérées comme séropositives pour le VHC les femmes dont le sérum est positif pour les anticorps anti-VHC, à la fois par test immuno enzymatique (Elisa) de 3ème génération et par *Recombinant Immuno-Blot Assay* (RIBA) de 3ème génération (au moins 2 bandes positives).

En Ile de France, parmi les 7 070 femmes incluses dans l'enquête de séroprévalence VHC, 90 étaient positives en Elisa, dont 84 (93 %) Riba positives. La prévalence globale, pondérée pour le pays de naissance, des femmes porteuses d'anticorps anti-VHC était de 1,22 %. Les femmes ayant eu une IVG/ITG auraient une prévalence VHC presque 5 fois plus élevée que les femmes ayant eu une FCS/GEU et presque 2 fois plus élevée que les accouchées (tableau 6.I). L'estimation de la prévalence pondérée du VHC augmente avec l'âge jusqu'à 39 ans, mais de manière non significative. La prévalence du VHC ne diffère pas significativement selon le pays de naissance. Parmi les 84 femmes Elisa et Riba positives, 11 étaient également infectées par le VIH (13 %)

Dans la région PACA, 5 811 femmes ont été étudiées entre avril et mai 1994. Sur 5 803 femmes testées, 63 sont séropositives pour le VHC, pour un taux de prévalence globale pondérée des anticorps anti-VHC de 1,18 %. Les femmes ayant eu une IVG/ITG ont une prévalence 2 fois plus élevée que les accouchées (tableau 6.I). Il n'y a pas de différence significative des estimations de la prévalence pondérée selon la classe d'âge. La prévalence du VHC pour les femmes nées en France métropolitaine est de 1,31 % (0,96-1,66) et celle des femmes nées en Afrique subsaharienne ou aux Caraïbes est de 0,98 % (0,20-2,88). Pour les femmes nées au Maghreb, la prévalence est de 0,48 % (0,16-1,11), 2 fois moins élevée (risque relatif = 2,75; IC: 1,10-6,87) que celle des femmes nées en France métropolitaine. Parmi les 63 femmes RIBA positives, 6 sont également infectées par le VIH (9,5 %).

L'étude de Dubois et coll. (1996) avait pour objectifs de mesurer la prévalence de l'infection par le VHC dans un échantillon national, d'apprécier la prévalence de la virémie VHC et la distribution des génotypes du VHC, et de

Tableau 6.1: Prévalence pondérée du VHC chez les femmes enceintes, en Ile-de-France (octobre 1992 - février 1993) et dans la région PACA1 (avril-mai 1994) (Couturier et coll., 1996).

Prévalence ² (%) et intervalle de confiance 95%				
	Ile de France		PACA	
Globale	1,22	(0,96-1,48)	1,18	(0,90-1,45)
Par type de terminaison de grossesse				
Accouchement	1,05	(0,76-1,35)	0,93	(0,64-1,22)
IVG/ITG	2,05	(1,34-2,75)	2,09	(1,26-2,91)
FCS/GEU	0,44	(0,05-1,55)	1,30	(0,39-3,15)
Par tranche d'âge (années)				
≤19	0,00	(0,00-1,75)	0,55	(0,01-2,82)
20-29	1,13	(0,78-1,48)	1,23	(0,83-1,63)
30-39	1,43	(1,00-1,86)	1,20	(0,76-1,64)
≥40	1,05	(0,28-2,77)	0,83	(0,10-2,90)

¹ : Provence Alpes Côte d'Azur ; ² : pondérée sur le pays de naissance IVG : interruption volontaire de grossesse ; ITG : interruption thérapeutique de grossesse ; FCS : fausse-couche spontanée ; GEU : grossesse extra-utérine.

préciser les facteurs de risque d'acquisition d'une infection par le VHC. Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon représentatif d'assurés sociaux volontaires pour un examen de santé dans les régions Ile-de-France,

Provence Alpes Côte-d'Azur (PACA), Lorraine et Centre. Six mille deux cent quatre vingt trois personnes âgées de 20 à 59 ans ont ainsi été sélectionnées par tirage au sort parmi 45 377 assurés sociaux bénéficiant d'un examen de santé pris en charge par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie. La séropositivité pour le VHC était définie par un test immuno-enzymatique (Elisa) de 3ème génération positif et un test immunoblot (Riba) de 3ème génération positif (au moins 2 bandes positives). Afin d'étudier les modes de d'acquisition de l'infection par le VHC, une enquête cas-témoins a été réalisée au sein de l'enquête de prévalence. Cas et témoins (2 par cas) ont été appariés sur l'âge, le sexe et le centre d'examen de santé. Les informations démographiques et sur les facteurs de risque ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire administré en double insu chez les cas et les témoins. L'analyse de l'enquête cas témoins n'a considéré que les cas dont le test Riba était positif.

Sur 6 283 sérums testés, 90 étaient positifs par le test Elisa, dont 72 par le test Riba. La séroprévalence anti-VHC, égale à 1,15 %, ne variait pas significativement selon le sexe (1,30 % chez les femmes et 0,99 % chez les hommes. Chez les femmes, aucune différence n'était constatée selon l'âge (figure 6.1). En revanche, chez les hommes, la séroprévalence variait en fonction de l'âge. La séroprévalence variait selon les régions: 1,04 % en Ile de-France, 1,82 %.

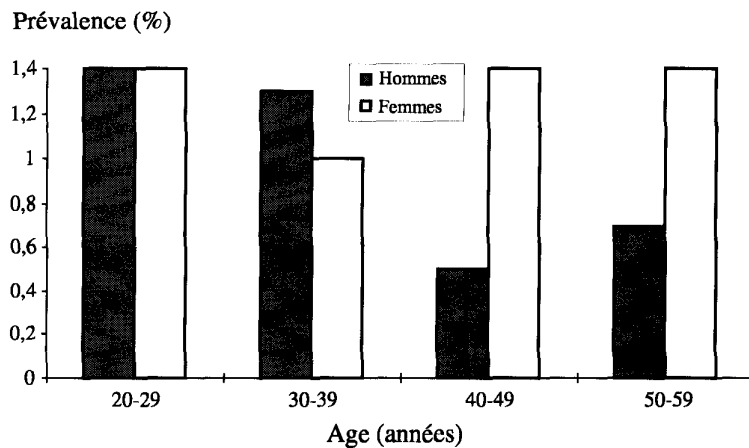


Figure 6.1: Séroprévalence de l'infection par le VHC selon l'âge et le sexe, dans une population d'assurés sociaux des régions Centre, Ile de France, Lorraine et Provence-Alpes-Côte d'Azur, 1994 (Dubois et coll., 1996).

en PACA, 1,01 % en Lorraine et 0,72 % en région Centre ($p < 0,05$). Parmi les 72 sujets ayant une sérologie anti-VHC RIBA-positif, 17 (24 %) avaient connaissance de leur positivité avant cette étude. Cinquante huit des 72 sujets séropositifs pour le VHC (80,6 %) avaient une virémie positive soit, rapportés aux 6 283 sujets de l'enquête, une prévalence de 0,9 %.

L'analyse multivariée montrait que parmi les facteurs d'acquisition d'une infection par le VHC, seulement la toxicomanie IV (Odds ratio [OR] = 29,2), les antécédents de transfusion (OR = 7,0) et l'absence d'activité professionnelle (OR = 3,1) étaient statistiquement significatifs. Pour les autres variables associées au statut VHC, en analyse brute, aucune d'elle n'est significative au seuil de 5 % en dehors de l'antécédent de test de dépistage VHC. On remarque néanmoins que l'OR ajusté est de 2,0 pour les antécédents de chirurgie à risque de transfusion et de 3,1 pour les antécédents d'avortement chez les femmes. Les 72 cas détectés anti-VHC positifs peuvent être regroupés en trois groupes selon les facteurs de risque: transfusion: 22 toxicomanie: 21, dont une personne cumulant un antécédent de transfusion, ni transfusion, ni toxicomanie: 29 sujets, dont 14 étaient sans activité professionnelle, 6 avaient un antécédent d'IVG et 2 avaient des antécédents de chirurgie à risque de transfusion.

La prévalence auprès des candidats à l'autotransfusion a été estimée à partir des données fournies par les établissements de transfusion sanguine pour 33 441 patients candidats à une transfusion autologue et représentant 63,5 % de tous les candidats à une transfusion autologue en 1993. La population

faisant l'objet de cette enquête ne peut être considérée comme représentative de la population française. Cependant, elle permet de fournir des données de prévalence selon l'âge et le sexe dans une population qui ne subit pas une sélection sur les facteurs de risque. La prévalence globale de l'infection VHC était de 1,3 % chez les candidats à une transfusion autologue et différait peu selon le sexe (figure 6.2). La prévalence chez les donneurs autologues avait tendance à augmenter avec l'âge après 50 ans, surtout chez les femmes. Elle était aussi sensiblement supérieure chez les hommes de 30 à 39 ans que chez ceux plus jeunes ou plus âgés. Cette prévalence élevée chez les hommes de 30 à 39 ans serait liée à la fréquence des polytraumatismes de la route survenus à cet âge et entre 20 et 29 ans. En effet, ces jeunes polytraumatisés lors d'accident de la route ont été transfusés avant la mise en place du dépistage obligatoire du VHC chez les donneurs de sang et ont subi ensuite des reprises chirurgicales avec autotransfusion.

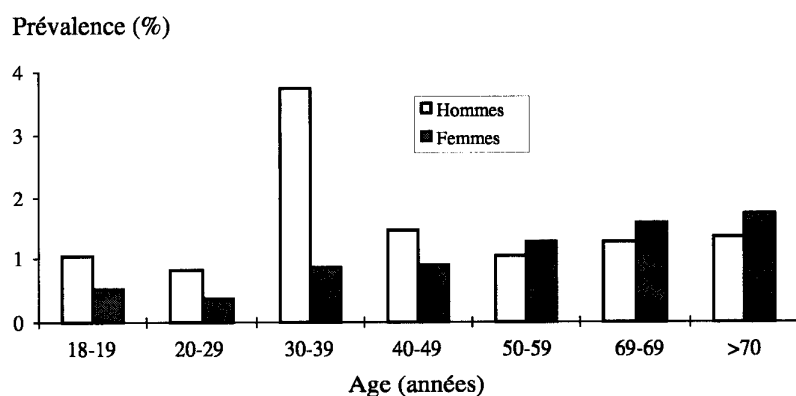


Figure 6.2: Prévalence de l'infection par le VHC selon l'âge et le sexe chez des patients candidats à une transfusion autologue, France, 1993 (Source: AFS, INTS, RNSP).

Afin d'évaluer l'importance de la population de patients atteints d'hépatite C chronique ayant eu recours aux soins en France entre 1991 et 1994, une étude portant sur un échantillon aléatoire des services habilités à prescrire l'interféron a été réalisée (Roudot-Thoraval et coll., 1996). Trente services répartis sur le territoire français métropolitain ont été enquêtés et ont permis d'identifier 6 664 patients. Parmi les malades, 59,1 % étaient des hommes et 40,9 % des femmes. L'âge moyen était de 45,3 15,4 ans, un peu plus élevé chez les femmes (48,3 15,7 ans) que chez les hommes (43,0 14,9 ans, $p < 0,001$) (figure 6.3). Cette différence était liée à un plus grand nombre d'hommes dans la tranche 20-40 ans, le plus souvent toxicomanes. La source de contamination pouvait être: un antécédent de transfusion dans 37 % des cas (plus

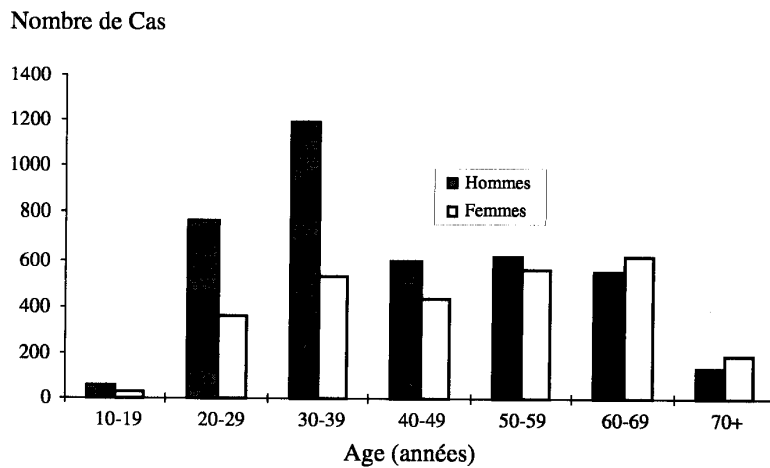


Figure 6.3: Nombre de cas d'hépatite chronique C diagnostiqués en France sur la période 1991-1993, selon l'âge et le sexe (Roudot-Thoraval et coll., 1996).

fréquent chez les femmes, 43,6 % que chez les hommes, 32,5 %), une toxicomanie intra-veineuse dans 23,1 % des cas (plus fréquente chez les hommes, 29,9 % que chez les femmes, 13,2 %), un séjour dans un lieu de soins pouvant évoquer une contamination nosocomiale dans 14,9 % des cas, un autre facteur de risque dans 4,5 % des cas. On ne retrouvait aucune source connue de contamination dans 20,4 % des cas. Le diagnostic d'hépatite C est fait tardivement, en moyenne 10 ans après la date de contamination supposée. Une biopsie hépatique a été réalisée chez 5 789 des malades inclus dans l'enquête (86,9 %). Le résultat était: foie normal ou anomalies non spécifiques 3,7 %, hépatite chronique (HC) avec activité minimale 27,2 %, HC modérément active 39,3 %, HC avec activité et/ou fibrose marquées 8,4 %, cirrhose constituée 21,4 %. L'existence d'une cirrhose était plus fréquente chez les malades ayant pu être contaminés par voie nosocomiale (31,5 %), aucune source connue (28,5 %) ou une contamination transfusionnelle (23,4 %) que chez les malades contaminés par toxicomanie intraveineuse (7 %) ou par une autre source (11,9 %). Un diagnostic de carcinome hépatocellulaire a été porté dans 3,6 % des cas. Globalement, 54 % des malades ont été traités par l'interféron α .

L'extrapolation à partir des fractions sondées permet d'estimer pour la période de l'étude le nombre de malades atteints d'hépatite chronique C et répondant aux critères de sélection de l'enquête, dans l'ensemble des hôpitaux, à 15 000 500 malades. Ce nombre peut être majoré de 5 % correspondant à l'estimation du pourcentage de dossiers introuvables et de 10 % correspondant au pourcentage de malades vus une seule fois ou à transaminases normales. Ainsi, en l'absence de modifications importantes des modalités de

dépistage, ces résultats laissent prévoir, à court terme, 6 000 nouveaux malades diagnostiqués et 3 500 à 5 000 nouveaux malades traités par an.

L'estimation du nombre de personnes séropositives pour le VHC ne peut être directement calculée à partir des enquêtes de séroprévalence présentées ci dessus dans la mesure où les sujets âgés de moins de 20 ans et de plus de 59 ans n'ont pas été inclus et que les toxicomanes intraveineux (IV) sont probablement sous représentés dans ces enquêtes. Cependant, en combinant les sources d'information présentées ci dessus et sous l'hypothèse que 51% des 139 000 toxicomanes intraveineux (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanie, Carpentier et Costes, 1995) sont séropositifs pour le VHC, on peut raisonnablement estimer que 500 000 à 650 000 personnes sont séropositives pour le VHC en France, parmi lesquelles 400 000 à 500 000 seraient virémiques (Groupe de l'Action Concertée hépatite C, 1995). La figure 6.3 présente le nombre de cas d'hépatites C chroniques diagnostiqués en France, entre 1991 et 1993, et leur répartition selon l'âge et le sexe.

Cette estimation, basée sur des données épidémiologiques validées et cohérentes, doit être interprétée avec prudence. Des études de prévalence complémentaires sont nécessaires pour explorer les groupes d'âge non inclus dans ces premières enquêtes (avant 20 ans et après 60 ans). Si cette estimation est inférieure à celles avancées lors des trois dernières années, l'importance de la population touchée par le VHC n'en est pas moins considérable et la proportion élevée (80 %) de virémiques parmi les sujets séropositifs pour le VHC en souligne la gravité.

Epidémiologie en milieu tropical et subtropical

La fréquence de l'infection par le virus de l'hépatite C est très variable en zone intertropicale (Delaporte et coll., 1995). En ce qui concerne l'Afrique, les taux de séroprévalence les plus élevés (de l'ordre de 6 % tous âges confondus) sont observés dans la zone équatoriale, tout particulièrement au Gabon et au sud-Cameroun. La prévalence de l'infection par le VHC, qui concerne essentiellement l'adulte, augmente avec l'âge. Le rôle respectif des différents modes de transmission demeure méconnu dans ce milieu. D'une façon générale, le VHC est transmis par voie percutanée et le rôle de la transmission nosocomiale est important (transmission transfusionnelle, ou à l'occasion de soins réalisés dans des conditions d'hygiène précaires). Le rôle des transmissions maternelle et sexuelle semble réduit. Ce facteur nosocomial pourrait jouer un rôle important, mais n'est sans doute pas suffisant pour expliquer le profil épidémiologique de l'hépatite C dans ses zones d'hyperendémie. La transmission sexuelle occuperait-elle une place plus importante qu'ailleurs ? Aucun argument ne permet actuellement de l'affirmer. Par ailleurs, plusieurs points restent à préciser, portant sur l'identité des génotypes circulant en Afrique (qui influencent la pathogénicité du VHC) et sur l'existence d'une relation génotypes/contagiosité qui serait liée à des différences concernant les taux de virémie.

Hépatite G

Des tests sensibles et fiables existent pour la détection des virus hépatotropes actuellement bien caractérisés (A, B, C, D, E). Néanmoins l'étiologie d'un nombre non négligeable d'infections présentant les caractéristiques d'une hépatite virale reste indéterminée suggérant l'existence d'agents responsables restant à identifier. C'est dans cette optique que le virus de l'hépatite G, VHG également connu sous le nom de GBV-C, est étudié actuellement et qu'il convient d'approfondir les données disponibles non seulement sur son pouvoir pathogène mais aussi sur son épidémiologie afin de se donner dans les meilleurs délais, si nécessaire, les moyens de prévenir sa dissémination.

Le VHG, qui est transmis par voie parentérale, est souvent trouvé chez des sujets porteurs d'un autre virus à transmission parentérale comme le VHC. Il présente une fréquence élevée, de 3 à 5 % chez les hémodialysés, de 19 % chez les hémophiles et de 21 à 32 % chez les polytransfusés (Corwin et coll., 1996; Simons et coll., 1996, tableau 6.II). Les différents modes de transmission incriminant des liquides biologiques autres que le sang ne sont pas documentés. Actuellement, les groupes à risques sont donc tous les sujets susceptibles de recevoir du sang ou un dérivé sanguin. La question du dépistage systématique des donneurs est actuellement débattue activement et sera grandement facilitée quand des tests sérologiques seront mis au point et diffusés.

Tableau 6.11: Fréquence de détection du virus de l'hépatite G suivant le contexte clinique et la population considérée (Corwin et coll., 1996, Simons et coll., 1996).

	Fréquence (%)
<i>CONTEXTE CLINIQUE</i>	
Hépatites aiguës	0,3
Hépatites fulminantes	9-50
Hépatites chroniques	10
Hépatites chroniques VHC +	7-38
Cirrhoses	6
Cancer du foie	12
<i>POPULATION</i>	
Donneurs de sang	1-2
Donneurs rémunérés (USA-Egypte)	13-20
Hémodialysés	3-5
Hémophiles	19
Polytransfusés	10-32
Toxicomanes	16-32

Il n'existe pas de données fiables sur la prévalence du VHG: en effet, aucun test de dépistage n'est encore disponible. Les chiffres dont on dispose ont été obtenus sur un nombre restreint de donneurs de sang, par détection de l'ARN viral. Les résultats obtenus montrent que le virus est présent chez au moins 1 à 2 % des donneurs de sang (Linnen et coll., 1996; Alter et coll., 1997). En France, selon l'Agence Française du Sang, la prévalence de l'infection par le VHG est vraisemblablement aux alentours de 2 à 3 %. De plus, 7 à 40 % des *pools* de plasma utilisés pour la fabrication des dérivés sanguins sont positifs au VHG (Nübling et Lower, 1996), et le virus a été retrouvé dans les lymphocytes (Thomas et coll., 1996). Le fait qu'il n'existe pas de relation entre le taux sanguin de transaminases hépatiques du donneur et la présence du virus (Linnen et coll., 1996; Alter et coll., 1997) ne permet pas de réduire le risque transfusionnel par des méthodes indirectes.

BIBLIOGRAPHIE

Akahane Y, Kojima M, Sugai Y. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1994, **120**: 748-752

Allander T, Medin C, Jacobson SH, Grillner L, Persson MA. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994, **43**: 415-419

Allander T, Gruber A, Naghavi M et coll. Frequent patient to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet* 1995, **345**: 603-607

Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J et coll. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997, **336**: 747-154

Andrieu J, Barny S, Colardelle P et coll. Prévalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalisée en gastroentérologie: rôle des biopsies per-endoscopiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19**: 340-345

Bjoro K, Froland SG, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994, **331**: 1607-1611

Bresters D, Mauser Bunschoten EP, Reesink HW et coll. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1993, **342**: 210-211

Carpentier C, Costes JM. Drogues et toxicomanies: indicateurs et tendances. Direction Générale à la Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, Paris, 1995

Centers for Disease Control and Prevention. What are the recommendations for control of hepatitis C in chronic hemodialysis centers. *Hepatitis surveillance report* 1994, **55**: 5-8

Chant K. Kociuba K. Munro R et coll. Investigation of possible patient-to-patient transmission of hepatitis C in hospital. *Bull N South Wales Public Health* 1994, **5**: 47-51

Chiaramonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U et coll. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1996, **24**: 129-134

Conry-Cantellina, Van Raden M, Gible J et coll. Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996, **334**: 1691-1696

Corwin AL, Hyams K. Mitchell B et coll. Evidence of worldwide transmission of hepatitis G Virus. IX *Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease* 1996 (résumé N° C192)

Couroucé AM, Pillonel J. Estimation du risque de transmission des virus des hépatites B et C et des rétrovirus par transfusion de dérivés sanguins labiles. *BEH* 1996, **11**: 54-55

Couroucé AM and the French Blood Transfusion Centers. Seroconversions to HCV in repeat blood donors. IX *Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease*. Rome, 1996

Couturier E. Brossard Y, Rotily M et coll. Séroprévalence des anticorps anti-VHC dans un échantillon exhaustif de femmes ayant terminé une grossesse en régions Ile de France et Alpes Côte d'Azar. *BEH* 1996, **5**: 19-20

Crofts N. Thompson S. Control of hepatitis C virus infection among injecting drug users in Australia. IX *Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease*. Rome, April 21-25, 1996. Abstract N° B270

Delaporte E. Dazza MC, Larouze B. Epidémiologie du virus de l'hépatite C. *Med Mal Infect* 1995, **25**: 1084-1088

Dubois F. Desenclos JC, Mariotte N. Goudeau A. Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un échantillon national d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé de la sécurité sociale. *BEH* 1996, **5**: 17-19

Groupe de l'Action Concertée hépatite C. Action concertée hépatite C: résultats et propositions. Réseau National de Santé Publique, Saint Maurice, France, octobre 1995

Kiyosawa K. Sodeyama T, Tanaka E et coll. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 1991, **115**: 367-369

Kiyosawa K. Tanaka E. Sodeyama T et coll. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan: community acquired infection. *Gastroenterology* 1994, **106**: 1596-1602

Linnen J. Wages J. Zhang-Keck ZY et coll. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996, **271**: 505-508

Liou TC, Chang T, Young KC, Lin XZ, Lin CY, Wu HL. Detection of HCV-RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. *J Med Virol* 1992, **37**: 197-202

Mele A, Sagliocca L, Manzillo G et coll. Risk factors for acute non A, non B hepatitis and their relationship to antibodies for hepatitis C virus. A case-control study. *Am J Public Health* 1994, **84**: 1640-1643

Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B et coll. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995, **122**: 161-168

Nübling CM, Lower J. GB-C genomes in a high-risk group, in plasma pools, and in intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1996, **347**: 68

Power JP, Lawlor E, Davidson F et coll. Hepatitis C viremia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994, **344**: 1166

Reinus JF, Leikin EL, Alter HJ et coll. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992, **117**: 881-886

Roudot Thoraval F, Pawlotsky JM, Thiers V et coll. Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in HIV-seronegative women. *Hepatology* 1993, **17**: 772-777

Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidémiologie et morbidité du virus de l'hépatite C en France. *BEH* 1996, **5**: 20-21

Rubio A, Rey C, Sanchez-Quijano A, Leal M et coll. Is hepatitis G virus transmitted sexually ? *JAMA* 1997, **277**: 532-533

Semprini AE, Persico T, Thiers V, Oneta M et coll. Absence of hepatitis C virus and detection of HGV/GBV-C RNA sequences in the semen of infected males. 1997, soumis.

Simon N, Couroucé AM, Lemarrec N, Trépo C, Ducamp S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994, **46**: 504-511

Simons JN, Desai SM, Mushahwar IK. The GB viruses: isolation, characterization, diagnosis and epidemiology. *Viral Hepatitis Rev* 1996, **2**: 229-246

Tennenbaum R, Colardelle P, Chochon M et coll. Hépatite C après cholangiographie rétrograde. *Gastroenterol Clin Biol* 1993, **17**: 763-764

Thomas H C, Karayiannis P, Hadziyiannis S et coll. Clinical significance of HGV infection in Europe. IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease, 1996 (résumé N° 121)

Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S et coll. Mother to infant transmission of hepatitis C virus infection. *Lancet* 1995, **345**: 289-291

III

Dépistage et diagnostic traitements

Introduction

Le terme dépistage implique que la recherche d'une contamination éventuelle est effectuée de façon systématique chez tous les sujets appartenant à une population définie par certains critères. Le mot diagnostic indique que la recherche des signes d'une contamination récente ou ancienne est entreprise chez un sujet, pris isolément, pour lequel il y a présomption d'hépatite virale aiguë ou chronique. Les déterminations complémentaires permettant d'orienter les décisions thérapeutiques représentent des tests de diagnostic.

Les tests disponibles dans le domaine des hépatites relèvent de quatre types de techniques. Les deux premiers, utilisés pour établir l'existence et la gravité de l'atteinte hépatique, ne sont pas spécifiques. Il s'agit de tests biochimiques pour le dosage de l'alanine amino-transférase (ALAT), qui signe la cytolysse dans toutes les hépatites, et d'un test histologique, la biopsie hépatique, essentielle à toute décision thérapeutique dans le cas d'une infection chronique. Deux autres types de tests permettent la détermination de l'étiologie d'une hépatite virale: ce sont les tests sérologiques, basés sur la réponse humorale de l'hôte, et qui sont le plus utilisés pour le dépistage, et les tests de caractérisation ou de quantification des acides nucléiques, qui aident à établir et suivre le traitement. Face à une hépatite aiguë, il convient de déterminer s'il s'agit d'une infection à transmission entérale, pour laquelle il n'y a pas de traitement spécifique, ou d'une infection par le VHB ou le VHC susceptible de devenir chronique et appelant donc une décision thérapeutique. Une détermination positive de ces virus peut également intervenir lors d'un dépistage systématique ou de l'examen d'un patient.

Le choix d'une stratégie thérapeutique est fondé sur l'utilisation d'un ensemble d'outils diagnostiques. Les traitements, en particulier l'interféron α , qui est le plus efficace actuellement, ont pour but de diminuer la virémie et même de l'éliminer, et de s'opposer aux conséquences de l'établissement de la chronicité. Néanmoins, il existe encore beaucoup de cas où les traitements sont inopérants ou d'une efficacité limitée dans le temps. Par ailleurs, et ceci est un facteur important, les traitements sont coûteux et pénibles pour le malade. De nouvelles thérapeutiques contre le VHB sont en cours d'étude, en particulier basées sur l'utilisation d'analogues de nucléosides administrés par voie orale (lamivudine, famciclovir), déjà développés dans le cadre de la lutte contre d'autres agents infectieux.

Ces analogues sont bien tolérés et peuvent être prescrits pendant des périodes prolongées. En ce qui concerne l'hépatite C, les nouvelles stratégies thérapeutiques tendent vers une association interféron -ribavirine, qui entraîne une meilleure réponse à long terme.

L'hépatite C représente un des grands enjeux de mobilisation des années 1996-91. Afin d'homogénéiser et optimiser les pratiques de suivi et de traitement, dans le respect des bonnes pratiques, des réseaux coordonnés autour des centres hospitaliers de références spécialisés se mettent en place. L'année 96 a été marquée par l'autorisation de distribution de l'interféron, médicament actuellement validé, dans les officines de ville pour les malades suivis en ambulatoire, avec prescription initiale par un spécialiste en hépato-gastroentérologie du secteur hospitalier public ou privé, et renouvellement possible par les mêmes spécialistes du secteur libéral. L'impulsion d'une dynamique constructive médicale, globale, responsable et autour des pôles de référence est une initiative qui ne pourra être réussie que par les efforts de tous les médecins.

Hépatite C: outils diagnostiques et stratégie de dépistage

La mise en évidence d'une infection par le VHC est souvent effectuée chez des sujets ne présentant aucun symptôme d'atteinte hépatique. Ceci implique que l'utilisation des tests disponibles, sérologiques ou basés sur la caractérisation du matériel nucléaire, doit se faire en éliminant au maximum le risque de faux négatifs quand la recherche a pour but d'éviter tout risque de diffusion du virus et celui de faux positifs quand il s'agit de poser un diagnostic.

Diagnostic sérologique

Les tests sérologiques permettant la mise en évidence d'anticorps anti VHC totaux se classent en tests de dépistage et tests de validation. De plus, des tests permettant la détection d'IgM anti-VHC ont été récemment développés.

Tests de dépistage

Les tests les plus couramment utilisés en première ligne sont de type immuno-enzymatiques (Elisa) sur microplaques ou sur billes de polystyrène. Les antigènes viraux utilisés sont des protéines virales recombinantes ou des peptides synthétiques qui diffèrent, suivant les tests, par leur longueur, leur structure et la localisation des régions du génome viral qui les codent. La plupart des tests utilisent des antigènes viraux permettant la détection d'anticorps dirigés contre des épitopes structuraux (antigènes de capsid) et des épitopes non structuraux (codés par les régions NS3, NS4 et NS5).

La sensibilité et la spécificité des tests Elisa sont difficiles à évaluer en l'absence de test de référence, qu'il s'agisse d'un test sérologique, qui utiliserait des protéines virales naturelles ou natives, ou de la recherche d'ARN viral par amplification génomique (*polymerase chain reaction* ou PCR). En effet, certains malades peuvent avoir une détection d'ARN viral positive par PCR, en l'absence d'anticorps décelables. Ceci est surtout observé chez les sujets immunodéprimés ou hémodialysés (Bukh et coll., 1993; Chan et coll., 1993; Bryan et coll., 1993; Ragni et coll., 1993) ou, de façon transitoire, à la phase

aiguë de l'infection, avant la séroconversion (Puoti et coll., 1992; Peters et coll., 1994). A l'inverse, certains malades peuvent avoir des anticorps sériques en l'absence d'ARN viral détectable, soit parce qu'ils ont guéri d'une infection aiguë et gardent des anticorps résiduels, soit parce que le niveau de la réplication virale est inférieur au seuil de détection de la PCR (Shieh et coll., 1991). Dans ce dernier cas, la recherche d'ARN viral est le plus souvent positive dans le foie.

Les différents tests disponibles en France ont récemment subi une évaluation comparative. Les résultats ont été interprétés en fonction des caractéristiques cliniques et de la présence dans le sérum de l'ARN du VHC recherché par PCR. Les tests évalués ont une sensibilité comprise entre 94 % et 99 %. Certains tests détectent mieux les anticorps dirigés contre les antigènes codés par la région NS3, tandis que d'autres sont plus sensibles pour la détection des anticorps anti capside. Ces différences de sensibilité pourraient être à l'origine du retard de certains tests dans la mise en évidence d'une séroconversion VHC ou d'une moindre sensibilité chez des malades immunodéprimés. La spécificité des tests Elisa paraît satisfaisante. Néanmoins, des réactions faussement positives peuvent être observées. Elles ont été surtout rapportées avec les tests de première génération (Mc Farlane et coll., 1990; Wong et coll., 1990) et semblent plus rares avec les tests actuels. Les faux positifs pourraient être observés principalement en cas d'hypergammaglobulinémie, de maladie dysimmunitaire, d'infection liée à un autre virus, ou lorsque les tests ont été faits sur des sérums chauffés ou décongelés et recongelés plusieurs fois.

Tests de validation

Le manque de spécificité des tests de première génération a été à l'origine du développement de tests dits de « validation ». Ces tests, aujourd'hui de deuxième ou de troisième génération, sont fondés sur une technique d'immunoblotting (le RIBA pour *Recombinant Immunoblot Assay* en est un exemple), permettant la détection semi-quantitative des anticorps (Pawlotsky et coll., 1996a). Les antigènes utilisés sont des protéines recombinantes ou des peptides synthétiques. Ils associent des antigènes structuraux (antigènes de capsid et, parfois, d'enveloppe) et non structuraux (NS3, NS4, NS5), ainsi que des contrôles de spécificité et de sensibilité.

Les tests de validation permettent de détecter la présence de plusieurs anticorps spécifiques du VHC. Dans certains cas, un seul anticorps est détecté. Le test est alors considéré comme « indéterminé ». En fait, la signification d'un test indéterminé varie selon qu'il est obtenu chez un donneur de sang testé systématiquement ou dans le cadre du diagnostic d'une infection à VHC dans un laboratoire de virologie. Vingt à 40 % des donneurs de sang ayant un test Elisa positif ont un test de validation de deuxième génération indéterminé. Dans ce cas, la recherche d'ARN viral par PCR est positive dans 2 à 14 % des cas (Lunel et coll., 1993; Martinot-Peignoux et coll., 1993). Le test de deuxième génération indéterminé correspond, le plus souvent, à un faux positif.

Les tests de troisième génération, plus sensibles et plus spécifiques, ont permis de résoudre la majorité de ces cas en résultats positifs ou négatifs (Garcia-Samaniego et coll., 1993). Un test de troisième génération ayant un résultat indéterminé peut cependant être observé chez un donneur de sang: il correspond le plus souvent à un faux positif. Ceci concerne en particulier les tests RIBA de troisième génération caractérisés par la présence isolée d'anticorps anti-NS5, qui sont fréquents chez les donneurs de sang (40 % des tests RIBA de troisième génération indéterminés) et ne sont jamais associés à une détection d'ARN viral positive (Pawlotsky et coll., 1995a).

Dans le cadre du diagnostic d'une infection à VHC dans un laboratoire de virologie, les résultats indéterminés des tests de deuxième génération sont moins fréquents, de l'ordre de 15 %. Ils sont souvent trouvés chez des sujets immunodéprimés et sont souvent associés à une répllication virale détectée par PCR (50 à 85 % des cas) (Lunel et coll., 1993; Martinot-Peignoux et coll., 1993; Pawlotsky et coll., 1994a; Buffet et coll., 1994). Les tests de troisième génération ont, là encore, permis de résoudre la majorité des problèmes diagnostiques en résultats positifs ou négatifs. Cependant, des tests de validation de troisième génération indéterminés peuvent toujours être observés, même s'ils sont moins fréquents (10 % des sérums positifs en Elisa de troisième génération) (Lamoril et coll., 1994; Pawlotsky et coll., 1996b). Environ la moitié de ces sérums sont positifs pour la recherche d'ARN viral par PCR. Le principal facteur responsable de l'existence de ces tests indéterminés est l'immunosuppression, qu'elle soit liée à une infection associée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou induite par la thérapeutique (Lamoril et coll., 1994; Pawlotsky et coll., 1996b). Le génotype du VHC ne semble, en revanche, jouer aucun rôle (Pawlotsky et coll., 1996b). L'observation de profils indéterminés chez certains malades non immunodéprimés et infectés par un VHC de génotype courant reste cependant inexplicée.

Recherche d'IgM anti-VHC

Un test permettant la détection d'anticorps sériques anti-capside du VHC de type IgM a été récemment développé (HCV IgM EIA, Abbott Diagnostics). La sensibilité de ce test n'est pas connue avec précision. Sa spécificité semble satisfaisante. En particulier, la présence de facteur rhumatoïde, fréquente au cours des hépatites chroniques C, n'entraîne pas de faux-positifs de ce test (Pawlotsky et coll., 1995b). L'intérêt de la détection de ces anticorps pour le diagnostic d'hépatite aiguë C semble limité, puisque leur présence est inconstante au cours des infections aiguës et fréquente (de l'ordre de 50 % pour les IgM anti-capside) au cours des hépatites chroniques. La présence d'IgM anti-capside du VHC pourrait être liée au génotype viral et pourrait être associée à l'absence de réponse soutenue à long terme après traitement par l'interféron alpha. L'intérêt pratique de la recherche d'IgM anti-capside du VHC reste cependant mal défini (Pawlotsky et coll., 1996a).

Limites des tests sérologiques

Les tests sérologiques actuels jouent un rôle primordial dans le dépistage et le diagnostic des infections par le VHC, mais ils ont un certain nombre de limites:

- Ils n'ont pas de signification en matière de réplication virale et témoignent simplement d'un contact du sujet avec le VHC;
- La séroconversion est souvent tardive au cours de l'hépatite aiguë C, de telle sorte que l'infection aiguë par le VHC risque d'être méconnue;
- Il existe des hépatites chroniques C séronégatives, exceptionnelles chez les sujets immunocompétents, mais relativement fréquentes chez les sujets immunodéprimés et les hémodialysés;
- En présence de plusieurs étiologies possibles d'une maladie aiguë ou chronique du foie, le test sérologique ne permet pas d'établir le rôle du VHC dans l'hépatopathie;
- Certains profils sérologiques sont difficiles à interpréter, en particulier quand deux tests de dépistage sont discordants ou quand un test de validation est indéterminé.

Ces limites rendent indispensable l'utilisation de tests virologiques « directs » reflétant la réplication du VHC dans l'organisme. Au cours des infections par le VHC, les antigènes viraux sont présents en quantités très faibles dans les fluides et les tissus et ne peuvent être détectés par les méthodes usuelles. Les seuls tests directs disponibles à ce jour sont donc les tests moléculaires, fondés sur la recherche de l'ARN du VHC.

Diagnostic moléculaire

Le niveau de réplication du VHC est faible. La virémie est en moyenne de 10^5 génomes/ml, alors qu'elle est en moyenne de 10^7 à 10^8 génomes/ml au cours des infections par le VHB. Dans ces conditions, la détection de l'ARN du VHC dans le sérum ou les tissus a, jusqu'à présent, essentiellement reposé sur la technique d'amplification génique par PCR. Des techniques alternatives ont été proposées récemment.

Détection de l'ARN viral

La PCR permet de fabriquer, au cours d'une réaction cyclique et grâce à l'utilisation d'enzymes thermostables, des copies de l'ARN viral qui sont des ADN double-brins. Ces ADN double brins synthétisés en quantité très importante deviennent alors facilement détectables par les techniques usuelles (Saiki et coll., 1985). Depuis peu il est aussi possible d'obtenir et de détecter des copies de l'ARN viral simple brin, enfin les techniques les plus récentes qui sont encore en cours de mise au point utilisent la méthode des ADN branchés sur l'ARN viral permettant de le visualiser par chimioluminescence et de le quantifier.

La PCR de l'ARN du VHC a longtemps utilisé des protocoles différents mis au point dans chaque laboratoire (Weiner et coll., 1990; Garson et coll., 1990), mais les contrôles de qualité ont montré des différences notables de sensibilité, de spécificité et de reproductibilité (Zaaijer et coll., 1993; French Study Group, 1994). La PCR de l'ARN du VHC standardisée (Amplicor® HCV, Roche Diagnostic Systems) permet de pallier ces inconvénients et est aujourd'hui largement utilisée en routine (Young et coll., 1993; Wolfe et coll., 1994; Nolte et coll., 1995). Ce test utilise une enzyme thermostable unique, la rTth DNA polymérase, et inclut une procédure de prévention des contaminations permettant de diminuer le risque de faux-positifs.

L'avantage principal de la PCR est sa grande sensibilité. La PCR peut cependant être à l'origine de résultats faussement positifs ou négatifs. Les résultats faussement positifs sont liés à des contaminations. Le *carry-over* est la contamination des échantillons, en cours de traitement, par des produits amplifiés au cours des séries précédentes. L'utilisation de systèmes de prévention permet de réduire ce risque dans une proportion importante. Elle ne dispense le laboratoire du respect indispensable des « règles de bonne conduite » (Kwok et Higuchi, 1989). Des contaminations croisées au moment de la préparation des échantillons ou au moment de l'hybridation sur microplaque des produits amplifiés peuvent également être à l'origine de faux positifs de la PCR.

Le risque de résultats faussement négatifs est souvent sous-estimé. La PCR, bien que très sensible, a un seuil, variable selon la technique utilisée, au dessous duquel une faible réplique ne pourra être détectée. De plus, la PCR peut souffrir d'un manque de reproductibilité pour les virémies faibles. Enfin, des « inhibiteurs » des enzymes de la réaction peuvent être présents dans les échantillons testés. Une dilution des échantillons permet parfois de supprimer l'action de ces inhibiteurs. Dans tous les cas, la réalisation de deux PCR indépendantes pour chaque échantillon testé et l'inclusion dans chaque série d'un nombre suffisant de témoins est indispensable pour limiter ces risques. L'incorporation de « standards internes », acides nucléiques synthétiques amplifiés parallèlement à l'acide nucléique viral, est également souhaitable pour identifier la présence d'inhibiteurs de la réaction.

Certaines techniques de PCR sont utilisées en recherche et permettent la détection spécifique des brins négatifs de l'ARN du VHC, qui sont les intermédiaires de la réplique virale dans les cellules infectées. Leur détection dans un tissu est donc la preuve indirecte que le virus se réplique dans ce tissu (Fong et coll., 1991; Paterlini et coll., 1993; Shindo et coll., 1992; Takehara et coll., 1992). L'interprétation des résultats est cependant délicate.

La détection de l'ARN du VHC peut également être réalisée dans le foie et les cellules mononuclées du sang (Paterlini et coll., 1993; Gerber et coll., 1992; Muller et coll., 1993; Zignego et coll., 1992). Les cellules mononuclées pourraient jouer un rôle de « réservoir » du VHC dans certaines circonstances pathologiques.

Quantification de l'ARN viral

La quantification de l'ARN du VHC, c'est à-dire la mesure de la concentration en génomes viraux dans un fluide ou dans un tissu, est censée refléter le niveau de la réplication virale dans l'organisme ou dans l'organe étudié. En fait, tous les génomes détectés ne correspondent pas à des particules virales infectieuses: la quantification de l'ARN du VHC surestime probablement l'importance de la production de virions infectieux. Elle permet cependant une appréciation indirecte de l'importance de la réplication virale qui trouve surtout son intérêt si elle est répétée au cours du temps.

Plusieurs techniques ont été développées dans les laboratoires de recherche. Elles étaient essentiellement fondées sur une amplification par PCR du génome viral et utilisaient soit des dilutions sériées, soit une amplification compétitive avec des « standards internes ». Ces techniques ont été à l'origine de publications contradictoires qui ont mis en lumière la nécessité d'une standardisation.

Les industriels ont récemment proposé des méthodes standardisées de quantification de l'ARN du VHC. La technique la plus largement évaluée à ce jour est la technique des ADN branchés (Quantiplex® HCV RNA 1.0, Chiron Diagnostics). La quantité d'ARN viral présente dans un prélèvement est calculée en comparant le résultat obtenu à une courbe standard établie pour chaque technique, à partir de génomes viraux synthétiques présents en quantité connue. Le report sur la courbe de la luminescence observée pour un prélèvement donné permet de déduire la charge virale correspondante, opération réalisée par un logiciel spécifique (Kolberg et coll., 1994). Cette méthode a fait la preuve d'une très grande reproductibilité. Récemment, il est apparu que la technique pouvait sous-estimer la charge virale dans les prélèvements contenant des virus de génotype 2 ou 3 (Simmonds, 1995). La nouvelle génération du test (Quantiplex® HCV RNA 2.0) ne présente plus cet inconvénient.

Des techniques de quantification standardisée de l'ARN du VHC fondées sur l'amplification de l'ARN viral en compétition avec un standard interne (acide nucléique présent en quantité connue) sont en cours d'évaluation. Une technique de PCR quantitative standardisée a été récemment développée (Amplicor HCV Monitor®, Roche Diagnostic Systems). L'ARN viral présent dans le prélèvement et le standard interne sont amplifiés dans le même tube par une PCR utilisant des amorces qui leur sont communes. Le produit d'amplification est ensuite dilué plusieurs fois et les dilutions sont hybridées en microplaques avec des sondes spécifiques de l'ARN viral ou du standard. La mesure des densités optiques permet, grâce à un logiciel spécifique, le calcul du nombre de copies d'ARN viral présentes dans le prélèvement. Les résultats des premières évaluations montrent une sensibilité satisfaisante, bien que légèrement inférieure à celle de la PCR non quantitative, et une bonne reproductibilité.

Une technique NASBA (*Nucleic acid sequence-based amplification*) HCV® quantitative (Organon Teknika) est également en cours de développement (Sillekens et coll., 1994).

Le problème principal posé par ces techniques est l'absence d'étalon standard universel. Chaque technique utilise ses propres standards et les résultats obtenus ne peuvent pas être comparés entre eux. Une standardisation internationale paraît souhaitable.

Détermination du génotype viral

Des travaux récents suggèrent que le génotype du VHC pourrait être dépendant du mode de transmission de l'infection (Pawlotsky et coll., 1995c; Silini et coll., 1995; Nousbaum et coll., 1995; Pol et coll., 1995). Dans les pays développés d'Europe de l'Ouest, le sous-type 1b, majoritaire, semble associé à la transmission transfusionnelle et aux hépatites C de cause inconnue, alors que les toxicomanes intraveineux sont principalement infectés par les sous-types 3a et 1a (Pawlotsky et coll., 1995c; Silini et coll., 1995; Nousbaum et coll., 1995; Pol et coll., 1995). Le génotype viral semble également influencer la pathogénicité de la maladie. Il est bien établi que le génotype influence, comme la charge virale et le degré d'hétérogénéité de la population virale, la réponse au traitement par l'interféron alpha. Il reste cependant discuté si le génotype influence réellement la sévérité de la maladie hépatique. Le génotype 1 est fortement prévalent chez des sujets avec cirrhose et HCC; des études prospectives (Bruno et coll., 1997) et rétrospectives (Silini et coll., 1996) suggèrent même l'implication du type 1 dans la survenue des HCC. Il faut cependant tenir compte des biais épidémiologiques majeurs tels que l'âge, l'ancienneté de la maladie, et l'existence de facteur de risque associé comme une intoxication alcoolique chronique. De plus, la réponse anticorps pourrait varier en fonction du génotype (Mc Omish et coll., 1993; Pawlotsky et coll., 1995d). Il est bien établi, aujourd'hui, que les malades infectés par un virus de type 1 répondent significativement moins bien à l'interféron alpha que les malades infectés par un autre type (Nousbaum et coll., 1995; Martinot-Peignoux et coll., 1995; Pawlotsky et coll., 1996c). Cependant, des facteurs confondants tels que l'âge des malades et l'ancienneté de la maladie doivent être pris en compte et l'existence de réelles différences entre les sous types 1a et 1b reste discutée (Pawlotsky et coll., 1996d). La détermination du génotype du VHC repose sur des techniques moléculaires, directes (génotypage) et sérologiques, indirectes (sérotypage).

Les techniques de génotypage sont fondées sur une amplification initiale par PCR de l'ARN viral. Les méthodes de PCR différentielle consistent en une amplification réalisée dans la région du génome codant pour la capside virale à l'aide de plusieurs couples d'amorces, spécifiques des principaux types et sous-types viraux (Okamoto et coll., 1992). Ces méthodes sont contraignantes car elles obligent à réaliser une réaction par génotype étudié et pour

chaque sérum testé. Elles ont, en outre, tendance à surestimer les infections mixtes, du fait d'amplifications non spécifiques relativement fréquentes (Giannini et coll., 1995).

D'autres méthodes ont été développées, fondées sur l'étude du polymorphisme de restriction des fragments amplifiés par PCR. Le principe est la réalisation d'une amplification par PCR d'une région du génome viral avec des amorces universelles, c'est-à-dire non spécifiques de génotype. Les produits amplifiés sont alors digérés par plusieurs enzymes de restriction et le polymorphisme de restriction obtenu, caractéristique des différents génotypes, est analysé après migration des produits d'amplification en électrophorèse (Davidson et coll., 1995).

Le troisième type de méthode de génotypage associe deux étapes successives: une amplification par PCR de l'ARN viral avec des amorces universelles dans une région d'intérêt et l'hybridation des produits amplifiés à des sondes oligonucléotidiques spécifiques des différents types et sous-types (Qu et coll., 1994; Stuyver et coll., 1993). Les seules méthodes de génotypage standardisées et commercialisées appartiennent à cette catégorie. La technique aujourd'hui la plus utilisée est l'Inno-LiPA HCV (Innogenetics). Après amplification par PCR de la région 5' non codante du génome viral à l'aide d'amorces universelles, l'hybridation se fait sur des bandelettes de nitrocellulose sur lesquelles ont été déposées en bandes parallèles les sondes spécifiques des différents types et sous-types. L'hybridation est ensuite révélée par une méthode calorimétrique enzymatique. La sensibilité et la spécificité de cette technique ont été récemment améliorées. D'autres techniques standardisées fondées sur le même principe sont également en cours de développement, comme Amplicis HCV (Cis-Bio) ou Gen.Eti.K DEIA (Sorin Biomedica).

Les techniques de sérotypage sont fondées sur la détection, par une technique immuno-enzymatique d'anticorps dirigés contre des épitopes spécifiques des différents génotypes (Simmonds et coll., 1993; Bhattacharjee et coll., 1995). Deux tests (HCV Serotyping Assay, Murex Diagnostics, et RIBA HCV - Assay, Chiron Diagnostics) sont en cours d'évaluation. Les premiers résultats suggèrent une bonne spécificité de ces tests par rapport au génotypage, mais un manque relatif de sensibilité (5 à 25 % des sérums ne sont pas typables selon les techniques) (Dixit et coll., 1995; Martinot et coll., 1995; Pawlotsky et coll., 1995e). Des réactivités croisées entre génotypes peuvent être observées (Martinot et coll., 1995; Pawlotsky et coll., 1995e). En outre, la possibilité d'identifier certains sous types du VHC est impossible en sérotypage pour l'instant. Cependant, en raison de leur facilité d'emploi et leur coût inférieur à celui des techniques de biologie moléculaire, il est probable que ces tests seront largement utilisés pour l'analyse des génotypes majoritaires en France: 1, 2 et 3.

Utilisation des tests dans le diagnostic

La loi française fait obligation de réaliser deux tests différents pour le diagnostic sérologique des infections par le VHC. Aucune précision n'est donnée quant aux deux tests devant être réalisés: il peut aussi bien s'agir de deux tests Elisa que d'un test Elisa suivi d'un test de validation. Cependant, compte tenu de la spécificité et de la sensibilité des tests Elisa de 3^{ème} génération, il semble que la pratique d'un seul test soit suffisant pour dépister une infection par le VHC. Pour confirmer le diagnostic d'hépatite, un test de contrôle sur un deuxième échantillon sanguin devrait toutefois être envisagé. L'obligation légale d'effectuer deux tests différents pour le diagnostic de l'hépatite C peut être justifiée par les différences de sensibilité constatées suivant les sujets en fonction de la spécificité des anticorps détectés par chaque test (Lunel et coll., 1995). En effet, tous les individus ne répondant pas de façon identique à un même stimulus antigénique, leur sérum contient des anticorps différant tant par leur spécificité que par leur niveau.

Le problème des sujets ayant des anticorps anti-VHC détectés dans le sérum et une activité des aminotransférases normale est complexe. Dans ce cas, l'ARN du VHC est détecté par PCR dans 25 à 100 % des cas, selon les études. Ces divergences peuvent s'expliquer par les différences de sensibilité des techniques de détection de l'ARN viral et par la définition de la normalité de l'activité des aminotransférases. L'hépatite chronique liée au VHC étant caractérisée par des fluctuations de l'activité des aminotransférases (Dienstag, 1983), certains sujets peuvent avoir des épisodes successifs d'élévation et de normalisation de celles-ci: chez ces malades, l'ARN du VHC est le plus souvent présent et l'histologie hépatique montre des lésions d'hépatite chronique active. Au contraire, certains sujets ont une activité sérique des aminotransférases normale de façon répétée pendant plusieurs mois ou plusieurs années: dans cette population, l'ARN du VHC est détecté dans 25 à 30 % des cas. Si une biopsie hépatique est faite chez les sujets ayant une virémie délectable, l'examen histologique met en évidence des lésions d'hépatite chronique active, de degré d'agressivité faible, chez la majorité d'entre eux (Serfaty et coll., 1996).

En cas de piqûre accidentelle d'un membre du personnel de santé avec un objet souillé par le sang d'un malade porteur du VHC, la recherche d'ARN viral, habituellement positive dès la première semaine en cas de transmission de l'infection, permet de documenter celle-ci. En cas de positivité de la PCR, un traitement destiné à éviter le passage à la chronicité peut être discuté. Au cours des hépatites chroniques, la recherche d'ARN viral à visée diagnostique est d'indication rare chez les sujets immunocompétents. Chez les immunodéprimés ou hémodialysés, les sérologies sont souvent faussement négatives ou indéterminées. La recherche d'ARN viral permet alors le diagnostic d'infection par le VHC.

Le risque de transmission du VHC d'une mère infectée à son enfant est très faible, de l'ordre de 3 %, lorsque la mère n'est pas co-infectée par le VIH (Cilla et coll., 1992; Lam et coll., 1993; Wejstal et coll., 1990; Ohto et coll., 1994). En cas de co-infection par le VIH, le risque de transmission est de l'ordre de 20 % (Lam et coll., 1993; Giovannini et coll., 1990; Novati et coll., 1992; Thaler et coll., 1991). L'enfant est toujours porteur à la naissance des anticorps anti-VHC maternels transmis de façon passive. Ces anticorps disparaissent progressivement en quelques mois si l'enfant n'est pas infecté, mais peuvent cependant persister jusqu'à un an (Roudot-Thoraval et coll., 1993). La détection répétée de l'ARN viral chez l'enfant est très en faveur d'une transmission de l'infection.

Utilisation des tests dans le suivi des patients

Les figures 7.1 et 7.2 résument les propositions d'utilisation des méthodes diagnostiques dans le suivi des patients ayant une sérologie C positive ou douteuse.

Hépatite aiguë

L'infection aiguë par le VHC se traduit souvent par une simple élévation de l'activité sérique des aminotransférases, en l'absence d'autre cause d'hépatite aiguë. L'apparition des anticorps anti-VHC (séroconversion) est souvent retardée par rapport à l'épisode aigu. L'augmentation de sensibilité des tests de troisième génération a permis de raccourcir le délai de détection des anticorps. Avec ces tests, le délai moyen de séroconversion après la première élévation de l'activité sérique des aminotransférases chez un malade non immunodéprimé est de 4 à 5 semaines (Prince et coll., 1993; Aach et coll., 1991). Les premiers anticorps détectés sont habituellement ceux dirigés contre la région NS3 ou contre l'antigène de capsid du virus, mais des différences existent entre les tests (Thiers et coll., 1993). Chez un malade immunodéprimé, l'apparition des anticorps est souvent retardée et les tests peuvent être indéterminés ou négatifs. Dans les cas d'hépatite aiguë séronégative (avant la séroconversion ou chez un malade immunodéprimé) ainsi qu'avant la survenue de l'hépatite après une possible contamination par le VHC, seule la recherche d'ARN viral dans le sérum par PCR permet le diagnostic (Lunel et coll., 1991; Lazizi et coll., 1992; Lau et coll., 1993; Lok et coll., 1993; Poterucha et coll., 1992; Puoti et coll., 1992). L'ARN viral est délectable quelques jours après la contamination, toujours avant la fin de la première semaine. Cette détection précède donc l'hépatite aiguë qui survient le plus souvent après une incubation de 4 à 12 semaines (Dienstag, 1983). L'ARN du VHC reste délectable pendant l'épisode aigu et ne disparaît du sérum qu'en cas de guérison, au bout de quelques semaines (Puoti et coll., 1992). Des études basées sur la recherche d'ARN viral au cours d'hépatites fulminantes non-A, non-B ont montré que le VHC était rarement en cause dans les hépatites fulminantes (Farci et coll., 1994).

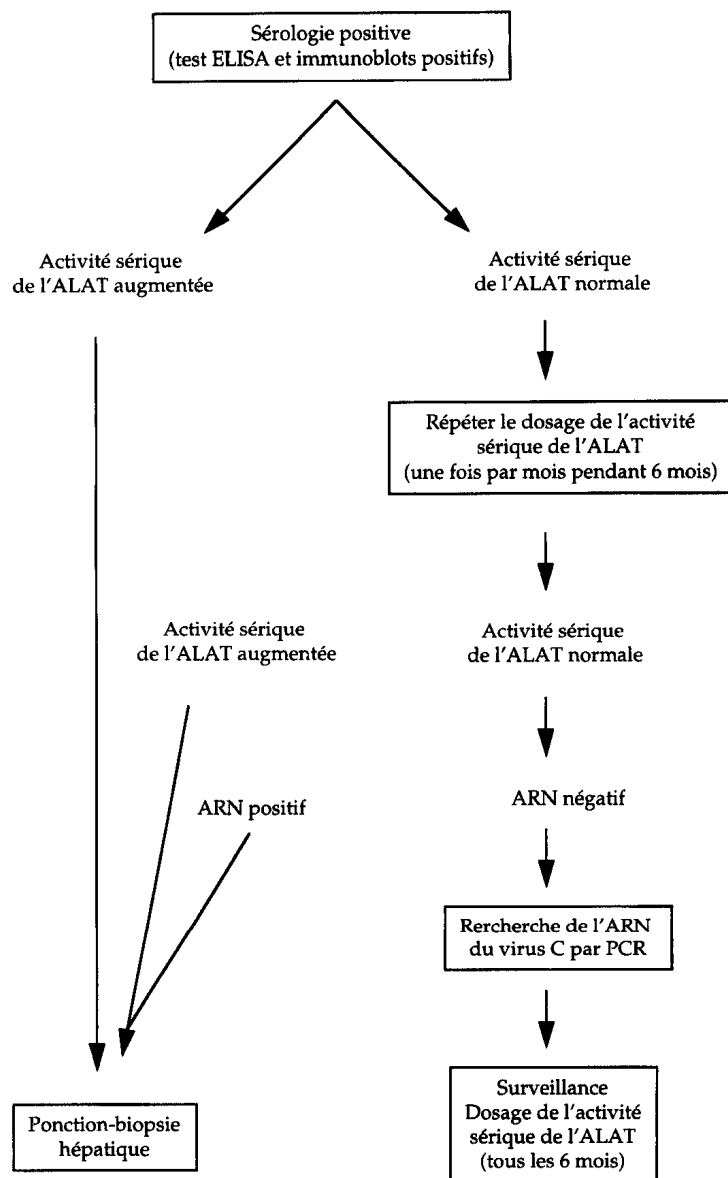


Figure 7.1: Proposition d'arbre décisionnel devant une sérologie C positive (d'après Pawlotsky et coll., 1996a). ALAT: alanine aminotransférase; VHC virus de l'hépatite C; PCR: polymérisation en chaîne.

En revanche, la survenue d'une hépatite fulminante chez un malade ayant une co-infection B-C semble plus fréquente (Féray et coll., 1993).

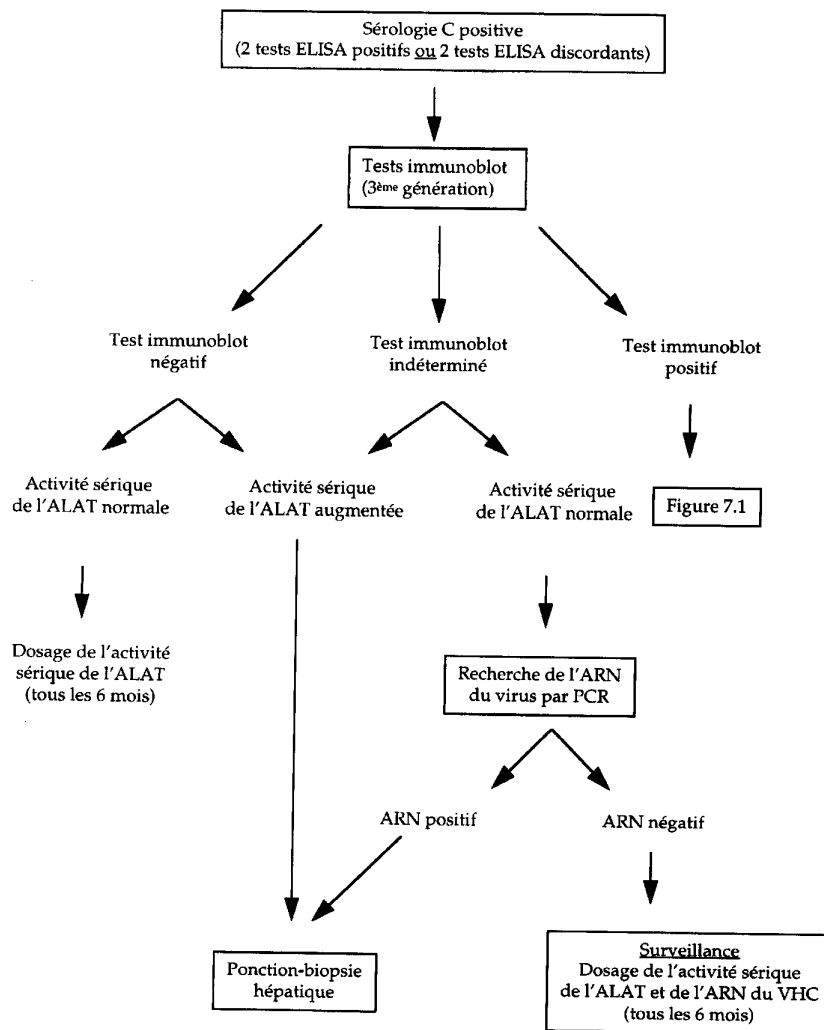


Figure 7.2: Proposition d'arbre décisionnel devant une sérologie C douteuse (d'après Pawlotsky et coll., 1996a). ALAT: alanine aminotransférase; VHC: virus de l'hépatite C; PCR: *polymerase chain reaction*.

En cas de guérison spontanée d'une hépatite aiguë C, l'activité sérique des aminotransférases se normalise progressivement et la recherche d'ARN viral dans le sérum devient négative en quelques jours à quelques semaines. En revanche, les tests sérologiques se modifient peu au cours du temps. Une disparition lente des anticorps dirigés contre la région NS4 (anti-c100) a pu

être observée mais les anticorps dirigés contre la capsid (anti c22) et la région NS3 (anti c33c) persistent plusieurs années après la guérison (Giuberti et coll., 1994; Barrera et coll., 1995).

Hépatite chronique

Chez les malades ayant développé une infection chronique, les anticorps anti-VHC sont détectables par les tests Elisa dans la quasi totalité des cas en l'absence d'immunosuppression (Alter et coll., 1989; Esteban et coll., 1990; Van der Poel et coll., 1989). Les tests de validation confirment habituellement le diagnostic. Cependant, des discordances sont parfois observées entre deux tests de dépistage, ou bien le test de validation peut être indéterminé en l'absence d'immunosuppression associée. Dans ces cas, la mise en évidence de l'ARN viral par PCR est utile pour confirmer le diagnostic d'infection par le VHC.

Chez les malades immunodéprimés et chez les hémodialysés, la sérologie est souvent négative ou indéterminée. La réactivité sérologique peut même fluctuer parallèlement au niveau d'immunité du malade. On constate alors des « séroconversions » et des « séroréversions ». Chez les malades non immunodéprimés, en revanche, l'hépatite chronique séronégative est exceptionnelle. Dans tous ces cas, la recherche d'ARN viral par PCR est habituellement positive.

Une virémie C est détectable chez 90 à 95 % des sujets ayant des anticorps sériques anti-VHC lorsque l'activité sérique des aminotransférases est élevée et que l'examen histologique du foie met en évidence une hépatite chronique (Farci et coll., 1991; Gunji et coll., 1992). La recherche d'ARN viral dans le sérum est donc inutile pour le diagnostic d'infection chronique par le VHC. En cas de recherche d'ARN viral négative, il peut s'agir d'une virémie faible, inférieure au seuil de détection de la technique, ou fluctuante. La réplication virale persiste chez les malades infectés par le VHC et ayant une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire.

L'existence de porteurs Symptomatiques du VHC, chez qui une réplication virale peut être mise en évidence mais qui n'ont aucun signe de maladie liée au VHC, est discutée. Des cas de malades ayant un examen histologique du foie normal malgré la détection persistante d'une virémie C ont été rapportés. Dans d'autres études, au contraire, la présence d'ARN du VHC était toujours associée à des lésions d'hépatite chronique (Alberti et coll., 1992; Brilliantini et coll., 1993).

La détection de l'ARN du VHC par PCR a permis de démontrer l'association d'un certain nombre d'anomalies extra hépatiques à l'infection par le VHC et, pour certaines d'entre elles, un lien de causalité a été clairement établi. Les anomalies extra hépatiques associées au VHC peuvent être classées en 5 catégories (Pawlotsky et coll., 1996a):

- Les anomalies liées à la formation de complexes immuns (cryoglobulinémies mixtes autrefois considérées comme essentielles, glomérulonéphrites membrano-prolifératives (Johnson et Mc Farlane, 1993) et peut-être certains cas de périartérite noueuse;
- Des auto-anticorps sériques variés (anti nucléaires, anti-muscle lisse, anti microsomes de foie et de rein (LKM1), anti-cytosol...);
- Le lichen plan;
- Des lésions des glandes salivaires pouvant ressembler à celles du syndrome de Gougerot-Sjogren;
- La porphyrie cutanée tardive dans sa forme sporadique.

La négativité de la recherche d'ARN viral a contribué à éliminer le rôle du VHC dans un certain nombre de maladies dont la cause n'est toujours pas identifiée. En effet, la recherche d'ARN du VHC dans le sérum et dans le foie de malades ayant une hépatite fulminante non-A, non-B était négative dans la majorité des cas. Au cours des aplasies médullaires survenant après une hépatite non-A, non B. la combinaison d'études sérologiques et de la recherche d'ARN viral par PCR a permis d'éliminer le rôle du VHC dans la majorité des cas (Hibbs et coll., 1992; Pol et coll., 1990). Ces observations, ainsi que celles d'hépatites post-transfusionnelles liées ni au VHB, ni au VHC (Koretz et coll., 1993; Thiers et coll., 1993; Romeo et coll., 1995), font discuter l'existence de virus « non-A, non-B, non-C, non-E ». Le rôle des agents viraux « flavi-like » GBV-B et GBV-C ou virus de l'hépatite G (VHG) récemment identifiés devra être évalué (Simons et coll., 1995; Kim et coll., 1995). La technique actuelle pour le diagnostic des infections à VHG est la détection de l'ARN viral par RT-PCR. Toutefois, aucun test n'est encore disponible commercialement, et il s'agira de réactifs coûteux, difficiles à diffuser largement. Sachant qu'il existe au moins 5 sous-types de VHG, des recherches sont en cours sur la mise au point de tests sérologiques, fondés sur l'utilisation de protéines recombinantes ou de peptides de synthèse. A ce jour, les résultats sont contradictoires et de fiabilité discutable. L'approche la plus prometteuse utilise la protéine d'enveloppe E2 et la détection d'anticorps anti-E2 devrait permettre d'identifier les individus préalablement exposés au VHG. Une étude récente (Tacke et coll., 1997) montre que la réponse anticorps anti E2 est associée à une perte de virémie détectable, et pourrait donc être utilisée comme marqueur de guérison de l'infection par le VHG.

La présence d'anticorps anti-nucléaires, anti muscle lisse, anti-LKM1 ou anti-LC1 dans le sérum de malades ayant une hépatite chronique active peut faire discuter le diagnostic d'hépatite auto-immune. Ces anticorps sont fréquemment observés au cours des hépatites chroniques C et la détection d'ARN du VHC permet d'orienter la décision thérapeutique. En effet, le traitement des hépatites auto immunes repose sur l'utilisation des corticoïdes alors que la prescription d'interféron alpha peut être à l'origine d'une aggravation de l'atteinte hépatique chez ces malades.

Patients traités

Chez les malades ayant une hépatite chronique C traités par l'interféron- α , le profil des anticorps se modifie rarement au cours du traitement et après celui-ci. Par contre, après 6 mois de traitement, une normalisation de l'activité sérique des aminotransférases est obtenue dans environ 50 % des cas (Pawlotsky et coll., 1994c), même si plus de la moitié de ces répondeurs initiaux rechutent après l'arrêt du traitement. On estime ainsi qu'au plus 20 % des malades traités ont une normalisation durable de l'activité sérique des aminotransférases, qui est habituellement associée à une amélioration histologique significative (Douglas et coll., 1993; Marcellin et coll., 1992; Saracco et coll., 1993; Boyer et coll., 1995).

L'effet du traitement peut être évalué à deux niveaux: son effet sur la maladie hépatique, évalué par la comparaison des biopsies hépatiques pré et post-traitement, et son effet sur l'infection elle-même, c'est à dire sur la réplication virale. La recherche d'ARN viral avant traitement est donc utile car elle servira de référence pour l'étude de l'effet du traitement sur la réplication (Michieletto et coll., 1993). Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation de la recherche de l'ARN du VHC pour évaluer la réponse au traitement par l'interféron α . Certaines propositions peuvent cependant être faites. Chez les malades « non répondeurs » (absence de normalisation de l'activité sérique des aminotransférases), la recherche d'ARN viral est inutile. Dans un pourcentage, qui reste discuté, de malades qui ont une normalisation durable des aminotransférases, on observe une disparition de l'ARN viral du sérum qui reste indétectable à distance du traitement. Ces sujets sont considérés comme des répondeurs virologiques à long terme. Une éradication « complète » du VHC (recherche d'ARN viral négative dans le sérum, le foie et les cellules mononuclées du sang) a été rapportée chez certains malades (Romeo et coll., 1994). La réponse virologique à long terme est aujourd'hui le critère principal d'évaluation de l'efficacité des protocoles thérapeutiques au cours des hépatites chroniques C. A l'arrêt du traitement, la persistance d'une virémie détectable malgré la normalisation de l'activité des aminotransférases rend hautement probable la survenue rapide d'une rechute (Chayama et coll., 1991). Certains sujets gardent une réplication virale détectable malgré une normalisation prolongée de l'activité des aminotransférases (Boyer et coll., 1995). Leur devenir à long terme n'est pas connu. En cas de rechute (réascension des aminotransférases), la recherche d'ARN viral est inutile. Si la recherche d'ARN est négative, elle permet de confirmer que le malade a une réponse virologique et, si elle est toujours négative 6 mois après l'arrêt en l'absence de rechute biochimique, que la réponse virologique est soutenue. Chez les répondeurs à long terme, la recherche de l'ARN viral sérique tous les 6 mois ou tous les ans peut être proposée afin de confirmer la persistance de la réponse virologique. La négativation de la détection de l'ARN du VHC

après 3 mois de traitement pourrait prédire la réponse à long terme et conduire, en cas de non-négativisation, à interrompre le traitement plus précocement (Pol et coll., 1994).

La quantification de l'ARN du VHC a peu d'intérêt pour l'évaluation de l'efficacité du traitement sur la réplication virale, qui nécessite l'utilisation des techniques les plus sensibles disponibles. C'est la recherche non quantitative de l'ARN viral par PCR qui remplit cette condition. La détermination systématique de la charge virale avant traitement n'a donc aucune indication en routine, car cette information n'entraîne aucune conséquence pratique. Cependant, de nombreuses études s'attachent à définir les schémas thérapeutiques qui, pour une charge virale initiale donnée, permettront d'obtenir le meilleur taux de réponse. Au cours des traitements anti viraux, la réponse soutenue à l'interféron est significativement associée à une faible charge virale avant traitement (Nousbaum et coll., 1995; Martinot-Peignoux et coll., 1995; Pawlowsky et coll., 1996c). Les études les plus récentes ont suggéré que, chez les malades recevant 3 millions d'unités d'interféron à trois fois par semaine pendant 6 mois, seuls ceux ayant une charge virale, évaluée par la technique des ADN branchés, inférieure à 5 méga-équivalents génomes/ml étaient susceptibles d'avoir une réponse virologique soutenue (Martinot-Peignoux et coll., 1995; Pawlowsky et coll., 1996c).

La meilleure indication de la quantification de l'ARN du VHC est le suivi des malades recevant une greffe du foie pour cirrhose virale C. La survenue d'anomalies du bilan hépatique après la transplantation, en l'absence de complication chirurgicale ou de rejet, associée à la constatation d'un pic de virémie par rapport aux valeurs basales post-greffe permet de rapporter les anomalies à la réinfection du greffon par le VHC (Duvoux et coll., 1995). La quantification de la virémie, régulièrement au cours du suivi et en cas d'anomalies du bilan hépatique, est donc un examen diagnostique utile dans cette circonstance.

Les techniques de détermination du génotype, largement utilisées en recherche, n'ont, pour l'instant, pas d'indication en dehors de protocoles thérapeutiques. Il a en effet été montré que les malades infectés par un virus de type 1 répondent significativement moins bien à l'interféron alpha que les malades infectés par un virus d'autre type. Là encore, de nombreuses études en cours évaluent les schémas thérapeutiques permettant de donner à chaque malade, en fonction de son génotype viral, le plus de chances de répondre au traitement.

Stratégie de dépistage

L'hypothèse d'un dépistage universel ne parait ni adaptée, ni coût-efficace, car la prévalence de l'infection par le VHC est insuffisante. En France, dans la population générale, la prévalence des marqueurs sériques d'infection par le

VHC est de l'ordre de 1 %. Il y aurait ainsi environ 550 000 porteurs chroniques du VHC, dont seulement 10 % auraient été diagnostiqués. Les études épidémiologiques ont montré que parmi les personnes dépistées anti-VHC positives lors d'un examen systématique, moins de 25 % étaient déjà informées ou soupçonnaient être porteuses du virus. De surcroît, 80 % des sujets dépistés de façon systématique étaient virémiques, répliquaient le virus et présentaient donc un risque évolutif. Il existe par conséquent en France au moins 500 000 personnes qui doivent être dépistées. Compte tenu de la démographie médicale, chaque médecin doit dépister 5 à 10 nouveaux cas pour espérer réussir le dépistage de toutes les personnes infectées. Les modalités méthodologiques pratiques les plus adaptées pour réussir le dépistage grâce aux généralistes sont en cours d'études. Un projet d'évaluation devrait être mis en place avec le concours de la CNAM dans plusieurs villes, dont Lyon. Il conviendrait de comparer par exemple un dépistage ciblé par les généralistes en fonction de leur perception du risque chez leurs patients et une approche alternative visant à une sensibilisation du patient par affiche dans la salle d'attente et des auto-questionnaires permettant au malade de s'identifier lui-même comme potentiellement à risque. Parallèlement, l'intérêt d'un dépistage semi-systématique en deux temps avec premièrement la prescription des transaminases et secondairement, seulement en cas de positivité, la recherche des anticorps anti-VHC, doit également être évalué. Cette pratique semble exposer à de très nombreux faux positifs, surtout quand l'on s'adresse à des populations plus exposées, et devra être évaluée de façon très approfondie.

Les dépistages ciblés sont les plus pertinents et performants. Environ 30 % des sujets contaminés par le VHC l'ont été à la suite d'une transfusion sanguine, avant l'instauration du dépistage systématique en 1990. Le dépistage ciblé des populations de transfusés devrait permettre de détecter une grande partie des patients infectés auxquels un traitement pourrait être proposé. Des études effectuées dans des cohortes de sujets transfusés ont montré que le rendement de dépistage variait de 3 à 10 %. La population des donneurs de sang est aujourd'hui sélectionnée sur l'absence de facteur de risque d'infection et la négativité des tests sérologiques viraux. La sensibilité des tests Elisa de troisième génération utilisés depuis 1993 permet un dépistage efficace des sujets ayant été infectés par le VHC, et c'est ainsi que le risque de transmission du VHC par les produits sanguins a pu être considérablement réduit. Ce risque, de l'ordre de 6 % en cas de transfusion sanguine au milieu des années 1980, est aujourd'hui très inférieur à 0,5 % (Japanese Red Cross et coll., 1991; Donahue et coll., 1992). En France, le risque résiduel de transmission transfusionnelle du VHC s'élève à 1/200 000 dons.

La population des toxicomanes intraveineux constitue un autre tiers des sujets contaminés par le VHC. Elle présente un risque particulièrement élevé puisque près de 70 % des toxicomanes intraveineux seraient infectés par le VHC. Un dépistage régulier de l'infection par le VHC, comme par le VIH, est donc préconisé pour assurer un suivi auprès de cette population qui s'expose

continuellement au facteur de risque de contamination. Par contre, chez les anciens toxicomanes intraveineux, la stratégie de dépistage est similaire à celle proposée pour les sujets ayant été transfusés avant 1991.

Les personnels de santé représentent également une population à risque d'acquisition et de transmission du VHC. Les catégories les plus exposées doivent être définies (chirurgiens, personnels en contact avec les patients hémodialysés...).

La population carcérale est également une population sur laquelle des efforts de prévention de la dissémination du VHC doivent être effectués.

En population générale, l'intérêt du dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C réside à deux niveaux: il s'agit d'une part de repérer le plus tôt possible les patients qui nécessitent une prise en charge thérapeutique destinée à limiter les complications d'hépatite chronique, et d'autre part de lutter contre l'extension de la contamination par le VHC. Compte tenu de l'absence de signes cliniques témoignant de l'infection dans une majorité des cas, une circulaire ministérielle du 9 mai 1995 recommande de proposer, comme aux transfusés, un dépistage gratuit des anticorps anti-VHC à tous les sujets ayant subi des actes médicaux invasifs (anesthésie générale, biopsie, endoscopie...), en particulier avant la reconnaissance du risque de transmission nosocomiale du VHC et l'instauration des règles strictes de désinfection. En effet, 30 % des infections par le VHC sont dues à une cause inconnue, mais pourraient être d'origine nosocomiale dans la majeure partie des cas. Les individus vivant au contact de patients infectés, les femmes enceintes présentant un facteur de risque ou les personnes entrant dans un protocole de fécondation in vitro sont également concernés par ce dépistage. Enfin, l'infection par le VHC doit être recherchée chez les sujets présentant une élévation des transaminases, un atteinte inexpliquée de l'état général ou une asthénie persistante.

BIBLIOGRAPHIE

Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE et coll. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. *N Engl J Med* 1991, **325**: 1325-1329

Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavalletto D, Noventa F, Pontisso P et coll. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992, **340**: 697-698

Alter HI, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL et coll. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non B hepatitis. *N Engl J Med* 1989, **321**: 1494-1500

Barrera JM, Bruguera M, Ercilla G, Gil C, Celis R, Gil MP et coll. Persistent hepatitis C viremia alter acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995, **21**: 639-644

- Bhattacharjee V, Prescott LE, Pike I, Rodgers B, Bell H, El-Zayadi AR et coll. Use of NS-4 peptides to identify type-specific antibody to hepatitis C virus genotypes 1, 2,3, 4, 5 and 6. *J Gen Virol* 1995, **76**: 1737-1748
- Boyer N, Marcellin P, Duchatelle V, Martinot M, Kilani A, Pouteau M et coll. Sustained response after alpha interferon therapy in patients with chronic hepatitis C (abstract). *Hepatology* 1995, **22**: 291A
- Breesters D, Zaaijer HL, Cuypers HTM, Reesink HW, Winkel IN et coll. Recombinant immunoblot assay reaction patterns and hepatitis C virus RNA blood donors and non A, non-B hepatitis patients. *Transfusion* 1993, **33**: 634-638
- Brillantini S, Folli M, Gaiani S, Masci C, Miglioli M, Barbara L. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet* 1993, **341**: 464-465
- Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F et coll. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997, **25**: 754-758
- Bryan JP, Sjogren MH, Malone JL, Mc Arthy P, Kao TC, Wagner K et coll. Recombinant immunoblot assay for hepatitis C in human immunodeficiency virus type I-infected US Navy personnel. *J Infect Dis* 1993, **167**: 715-719
- Buffet C, Charnaux N, Laurent-Puig P, Chopineau S, Quichon JP, Briantais MJ et coll. Enhanced detection of antibodies to hepatitis C virus by use of a third-generation recombinant immunoblot assay. *J Med Virol* 1994, **43**: 259-261
- Bukh J, Wantzin P, Krogsgaard K, Knudsen F, Purcell RH, Miller RH et coll. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. *J Infect Dis* 1993, **168**: 1343-1348
- Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT. A prospective study of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients. *Gastroenterology* 1993, **104**: 862-868
- Chayama K, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsumoto T, Sakai Y et coll. Effect of interferon administration on serum hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1991, **13**: 1040-1043
- Cilla G, Perez-Trallero E, Iturriza M, Carcedo A, Echeverria J. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Pediatr Infect Dis* 1992, **11**: 417
- Davidson F, Simmonds P, Ferguson JC, Jarvis LM, Dow BC, Follett EAC et coll. Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP of sequences amplified from the 5' non-coding region. *J Gen Virol* 1995, **76**: 1197-1204
- Dienstag J. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 1983, **85**: 439-462

Dixit V, Quan S, Martin P, Larson D, Brezina M, Di Nello R et coll. Evaluation of a novel serotyping system for hepatitis C virus: strong correlation with standard genotyping methodologies. *J Clin Microbiol* 1995, **33**: 2978-2983

Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DE, Yawn DH, Mc Allister HA et coll. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992, **327**: 369-373

Douglas DD, Rakela J, Hsiang JL, Hollinger FB, Taswell HF, Czaja AJ et coll. Randomized controlled trial of recombinant alpha-2a interferon for chronic hepatitis C. Comparison of alanine aminotransferase normalization versus loss of HCV RNA and anti HCV IgM. *Dig Dis Sci* 1993, **38**: 601-607

Duvoux C, Pawlotsky JM, Cherqui D, Tran Van Nhieu J, Métreau JM, Fagniez PL et coll. Serial quantitative determination of hepatitis C virus RNA levels after liver transplantation. A useful test for diagnosis of hepatitis C virus reinfection. *Transplantation* 1995, **60**: 457-461

Esteban JI, Gonzalez A, Hernandez JM, Viladomiu L, Sanchez C, Lopez Talavera JC et coll. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med* 1990, **323**: 1107-1112

Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B et coll. A long term study of hepatitis C virus replication in non A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991, **325**: 98-104

Farci P, Munoz S, Alter H, Shimoda A, Govindarajan S, Chung L et coll. Hepatitis C virus (HCV) associated fulminant hepatitis and its transmission to a chimpanzee (abstract). *Hepatology* 1994, **20**: 265A

Féray C, Gigou M, Samuel D, Bernuau J, Reynes M, Bismuth H et coll. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1993, **104**: 549-555

Follett EAC, Dow BC, Mc Omish F, Yap PL, Hugues W et coll. HCV confirmatory testing of blood donors. *Lancet* 1991, **338**: 1024

Fong TL, Shindo M, Feinstone SM, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Detection of replicative intermediates of hepatitis C viral RNA in liver and serum of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Invest* 1991, **88**: 1058-1060

French Study Group for the Standardization of Hepatitis C Virus PCR. Improvement of hepatitis C virus RNA polymerase chain reaction through a multi centre quality control study. *J Virol Methods* 1994, **49**: 79-88

Garcia-Samaniego J, Enriquez A, Soriano V, Gutierrez M, Baquero M, Munoz F. Third-generation recombinant immunoblot assay to confirm hepatitis C virus indeterminate serological samples. *Vox Sang* 1993, **64**: 191-192

Garson JA, Tedder RS, Briggs M, Tuke P, Glazebrook JA, Trute A et coll. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by « nested » polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 1990, **335**: 1419-1422

Gerber MA, Shieh YSC, Shim KS, Thung SN, Demetris AJ, Schwartz M et coll. Detection of replicative hepatitis C virus sequences in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 1992, **141**: 1271-1277

Giannini C, Thiers V, Nousbaum JB, Stuyver L et coll. Comparative analysis of two assays for genotyping hepatitis C virus based on genotype specific primers or probes. *J Hepatol* 1995, **23**: 246-253

Giovannini M, Tagger A, Ribero ML, Zuccotti G, Pogliani L, Grossi A et coll. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. *Lancet* 1990, **335**: 1166

Giuberti T, Marin MG, Ferrari C, Marchelli S, Schianchi C, Degli Antoni AM et coll. Hepatitis C virus viremia following clinical resolution of acute hepatitis C. *J Hepatol* 1994, **20**: 666-671

Gunji T, Kato N, Mori S, Ootsuyama Y, Hijikata M, Imawari M et coll. Correlation between the serum level of hepatitis C virus RNA and disease activities in acute and chronic hepatitis C. *Int J Cancer* 1992, **52**: 726-730

Hibbs J, Frickhofen D, Rosenfeld S, Feinstone F, Kojima S, Bacigalupo A et coll. Aplastic anemia and viral hepatitis: non-A, non B, non-C. *Hepatology* 1992, **17**: 340-342

Japanese Red Cross non A, non-B Hepatitis Research Group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post transfusion hepatitis. *Lancet* 1991, **338**: 1040-1041

Johnson PJ, Mc Farlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993, **18**: 998-1005

Kievits T, Van Gemen B, Van Strijp D, Schukkink R, Dircks M, Adriaanse H et coll. NASBA isothermal enzymatic in vitro nucleic acid amplification optimized for the diagnosis of HIV-1 infection. *J Virol Methods* 1991, **35**: 273-286

Kim JP, Linnen J, Wages J, Shih J, Nakatsuji Y, Fry K et coll. Identification of a new hepatitis virus (HGV) and its implication in post transfusion hepatitis (abstract). *Hepatology* 1995, **22**: 218A

Kolberg J, Sanchez-Pescador R, Detmer J, Collins M, Sheridan P, Neuwald P et coll. Branched DNA (bDNA) quantitation of hepatitis C viral RNA in patient sera. *In: Hepatitis C virus: new diagnostic tools. Groupe Francais d'Etudes Moléculaires des Hépatites (GEMHEP) Eds. Paris: John Libbey Eurotext, 1994, 57-69*

Koretz RL, Brezina M, Polito AJ, Quan S, Wilber J, Di Nello R et coll. Non A, non-B postransfusion hepatitis: comparing C and non-C hepatitis. *Hepatology* 1993, **17**: 361-365

Kwok S, Higuchi R. Avoiding false positives with PCR. *Nature* 1989, **339**: 237-238

Lacour JP, Bodokh I, Castanet J, Bekri S, Ortonne JP. Porphyria cutanea tarda and antibodies to hepatitis C virus. *Br J Dermatol* 1993, **128**: 121-123

Lam JPH, Mc Omish F, Burns SM, Yap PL, Mok JYQ, Simmonds P. Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1993, **167**: 572-576

Lamoril J, Lunel F, Laurent-Puig P, Defer C, Loiseau P, Lefrère JJ et coll. Indeterminate third-generation recombinant immunoblot assay in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1994, **21**: 133-134

Lau JYN, Davis GL, Kniffen J, Qian KP, Urdea M, Chan CS et coll. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 1993, **341**: 1501-1504

Lazizi Y, Elfassi E, Pillot J. Detection of hepatitis C sequences in sera with controversial serology by nested polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992, **30**: 931-934

Lok ASF, Chien D, Choo QL, Chan TM, Chiu KW, Cheng IKP et coll. Antibody response to core, envelope and nonstructural hepatitis C virus antigens: comparison of immunocompetent and immunosuppressed patients. *Hepatology* 1993, **18**: 497-502

Lunel F, Cadranel JF, Moussalli J, Perrin M, Ghossoub JJ, Desruenne M et coll. Delayed anti-HCV antibody seroconversion in 41 heart transplanted patients with non A, non-B post-transfusion hepatitis (abstract). *J Hepatol* 1991, **13**: S47

Lunel F, Perrin M, Frangeul L, Aumont P, Opolon P, Huraux JM. Sensitivity of third generation Ortho HCV ELISA and RIBA in 143 patients with indeterminate second generation RIBA. In: Ortho Diagnostic Systems and Chiron Corporation Eds. Tokyo: *Proceedings of the fourth International Symposium on HCV*, 1993, 72

Lunel F, Perrin M, Frangeul L, Cadranel JF, Huraux JM. Utilité de deux tests de dépistage des anticorps anti-HCV dans le diagnostic des séroconversions chez les patients à risque. *Recueil des résumés du 4ème Congrès National de la Société Française de Microbiologie*. Tours: Société Française de Microbiologie 1995, JE88

Marcellin P, Boyer N, Martinot-Peignoux M, Areias J, Giostra E, Degott C et coll. Long-term histologic changes and detection of serum HCV-RNA by polymerase chain reaction (PCR) in patients with chronic hepatitis C having responded to recombinant alpha-interferon (abstract). *Hepatology* 1992, **16**: 65A

Martinot M, Marcellin P, Pellet C, Le Breton V, Darthuy F, Rémiré J et coll. Serological assay to determine HCV genotype: comparison with PCR based HCV genotyping (abstract). *Hepatology* 1995, **22**: 358A

Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Branger M, Gabriel F, Elias A, Larzul D et coll. HCV infection assessed with third-generation anti HCV testing and

polymerase chain reaction. In: Ortho Diagnostic Systems and Chiron Corporation Eds. Tokyo: *Proceedings of the fourth International Symposium on HCV*, 1993, 70

Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Boyer N, Poliquin M et coll. Pre treatment serum HCV RNA levels and HCV genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995, **22**: 1050-1056

Mc Farlane IG, Smith HM, Johnson PJ, Bray GP, Vergani D, Williams R. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenic factor or false-positive result ? *Lancet* 1990, **335**: 754-757

Mc Hutchison JG, Kuo G, Houghton M, Choo QL, Redeker AG. Hepatitis C virus antibodies in acute icteric and chronic non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterology* 1991, **101**:1117-1119

Mc Omish F, Chan SW, Dow BC, Gillon J, Frame WD, Crawford FJ et coll. Detection of three types of hepatitis C virus in blood donors: investigation of type specific differences in serologic reactivity and rate of alanine amino transferase abnormalities. *Transfusion* 1993, **33**: 7-13

Michieletto L, Pipan C, Bibiani S, Tempesta D, Botta GA, D'Aquino M. Value of HCV RNA as a predictive long-term response tool in patients with chronic hepatitis treated with interferon (abstract). *Proceedings of the 1993 International Symposium on Viral hepatitis and Liver Disease* (the 8th Triennial Congress). Tokyo: 1993, 246

Müller HM, Pfaff E, Goeser T, Kallinowski B, Solbach C, Theilmann L. Peripheral blood leukocytes serve as a possible extrahepatic site for hepatitis C virus replication. *J Gen Virol* 1993, **74**: 669-976

Nolte FS, Thurmond C, Fried MW. Preclinical evaluation of Amplicor hepatitis C virus test for detection of hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 1995, **33**: 1775-1778

Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Bréchet C et coll. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995, **122**: 161-168

Novati R, Thiers V, D'Arminio Monforte A, Maisonneuve P, Principi N, Conti M et coll. Mother-to child transmission of hepatitis C virus detected by nested polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1992, **165**: 720-723

Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C et coll. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994, **330**: 744-750

Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, Kurai K, Akahane Y, Sugai Y et coll. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 1992, **73**: 673-679

Paterlini P, Driss F, Pisi E, Franco D, Berthelot P, Bréchet C. Persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg negative patients: a study of a low endemic area. *Hepatology* 1993,**17** : 20-29

Pawlotsky JM, Fleury A, Choukroun V, Deforges L, Roudot-Thoraval F, Aumont P et coll. Significance of highly positive c22-3 « indeterminate » second-generation hepatitis C virus (HCV) recombinant immunoblot assay (RIBA) and resolution by third generation HCV RIBA. *J Clin Microbiol* 1994a, **32**: 1357-1359

Pawlotsky JM, Ben Yahia M, André C, Voisin MC, Intrator L, Roudot Thoraval F et coll. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994b, **19**: 841-848

Pawlotsky JM, Marcellin P, Trépo C, Dhumeaux D. Traitement des hépatites virales C. *Gastroenterol Clin Biol* 1994c, **18**: 362-373

Pawlotsky JM, Maisonneuve P, Duval J, Dhumeaux D, Noel L. Significance of NS5 « indeterminate » third generation anti hepatitis C virus serologic assays. *Transfusion* 1995a, **35**: 453-454

Pawlotsky JM, Rémiré J, Darthuy F, Intrator L, Udin L, Dhumeaux D et coll. Is the detection of anti-hepatitis C virus core IgM influenced by the presence of serum rheumatoid factor ? *J Med Virol* 1995b, **45**: 68-70

Pawlotsky JM, Darthuy F, Rémiré J, Pellet C, Udin L, Stoyver L et coll. Significance of anti hepatitis C virus core IgM antibodies in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1995c, **47**: 285-291

Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J et coll. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995d, **171**: 1607-1610

Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Aumont P, Darthuy F, Rémiré J et coll. Influence of hepatitis C virus (HCV) genotypes on HCV recombinant immunoblot assay patterns. *J Clin Microbiol* 1995e, **33**: 1357-1359

Pawlotsky JM, Dussaix E, Simmonds P, Prescott L, Pellet C, Laurent Puig P et coll. Hepatitis C virus (HCV) genotype determination: genotyping versus serotyping (abstract). *Hepatology* 1995f, **22**: 358A

Pawlotsky JM, Lunel F, Zarski JP, Laurent Puig P, Bréchet C. Diagnostic biologique des infections par le virus de l'hépatite C. Place des tests sérologiques et moléculaires. *Gastroentérol Clin Biol* 1996a, **20**: 146-161

Pawlotsky JM, Bastie A, Pellet C, Rémiré J, Darthuy F, Wolfe L et coll. Significance of indeterminate third-generation hepatitis C virus (HCV) recombinant immunoblot assay (RIBA). *J Clin Microbiol* 1996b, **34**: 80-83

Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Darthuy F, Rémiré J, Métreau JM et coll. Factors affecting treatment responses to interferon-alpha in chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1996c, **174**: 1-7

Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pellet C, Duval J, Dhumeaux D. Are hepatitis C virus genotypes 1a and 1b so different ? *Hepatology* 1996d, **23**: 1289-1291

Peters T, Mohr L, Scheiffle F, Schlayer HJ, Preisler S, Berthold H et coll. Antibodies and viremia in acute post transfusion hepatitis C: a prospective study. *J Med Virol* 1994, **42**: 420-421

Pol S, Driss F, Devergie A, Bréchet C, Berthelot P, Gluckman E. Is hepatitis C virus involved in hepatitis associated aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1990, **113** :435-437

Pol S, Jaffredo F, Nalpas B, Sayada C, Berthelot P, Bréchet C. Predictive value of HCV viremia after 3 months in the monitoring of antiviral treatments (abstract). *Hepatology* 1994, **20**: 159A

Pol S, Thiers V, Noursbaum JB, Legendre C, Berthelot P, Kreis H, Bréchet C. The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients. *Gastroenterol* 1995, **108**: 581-583

Poterucha J, Rakela J, Lumeng L, Lee C, Taswell H, Weisner R. Diagnosis of chronic hepatitis C after liver transplantation by the detection of viral sequences with polymerase chain reaction. *Hepatology* 1992, **15**: 42-45

Prince AM, Brotman B, Inchauspé G, Pascual D, Nasoff M, Hosein B et coll. Patterns and prevalence of hepatitis C virus infection in posttransfusion non-A, non-B hepatitis. *J Infect Dis* 1993, **167**: 1296-1299

Puoti M, Zonaro A, Ravaggi A, Marin MG, Castelnovo F, Cariani E. Hepatitis C virus RNA and antibody response in the clinical course of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992, **16**: 877-881

Qu D, Hantz O, Gouy M, Vitvitski L, Li JS, Berby F et coll. Heterogeneity of hepatitis C virus genotypes in France. *J Gen Virol* 1994, **75**: 1063-1070

Ragni MV, Ndimbie OK, Rice EO, Bontempo FA, Nedjar S. The presence of hepatitis C virus (HCV) antibody in human immunodeficiency virus-positive hemophilic men undergoing HCV « seroreversion ». *Blood* 1993, **82**: 1010-1015

Romeo R, Pol S, Berthelot P, Bréchet C. Eradication of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1994, **121**: 276-277

Romeo R, Pol S, Demeret C, Thiers V, Kremsdorf D, Cuillerier E et coll. Evidence of non A, non-B, non-C infection in chronic hepatitis by polymerase chain reaction testing for hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1995, **22**: 125-129

Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Thiers V, Deforges L, Girollet PP, Guillot F et coll. Lack of mother to infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus seronegative women: a prospective study with hepatitis C virus RNA testing. *Hepatology* 1993, **17**: 772-777

Saiki RK, Scharf SJ, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA et coll. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for the diagnosis of sickle-cell anemia. *Science* 1985, **230**: 1350-1354

Saracco G, Rosina F, Abate ML, Chiandussi L, Gallo V, Cerutti E et coll. Long term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon alpha-2b. *Hepatology* 1993, **18**: 1300-1305

Serfaty L, Chazouillères O, Pawlotsky JM, Andréani T, Pellet C, Poupon R. Interferon alpha therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase activity. *Gastroenterology* 1996, **110**: 291-295

Shich YSC, Shim KS, Lampertico P, Balart LA, Jeffers LJ, Thung SN et coll. Detection of hepatitis C virus sequences in liver tissue by the polymerase chain reaction. *Lab Invest* 1991, **65**: 408-411

Shindo M, Di Bisceglie AM, Biswas R, Mihalik K, Feinstone SM. Hepatitis C replication during acute infection in the chimpanzee. *J Infect Dis* 1992, **166**: 424-427

Silini E, Bono F, Cividini A, Cerino A, Maccabruni A, Tinelli C et coll. Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection among intravenous drug users. *J Hepatol* 1995, **22**: 691-695

Silini E, Borrelli R, Asti M, Bruno S, Candusso ME, Brambilla S, Bono F et coll. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case-control study. *Gastroenterol* 1996, **111**: 199-205

Sillekens P, Kok W, Van Gemen B, Lens P, Huisman H, Cuypers T et coll. Specific detection of HCV RNA using NASBA as a diagnostic tool. In: Hepatitis C virus: new diagnostic tools. Groupe Français d'Etudes Moléculaires des Hépatites (GEMHEP), ed. Paris: *John Libbey Eurotext*, 1994, 71-82

Simmonds P, Rose KA, Graham S, Chan SW, Mc Omish F, Dow BC et coll. Mapping of serotype-specific, immunodominant epitopes in the NS4 region of hepatitis C virus (HCV): use of type-specific peptides to serologically differentiate infections with HCV types 1, 2 and 3. *J Clin Microbiol* 1993, **31**: 1493-1503

Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995, **21**: 570-583
Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG et coll. Isolation of novel virus like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med* 1995, **1**: 564-569

Stuyver L, Rossau R, Wyseur A, Duhamel M, VanderborgEt B, Van Heuverswyn H et coll. Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay. *J Gen Virol* 1993, **74**: 1093-1102

Tacke M, Kiyosawa K, Stark K, Schluter V et coll. Detection of antibodies to a putative hepatitis G virus envelope protein. *Lancet* 1997, **349**: 318-320

Takebara T, Hayashi NR, Mita E. Hagiwara H. Ueda K. Katayama K et coll. Detection of the minus strand of hepatitis C virus RNA by reverse transcription and polymerase chain reaction: implications for hepatitis C virus replication in infected tissue. *Hepatology* 1992, **15**: 387-390

Thaler MM, Park CK, Landers DV, Wara DW, Houghton M, Veereman Wauters G et coll. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991, **338**: 17-18

Thiers V, Lunel-Fabiani F. Valla D, Azar N. Fretz C, Frangeul L et coll. Post-transfusional anti-HCV negative non-A, non B hepatitis (II): serological and polymerase chain reaction analysis for hepatitis C and hepatitis B viruses. *J Hepatol* 1993, **18**: 34-39

Van der Poel CL, Reesink HW, Lelie PN, Leentvaar-Kuypers A, Choo QL, Kuo G et coll. Anti hepatitis C antibodies and non-A, non B post transfusion hepatitis in the Netherlands. *Lancet* 1989, **2**: 297-298

Weiner AJ, Kuo G. Bradley DW, Bonino F. Saracco G. Lee C et coll. Detection of hepatitis C viral sequences in non A, non-B hepatitis. *Lancet* 1990, **335**:1-3

Wejstal R. Hermodsson S. Iwarson S. Norkrans G. Mother to infant transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 1990, **30**: 178-180

Wolfe L, Tamatsukuri S. Sayada C, Ryff JC. Detection of HCV RNA in serum using a single tube, single-enzyme PCR in combination with a colorimetric microwell assay. *In: Hepatitis C virus: new diagnostic tools. Groupe Français d'Etudes Moléculaires des Hépatites (GEMHEP), ed. Paris: John Libbey Eurotext, 1994, 83-94*

Wong DC, Diwan AR, Rosen L, Gerin JL, Johnson RG, Polito A et coll. Non-specificity of anti-HCV test for seroepidemiological analysis. *Lancet* 1990, **336**: 750-751

Young KKY, Resnick RM, Myers TW. Detection of hepatitis C virus RNA by a combined reverse transcription -polymerase chain reaction assay. *J Clin Microbiol* 1993, **31**: 882-886

Yuki N. Hayashi N. Hagiwara H. Takehara T, Oshita M et coll. Serodiagnosis of chronic hepatitis C virus infection by new four-antigen recombinant immunoblot assay. *J Hepatol* 1993, **17**: 170-174

Zaaijer HL, Cuypers HTM, Reesink HW, Winkel IN, Gerken G. Lelie PN. Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet* 1993, **341**: 722-724

Zignego A, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzeti M, Foschi M et coll. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 1992, **15**: 382-386

8

Hépatite B: outils de dépistage et de diagnostic

Le plus souvent, les tests sont utilisés pour poser un diagnostic étiologique devant une hépatite aiguë ou chronique et pour rechercher l'existence d'une co-infection ou d'une surinfection par le virus de l'hépatite D. Il est primordial, à la suite d'une détection positive, de déterminer les différents paramètres essentiels à l'orientation du clinicien dans ses décisions thérapeutiques.

Outils diagnostiques du virus de l'hépatite B

L'hépatite B est actuellement celle pour laquelle existe un maximum de tests permettant la mise en évidence de marqueurs très représentatifs des différents cas de figure possibles pour un sujet ayant rencontré le virus ou ses composants (tableaux 8.I et 8.II).

Tableau 8.1: Marqueurs sérologiques de l'hépatite B aiguë.

Phases de l'infection	Marqueurs sérologiques
Phase de réplication	Ag HBs + et Ag Hbe + Anti-HBc + et IgM anti-HBc + Anti-HBs -
Phase d'élimination (fenêtre sérologique)	Ag HBs - Anti-HBc + et IgM anti-HBc + Anti-HBs - PCR-VHB +
Guérison	Ag HBs - Anti-HBc + PCR-VHB -

PCR: *polymerase chain reaction*; VHB: virus de l'hépatite B; Ag: antigène.

Tableau 8.11: Marqueurs sérologiques et biologiques de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB).

Formes virologiques	Marqueurs virologiques	Biochimie
VHB sauvage Ag HBe +	Ag HBs +	ALT normales
	Anti-HBc +	• tolérance immunitaire
	Ag HBe +	• IgM ¹ anti-HBc -
	Ag pré-S1 +	ALT augmentées
	ADN-VHB + (Génostic®)	• rupture de tolérance
VHB sauvage Ag HBe +	Ag HBs +	ALT normales
	Anti-HBc +	(tous les 3 mois pendant au moins 1 an)
	Ag HBe -/Anti HBe +	
	Ag pré-S1 -	
	ADN-VHB - (Génostic®,bDNA)	IgM ¹ anti-HBc -
VHB muté Ag HBe-	PCR-VHB +/-	
	Ag HBs +	ALT fluctuantes
	Anti-HBc +	
	Ag HBe -/Anti HBe +	
	Ag pré-S1 +	IgM ¹ anti-HBc fluctuantes
	ADN-VHB fluctuant	
	PCR-VHB +	

PCR: *polymerase chain reaction*; ALT: alanins amino-transférase; ADN: acide désoxyribonucléique; VHB: virus de l'hépatite B; Ag: antigène. ¹: IgM recherchées par méthode ultrasensible.

Système antigène-anticorps HBs

L'antigène HBs est détecté dans le sérum environ 1 à 3 mois après la contamination (Trépo et coll., 1993; Zoulim et coll., 1992b). Il s'agit en général du premier marqueur d'infection virale retrouvé dans le sang. L'antigène HBs est produit en quantité très importante par les hépatocytes, des concentrations allant jusqu'à 500µg/ml pouvant alors être détectées. Il existe un excès d'antigène HBs par rapport au nombre de virions réellement présents dans la circulation, excès du à la production de particules virales vides. Cet excès d'antigène HBs circulant pourrait d'ailleurs être impliqué dans des phénomènes d'immuno-tolérance.

Il existe actuellement des tests quantitatifs de détection de l'antigène HBs, notamment en technique IMX. Une étude réalisée sur un groupe de 88 patients porteurs chroniques du VHB a indiqué que la concentration d'antigène HBs est corrélée de façon positive avec la concentration de l'ADN viral circulant. La détection quantitative d'antigène HBs pourrait donc représenter un marqueur indirect de réplication virale (Zoulim et coll., 1992b).

La négativation de l'antigène HBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs rendent compte de l'élimination virale et de la guérison sérologique. Lors de la vaccination contre le virus de l'hépatite B, l'apparition d'anticorps anti-HBs traduit l'efficacité vaccinale et la protection contre le VHB. Des titres supérieurs à 10 mU/ml sont généralement considérés comme un indice de séroprotection, et de protection complète lorsqu'ils sont supérieurs à 100 mU/ml.

Anticorps anti-HBc

Les anticorps anti Hbc apparaissent de façon précoce au cours de l'infection virale (Trépo et coll., 1993; Zoulim et coll., 1992b), soit de façon concomitante, soit 2 à 3 semaines après l'antigène HBs en cas d'infection aiguë. La présence d'anti-HBc de classe IgM va permettre d'affirmer le caractère récent et aigu de l'infection. De nouveaux tests sont actuellement disponibles pour la détection ultrasensible de ces anticorps anti-HBc de type IgM, soit en test IMX (Abbott), soit en test ELISA (Sorin). Ils permettent de détecter des IgM anti HBc en cas d'infection chronique par le VHB. Actuellement, il n'est toujours pas certain que la fluctuation de taux faibles d'IgM anti-HBc puisse être corrélée avec l'intensité de la réplication virale ou bien avec la sévérité histologique de l'hépatopathie. Certaines études ont pu montrer une corrélation entre le taux d'IgM anti HBc et la présence d'une réplication virale active et de l'expression cytoplasmique de l'antigène HBc dans le foie. De même, il existe une différence significative dans le taux d'IgM anti-HBc chez les patients atteints d'hépatite chronique et chez les porteurs asymptomatiques du VHB. Les premiers ont tendance à avoir plus d'IgM anti HBc détectés par les techniques ultrasensibles que les porteurs asymptomatiques du VHB (Zoulim et coll., 1992b).

Système antigène-anticorps HBe

La détection de l'antigène HBe sérique demeure un marqueur indirect de l'existence d'une réplication du virus de l'hépatite B (Trépo et coll., 1993; Zoulim et coll., 1992b). Classiquement, la séroconversion anti HBe avec élimination de l'antigène HBe se traduit par la diminution de l'ADN viral sérique et des titres d'antigène HBs. Cependant, la présence d'anticorps anti-HBe ne permet pas d'affirmer la négativation complète de la réplication virale puisque des variants antigène HBe négatifs peuvent émerger au moment de la séroconversion anti HBe. L'apparition de ces variants, qui correspondent probablement à des variants d'échappement à la réponse immunitaire, représente l'un des mécanismes de la persistance virale. Au cours des infections chroniques par le virus de l'hépatite B, le système antigène anticorps HBe va permettre une distinction entre une infection par un virus sauvage (antigène HBe positif) et une infection par un variant antigène HBe négatif (anticorps anti-HBe positif).

ADN viral sérique

La détection de l'ADN viral dans le sérum permet le diagnostic d'une réplication virale. L'ADN viral est détecté de façon classique par des techniques d'hybridation moléculaire ou technique de *spot test*. Il s'agit d'une technique semi-quantitative qui permet d'apprécier la quantité d'ADN viral et donc l'intensité de la réplication virale. Le seuil de détection par ces techniques est d'environ 1 à 5 pg/ml (Bréchet et coll., 1981; Scotto et coll., 1983).

La présence d'ADN du VHB dans le sérum est globalement corrélée à l'activité de l'ADN polymérase virale et reflète la production de virions complets infectieux par le foie et donc l'intensité de la réplication virale. Grâce à ces techniques de diagnostic moléculaire de la réplication virale, on a pu mettre en évidence des discordances entre la sérologie HBe et l'ADN viral. Ainsi, 10 à 20 % des porteurs chroniques du VHB positifs pour les anticorps anti HBe ont une réplication virale délectable par les techniques classiques d'hybridation moléculaire (Bréchet et coll., 1981; Scotto et coll., 1983; Trépo et coll., 1993; Zoulim et coll., 1992b). Cette discordance est maintenant très bien expliquée par l'émergence de variante « antigène HBe négatifs » qui conservent une capacité de réplication intacte.

Des tests commerciaux sont actuellement disponibles pour la détection de l'ADN viral de façon quantitative (test Genostic, Abbott, test Murex): leur sensibilité est d'environ 1pg/ml (Zoulim et coll., 1992b). Ces tests sont très intéressants pour surveiller l'évolution de la réplication virale au cours de l'histoire naturelle de l'infection chronique et au cours des traitements antiviraux. La PCR permet une détection très sensible des molécules d'ADN viral circulantes, de l'ordre de 10 à 100 particules de VHB par ml de sérum. Elle peut être adaptée à la détection du VHB dans le sérum, le foie et les cellules mononuclées du sang (Bréchet, 1990; Chemin et coll., 1991; Gerken et coll., 1991; Zoulim et coll., 1992a). Cependant, les tests PCR actuels ne permettent pas la quantification exacte des produits d'amplification. Des tests de diagnostic quantitatifs ultrasensibles sont en cours de mise au point. Par contre, la PCR peut être utilisée pour établir un diagnostic qualitatif comme l'analyse des génotypes viraux et des mutations ponctuelles dans la région Pré-C (Li et coll., 1990; Li et coll., 1993).

Très récemment, sont apparues des techniques de mesure de l'ADN viral par un test d'ADN branché (Quantiplex, Chiron), qui ne repose pas sur l'amplification du génome viral mais sur l'amplification du signal détecté. Ces techniques ont l'avantage d'être quantitatives et de reposer sur un test de chimioluminescence qui permet donc d'éviter l'emploi de sondes radioactives. Ces tests peuvent détecter environ $0,7 \times 10^6$ génome équivalent par ml. La sensibilité augmentée de ces techniques et le caractère quantitatif de la détection permettent de faire le diagnostic d'une réplication virale de faible intensité, notamment chez les patients atteints d'une infection par un variant antigène HBe négatif et de surveiller la réplication virale au cours des traitements antiviraux.

Antigène Pré-S1

L'antigène Pré-S1 est retrouvé sur l'enveloppe des particules virales complètes infectieuses et pourrait donc représenter un marqueur de réplication virale (Klinkert et coll., 1986; Theilman et coll., 1986; Zoulim et coll., 1992b). Un test radio-immunologique de détection de l'antigène Pré-S1, reposant sur 22 l'utilisation d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'épitope Pré-S1, impliqué dans la reconnaissance de l'hépatocyte, a pu être mis au point (Petit et coll., 1994).

Ce test a permis de montrer que l'expression de cet antigène est corrélée de façon significative avec l'intensité de la réplication virale chez les patients présentant une hépatite B chronique agressive. Le rapport antigène Pré-S1/antigène HBs permet d'obtenir une estimation semi-quantitative de l'antigène Pré-S1 qui reflète l'intensité de la réplication virale détectée par l'ADN polymérase virale et la situation clinique (Petit et coll., 1990; Petit et coll., 1994). Ainsi, un rapport antigène Pré-S1/antigène HBs > 10 % est retrouvé chez 90 % des patients atteints d'hépatite chronique agressive associée à une réplication virale, même de faible intensité. Un rapport antigène Pré-S1/antigène HBs < 10 % est retrouvé chez 90 % des porteurs asymptomatiques du virus de l'hépatite B ne présentant pas de réplication virale détectable par les techniques classiques. D'autre part, une autre étude a permis de montrer avec un autre test que le titre de l'antigène Pré-S1 est corrélé de façon positive et significative avec la concentration d'ADN viral détecté par des techniques d'hybridation en phase liquide. Ceci confirme donc bien que la détection de l'antigène Pré S1 représente un marqueur indirect mais pertinent de réplication du VHB. Il faut souligner qu'il n'est pas évident que la détection de l'antigène Pré S2 par un test radio immunologique et par un test Elisa représente un marqueur de réplication virale (Zoulim et coll., 1995).

Outils diagnostiques des virus des hépatites A et E

En absence d'ictère, le diagnostic d'hépatite se fait par dosage des transaminases (ALAT). La présence dans le sérum d'immunoglobulines (Ig) de type M dirigées contre le VHA est le signe d'une hépatite A en cours. Ces IgM sont décelables en principe pendant les 3 ou 4 mois qui suivent l'infection et peuvent persister jusqu'à 6 mois chez un nombre important de sujets. La recherche d'IgM anti VHA doit se faire pour toutes les hépatites aiguës, surtout s'il existe des facteurs de risque. La présence d'IgG anti VHA indique que le sujet a été immunisé.

Le diagnostic direct de l'hépatite E est effectué par détection du virus dans les selles, la première semaine après le début de l'ictère. Si de nombreuses techniques peuvent être utilisées telles que l'immunomicroscopie électronique, ou la recherche d'antigènes viraux par des techniques immunoenzymatiques, seule la recherche de l'ARN viral par RT-PCR est d'une sensibilité suffisante. Cette technique constitue une méthode diagnostique de référence d'une infection par le VHE. Toutefois, la technique de routine est la recherche d'anticorps anti-VHE par des tests ELISA. Des épitopes de type conformationnel, très conservés entre différentes souches de VHE, devraient permettre de détecter toutes les infections. D'autres épitopes, de type linéaire (Tsarev et coll., 1993, 1995), sont plus variables et conduisent à des variations antigéniques suivant les souches (Khadyakov et coll., 1994; Coursaget et coll., 1996).

Les tests actuellement utilisés pour le diagnostic sont des tests ELISA développés à partir de protéines recombinantes. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une protéine de 52-62 kDa, correspondant à la protéine majeure de la capside virale (protéine codée par l'ORF 2). Cette protéine s'auto-assemble sous certaines conditions de clivage enzymatique en capsides dont la réactivité antigénique est très largement augmentée (Tsarev et coll., 1993). Pour un diagnostic sérologique, il est souvent nécessaire d'utiliser plusieurs tests. La détection des IgM anti-VHE permet d'établir le rôle étiologique du virus, mais elle ne détecte que 10 à 90 % des infections aiguës, sauf pour les tests utilisant des pseudo-capsides virales, qui identifient près de 100 % des infections. Il existe également des tests utilisant des peptides de synthèse correspondant à la partie antigénique de la protéine mineure de capside (codée par l'ORF 3). Ces tests sont moins sensibles que les tests utilisant des protéines recombinantes, et le laps de temps au cours duquel ils peuvent détecter des anticorps est seulement de quelques mois, voire un an: ainsi, ils peuvent également être utilisés pour diagnostiquer la phase aiguë de la maladie.

Utilisation des tests pour le diagnostic et le suivi des infections par le VHB

Il est actuellement important de redéfinir les différents profils sérologiques en intégrant les informations nouvelles concernant les marqueurs viraux et la variabilité génétique du virus de l'hépatite B. Ceci devrait permettre, en pratique quotidienne, de réaliser un diagnostic approprié et de prendre les décisions thérapeutiques qui en découlent (figure 8.1).

Hépatite aiguë

L'infection virale aiguë est démontrée par la présence d'antigènes HBs et d'anticorps anti-HBc. Il est nécessaire de pouvoir distinguer entre une infection récente et une exacerbation survenant chez un porteur chronique. Ceci peut être réalisé en recherchant de façon quantitative les IgM anti-HBc: la valeur seuil de ce test permettra de distinguer de façon précise les infections chroniques des infections aiguës. Les hépatites B prolongées sont diagnostiquées par la persistance de transaminases élevées, pendant une période supérieure à 6 semaines mais inférieure à 6 mois. Il s'agit d'un groupe de patients qui doit être surveillé attentivement et traité de façon adéquate. En effet, il est actuellement prouvé que lorsque l'antigène HBe et l'ADN du VHB persistent, les chances de guérison spontanée sont pratiquement inexistantes. Par contre, initié à ce stade de l'infection, dans ces situations, le traitement par l'interféron se révèle hautement efficace et permet d'éviter la chronicité.

Le profil d'immunité contre le virus de l'hépatite B après une infection naturelle est donc caractérisé par la présence simultane d'anticorps anti-HBs

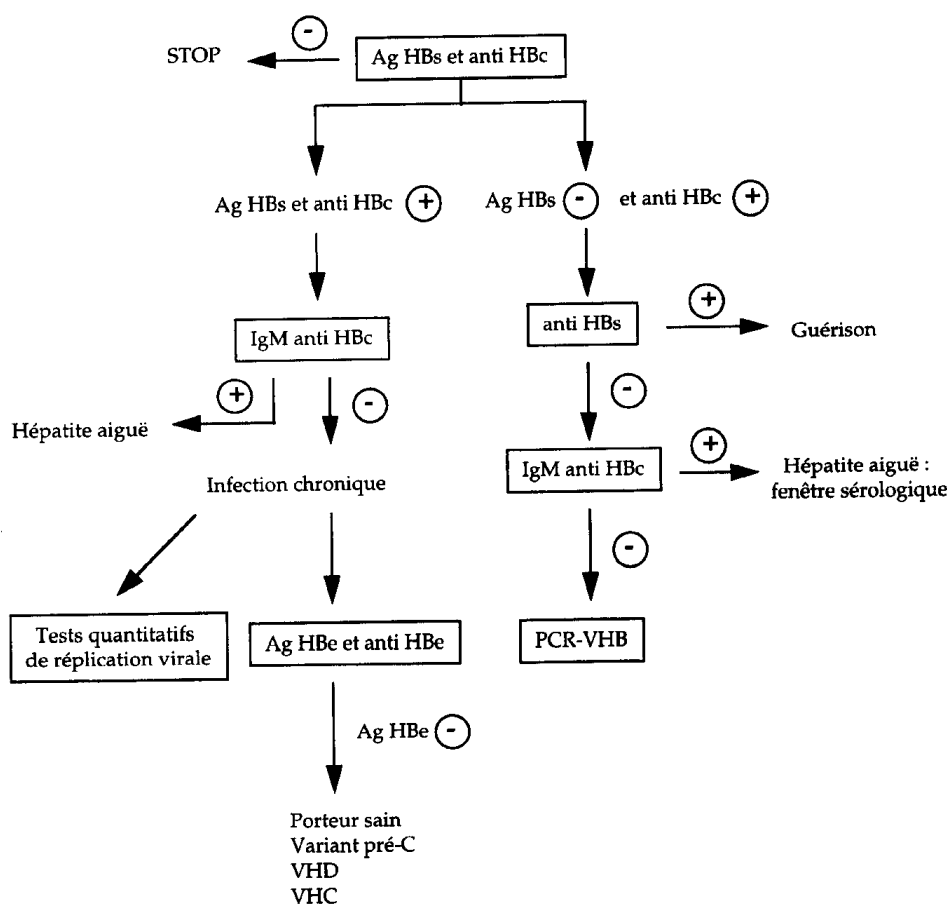


Figure 8.1: Arbre diagnostique d'une hépatite B. ADN: acide désoxyribonucléique; VHC: virus de l'hépatite C; PCR: *polymerase chain réaction*.

et d'anti HBc. La présence d'anticorps anti Pré-S1 peut parfois être détectée, notamment dans la phase aiguë de l'infection, avant l'apparition des anticorps anti-HBs. En cas de vaccination, on ne retrouvera en fait que la présence d'anticorps anti-HBs et éventuellement l'anticorps anti Pré SI en fonction du type de vaccin.

Hépatite chronique

Le diagnostic d'hépatite chronique est défini par la présence d'AgHBs et l'absence d'IgM anti-HBc. Dans le cas d'infection par le virus sauvage, l'antigène Hbe est positif. La réplication virale (détection de l'ADN VHB ou d'ADN polymérase virale sérique, présence de protéines Pré SI) est authentifiée par les techniques conventionnelles (Bréchet et coll., 1981; Gerkon et coll., 1991; Petit et coll., 1990; Scotto et coll., 1983; Theilmann et coll., 1986; Zoulim et coll., 1992b).

Dans le foie, on retrouve de l'antigène HBs cytoplasmique et membranaire associé à de l'antigène HBc de localisation le plus souvent nucléaire. En cas de séroconversion anti HBe, l'apparition d'anticorps anti HBe est associée à l'annulation de l'activité de l'ADN polymérase virale sérique, à la diminution significative de l'ADN viral dans le sérum, qui ne devient délectable que par les techniques de PCR plus sensibles (Bréchet, 1990; Chemin et coll., 1991; Gerken et coll., 1991; Zoulim et coll., 1992a). L'antigène Pré S1 diminue de façon progressive et le rapport antigène PréS1/antigène HBs devient inférieur à 10 %. Dans le foie, seul persiste l'antigène HBs cytoplasmique et la détection de l'antigène HBc finit par se négativer.

Le deuxième type d'infection virale chronique est provoqué par un variant « antigène HBe négatif » qui peut être associé à différents types de mutations dans la région Pré-C. Ces mutations annulent l'expression de l'antigène HBe sans altérer les capacités de réplication du VHB. Toutefois, la réplication du VHB est en général faible et fluctuante. D'ailleurs, l'ADN viral, lorsqu'il est recherché par les techniques d'hybridation moléculaire classique, est négatif dans environ 50 % des cas (Scotto et coll., 1983; Zoulim et coll., 1992b). Ceci souligne bien l'intérêt de nouveaux tests de réplication virale beaucoup plus sensibles. Ainsi, on peut détecter la réplication virale par les techniques d'ADN branché chez environ 80 % des patients atteints d'une infection par un variant antigène HBe négatif. La détection de l'antigène Pré S1 et l'estimation du rapport antigène Pré-S1/antigène HBs permet, si celui-ci est supérieur à 10 %, de diagnostiquer l'infection par un VHB muté (Chemin et coll., 1991; Petit et coll., 1990; Zoulim et coll., 1992b). On peut aussi rechercher des IgM anti-HBc par des techniques ultrasensibles qui, lorsqu'elles sont positives, permettront alors d'affirmer le diagnostic (Trépo et coll., 1993; Zoulim et coll., 1992b). Bien entendu, le diagnostic définitif d'une infection par le VHB muté reposera sur la détection des mutations après amplification par PCR de la région Pré-C et hybridation avec des sondes oligonucléotiques spécifiques (Li et coll., 1990, 1993). La détermination du génotype viral peut également permettre d'aider à poser le diagnostic. En effet, les patients affectés par un génotype A du VHB auront toutes les chances de ne pas être infectés par un virus mutant dans la région Pré C (Li et coll., 1993). En revanche, les patients infectés par un génotype D/E ou B/C et positifs pour les anticorps anti-HBe seront à haut risque de voir développer et émerger un variant antigène HBe négatif et donc de voir persister l'infection virale et l'hépatopathie chronique.

Le portage asymptomatique du VHB se caractérise par la présence d'antigène HBs et d'anticorps anti-HBe. L'ADN viral ne peut être détecté ni par les méthodes classiques, ni par la technique de l'ADN branché. De même, les IgM anti HBc sont négatives par recherche ultrasensible et le rapport antigène Pré-S1/antigène HBs est inférieur à 10 % dans 90 % des cas.

La détection de l'antigène Pré-S1 permet donc dans 90 % des cas de faire un diagnostic différentiel entre une infection par le VHB muté ou un portage Symptomatique du VHB.

Réactivation virale

La réactivation virale correspond le plus souvent à la réapparition d'une réplication virale chez les patients porteurs d'une infection par un virus sauvage et ayant éliminé de façon transitoire l'antigène HBe et l'ADN viral. Ce cas sera authentifié par la repositivité de l'antigène HBe et de l'ADN viral associée à un épisode clinique d'exacerbation aiguë. Un autre type de réactivation est observé après séroconversion de l'antigène HBs en anticorps anti HBs avec la réapparition de l'antigène HBs et d'une réplication virale. Cette situation est assez rare et ne se voit que dans les cas d'immunodéficience sévère associée à une infection par le VIH ou à un traitement immunosuppresseur, ou dans le cas d'une chimiothérapie intense. Dans les cas d'infections par un virus variant antigène HBe négatif, de nombreuses phases d'exacerbation sont observées et font partie de l'histoire naturelle de l'infection virale. Dans ce cas, il existe le plus souvent une infection mixte par un virus sauvage et un virus variant; les phases d'exacerbation sont en fait précédées par une période de réplication accrue du virus sauvage qui va entraîner la destruction des hépatocytes infectés par ce virus sauvage par le système immunitaire et laisser place, après la phase d'exacerbation, à l'émergence du virus variant qui aura échappé à cette réponse immunitaire.

Co-infection par le VHD

La recherche du VHD est importante à réaliser chez les sujets déjà porteurs du VHB car une co-infection ou une surinfection par le virus défectif est un pronostic très défavorable dans l'évolution de l'infection. Si l'infection chronique par le VHB est connue, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une séroconversion pour les marqueurs du VHD (Dubois et coll., 1988; Buti et coll., 1988b; Roingeard et coll., 1992). Sans la connaissance d'une sérologie VHB antérieure, le diagnostic repose sur la mise en évidence des marqueurs du VHD: antigène VHD à la phase précoce de l'infection, puis anticorps anti VHD et antigène HBs, en l'absence d'IgM anti-HBc (témoignant d'un contact ancien avec le VHB). Il existe des tests ELISA sensibles permettant de détecter les IgM ou les immunoglobulines totales anti-VHD. Des techniques de PCR peuvent également être utilisées pour détecter une infection évolutive dans le foie et le sérum.

Les anticorps spécifiques du virus de l'hépatite D sont délectables dès la deuxième semaine suivant la contamination chez 38 % des patients (Dubois et Goudeau 1988). Dans tous les cas où le virus défectif est présent, on a

également des anticorps anti HBc. Lorsqu'il y a simultanément des IgM anti-VHD et anti-HBc, il s'agit d'une co-infection qui exprime souvent une hépatite fulminante, et il semble qu'un tiers de ces hépatites attribuées au VHB soient dues à la co-infection par le VHD (Govindarajan et coll., 1989; Smedile et coll., 1982). Par contre, en présence de très peu (ou pas du tout) d'IgM anti-HBc et éventuellement de l'antigène HBs, il s'agit d'une surinfection. Toutefois, le VHD inhibant la réplication du VHB, l'antigène HBs peut être indétectable pendant la phase aiguë de la surinfection, et parfois même pendant plusieurs mois (Buti et coll., 1988a). La présence d'IgM de haut poids moléculaire (19 S) signe une infection récente (Jardi et coll., 1991) et, dans ce cas, le virus lui-même peut être détecté en même temps que ces immunoglobulines, comme l'a montré une étude portant sur 50 sujets (Buti et coll., 1991). Lorsque la chronicité s'installe, les anticorps de type IgM persistent au delà de 6 semaines, mais ils sont de bas poids moléculaire (7-8 S) et on peut déceler dans le sérum la présence de l'antigène delta (un marqueur de la réplication virale). Il est donc important d'effectuer plusieurs tests successifs de détection d'IgM car si leur disparition indique l'élimination du virus, leur persistance signe un état chronique (Sjögren, 1996).

Patients traités

En cas d'infection par le virus sauvage, l'intérêt de la quantification de l'ADN viral est de permettre d'apprécier la contagiosité du patient mais également de prédire les chances de succès d'un traitement par l'interféron. Ainsi, il a pu être démontré dans les essais thérapeutiques par interféron α , qu'un taux initial d'ADN viral détecté par une technique d'hybridation en phase liquide (Genostic, Abbott) inférieur à 100pg/ml était associé à une réponse au traitement chez 50 % des patients alors que seulement 7 % des patients répondaient si le taux d'ADN viral était supérieur à 200 pg/ml avec cette même technique. Le dosage répété des transaminases et des IgM anti-HBc ultrasensible permettra d'apprécier l'état de l'immunité cellulaire contre le VHB. En cas de tolérance immunitaire, c'est-à-dire de transaminases normales et de négativité des IgM anti-HBc ultrasensibles, un traitement antiviral n'est pas indiqué car il sera associé à un très faible taux de succès. En cas de rupture de tolérance immunitaire, les transaminases seront élevées et on pourra détecter dans le sérum des IgM anti-HBc ultrasensibles. Il sera alors envisageable de débiter un traitement antiviral après avoir réalisé une biopsie hépatique. Les critères de bonne réponse à un traitement antiviral sont représentés par une bonne immunité cellulaire qui se traduit par l'élévation des transaminases (3 fois supérieures à la normale) et par un faible taux de réplication virale avec un dosage d'ADN du VHB inférieur à 100 pg/ml.

Stratégies de dépistage

Le dépistage repose sur la recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc. Ce dépistage est obligatoire chez les donneurs de sang ou d'organes.

Un dépistage est recommandé avant vaccination chez les sujets ayant encouru un risque de contamination ou chez lesquels une infection pourrait avoir des conséquences particulièrement graves: personnel de santé, toxicomanes, homosexuels et hétérosexuels à partenaires multiples, polytransfusés, hémophiles, hémodialysés et alcooliques chroniques.

Chez la femme enceinte un dépistage systématique est effectué au 6^{ème} mois de grossesse depuis 1992. Certaines études récentes suggèrent qu'un dépistage au 8^{ème} mois serait plus efficace (Pic et coll., 1996). Une vaccination accompagnée de l'administration d'immunoglobulines seront pratiquées de préférence dans les 12 heures après la naissance chez les nouveau nés dont la mère est positive pour l'antigène HBs.

Chez les sujets au contact d'une personne infectée, une sérologie de l'hépatite B est généralement pratiquée. En l'absence d'anticorps anti HBc, les sujets sont vaccinés. En présence d'anticorps anti-HBc et en l'absence d'antigène HBs, le sujet est considéré comme immunisé. Par contre la présence d'anti gène HBs signe une infection par le VHB qui nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique.

La recherche d'anticorps anti-HBs avant vaccination n'est pas justifiée dans 1 population générale, car la prévalence du virus y est trop faible.

BIBLIOGRAPHIE

Bréchet C, Scotto J. Chamay P. Hadchouel M, Degos F. Trépo C, Tiollais P. Detection of hepatitis B virus DNA in liver and serum: a direct appraisal of the chronic carrier state. *Lancet* 1981, **2**: 765-768

Bréchet C. Polymerase chain resction. A new tool for the study of viral infections in hepatology. *J Hepatol* 1990, **11**: 124-129

Buti M, Esteban M, Jardi R. Allende H. Guardia J. Roggendorf M. Chronic delta infection in a patient without detectable HBsAg in serum. *Hepatology* 1988a, **8**:985-986

Buti M, Esteban M, Roggendorf M, Fernandez J. Jardi R. Rashofer R et coll. Hepatitis D virus RNA in acute delta infection: serological profile and correlation with other markers of hepatitis D virus infection. *Hepatology* 1988b, **8**: 1125-1129

Buti M, Esteban M, Espanol MT, Malagelada A, Jardi R. Rodriguez Frias F et coll. Influence of human immuno-deficiency virus infection on cell mediated immunity in chronic D hepatitis. *J Infect Dis* 1991, **163**: 1351-1353

Chemin I, Baginski I, Petit MA, Zoulim F. Pichoud C, Capel F. Hantz O, Trépo C. Correlation between HBV DNA detection by polymerase chain reaction and pre-S1 antigenemia in symptomatic and asymptomatic hepatitis B virus infections. *J Med Virol* 1991, **33**: 51 57

Coursaget P. Buisson Y, Enogat N et coll. Hepatitis E virus infections in France and Africa. *In: Enterically transmitted hepatitis viruses*. Buisson Y, Coursaget P. Kane M Eds. La Simare, Tours, 1996, 201-212

Dubois F. Goudeau AM, Roingeard P. Bacq Y, Guilmot JL, Choutet P. Diagnostic sérologique et épidémiologique des hépatites aiguës delta en Indre-et-Loire. *Gastroenterol Clin Biol* 1988, **12**: 887-893

Dubois F. Goudeau AM. Kinetics of delta antigen and antibody in acute delta hepatitis: evaluation with different enzyme immunoassays. *J Clin Microbiol* 1988, **26**: 1339-1342

Gerken G. Paterlini P. Manns M, Housset C, Terre S. Dienes HP, Hess G. Gerlich WH et coll. Assay of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction and its relationships to pre S and S encoded viral surface antigens. *Hepatology* 1991, **13**: 158-166

Govindarajan S. Smedile A, De Cock KM et coll. Study of reactivation of chronic hepatitis delta infection. *J Hepatol* 1989, **9**: 204-208

Jardi R. Buti M, Rodriguez-Frias F et coll. Clinical significance of two forms of IgM antibody to hepatitis delta virus. *Hepatology* 1991, **14**: 25-28

Khudyakov YE, Khudyakova NS, Jue DL, Wells TW, Padhye N. Fields HA. Comparative characterization of antigenic epitopes in the immunodominant region of the protein encoded by ORF3 in Burmese and Mexican strains of HEV. *J Gen Virol* 1994, **75**: 641-646

Klinkert MQ, Theilman L, Pfaff E. Schaller H. Pre-S1 antigens and antibodies early in the course of acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 1986, **58**: 522-525

Li J. Tong S. Vitvitski L, Zoulim F. Trépo C. Rapid detection and further characterization of infection with hepatitis B virus variants containing a stop codon in the distal pre C region. *J Gen Virol* 1990, **71**: 1993-1998

Pfaff E. Salfeld J. Gemlin K. Schaller H. Theilmann L. Synthesis of the X protein of hepatitis B virus in vitro and detection of anti-X antibodies in human sera. *Virology* 1987, **158**: 456-460

Li JS, Tong SP, Wen YM, Vitvitski L, Zhang Q. Trépo C. Hepatitis B virus genotype A rarely circulates as an HBe minus mutant: possible contribution of a single nucleotide in the precore region. *J Virol* 1993, **67**: 5402-5410

Petit M, Zoulim F. Capel F. Dubanchet S. Dauguet C, Trépo C. Variable expression of pre-S1 antigen in serum during chronic hepatitis B virus infection: an accurate marker for the level of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1990, **11**: 809-814

Petit M, Zoulim F. Berthillon P. Capel F. Li J. Dauguet C, Ferrari C, Trépo C. Pre S1 antigen/antibody patterns following interferon therapy in acute and chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1994, **20**: 47-56

Pfaff E. Salfeld J. Gemlin K. Schaller H. Theilmann L. Synthesis of the X protein of hepatitis B virus in vitro and detection of anti-X antibodies in human sera. *Virology* 1987, **158**: 456-460

- Pic P, Dubois F, Pierre F, Barin F, Goudeau A. Dépistage de l'hépatite B: meilleure efficacité au huitième mois de grossesse plutôt qu'au sixième mois. *Presse Médicale* 1996, **25**: 1169
- Roingeard P, Dubois F, Marcellin P, Bernnau J, Bonduelle S, Benhamou JP, Goudeau AM. Persistent delta antigenaemia in chronic delta hepatitis and its relation with human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1992,**38**: 191-194
- Scotto J, Hadchouel M, Hecy C, Yvart J, nollais P, Bréchet C. Detection of hepatitis B virus DNA in serum by a simple spot hybridization technique: comparison with results for other viral markers. *Hepatology* 1983, **3**: 279-284
- Sjögren MH. Serological diagnosis of viral hepatitis. *Med Clin North Am* 1996, **5**: 929-956
- Smedile A, Farci P, Verme G et coll. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982, **2**:945-947
- Theilmann K, Klinkert MQ, Gmelin K, Salfeld J, Schaller H, Pfaff E. Detection of pre S1 proteins in serum and liver of HBsAg positive patients: a new marker of hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1986, **6** 186-190
- Trépo C, Zoulim F, Alonso C, Petit MA, Pichoud C, Vitvitski L. Diagnostic markers of viral hepatitis B and C. *Gut* 1993, **34**: S20-S25
- Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et coll. Elisa for antiHBe to hepatitis E virus (HEV) based on complete open-reading frame-2 protein expressed in insect cells: identification of HEV infection in primates. *J Infect Dis* 1993, **168**: 369-378
- Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et coll. Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys: failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV. *J Infect Dis* 1995, **172**:31-37
- Vitvitski Trépo L, Kay A, Pichoud C, Chevalier P, Trépo C. Early and frequent detection of HBsAg and/or anti HBs in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1990, **12**: 1278-1283
- Zoulim F, Li J, Baginski I, Lamelin JP, Trépo C. L'amplification enzymatique de séquences d'acides nucléiques viraux. Une révolution méthodique riche de perspectives en hépatologie. *Gastroenterol Clin Biol* 1992a, **16**: 443-453
- Zoulim F, Mimms L, Floreani M, Pichoud C, Chemin I, Kay A, Vitvitski L, Trépo C. New assays for quantitative determination of viral markers in management of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 1992b, **30**: 1111-1119
- Zoulim F, Capel F, Berthillon P, Trépo C, Petit MA. Evaluation clinique et virologique de la détection des antigènes pré-S1 et pré S2 dans le sérum des malades atteints d'infection chronique par le virus de l'hépatite B. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19**: 970-975

Traitements des hépatites chroniques

Les virus B et C ont pour caractéristiques essentielles et communes d'être transmis par voie parentérale, mais surtout, contrairement aux virus A et E, d'être susceptibles de conduire à un « portage » chronique du virus; ils peuvent ainsi être responsables d'hépatites chroniques qui sont souvent graves car risquant d'évoluer à bas bruit vers une cirrhose, voire vers un cancer primitif du foie. Le virus de l'hépatite D ne se développe quant à lui qu'en présence d'une infection par le VHB: l'éradication de celui-ci devrait théoriquement suffire à contrôler l'infection par le VHD.

Le traitement des hépatites virales s'est modifié ces dix dernières années, principalement en raison de l'introduction et de la diffusion de l'interféron α qui a révolutionné la faisabilité des traitements antiviraux, aujourd'hui fréquents et totalement ambulatoires. Cette diffusion s'est amplifiée principalement du fait de l'endémie virale C qui est aujourd'hui l'un des principaux problèmes de Santé Publique, puisqu'elle concerne plus de 500 000 français. Il faut cependant insister d'emblée sur le fait que les résultats du traitement des hépatites chroniques B et C sont loin d'être parfaits et que la prévention doit être l'arme essentielle, d'autant plus qu'il existe contre l'hépatite B un vaccin particulièrement bien toléré et efficace.

Le risque principal de l'infection virale B, en dehors des hépatites fulminantes (qui représentent moins de 1% des cas) est celui du portage chronique de l'antigène HBs (Chu et coll., 1985). Il survient chez 5 à 10 % des adultes immunocompétents, jusqu'à 80 % des enfants infectés tôt dans la vie, 40 à 60 % des hémodialysés, 100 % des transplantés et 20 à 40 % des sujets infectés par le VIH (Bodsworth et coll., 1991). Le portage chronique est dans 1/3 des cas un portage dit sain, caractérisé par l'absence d'hépatopathie et de multiplication virale (De Franchis et coll., 1993). Dans 2/3 des cas, une hépatite chronique est observée, associée à une multiplication virale persistante. Le risque en est l'évolution vers la cirrhose dans 20 à 30 % des cas, exposant elle-même à un risque de développement de carcinome hépatocellulaire, avec une incidence annuelle de 3 % (Wright et Lau, 1993). Ce risque est lié non seulement à la cirrhose elle-même mais aussi à des effets directs du

VHB (intégration à l'origine de mécanismes de mutagenèse insertionnelle, transactivation de gènes cellulaires par les protéines virales X et pré-S2) (Bréchet, 1987).

L'évolution naturelle de l'infection chronique par le VHB peut être schématiquement représentée en 3 phases (Wright et Lau, 1993). La première phase, de durée variable (quelques mois à plusieurs années), est marquée par une multiplication active du virus dont les marqueurs sont l'ADN du VHB et l'antigène HBe dans le sérum et la présence de l'antigène HBc dans le noyau des hépatocytes. La deuxième phase est marquée par l'arrêt progressif et spontané de la multiplication virale, qui est parfois associé à une accentuation de la nécrose hépatocytaire avec élévation transitoire des transaminases, vraisemblablement due à la réponse immunitaire cytotoxique. L'arrêt spontané de la multiplication virale coïncide souvent dans le temps avec l'apparition de la cirrhose. Les chances d'arrêt spontané de la multiplication virale au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B sont de l'ordre de 5 à 10 % par an. Au cours d'une troisième phase, le sujet est toujours porteur chronique du virus (antigène HBs positif) mais les signes de multiplication virale ont disparu et les anticorps anti-HBe sont présents. Les risques sont alors l'aggravation possible de la cirrhose et l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire.

L'histoire naturelle de l'infection virale C est superposable à celle de l'infection virale B. Cependant, certaines différences doivent être soulignées: le risque d'hépatite fulminante est presque nul (Wright et coll., 1991); la réalité du portage sain est discutée, mais environ 10 % des patients ayant une multiplication virale délectable ont un foie histologiquement normal ou des lésions minimales (Alberti et coll., 1992; Naito et coll., 1994); le risque de passage à la chronicité est de l'ordre de 50 à 70 % (et sans doute plus élevé dans les populations immunodéprimées) (Farci et coll., 1991); l'apparition d'une cirrhose survient dans environ 20 % des cas avec son propre risque de carcinome hépatocellulaire; il n'y a pas d'extinction spontanée de la multiplication du VHC dans le temps (Ouzan et coll., 1994).

L'interféron α (IFN α) est une molécule physiologique de défense contre les virus qui trouve une place de choix dans le traitement des hépatites chroniques. En effet, il associe des propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives. La première action de l'IFN α découle de sa liaison à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules infectées. Cette fixation déclenche l'activation d'enzymes intracellulaires favorisant la traduction de diverses protéines qui rendront la cellule plus résistante aux infections virales: c'est ainsi qu'une augmentation de l'activité de la 2'5'-oligoadénylate synthétase activera certaines ribonucléases telles que la LRNase qui est capable de détruire l'ARN messager viral; l'activation d'une protéine kinase permettra l'arrêt de l'assemblage des ribosomes nécessaires à la synthèse des protéines virales. Quant à l'action immunomodulatrice de l'IFN α , complémentaire de l'action d'inhibition de la réplication virale, elle est pléiotrope

L'IFN α stimule l'expression des antigènes de l'hôte, tels que des molécules HLA de classe I, à la surface des cellules infectées, permettant leur meilleure reconnaissance par le système immunitaire, notamment par les lymphocytes T cytotoxiques, et facilitant ainsi leur destruction. Parallèlement, l'IFN α favorise la maturation des cellules T cytotoxiques et l'activation des cellules *naturel killer* (NK).

Hépatite chronique B

Le but des traitements antiviraux est l'éradication complète du virus, si possible avant l'intégration de l'ADN viral au génome hépatocytaire, afin d'éviter la constitution d'une cirrhose et, par là-même, l'apparition d'un cancer. Les indications classiques du traitement antiviral sont actuellement restreintes à une infection virale B responsable d'une hépatite chronique histologiquement prouvée, avec multiplication virale délectable.

Pour le virus de l'hépatite B, la multiplication virale est définie par la détection dans le sérum de l'ADN du VHB la « PCR » reste du domaine de la recherche (Wu et coll., 1995), associée dans 85 % des cas à la positivité de l'antigène HBe (Chu et coll., 1985); dans 15 % des cas, les anticorps anti HBe sont présents, témoignant le plus souvent d'une infection par un virus mutant (mutation dans le gène pré C). La biopsie hépatique, outre la confirmation de l'hépatite chronique, permettra de préciser l'activité de l'hépatite par l'établissement d'un score incluant des index semi-quantitatifs de nécrose péri-portale et intralobulaire, d'inflammation et de fibrose (score de Knodell) (Knodell et coll., 1981). Elle en établira sa sévérité (cirrhose ou non). Elle permettra de détecter dans les hépatocytes l'antigène HBc, par immunohistochimie, ou les acides nucléiques viraux, par hybridation moléculaire, dont la présence témoigne de la multiplication virale.

Traitement avec l'interféron α

La posologie traditionnelle de l'IFN α pour l'hépatite chronique B est de 2,5 millions d'unités (MU)/m² (soit 5 à 6 MU) pour des durées de 4 à 6 mois (Wong et coll., 1993); au delà de cette période, le gain de réponse efficace ne justifie pas le coût financier. L'IFN α est administré par auto-injection sous cutanée, 3 fois par semaine.

Les résultats des différentes études contrôlées sont tous en faveur du traitement, avec environ 40 % de négativation de l'antigène HBe et de l'ADN du VHB sérique et près de 10 % de négativation de l'antigène HBs (Wong et coll., 1993); chez les sujets non traités, ces taux sont respectivement de l'ordre de 10 et de 0 % (Wong et coll., 1993; Alexander et coll., 1987; Perrillo et coll., 1988). L'arrêt de la multiplication virale s'accompagne d'une amélioration des index histologiques d'activité et d'une disparition complète de l'ADN viral, recherché par amplification génomique, chez la moitié des patients cinq ans après l'arrêt de la multiplication virale attestée par les méthodes conventionnelles d'hybridation en phase aqueuse (Korenman et coll., 1991).

Le traitement des infections liées à un mutant pré-C pose plus de problèmes ces infections, souvent associées à une maladie histologiquement plus sévère que celles liées au virus sauvage (Bonino et coll., 1986) et à une multiplication virale modérée, sont rarement contrôlées par les traitements antiviraux standards du fait des rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement; cependant, des traitements prolongés seraient durablement efficaces chez bon nombre de patients (Brunetto et coll., 1993).

Pour le VHB, un certain nombre de facteurs prédictifs d'une réponse positive à l'interféron ont été identifiés (Brook et coll., 1989): une ancienneté d'infection inférieure à 2 ans, le caractère symptomatique de l'hépatite aiguë initiale, une réplication virale faible ou modérée (moins de 200 pg/ml d'ADN sérique du VHB), une hypertransaminasémie égale au moins à 3 fois la valeur supérieure de la normale. D'autres facteurs sont prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement: une contamination périnatale ou une immunosuppression, notamment dans le cadre d'une infection par le VIH.

Les premières études menées en Asie sur le traitement par l'interféron α des enfants atteints d'hépatite chronique B ont montré une faible intensité de réponse (Lai et coll., 1987). Cependant, la majorité des enfants présentaient une transaminasémie faible, ce qui constitue un mauvais facteur prédictif de réponse au traitement. Des études plus récentes ont montré que l'enfant répondait à l'interféron α de façon similaire à l'adulte (Ruiz Moreno et coll., 1991).

L'arrêt de la multiplication virale au stade d'hépatite chronique permettrait d'éviter l'évolution vers la cirrhose, mais le traitement peut être prescrit chez des patients ayant une cirrhose. En cas de cirrhose décompensée, la posologie sera habituellement la moitié de la posologie standard. Dans ce type d'indication, certains patients ayant favorablement répondu au traitement ont pu éviter une transplantation hépatique; les patients traités ayant une cirrhose décompensée seront très régulièrement suivis du fait du risque de dégradation de leur fonction hépatique en cas d'efficacité antivirale accompagnée d'une exacerbation de leur hépatite.

Il se peut que par la diminution de l'activité de l'hépatopathie, le risque de carcinome hépatocellulaire soit lui-même diminué sans que cela ait été jusqu'à présent prouvé. Cependant, le risque lié à l'intégration génomique du virus persiste.

Analogues de nucléosides

Dans les premières études concernant le traitement antiviral des infections chroniques à VHB, des analogues de nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse ont été utilisés.

Ces traitements administrés seulement pendant quelques semaines, du fait de leur toxicité, permettent une réduction de la virémie observée rapidement après l'arrêt du traitement (Marcellin et coll., 1989; Zoulim et Trépo, 1994). Il n'était cependant pas précisé si le traitement antiviral avait permis une réduction du nombre d'hépatocytes infectés. L'interféron a eu plus de succès notamment chez les patients ayant une infection chronique de « courte durée ». Le traitement par interféron permet de stimuler la réponse immunitaire de l'hôte et, dans les cas les plus favorables, d'éliminer l'infection virale. Cependant, il faut noter que l'interféron ne permet d'arrêter la réplication virale que dans environ 40 % des cas sélectionnés. Le besoin de traitement antiviral de meilleure efficacité persiste donc.

Une difficulté majeure dans le traitement des infections chroniques par le VHB provient du mécanisme par lequel des hépadnavirus établissent une infection chronique de l'hépatocyte (Mason, 1993; Seeger et Mason, 1993; Seeger et coll., 1991; Zoulim et coll., 1995). L'infection chronique de l'hépatocyte est maintenue par la présence dans le noyau de la forme super enroulée de l'ADN viral. La synthèse de nouvelles molécules de CCC DNA peut être bloquée en inhibant la transcriptase inverse virale, par exemple avec un analogue de nucléoside. Ceci est observé dans les traitements de courte durée avec les inhibiteurs de transcriptase inverse. Cependant le pool de CCC DNA ne disparaît pas au cours de ces traitements de courte durée et il représente la source de production de nouveaux virions quand le traitement antiviral est arrêté. Un traitement antiviral à long terme devrait donc pouvoir être bénéfique, même si le CCC DNA a une demi vie longue, si les hépatocytes infectés meurent (par attaque du système immunitaire ou mort-programmé ou toxicité virale) et sont remplacés par des hépatocytes non infectés. Ceci impliquerait que ces nouveaux hépatocytes sont soit non susceptibles à l'infection virale soit protégés par des anticorps neutralisants (Mason, 1993; Seeger et Mason, 1993).

Le développement de nouveaux médicaments antiviraux pour le traitement de l'hépatite B chronique a bénéficié de la meilleure connaissance du cycle de réplication du virus de l'hépatite B et des recherches réalisées dans le développement des médicaments anti-herpétiques et des médicaments anti-rétroviraux pour le traitement des infections à VIH (Zoulim et coll., 1995). Ces recherches ont abouti au développement de nouvelles molécules antivirales très efficaces dans l'inhibition de la réplication du virus de l'hépatite B. la didéoxythiacytidine (lamivudine ou épivir) et le famciclovir (famvir ou oravir). Ces nouvelles molécules, administrées par voie orale et très peu toxiques vont bouleverser la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite B chronique. Il a pu être démontré que la lamivudine permettait de négativer la détection de l'ADN viral sérique (Génostic®), Abbott) chez 100 % des patients mais qu'une réactivation virale avec retour de l'ADN viral aux taux pré thérapeutiques était observée chez 64 % des patients avec

une réponse antivirale prolongée chez seulement 18 % des patients traités pendant 3 mois (Dienstag et coll., 1995). Par la suite, un traitement de 48 semaines par lamivudine a été évalué et a permis d'obtenir une négativation de l'ADN viral chez 100 % des patients avec un taux d'échappement viral de 13 % alors que l'antigène HBe se négativait chez 39 % des patients après un an de traitement. L'administration de famciclovir a été évaluée dans une étude multicentrique portant sur 333 patients atteints d'hépatite B chronique (Trepo et coll., 1996a). Cette étude a montré que la posologie de 1 500 mg par jour en trois prises per os pendant 16 semaines permettait de diminuer de façon significative le taux d'ADN viral sérique et des transaminases dès la première semaine de traitement. Une deuxième cure de famciclovir à la posologie de 750 mg par jour pendant 16 semaines suivant la première cure à pleine dose était associée à un taux significativement plus élevé de séroconversion anti-HBe par rapport aux patients non traités, et à une réduction significative et durable du taux d'ALAT. Il est aussi intéressant de noter que le famciclovir et la lamivudine possèdent une activité antivirale spectaculaire même chez des patients qui n'avaient pas été répondeurs à un traitement antérieur par interféron α .

Ces nouveaux analogues de nucléosides ouvrent donc une nouvelle ère dans le traitement des hépatites chroniques B avec la possibilité de traitement par voie orale, non ou peu toxique, que l'on peut administrer de façon prolongée soit pour contrôler l'infection virale chronique soit pour éliminer celle-ci si l'immunité de l'hôte est suffisante (pour revue Hoofnagle et Di Bisceglie, 1997). Ces nouveaux traitements représentent donc un apport majeur dans le cadre des hépatites B chroniques chez les patients non répondeurs à une première cure d'interféron α et dans le cadre de l'infection du greffon après transplantation hépatique.

Immunothérapie par le vaccin anti-VHB

Les travaux du groupe de Chisari au Scripps Institute, La Jolla, ont permis d'émettre des hypothèses sur les mécanismes qui mènent à l'état chronique de l'infection par le VHB (Chisari et Ferrari, 1995; Guidotti et coll., 1994; Ando et coll. 1993). Leurs travaux suggèrent que la faiblesse de la réponse humorale contre l'antigène de surface du virus (antigène HBs) -important pour la « clairance virale » - contribuent à l'installation du VHB dans les hépatocytes. Les porteurs chroniques présentent de fortes réponses contre les antigènes internes HBc et HBe. Or ces anticorps ne sont pas capables de neutraliser le VHB. Par ailleurs, au niveau de la réponse cellulaire, il semble qu'en général chez les porteurs chroniques les réponses médiées par le CMH II sont faibles contre tous les antigènes de VHB. En particulier, les auteurs suggèrent que la réponse contre l'antigène HBs peut être supprimée par la persistance systémique de cet antigène. De plus, il semble que les réponses médiées par le CMH I (type CTL pour *Cytotoxic T Lymphocytes*) soient également faibles chez ces patients corrélant ainsi avec la pathologie

hépatique nécroinflammatoire. Il semblerait par ailleurs qu'il existe une corrélation entre des taux de CTL élevés, la « clairance virale » et une hépatite transitoire. Parallèlement, il existerait une corrélation entre des taux bas de CTL, la persistance virale et l'hépatite chronique. Enfin, les CTL pourraient réduire la charge virale dans le foie en induisant une apoptose des cellules infectées et par l'induction de la sécrétion de l'IFN γ , le TNF α , l'IL-2 et l'IL-12 qui conduiraient à la réduction de la réplication virale par des mécanismes non cytolytiques.

Les stratégies adoptées pour mettre au point des vaccins ou compositions vaccinales immunothérapeutiques découlent des observations citées ci-dessus. En effet, deux objectifs et approches majeures se déclinent:

- induire la régulation négative ou l'inhibition de la réplication virale en employant des antiviraux, soit de nature biologique (par exemple l'interféron α), soit de nature chimique (famciclovir, lamivudine);
- mettre à profit les mécanismes biologiques déjà existant pour éliminer les cellules infectées ou dans lesquelles le VHB est intégré dans le génome (par exemple en induisant des CTL).

Il est à noter que la plupart des études en cours combinent les deux approches (c'est à-dire, vaccin + antiviral).

Des études sont actuellement menées sur l'utilisation du vaccin associant les antigènes pré-S2 et S en combinaison avec l'IFN α (Pol, 1995; Bréchet, 1996) chez des patients chroniquement infectés par le VHB. L'ensemble des résultats disponibles actuellement montrent que chez les personnes qui tendent à répondre favorablement (diminution d'ADN viral dans le sang) lors que le vaccin est administré seul, la thérapie de combinaison (vaccin + IFN α) mène à la disparition totale de l'ADN viral après un suivi supérieur à 2 ans. Il y a une exacerbation de l'hépatite chez les répondeurs et une normalisation du niveau des transaminases corrélées avec la disparition de l'ADN viral sanguin.

Par ailleurs, des études préliminaires basées sur l'utilisation d'un vaccin de type pré-S2 + S (GenHevac) tendent à montrer que les patients avec une infection chronique par le VHB répondent favorablement (diminution de l'ADN viral dans le sang) à cette immunothérapie (Bréchet, 1996).

Par ailleurs, la société SmithKline Beecham a récemment indiqué que ses équipes menaient des études cliniques sur une combinaison entre un vaccin et un antiviral chimique, le Famciclovir (annonce de presse, 1995).

Une autre approche, consistant en un vaccin VHB (antigène HBs) combiné avec un sérum polyclonal anti-VHB de haut titre, le tout adsorbé sur l'hydroxyde d'aluminium, a été testée chez des sujets infectés chroniquement avec le VHB (Wen et coll., 1995). L'effet immunopotenteur de l'IgG dirigée contre l'antigène HBs, qui avait déjà été montré dans le passé, est probablement dû à une meilleure capture des complexes par les cellules présentatrices d'antigène. Wen et coll. montrent que les patients traités par

trois injections contenant chacune 60,µg d'antigène HBs et 38,µg d'IgG anti-HBs (HBIG) ont leur niveau circulant d'ADN viral nettement en diminution 6 mois après le traitement.

D'autre part, une approche par un vaccin entièrement synthétique est en cours de développement clinique par la société Cytel (Vitiello et coll., 1995; annonce de presse, 1996). Ce vaccin consiste en un ensemble lipide + épitope Th + épitope CTL (peptide (18-27) de l'antigène HBc - peptide (830-843) de l'anatoxine tétanique (aTT) 2 chaînes d'acide palmitique sur le peptide aTT] linéaire lié chimiquement. Selon une étude portant sur l'augmentation de dose [5,µg, 50,µg et 500,µg (Phase I) et 50,µg, 500,µg et 5000,µg (Phase II)], les résultats tendent à montrer que seules les doses de 500 et 5000,µg permettent d'induire des CTL. Les résultats de ces études montrent une tendance nette chez les répondeurs à une normalisation du niveau des transaminases et à une diminution de l'ADN viral sanguin.

Des études précliniques, utilisant l'ADN plasmidique codant pour les antigènes de surface pré S1 - pré S2 - S chez des souris SJL non répondeuses aux vaccins anti-HBV commerciaux, montrent l'induction de forts titres protecteurs, supérieurs à 10 UI/ml (Widera, 1996). Il a également été rapporté récemment qu'avec l'administration d'ADN aux souris transgéniques exprimant l'antigène HBs dans leur foie, il y a disparition de l'ADN circulant et régulation négative d'ARNm codant pour l'antigène HBs. Dans le cadre de cette étude, un examen histopathologique montre l'absence de lésions hépatiques, suggérant que l'effet vaccinal résultant de l'administration d'ADN n'est pas médié par un mécanisme cytopathique (Michel et coll., 1996).

Les approches explorées pour développer un vaccin curatif semblent porter leurs fruits. La combinaison du vaccin avec des antiviraux biologiques semble particulièrement encourageante. D'autre part, au vu des résultats tout à fait prometteurs obtenus avec l'approche d'un vaccin à base d'ADN, la faisabilité d'un vaccin thérapeutique en utilisant cette nouvelle technologie doit être étudiée de très près. Néanmoins, pour toute nouvelle stratégie, il est important de garder à l'esprit que la pression immunologique chez les porteurs chroniques pourrait conduire à l'apparition de mutants capables de tromper le système immunitaire.

Hépatite chronique C

Le but du traitement antiviral est l'éradication complète du virus afin d'éviter une dégradation histologique vers la cirrhose, voire vers le carcinome hépatocellulaire. Les indications sont actuellement restreintes à une infection virale C (anticorps anti-VHC positifs), avec hypertransaminasémie et hépatite chronique histologiquement prouvée. La multiplication virale est définie par la présence de l'ARN du virus de l'hépatite C dans le sérum, détectée par amplification génomique ou par amplification du signal par le test des ADN branchés.

Traitement par l'interféron α

La posologie usuelle de l'interféron α est de 3 MU trois fois par semaine par voie sous cutanée pour une durée de 6 à 12 mois (Davis et coll., 1989; Tiné et coll., 1991). Avec ce schéma, une normalisation des transaminases survient chez la moitié des patients définis comme des répondeurs. A l'arrêt du traitement, la moitié des répondeurs rechutent. Ainsi, l'espoir d'une réponse à long terme (définie par une normalisation durable des transaminases au moins 6 mois après l'arrêt du traitement) n'est observée que chez 20 à 25 % des patients (Nousbaum et coll., 1995). Chez ces répondeurs à long terme, l'éradication virale semble acquise chez 2/3 d'entre eux. On peut ainsi espérer une éradication virale, avec les schémas traditionnels d'interféron α au cours des hépatites virales C, chez 15 à 20 % des patients (Saracco et coll., 1993; Romeo et coll., 1994). L'efficacité thérapeutique s'accompagne d'une amélioration des index histologiques et on peut, là-encore, espérer par le contrôle de cette multiplication virale éviter l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Des améliorations histologiques, qui restent à confirmer, ont également été décrites chez 1/3 des sujets non répondeurs au traitement.

Les modalités thérapeutiques au cours de l'hépatite virale C demeurent en fait mouvantes. Il est aujourd'hui discutable de poursuivre les traitements au-delà de 3 ou 4 mois lorsqu'une efficacité biologique (voire virologique) n'a pas été certifiée, d'autant que le traitement est lourd et onéreux. La prolongation des traitements à 12 ou 18 mois augmenterait la fréquence des réponses à long terme (Saracco et coll., 1993; Poynard et coll., 1995, 1996): c'est pourquoi l'autorisation actuelle de mise sur le marché de l'interféron α pour le traitement des hépatites C prévoit un traitement de 12 mois. Ces points restent cependant discutés. Les traitements renforcés (6 MU pour 6 mois), à l'inverse, ne semblent pas clairement augmenter le pourcentage de réponse à long terme (Saracco et coll., 1993; Marcellin et coll., 1996). Chez les malades non répondeurs après deux mois de traitement, l'augmentation de la dose d'interféron α à 5 voire 6 MU ne semble pas efficace (Marcellin et coll., 1995).

Divers facteurs prédictifs de réponse au traitement des hépatites chroniques C ont été identifiés. Outre le type de traitement prolongé sus-mentionné, il s'agit de caractéristiques liées à l'hôte (sexe féminin, âge jeune, antécédent de toxicomanie, infection sporadique ou de durée récente). L'absence de cirrhose et de surcharge ferrique semblent aussi associées à une bonne réponse. Les deux facteurs qui apparaissent, dans les études multivariées, indépendamment associés à une bonne réponse sont principalement virologiques: une virémie faible et un génotype autre que le génotype 1b (Nousbaum et coll., 1995). Le génotype 1b est en effet associé à des hépatopathies plus sévères (cirrhotiques) et à une moins bonne réponse au traitement (Nousbaum et coll., 1995). L'ensemble de ces facteurs prédictifs a une indiscutable valeur statistique mais leur intérêt est médiocre à l'échelle individuelle et il ne paraît pas actuellement légitime de prendre une décision thérapeutique sur une base seulement anamnestique, biologique ou virologique.

Cependant, la tendance actuelle est d'adapter le schéma thérapeutique (notamment par une association avec d'autres antiviraux tels que la Ribavirine) au génotype viral.

L'efficacité du traitement par l'interféron α a été documentée: à la dose classique de 3 MU trois fois par semaine pendant 6 mois, il induit 50 % de normalisation des transaminases mais seulement 15 % de réponses durables à l'arrêt du traitement. Des traitements de 12 mois chez des patients n'ayant pas développé de cirrhose ont permis d'obtenir des réponses complètes durables dans environ 40 % des cas. Il faut souligner que les critères utilisés dans ces résultats étaient la normalisation des transaminases. Si on tient compte de l'amélioration histologique, le bénéfice est supérieur et on peut dire que l'interféron produit une amélioration chez plus de 80 % des patients car une proportion significative des sujets, ne normalisant pas leurs transaminases, ont eu une amélioration histologique documentée. Le problème majeur non actuellement résolu est celui des rechutes et des non réponses. Il n'y a pas actuellement d'attitude clairement définie pour les non-répondeurs à un premier traitement. A l'inverse, les rechuteurs semblent tirer un bénéfice, dans 50 % des cas, d'un deuxième traitement par interféron α associé ou non à la Ribavirine (Brillanti et coll., 1994) et de grands essais cliniques internationaux sont en cours. Les études préliminaires suggèrent une synergie entre interféron et Ribavirine. En effet, même dans le cas le plus défavorable de la transplantation hépatique, cette association permet de contrôler la maladie de façon stable, avec une monothérapie Ribavirine d'entretien.

Les critères de réponses thérapeutiques des hépatites à l'interféron α sont multiples: ils font intervenir l'âge, le sexe, la durée et le stade évolutif de la maladie, la souche et le titre viral, l'histologie hépatique mais également la modalité de contamination et l'âge du sujet lors de celle-ci. Là encore, de grandes études sont en cours. Il apparaît néanmoins que la précocité du traitement est un élément important dans le succès de ce dernier. C'est ainsi qu'un traitement précoce dès la première semaine après la contamination a permis dans plusieurs études d'aboutir à des éradications virales chez 80 à 90 % des patients. Compte tenu de la fréquence des infections chroniques, ces résultats permettent de recommander, lorsqu'un risque de contamination accidentelle est identifié, une surveillance des transaminases tous les mois avec sérologie à 3 et 6 mois et, en fonction du taux de transaminases, une mise en évidence du virus par PCR et un traitement immédiat par interféron. Celui-ci fait l'objet d'un protocole compassionnel. Il semble que lorsque les malades sont traités bien au delà de l'infection aiguë, dans les 18 mois ou les 3 premières années, les résultats sont significativement meilleurs.

La ribavirine

La ribavirine, un analogue de nucléoside possédant un large spectre antiviral a été évaluée en monothérapie dans le traitement des hépatites chroniques C (Di Bisceglie et coll., 1995). Cette monothérapie permet d'améliorer l'histologie hépatique et de normaliser les transaminases sériques chez 30 à 50 % des

patients. Cependant, la ribavirine ne diminuant pas de façon significative la charge virale, la réponse biochimique n'est pas maintenue après l'arrêt du traitement. Il est donc nécessaire de poursuivre son administration notamment chez les patients chez qui ce médicament représente la seule alternative thérapeutique actuelle (contre-indication ou intolérance à l'interféron et transplantation hépatique) (Trepo et coll., 1996b). Les études histologiques confirment que le bénéfice du traitement est surtout dépendant de sa durée. Ceci explique que les premières études contrôlées en monothérapie, d'une durée de 6 mois, n'aient pas démontré un bénéfice histologique significatif. L'association de ribavirine et d'interféron semble être prometteuse d'après les premiers essais cliniques qui montrent un taux de réponse prolongée deux fois supérieur à celui obtenu avec l'interféron seul. De grandes études multicentriques contrôlées contre placebo sont actuellement en cours et devraient nous permettre de savoir si, comme dans le cadre des hépatites chroniques B, les combinaisons thérapeutiques permettront d'améliorer de façon significative le taux des réponses aux traitements des hépatites chroniques C en attendant la disponibilité de molécules antivirales spécifiques du VHC.

Limites du traitement des hépatites

Le traitement par l'interféron α a une efficacité indiscutable, bien qu'encore insuffisante pour le contrôle des hépatites chroniques virales. Les profils de réponse varient selon le type du virus, suggérant des mécanismes d'action différents, et selon le stade de la maladie. De façon à éviter la cascade hépatite chronique/cirrhose/carcinome hépatocellulaire, il apparaît aujourd'hui justifié de dépister les très nombreux porteurs chroniques d'une infection virale B ou C de façon à leur proposer au plus tôt une tentative thérapeutique par interféron, dont l'inefficacité fera discuter d'autres associations thérapeutiques si l'activité histologique de l'hépatopathie le justifie. Les bi- ou tri thérapies combinant différents agents doués d'activité anti-virale (IFN α , ribavirine, lamivudine, adénine-arabinoside, famciclovir) doivent être encouragées et évaluées.

L'efficacité de l'IFN α est désormais suffisamment prouvée pour l'envisager malgré ses effets secondaires dominés par un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, myalgies, céphalées), des troubles digestifs, de type nausée voire diarrhée, et des troubles thymiques observés chez 1/3 des patients (Davis et coll., 1989). Ces troubles conduisent rarement à l'arrêt du traitement ou à l'introduction de traitements additionnels, si ce n'est le paracétamol qui permet souvent de contrôler le syndrome pseudo-grippal. L'inconvénient principal est lié à l'asthénie dont il est difficile de dire si elle est induite par le traitement ou liée à l'hépatopathie sous-jacente. Biologiquement, une leuco-neutropénie ou une thrombopénie peuvent être observées, principalement chez les patients cirrhotiques. L'ensemble de ces effets secondaires est

réversible et plus de 95 % des patients suivront leur traitement dans son intégralité. L'apparition d'effets secondaires sévères (cardio-vasculaires, psychiatriques, ophtalmologiques, thyroïdiens ou exacerbation de maladies auto immunes jusqu'alors méconnues) doit être repérée précocement, de façon à arrêter au plus tôt le traitement.

L'infection par le VIH semble augmenter le risque de passage à la chronicité, mais également la sévérité histologique des hépatopathies virales B et C, notamment chez les toxicomanes (Housset et coll., 1992). Les traitements antiviraux chez les sujets co-infectés par le VIH, bien que portant sur des petites séries, montrent de moins bons résultats, en termes d'éradication virale, que chez les sujets non infectés par le VIH. Cependant, l'espoir d'un arrêt durable de la multiplication virale chez des sujets ayant une hépatopathie sévère justifie la poursuite de tels essais thérapeutiques.

Les autres situations d'immunodépression ont toutes les mêmes conséquences que celles signalées avec la co-infection par le VIH; elles comprennent les hémodialysés et transplantés rénaux, bon nombre de patients hématologiques mais également, ce qui est moins connu, les alcooliques chroniques. Dans toutes ces populations, les infections chroniques par les virus B et C se développent fréquemment, et qui plus est chez des sujets qui sont tous de très mauvais répondeurs à la vaccination contre le virus B (comme, sans doute, à la plupart des autres vaccins); un effort particulier restera donc à faire, dans l'avenir, pour travailler sur des protocoles de vaccination renforcée chez tous ces patients.

Certains sujets sont infectés par plusieurs virus hépatotropes (B et C, ou B, C et D). Bien qu'il ait été décrit un « équilibre » de multiplication des différents virus (avec un risque de rupture de cet équilibre en cas d'efficacité des traitements sur l'un ou l'autre virus), il est aujourd'hui logique de proposer un traitement antiviral dans ces cas, particulièrement lorsque l'hépatite est histologiquement très active, la décision étant cependant moins claire en cas de virus D associé (Housset et coll., 1992; Farci et coll., 1994).

BIBLIOGRAPHIE

Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavalletto D, Noventa F, Pontisso P et coll. Hepatitis C viremia and liver disease in symptom-free individuals with anti HCV. *Lancet* 1992, **340**: 697-698

Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA, Smith HM, Daniels HM, Eddelston ALW, Williams R. Loss of HBsAg with Interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987, **2**: 66-69

Ando K, Moriyama T, Guidotti LG, Wirth S, Schreiber RD, Schlicht HJ, Huang SN, Chisari FV. Mechanisms of class I restricted immunopathology-A transgenic mouse model of fulminant hepatitis. *J Exp. Med* 1993, **178**: 1541-1554

Announce de presse: Highlights of SmithKline's R&D portfolio, Marterletter 1995, January 2

Announce de presse, Hepatitis B immunotherapeutic shows indications of efficacy. *Antiviral-Agents-Bulletin*, 1996, Issue 6

Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991, **163**: 1138-1140

Bonino F, Rosina F, Rizetto M, Rizzi R, Chiaberge E, Tardanico R et coll. Chronic hepatitis in HBs Ag carriers with serum HBV DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 1986, **90**: 1268-1273

Bréchot C. Hepatitis B virus (HBV) and hepatocellular carcinoma. HBV DNA status and its implications. *J Hepatol* 1987, **4**: 269-279

Bréchot C. Viral Hepatitis and Liver Disease, 21-25 April 1996, Rome.

Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, Miglioli M, Barbara L. A pilot study of combination with Ribavirin plus Interferon α for Interferon alpha-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994, **107**: 812-817

Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha interferon therapy ? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989, **10**: 761

Brunetto M, Giarin M, Saracco G, Oliveri F, Calvo P, Capra G et coll. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 1993, **105**: 845-850

Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathology. *Springer Semin Immunopathol* 1995, **17**: 261-281

Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJF, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology*, 1985, **5**: 431-434

Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP et coll. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. *N Engl J Med* 1989, **321**: 1501-1506

De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993, **118**: 191

Dejean A, Bougueleret L, Grzeschik KH, T  ollais P. Hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous to v-erb-A and steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1986, **322**: 70-72

Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW et coll. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C: an randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995, **123**: 897-903

Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Batholomew M et coll. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995, **333**: 1657-1661

Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B. A long-term study of hepatitis C virus replication in non A, non B hepatitis. *N Engl J Med* 1991, **325**: 98-104

Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P et coll. Treatment of delta chronic hepatitis with Interferon a 2a. *N Engl J Med* 1994, **330**: 88-94

Fourel I, Gripon P, Hantz O, Cova L, Lambert L, Jacquet C, Watanabe K, Fox J, Guillouzo C, Trépo C. Prolonged duck hepatitis B virus replication in duck hepatocytes cocultivated with rat epithelial cells: a useful system for antiviral testing. *Hepatology* 1989, **10**: 186-191

Fourel I, Hantz O, Watanabe K, Jacquet C, Chomel B, Fox J, Trépo C. Inhibitory effects of 2'-Fluorinated arabinosyl-pyrimidine nucleosides on woodchuck hepatitis virus replication in chronically infected woodchucks. *Antimicrob Agents Chemother* 1990, **34**: 473-475

Guidotti LG, Ando K, Hobbs MV, Ishikawa T, Runkel L, Schreiber RD, Chisari FV. Cytotoxic T Lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a cytolytic mechanism in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci* 1994, **91**: 3764-3768

Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997, **336**: 347-356

Housset C, Pol S, Carnot F, Dubois F, Nalpas B, Housset B, Berthelot P, Bréchot C. Interactions between human immunodeficiency virus- 1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992, **15**: 578-583

Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kierman TW et coll. Formulation and application of numerical scoring for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981, **1**: 431-435

Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long term remission of chronic hepatitis B after alpha interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991, **114**: 629-634

Lai CL, Lok ASF, Lin HJ, Wu PC et coll. Placebo controlled trial of recombinant alpha-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987, **2**: 877-880

Marcellin P, Ouzan D, Degos F, Bréchot C, Metman E, Degott C et coll. Randomized controlled trial of adenine arabinoside 5'-monophosphate in chronic active hepatitis B: comparison of the efficacy in heterosexual and homosexual patients. *Hepatology* 1989, **10**: 328-331

Marcellin P, Pouteau M, Martinot Peignoux M, Degos F, Duchatelle V, Boyer N et coll. Lack of benefit of escalating dosage of interferon alpha in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995, **109**: 156-165

Marcellin P, Hopf U, Rizzetto M, Sanchez Tapias JM, Braconier JH, Buhler H et coll. Un traitement prolongé par l'interféron lymphoblastoïde améliore la réponse biologique et histologique à long terme. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20**: A95

Martinot Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M et coll. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995, **22**: 1050-1056

Mason W. The problem of antiviral therapy for chronic hepadnavirus infection. *J Hepatol* 1993, **17**: S137-S142

Michel ML, Mancini M, Davis HL, Hadchouel M, Tiollais P. DNA immunisation to hepatitis B surface Ag as an approach to therapy for hepatitis B. Nucleic vaccines for the prevention of infectious diseases, Bethesda, 5-7 February 1996

Naito M, Hayashi N, Hagiwara H, Hiramatsu N, Kasahara A, Fusamoto H et coll. Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. *Hepatology* 1994, **19**: 871-875

Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Bréchet C and the collaborative Study Group. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995, **122**: 161-168

Ouzan D, Sattone C, Baldini E, Brichetti A, Khiri H, Fery J-M, Bonn J-P, Halfon P. HCV RNA quantitative levels in chronic hepatitis C patients in France: correlation with ALT levels and severity of hepatic histology. *Hepatology* 1994, **20**: 383A

Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG, De Schryver-Kecsckemeti K, Bodicky CJ, Campbell CR, Kuhns MC. Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha Interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1988, **109**: 95-100

Pol S. Immunotherapy of chronic hepatitis B by anti HBV vaccine. *Biomed Pharmacother* 1995, **49**: 105-109

Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin PH, Lemonnier C, Trépo C et coll. A comparison of three Interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic Non-A, Non-B hepatitis. *N Engl. J Med* 1995, **332**: 1457-1462

Poynard T, Leroy V, Cohard M et coll. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996, **24**: 778-789

Romeo R, Pol S, Berthelot P, Bréchet C. Eradication of hepatitis C virus RNA after a-Interferon therapy. *Ann Intern Med* 1994, **121**: 276-277

Ruiz Moreno M, Rua MJ, Molina J et coll. Prospective, randomized controlled trial of interferon-a in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991, **13**:1035-1039

Saracco G, Rosina F, Abate ML, Chiandussi L, Gallo V, Cerutti E et coll. Long term follow up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of Interferon-a 2b. *Hepatology* 1993, **18**: 1300-1305

Seeger C, Summers J, Mason WS. Viral DNA synthesis. *Curr Topics Microbiol Immunol* 1991, **168**: 41-59

Seeger C, Mason W. Hepadnavirus replication and approaches to antiviral therapy. In: Virus strategies. Eds Doerfler W, Boerfler P. Germany 1993, **4**: 77-93

Tiné F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon in non A-non B hepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hepatol* 1991, **13**: 192-199

Trepo C, Jezek P, Atkinson GF, Boon RJ. Efficacy of famciclovir in chronic hepatitis B: results of a dose finding study. *Hepatology* 1996a, **24** (supp 4): 188A

Trepo C, Bailly F, Bizollon T. Treatment of chronic hepatitis C: another therapeutic option. *Nephrol Dial Transplant* 1996b, **11** (supp 4): 62-64

Vitiello A, Ishioka G, Grey HM, Rose R, Farness P, LaFond R, Yuan L, Chisari FV et coll. Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection - 1. Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans. *J Clin Invest* 1995, **95**: 341-349

Wen YM, Wu XH, Hu DC, Zhang QP, Guo SQ. Hepatitis B vaccine and anti-HBs complex as approach for vaccine therapy. *Lancet* 1995, **345**: 1575-1576

Widera G. Gene gun-based nucleic acid vaccination. *Vector Systems in Gene Therapy*, May 6-7, 1996, Coronado, California

Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993, **119**: 312-323

Wright TL, Hsu H, Donegan E, Feinstone S, Greenberg H, Read A, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 1991, **115**: 111-112

Wright TL, Lau JYN. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993, **342**: 1340

Wu JC, Chen TZ, Huang YS, Yen FS, T~ng LT, Sheng WY, Tsay SH, Lee SD. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995, **108**: 796-802
148

Zoulim F. Trépo C. Nucleoside analogs in treatment of chronic viral hepatitis. Efficiency and complications. *J Hepatol* 1994, **21**: 142-144

Zoulim F. Seeger C, Trépo C. Modèles expérimentaux d'étude des hépadnavirus et des stratégies antivirales. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19**: 161-171

IV

Stratégies préventives

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite A (VHA) est extrêmement fréquente. Dans les pays en développement, il s'agit d'une infection quasi inéluctable sévissant soit de manière épidémique comme dans les pays d'Afrique (par exemple, la quasi totalité des enfants sénégalais ont des anticorps anti VHA avant l'âge de cinq ans), soit sous la forme d'épidémies de plusieurs centaines ou milliers de cas comme celles rapportées par exemple, en Inde, en Birmanie ou en Chine (plus de 310 000 cas à Shanghai en l'espace de quelques semaines en 1988).

L'infection, rare dans les pays d'Europe du Nord, était fréquente dans les pays du pourtour méditerranéen où elle survenait en général dans l'enfance. Il y a quinze ans, 50 % des enfants français âgés de 15 ans avaient des anticorps anti-VHA. Dans les pays développés et singulièrement en France, l'épidémiologie de l'hépatite A a considérablement évolué au cours des vingt dernières années (moins de 20 % des jeunes recrues du contingent avaient des anticorps anti VHA en 1993, contre 52 % en 1978), avec un déplacement des cas vers l'âge adulte. Deux facteurs expliquent ce changement: l'amélioration générale des conditions d'hygiène (collective, personnelle, alimentaire...) qui supprime en partie l'exposition précoce au virus, et l'accroissement considérable des voyages d'agrément de sujets adultes non immune vers les pays endémiques.

Bien que les cas très sévères (hépatites fulminantes) soient rares, l'hépatite A est beaucoup plus bruyante chez l'adulte que chez l'enfant. Les formes ictériques sont fréquentes et s'accompagnent souvent d'une asthénie prolongée pendant plusieurs mois, voire jusqu'à un an chez 15 % des patients adultes. L'hépatite A a ainsi cessé d'être une infection pauci-symptomatique de la petite enfance ou une infection confinée à des populations particulièrement exposées (voyageurs en zones d'endémicité, militaires en campagne, par exemple) pour devenir un problème de plus en plus préoccupant dans la population générale.

En l'absence de traitement antiviral spécifique, deux méthodes prophylactiques peuvent être envisagées: une prévention passive à l'aide d'immunoglobulines dites « spécifiques » enrichies en anticorps anti-VHA et une prévention active par vaccination. La séroprophylaxie présente deux inconvénients majeurs: elle est coûteuse et sa durée d'action est limitée au mieux à quelques mois. L'adaptation du VHA à des taux de croissance satisfaisants en culture cellulaire a permis des productions de virions compatibles avec la mise au point industrielle de vaccins inactivés analogues aux vaccins contre la poliomyélite de types Salk.

Le calendrier vaccinal français recommande la vaccination contre l'hépatite A pour plusieurs populations à risque, parmi lesquelles on peut citer: les voyageurs vers des pays en développement, les militaires en opérations extérieures, les employés des centres de collectes et de traitement des déchets, les employés centres de restauration collective... Certains pays comme les Etats-Unis s'orientent vers une vaccination universelle qui sera facilitée par la mise au point de vaccins combinés anti VHA/VHB.

Avec plus de 300 millions de porteurs chroniques pour lesquels l'incidence annuelle de carcinome hépatocellulaire est d'au moins 1 ‰, l'hépatite B est classée par l'OMS au 9ème rang mondial des causes de décès. Les spécialistes de santé publique opposent volontiers deux types de situation épidémiologique: d'une part, les pays à forte endémie (Afrique subsaharienne et Asie du Sud-Est) dans lesquels la contamination par le virus de l'hépatite B (VHB) est quasi inéluctable et où l'infection chronique affecte plus de 10 % de la population et, d'autre part, les pays à faible endémie (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord) dans lesquels les marqueurs sérologiques d'une contamination par le VHB sont observés chez moins de 10 % des adultes et où la prévalence des porteurs chroniques n'excède pas 1% de la population (0,3 % en France). Dans le premier groupe de pays, la contamination mère-enfant est le mode principal de transmission. Dans le second groupe, on pensait jusqu'au milieu des années 80 que la circulation du VHB était confinée à des « groupes à risques » aisément identifiables (entourage de porteurs chroniques, professions de santé, hémodialysés, toxicomanes, homosexuels masculins...).

Deux politiques distinctes de prévention de l'hépatite B ont été ainsi conçues. La vaccination de tous les nouveau-nés a été encouragée dans les pays de forte endémie et plusieurs d'entre eux ont déjà mis en place d'ambitieux programmes nationaux (Chine, Indonésie, Thaïlande). En revanche, pour les pays de faible endémie, une vaccination contre l'hépatite B essentiellement ciblée en direction des groupes à risque a tout d'abord été retenue.

Plus de 15 ans après l'introduction des vaccins contre l'hépatite B dans les pays développés (1981), force est de constater que l'incidence de la maladie n'a pas diminué dans les proportions attendues. Plusieurs raisons expliquent la faillite de la stratégie adoptée. Les groupes à risque sont insuffisamment vaccinés. En 1989, à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, la couverture vaccinale n'atteignait pas 50 % des personnels exposés. A la même époque, une enquête montrait que seulement 30 à 40 % des médecins libéraux étaient vaccinés.

Ces observations devaient conduire à établir l'obligation vaccinale dans les établissements de soins et les écoles médicales et paramédicales en 1991. D'autres groupes à risque, toxicomanes, homosexuels, prostitué(e)s se dissimulent et ne constituent pas des corps sociaux homogènes facilement identifiables par un médecin, même très perspicace. Enfin, dernier aspect épidémiologique, les origines de la contamination sont multiples, la part

revenant à la transmission hétérosexuelle dépassant 30 %, ce qui fait de l'hépatite B l'une des toutes premières maladies sexuellement transmise.

Dans ce contexte, l'OMS a décidé en 1991 de revoir complètement sa politique et recommande désormais à tous les pays de mettre en place un programme de vaccination universelle contre l'hépatite B pour tous les enfants et adultes jeunes avant 1997. Rappelons que les vaccins contre l'hépatite B sont administrés selon deux calendriers équivalents, comprenant deux injections à un mois d'intervalle et un rappel à six mois, ou trois injections à un mois d'intervalle et un rappel un an plus tard. Un rappel tous les dix ans est considéré comme suffisant pour assurer l'immunité chez l'enfant et l'adulte immunocompétent.

En France, l'immunisation contre l'hépatite B a été introduite dans notre pratique vaccinale à trois niveaux. Le premier intègre le vaccin contre l'hépatite B dans le calendrier vaccinal du nourrisson. L'avantage évident de ce choix est la fréquence des contacts avec le médecin pendant cette période de la vie, garantissant une bonne compliance. L'inconvénient est l'ajout de trois à quatre injections supplémentaires dans un calendrier déjà chargé. Cet écueil devrait être levé à terme par l'introduction de vaccins multivalents. Le second niveau repose sur une vaccination systématique proposée aux enfants à l'entrée en sixième. Beaucoup de confrères voient, dans cette deuxième option, l'occasion d'aborder avec un enfant de 10 à 12 ans les problèmes de contraception et de transmission des maladies sexuellement transmissibles, avant le début de la pratique sexuelle. Enfin, une campagne d'information et de vaccination des adolescents complète ce dispositif.

Ce programme mis en œuvre à l'automne 1994 a rencontré l'adhésion des praticiens et des familles. En un an, on estime que 4,2 millions de personnes ont été vaccinées contre l'hépatite B. ce chiffre est à comparer avec les 3,25 millions de personnes vaccinées depuis 1981, année de la mise sur le marché du premier vaccin en France.

Prévention primaire de la transmission

La prévention primaire est un moyen de lutte efficace à promouvoir avec vigueur dans le domaine des hépatites. Il suffit de rappeler que le risque transfusionnel pour le VHC est passé en huit ans de 7 % à 0,006 % depuis la mise à disposition de tests de dépistage. Néanmoins, dans ce même domaine du VHC, il reste encore environ un tiers des cas pour lesquels la cause de la contamination est indéterminée: ainsi, en absence d'une possibilité de protection vaccinale, il est indispensable de s'attacher à minimiser les risques de transmission. Des réflexions similaires peuvent être appliquées à toutes les hépatites, car tous les virus hépatotropes ont un pouvoir infectieux élevé et sont très résistants: ceci implique qu'ils sont capables de se propager dès que des conditions d'hygiène rigoureuses ne sont pas appliquées.

Hépatites à transmission entérale: hépatites A et E

Les modes de transmission du VHA sont identiques à ceux du VHE, qui est essentiellement contracté via l'eau de boisson. Cependant, le VHA donne plus facilement lieu à la contamination secondaire de sujets contacts séronégatifs, pouvant ainsi être à l'origine d'épidémies. L'éventail de mesures préventives susceptibles de contrer la transmission de ces virus, et en particulier du VHA, est très large.

L'amélioration des conditions d'hygiène a joué un rôle important dans le déclin de l'hépatite A dans les pays développés et reste l'élément de base de la prévention primaire et du contrôle en cas d'épidémie. Elle repose d'une part sur l'assainissement, le traitement de l'eau (boisson, piscine), le tout-à l'égout et le contrôle microbiologique des eaux de récolte des coquillages et, d'autre part, sur l'hygiène personnelle et collective (JO, 1991; Direction Générale de la Santé, 1992; DDASS Ille et Vilaine, 1992).

D'une manière générale, il convient donc d'insister sur le lavage des mains après chaque défécation et avant les repas (JO, 1991; Direction Générale de la Santé, 1992). Ces deux mesures, simples et efficaces, s'appliquent à tous et au personnel de cuisine (restaurant, collectivité, industrie agro-alimentaire...)

ou toute personne amenée à manipuler des aliments, surtout s'ils ne subissent pas de cuisson (sandwich, salades...), qui doivent être éduqués sur le risque féco-oral et les mesures d'hygiène alimentaire (JO, 1991; DDASS III et Vilaine, 1992), et aux collectivités à risque de transmission (collectivités d'handicapés moteurs ou mentaux, crèches).

Pour les coquillages, le contrôle des eaux de récolte basé sur l'évaluation des coliformes fécaux réduit le risque d'hépatite A, mais pas de manière absolue dans la mesure où la sensibilité des indicateurs de contamination fécale pour la contamination virale n'est pas de 100 %. On ne peut donc pas garantir un risque nul d'hépatite A chez les consommateurs de coquillages crus ou peu cuits. Si l'on suspecte une contamination des eaux de récolte, les coquillages doivent être cuits pendant au moins 4 minutes à une température de 90°C (Benenson, 1990).

Pour les piscines, le système de chloration et la qualité de sa mise en œuvre doivent faire l'objet d'une attention spéciale d'autant que, dans certaines conditions expérimentales particulières (forte charge virale), une concentration de chlore libre comprise entre 0,4 et 1,4 mg/l pourrait être insuffisante (Peterson et coll., 1983).

En cas d'infection, l'isolement du malade est inutile. Le renforcement des mesures d'hygiène devra cependant être appliqué pendant les deux premières semaines suivant le début des symptômes. Elles pourront être levées après la deuxième semaine suivant le début de l'ictère. Tout personnel atteint d'hépatite A qui manipule des denrées alimentaires (cuisinier, industrie agro-alimentaire...) sera exclu du travail jusqu'à la guérison clinique de la maladie et ne pourra reprendre le travail qu'après une visite d'aptitude effectuée par le médecin du travail.

L'évaluation du risque de transmission doit permettre de détecter les situations à risque de transmission secondaire, les cas groupés et d'adapter les mesures à prendre. Après avoir confirmé le diagnostic d'hépatite A (présence d'IgM anti-VHA dans le sérum du patient), il convient de passer en revue les facteurs de risque, d'évaluer le niveau d'hygiène et de rechercher d'autres cas dans l'entourage (famille, collectivité...). Devant la notion de cas groupés et afin de détecter rapidement une situation évolutive, il est souhaitable que le Médecin Inspecteur de la Santé Publique (MISP) de la DDASS demande aux laboratoires d'analyses médicales de lui notifier les éventuels nouveaux cas (IgM+). Tout cas survenant dans une collectivité à risque (handicapés, crèche, petite section d'école maternelles) devrait être signalé systématiquement par les responsables de l'établissement au MISP pour enquête et mesures à prendre.

Il n'existe pas de critères absolus de définition de cas groupés d'hépatite A, surtout s'il n'existe pas de surveillance en continu de la maladie, comme cela est le cas actuellement. La notion de cas groupés devra cependant être évoquée devant la survenue de cas d'hépatite A dans certaines situations particulières et d'une manière générale devant la survenue dans la

communauté (village, quartier, ville.) de plusieurs cas d'hépatite A en moins de 2 à 3 semaines. Il conviendra alors de mener une enquête afin de mesurer l'ampleur du phénomène, d'identifier le mode de transmission (inter humaine, source commune alimentaire...) et de déterminer au plus vite les facteurs de transmission et la population exposée au risque. Selon les situations, les critères d'alerte suivants seront utilisés (Benenson, 1990; *Report of the Committee on Infectious Diseases, 1988*):

- Collectivités à risque: crèche, institutions d'handicapés.
- Alerte: un cas d'hépatite A survenant chez un pensionnaire, un membre du personnel ou un membre de la famille d'un pensionnaire d'une collectivité à risque
- Epidémie: au moins 2 cas survenus chez les pensionnaires et/ou le personnel, ou cas dans au moins 2 familles d'enfants fréquentant la collectivité à risque (révèle une transmission asymptomatique au sein de l'établissement).
- Epidémie d'hépatite A de source commune: au moins 2 cas d'hépatite A survenant chez des personnes ayant participé à un repas commun 2 à 6 semaines avant le début des symptômes. Si la source est ponctuelle ou limitée dans le temps, la majorité des cas sont concentrés sur une période de temps de 2 à 4 semaines avec un pic survenant environ 4 semaines après le repas contaminant.
- Epidémie communautaire par transmission de personne à personne: ces épidémies peuvent être prolongées sur plusieurs mois (jusqu'à 18 mois) et se manifestent dans une unité géographique plus ou moins large (ville ou plusieurs villes voisines .) sous la forme de cas sporadiques rapprochés pouvant donner lieu à de petites « vagues » successives de cas sans retour au niveau zéro. Une telle épidémie devra être suspectée devant la survenue de plusieurs cas d'hépatite A en quelques semaines dans une zone géographique donnée.

L'évaluation du risque de transmission, des données d'épidémiologie descriptive et du niveau d'hygiène permet le plus souvent d'orienter les mesures à prendre. Cependant, dans les épidémies pour lesquelles une source commune ponctuelle est suspectée, une enquête cas-témoin sera nécessaire pour identifier le véhicule et la source (aliment contaminé, coquillage, baignades). La démarche consistera alors à identifier l'événement commun (repas, banquet) afin de définir la population à risque (personnes ayant participé au banquet par exemple). S'il s'agit d'un repas unique, un questionnaire alimentaire sera développé à partir du menu du repas ou du banquet et sera administré aux convives (démarche similaire à l'investigation d'une toxi-infection alimentaire; le logiciel TIAC est recommandé pour ce type de situation). Si l'on suspecte un aliment contaminé distribué dans la communauté (coquillage, légumes...), une phase exploratoire sera nécessaire afin de suggérer une ou plusieurs hypothèses (interrogatoire large des premiers cas) qui seront ensuite testées par une enquête cas-témoins.

Une étude cas-témoins pourra aussi être nécessaire devant une épidémie communautaire afin d'en préciser les facteurs de transmission. Face à ces situations, le Réseau National de Santé Publique sera contacté en vue d'une assistance technique (démarche exploratoire, choix des témoins, questionnaire, analyse...); le Bureau VS2 (Maladies Transmissibles) de la Direction Générale de la Santé sera également informé.

Les recommandations en cas d'hépatites A sont:

- L'exclusion du (des) cas de la collectivité (crèche, école, institution...) ou du milieu professionnel jusqu'à guérison clinique (Arrêté du 03/05/89).
- Le renforcement strict de l'hygiène (JO, 1991; Direction Générale de la Santé, 1992) au contact du cas (à l'hôpital ou à la maison) pendant les deux premières semaines de la maladie. Dans les crèches et les garderies, il convient d'insister sur le lavage des mains du personnel, notamment celui qui est amené à changer les couches des nourrissons (lavage des mains après chaque change). Ces mesures sont particulièrement importantes si l'hygiène est imparfaite ou si des personnes incontinentes sont présentes dans la collectivité. Le renforcement des mesures d'hygiène devra être prolongé surtout si l'on suspecte une transmission de personne à personne dans la communauté, jusqu'à ce que la DDASS ait annoncé que le risque de transmission est maîtrisé.

L'Agence Française du Sang (6 rue Alexandre Cabanel, 75 015 PARIS, Tél.: 01.44.49.66.00, Fax: 01.44.49.66.19) sera informée des épidémies (ampleur, population exposée, lieu...) afin de prendre toutes les mesures nécessaires vis à vis des Etablissements de Transfusion Sanguine. Il sera demandé à tout patient adulte atteint d'hépatite A de ne pas donner son sang jusqu'à 6 mois après normalisation des transaminases.

- S'il existe des groupes ou des personnes particulièrement à risque non vaccinés, la vaccination sera proposée simultanément ou de manière différée.
- La mise en place d'une surveillance: bien que l'hépatite A ne soit pas à déclaration obligatoire, un signalement actif des nouveaux cas par des laboratoires d'analyse de biologie médicale (tout patient ayant un test IgM anti VHA positif) est souhaitable face à l'une des situations précédemment décrites, et ce pendant une période de 2 mois ou plus selon l'évolution épidémiologique.

Certaines situations particulières impliquent un risque important de transmission secondaire et devront faire l'objet d'une attention et d'une vigilance particulière. Ceci concerne les crèches, les garderies, les petites sections de maternelle et les institutions d'handicapés.

Les gammaglobulines polyvalentes d'origine humaine ont été utilisées dans la prévention de la transmission secondaire de l'hépatite A avec une efficacité d'environ 80 % (Benenson, 1990). Celles-ci doivent être utilisées dans un délai de 15 jours après l'exposition à une source infectante (patient contagieux, aliment préparé par un cuisinier en phase d'invasion d'hépatite A...). 60 L'efficacité est d'autant plus grande que le délai entre l'injection de

gammaglobulines et l'exposition est court. Du fait de leur propriété et de leur rapidité d'action les gammaglobulines peuvent se révéler très utiles pour rompre la transmission en situation d'épidémie dans une collectivité et au sein d'une famille. En France, les gammaglobulines ne sont plus disponibles depuis le 1^{er} Janvier 1996 et ne peuvent donc être utilisées pour cette indication.

Enfin, devant la découverte d'un cas d'hépatite A à la phase d'invasion chez un cuisinier (ou une personne préparant des aliments qui ne font pas l'objet d'une cuisson (sandwichs, salades...) pour une collectivité ou un groupe de personnes, il faudra évaluer le risque de transmission qui est fonction du niveau d'hygiène et/ou la présence de diarrhée chez l'employé. Si ce dernier présente une diarrhée et/ou si son hygiène personnelle lors du travail est jugée défectueuse (hygiène des mains en particulier) le risque peut être élevé; dans cette situation il faudra discuter l'opportunité d'informer les personnes exposées au risque et mettre en place une surveillance de la population exposée. L'utilisation de la vaccination chez les personnes exposées à ce type de situation n'a pas fait l'objet d'évaluation pour le moment et n'est pas recommandée. Tout employé atteint d'hépatite A qui manipule des aliments devrait être exclu du travail jusqu'à la guérison clinique et pourrait reprendre le travail après avoir été déclaré apte au travail par le médecin du travail.

La prévention de la dissémination du VHE implique des mesures d'hygiène très strictes dans tous les cas où leur absence entraine la contamination de l'eau de boisson ou de l'eau susceptible d'entrer en contact avec des aliments frais (arrosage, lavage des fruits et légumes). Les voyageurs séjournant dans une zone d'endémie devront éviter toutes les circonstances où ils seraient susceptibles de consommer une eau ou des aliments contaminés.

La survenue de contaminations secondaires est rarement documentée, et pour 90 % des cas répertoriés en France (50 à 100 par an), la contamination a pu être rattachée à un voyage en zone d'endémie.

Hépatites à transmission parentérale B, C, D et G

La transfusion a représenté le mode majeur de contamination mais ce facteur de risque est devenu minime pour le VHB (1/120 000 dons) et le VHC (1/120 000 dons). Les risques post transfusionnels résiduels correspondent à la fenêtre sérologique, c'est-à-dire à la période pendant laquelle les tests de dépistage demeurent négatifs alors que le sujet est porteur du virus. Les progrès prévisibles dans l'obtention de tests de dépistage précoce devraient permettre de réduire cette période dangereuse. Par contre, il convient de considérer avec beaucoup d'attention la dissémination du VHG par la transfusion. Le taux de prévalence de ce virus est relativement important (il pourrait être de 2 à 3 % dans la population générale) et on ne dispose pas encore de tests de dépistage courant. Même si les données actuelles indiquent que le pouvoir pathogène de ce virus est faible, il est urgent de se donner les moyens de contrer sa diffusion au cas où cet objectif deviendrait souhaitable.

En ce qui concerne les risques de diffusion lié à la toxicomanie, les prévisions sont moins bonnes que pour le risque transfusionnel. En effet, s'il est possible de protéger les sujets concernés contre le VHB par vaccination, la contamination par le VHC se maintient, contrairement à l'infection par le VIH, qui régresse. La difficulté tient au pouvoir infectieux du VHC et à sa très forte prévalence, près de 70 %, chez les toxicomanes par voie veineuse. Ceci entraîne une haute probabilité de contact avec le virus et exigerait une extrême vigilance pour contrôler le risque de transmission. En effet, il semble que l'échange de seringues, mais également tous les objets susceptibles d'entrer en contact avec du sang, soient en cause. La toxicomanie par voie nasale serait également une source de diffusion. Des programmes d'échange de seringues mais aussi des unités de recommandations et d'actions spécifiques vont tenter de cerner et d'enrayer l'ensemble des risques liés à la toxicomanie.

La transmission sexuelle est importante pour le VHB, et doit être prévenue par l'emploi de préservatifs. Pour le VHC, elle est documentée, mais faible. Aussi, pour les couples stables vivant ensemble depuis plus de 5 ans, l'usage du préservatif ne semble pas indispensable lorsque, un seul membre du couple étant contaminé, l'infection est ancienne et qu'il n'y a pas eu de transmission pendant plusieurs années.

La transmission nosocomiale est un sujet primordial d'investigation, en particulier pour le VHC. Il n'existe pas de données quantifiées sur le risque nosocomial. Dans les antécédents d'un certain nombre de patients dont on ne peut préciser la source de l'infection, on retrouve la notion d'un geste invasif diagnostique ou thérapeutique: dans la majorité des cas, l'emploi d'un matériel non correctement désinfecté est très vraisemblablement à l'origine de la contamination. Les actes invasifs incriminés sont l'hémodialyse, l'endoscopie digestive et le cathétérisme vasculaire. Il est possible que d'autres facteurs de risque puissent être envisagés, tels les soins dentaires ou l'acupuncture, mais les rares données disponibles ne permettent pas de conclure.

De très grandes avancées ont déjà été réalisées dans la limitation de la diffusion des virus hépatotropes transmis par voie parentérale et il est prévisible que l'amélioration des techniques de dépistage existantes et la mise à disposition de tests là où ils n'existent pas encore permettront de diminuer encore l'incidence de la transmission de ces virus. Il est néanmoins certain qu'une éradication complète ne peut être envisagée et qu'il convient de promouvoir au maximum toutes les actions permettant de renforcer le respect rigoureux des précautions universelles d'hygiène et d'informer et éduquer les sujets à risques.

BIBLIOGRAPHIE

Arrêté du 3 mai 1989 relatif aux durées et conditions d'éviction, mesures de prophylaxie à prendre à l'égard des élèves et du personnel dans les établissements d'enseignement et d'éducation publiques et privés en cas de maladies contagieuses. *BEH* 1989, **22**: 80

Benenson AS. Control of communicable diseases in man. *APHA* 1990, 197-200

Centers for Disease Control. Protection against viral hepatitis, recommendations of the immunization Practices Advisory Committee. *MMWR* 1990,**39**: RR2.N°S-2

DDASS de l'Ille-et-Vilaine. *Alimentation Santé*: Responsables de la Restauration; A vos Tables. Edition ADHEB, 35650 Le RHEU; 1992

Direction Générale de la Santé, Ministère de la Santé, Direction des Ecoles et Direction des Lycées et Colléges Ministère de l'éducation Nationale. L'hygiène dans les écoles primaires: son rôle et ses règles dans la vie quotidienne. Ministère de la Santé, Octobre 1992

JO. Hygiène alimentaire dans les établissements publics universitaires et scolaires (janvier 1991, JO 1411); Hygiène Alimentaire (novembre 1991; JO 1488)

Peterson DA, Hurley TR, HoffJC, Wolfe LG. Effect of chlorine treatment on infectivity of hepatitis A virus. *Appl Environ Microbiol* 1983, **45**: 223-227

Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book). *Am Acad Pediatric* 1988

Vaccins contre les virus des hépatites A et B

Des vaccins ont été développés vis-à-vis des deux virus hépatotropes pour lesquels il a été possible de définir des antigènes protecteurs et de les fabriquer sur le plan industriel. Le virus de l'hépatite A peut être cultivé *in vitro* et le virus entier représente l'entité vaccinale. Quant au virus de l'hépatite B, son antigène de surface contient les épitopes capables d'évoquer une réponse protectrice et il peut être obtenu par recombinaison génétique. Le vaccin anti-VHB est également efficace vis-à-vis du virus de l'hépatite D, de manière directe, puisque ce virus emprunte l'antigène de surface du VHB, et indirecte, puisque qu'une co-infection ou une surinfection par le virus défectif exige la présence du VHB.

Vaccins contre le VHA

Il existe diverses souches de virus de l'hépatite A mais un seul sérotype, ce qui a facilité la mise au point d'un vaccin protégeant contre toutes les souches.

Le développement d'un vaccin a débuté dès que l'agent responsable de l'hépatite A a été identifié (Hilleman, 1993). Au départ, le VHA ne pouvant se multiplier en culture cellulaire, l'antigène a été préparé à partir du foie de marmousets infectés (Provost et Hilleman, 1978). La mise au point d'une technique de culture cellulaire du virus (Provost et Hilleman, 1979) a permis le développement de différents vaccins anti-VHA. Après la mise sur le marché du vaccin HavrixTM par les laboratoires SmithKline Beecham début 1992 (André et coll., 1992), un certain nombre de vaccins entiers inactivés (Epaxal, Berna, Vaqta, Avaxim) ont été introduits par d'autres fabricants dans divers pays. Un vaccin vivant atténué a également été largement diffusé en Chine (Mao et coll., 1991). Différentes études cliniques ont montré que les vaccins atténués étaient bien tolérés et de haute immunogénicité lorsqu'ils sont utilisés suivant les protocoles établis. Bien que peu d'études comparatives aient été menées, il semble que les différences d'immunogénicité entre ces vaccins, si elles existent, ont un impact clinique non significatif. Deux essais contrôlés ont mis en évidence leur efficacité prophylactique (Wertzberger et coll., 1992;

Innis et coll., 1994). Le vaccin anti VHA a également été utilisé pour interrompre un début d'épidémie (Prikazsky et coll., 1994; Averhoff et coll., 1996; Mac Mahon et coll., 1996).

Le vaccin actuellement disponible en France, et distribué dans une cinquantaine de pays, est de souche HM 175 du VHA (Havrix™). Il est préparé suivant une méthode très voisine de celle utilisée pour l'obtention du vaccin contre la poliomyélite, et les particules inactivées sont administrées après absorption sur un support d'hydroxyde d'aluminium. Avant sa mise sur le marché, ce vaccin a été testé sur 6 500 volontaires adultes et 20 000 enfants. Les premiers schémas vaccinaux ont utilisé deux injections de 720 unités internationales à un mois d'intervalle chez l'adulte, avec un rappel à 6 mois. L'immunogénicité était très bonne, avec une séroconversion proche de 100 % après la deuxième dose. Le rappel à 6 mois entraînait un taux d'anticorps multiplié par 10, atteignant environ de 5 000 à 6 500 unités ELISA (Just et Berger, 1992; Horng et coll., 1993): cette immunité pourrait durer au moins 10 ans. Des essais d'efficacité ont été effectués dans plusieurs pays. Le plus vaste s'est déroulé en Thaïlande, et a été réalisé chez 8 900 enfants en 1989 et en 1990 (Innis et coll., 1994). Il a également été montré au cours de ces études que le niveau de la réponse immunitaire déclenchée par le vaccin n'est pas affectée par son séjour une semaine à 37°C (André, 1995). L'efficacité vaccinale obtenue était supérieure à 90 %. Des schémas accélérés ont été utilisés avec un espacement de 15 jours entre les deux premières injections, avec une réponse immune aussi bonne. Une dose double administrée en primo vaccination au voyageur procure une réponse en anticorps excellente et la même réponse au moment du rappel 6 mois plus tard. Cette double dose (1 440 unités), d'abord réservée aux voyageurs, est devenue la dose du vaccin adulte utilisé actuellement. Chez l'enfant, le schéma vaccinal est resté à l'injection de deux doses de 360 unités à un mois d'intervalle. Une formulation à 720 unités en une seule administration a été proposée, mais n'a pas reçu l'agrément. Ce vaccin contre le VHA est bien toléré, et les incidents se bornent à quelques douleurs locales au point d'injection (André et coll., 1992).

Le vaccin adulte à 720 unités a été mis sur le marché en France en 1992 et remplacé en 1994 par une formulation à 1 440 unités administrée en une seule injection, avec un rappel à 6 mois. La formulation pour l'enfant (360 unités) a quant à elle été commercialisée en 1994, et l'équivalent pour l'enfant du nouveau vaccin adulte est en préparation.

Vaccins contre le VHB

Les premiers vaccins anti-VHB ont été disponibles dès 1981, à la suite des travaux de Maupas et coll. (1976, 1978, 1981a et b). Il s'agit de vaccins constitués de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) purifié

à partir du plasma de porteurs sains. Une deuxième génération de vaccins a été mise au point par recombinaison génétique, en insérant le gène du VHB codant pour la protéine d'enveloppe virale dans des cellules de levure ou des cellules ovariennes de hamster (CHO). Bénéficiant d'une meilleure standardisation et d'une capacité de production illimitée, ces vaccins ont permis un développement des programmes de vaccination universelle. En France, quatre vaccins sont disponibles: le vaccin « Genhevac B » (PMSV), à 20 mcg, qui est produit dans les cellules CHO et contient l'antigène S et l'antigène pré-S2; le vaccin « Engérix B x, (SmithKline Beecham), qui existe pour l'adulte (20 mcg) et pour l'enfant jusqu'à 15ans (10 mcg); les vaccins « Recombivax-HB » et « HBvax DNA » (Merck), à 5 et 10 mcg, qui sont produits par culture de levure et contiennent l'antigène de surface S.

En contraste avec les études qui indiquaient une augmentation de l'immunogénicité par association de plusieurs antigènes présents à la surface du VHB, les vaccins actuellement commercialisés montrent la même efficacité qu'ils contiennent uniquement l'antigène S ou une association de cet antigène et de la région Pré-S2. Après la troisième injection, 90 à 95 % des sujets développent une réponse protectrice, c'est à dire que leur sérum présente un titre d'anticorps neutralisants au moins égal à 10 unités internationales par ml. L'efficacité du vaccin décroît avec l'âge, cette diminution étant déjà notable vers 40 ans, et le vaccin est également peu actif chez les sujets immunodéprimés, en particulier chez les hémodialysés. Une attention spéciale doit également être apportée aux individus alcooliques chroniques qui ont besoin d'une couverture vaccinale et répondent mal au vaccin. Il existe enfin des individus non-répondeurs, appartenant généralement aux groupes HLA DR3+ ou DR7+. Il a été suggéré que cette non réponse serait due à des défaillances au niveau des cellules T auxiliaires et non à un défaut de la présentation antigénique (Salazar et coll., 1995; Vingerhouts et coll., 1994; Desombere et coll., 1995), mais il n'existe actuellement aucun argument univoque étayant cette hypothèse et permettant de proposer des palliatifs à la non-réponse de ces sujets.

De nombreuses études portant sur des millions de sujets ont documenté l'innocuité du vaccin anti-VHB: les réactions les plus couramment observées sont des réactions cutanées mineures au point d'injection ou des douleurs musculaires et articulaires transitoires. Dans un essai réalisé en Alaska (Mc Mahon et coll., 1992) et incluant 43 618 individus ayant reçu un total de 101 360 doses de vaccin plasmatique, seuls 39 sujets ont rapporté des réactions secondaires, parmi lesquelles des myalgies/arthralgies, des éruptions cutanées ou des sensations de vertige. Les auteurs concluent que la plupart de ces réactions ne sont que coïncidence, et que la vaccination apparaît sûre.

Toutefois, différents auteurs ont évoqué dans des études de cas la possibilité d'effets secondaires plus ou moins sérieux de la vaccination contre le VHB: dysfonctionnement hépatique transitoire, production d'anticorps anti ADN, glomérulonéphrite aiguë, encéphalomyélite, purpura, thrombocytopénie,

arthrite et Ghosh, 1994; Macario et coll., 1995; Herroelen et coll., 1991; Poullin et Gabriel, 1994; Gross et coll., 1995; Germanaud et coll., 1995). Cependant, la responsabilité de la vaccination anti-VHB ne peut souvent pas être clairement établie. Ainsi, des composants non spécifiques entrant dans la production, la composition ou l'administration du vaccin peuvent être incriminés (Lear et English, 1995; Banisadr et coll., 1996; Meyboom et coll., 1995). Certains auteurs ont également envisagé la possibilité que le vaccin puisse induire des manifestations extra-hépatiques semblables à celles décrites lors de l'infection virale de type « syndrome de la maladie du sérum » et qui sont attribuées à la formation de complexes immunes. Des cas très rares (environ cinq en onze ans) susceptibles d'être pris en considération ont été relevés dans la littérature, mais aucune conclusion n'a pu être apportée et la coïncidence semblait la solution logique dans la plupart des cas (Carmeli et De-Medina, 1993).

Récemment, une attention particulière s'est portée sur d'éventuelles complications neurologiques: ainsi, 106 atteintes démyélinisantes centrales (69 poussées de sclérose en plaque, 27 manifestations ophtalmiques et 10 myélites) ont été notifiées entre janvier 1989 et décembre 1995, pour environ 17,5 millions de sujets vaccinés en France. Compte tenu du sexe et de l'âge des sujets vaccinés, les fréquences de scléroses en plaque observées ne sont pas supérieures à celles attendues dans la population générale (incidence annuelle de 2 000 à 3 000 cas). Ces événements doivent être analysés en tenant compte du fait que la campagne de vaccination anti VHB constitue une première en matière de primo-immunisation de masse chez l'adulte et que les complications observées se développent spontanément dans cette même population. Ainsi, il existe une association temporelle mais non d'imputabilité entre les cas de sclérose en plaque ou de lésions démyélinisantes et la vaccination anti-VHB. La réalisation d'études cas témoins devrait permettre de renforcer la vaccino-vigilance.

Par mesure de prudence, la survenue de ces manifestations neurologiques a conduit la Direction générale de la Santé et l'Agence du Médicament à renouveler la recommandation faite en 1995 aux praticiens de peser les facteurs de risque de contamination par le VHB avant de vacciner des sujets ayant des antécédents personnels de sclérose en plaque.

Vers un vaccin contre le VHE

Seules quelques études ont évalué l'efficacité des immunoglobulines dans la prévention ou le contrôle des épidémies d'hépatite E. Cette séroprévention ne s'est pas montrée efficace, même avec des immunoglobulines préparées dans des pays endémiques comme l'Inde (Khuroo et Dar, 1992) où 10 à 40 % des sujets seraient anti-VEH positifs. Des immunoglobulines spécifiques anti VEH devraient être plus efficaces, comme cela a été montré expérimentalement

chez le singe (Tsarev et coll., 1994). Cependant, une telle stratégie à peu de chance d'être retenue du fait du développement et de la commercialisation très probable d'un vaccin contre l'hépatite E dans les années à venir.

Plusieurs protéines recombinantes « ORF (*Open reading frame*) 2 » sont actuellement testées comme candidat vaccin. Les premiers résultats conduisent à penser qu'un vaccin efficace sera réalisé à partir de pseudo-capsides recombinantes qui induisent de forts titres d'anticorps protecteurs. Les études réalisées chez le singe montrent que la vaccination protège contre la maladie mais n'empêchent pas, lors d'une infection expérimentale ultérieure, un certain niveau de réplication du virus qui est retrouvé dans le foie ou dans les selles de certains animaux vaccinés (Tsarev et coll., 1994; Purdy et coll., 1993; Fuerst et coll., 1996; Tsarev et coll., 1996; Durpagal et coll., 1996).

En France, un vaccin contre l'hépatite E trouvera son application dans la prévention des voyageurs et des groupes de population très exposés, tels que les personnels des organisations non gouvernementales, les coopérants et les militaires en opération dans des zones d'endémie et travaillant dans des conditions d'hygiène souvent favorables à la transmission de la maladie. Pour protéger de telles populations, le développement d'un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite E serait le bienvenu.

Vaccins combinés bivalents ou polyvalents

Pour faciliter la mise en œuvre éventuelle d'une vaccination universelle anti-VHA, un vaccin bivalent associant hépatite A et B a été développé. Ce vaccin contient l'antigène de surface du VHB obtenu par recombinaison génétique et l'antigène VHA adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. La dose pour les enfants est la moitié de la dose adulte le vaccin est administré suivant le protocole d'injection 0, 1 et 6 mois. La réponse immunitaire aux deux antigènes est comparable à celle obtenue quand on injecte les deux vaccins séparément ou mélangés juste avant l'injection. Les anticorps ont également une durée de vie comparable. Ce vaccin combiné devrait être mis prochainement sur le marché.

Par ailleurs, l'adhésion à la vaccination pourrait encore être améliorée par le développement d'un vaccin polyvalent contenant en plus les vaccins antidiphtérique, antitétanique, antioquelucheux

Cellulaire, antipoliomyélitique inactivé et anti-*Haemophilus influenzae* b. Ce vaccin permettrait de protéger contre les sept infections en seulement trois injections. Des consultations se déroulent actuellement au niveau européen pour définir un cadre de réglementation qui permette une mise en commun des avancées technologiques dans le domaine des vaccins combinés (Florence Fuchs, communication personnelle)

Amélioration des vaccins anti-VHB pour les non ou faibles répondeurs

Dans les conditions actuelles de leur utilisation, les vaccins anti VHB commercialisés sont efficaces chez 90 à 95 % des sujets. Les individus chez qui ces vaccins se révèlent inefficaces sont les personnes âgées et les personnes souffrant d'une immunodéficience (défaillance rénale chronique, séropositifs au VIH, alcooliques...). Il a également été observé que certains sujets, indépendamment de leur âge ou de leur statut sanitaire, ne sont pas capables de développer une réponse anticorps protectrice vis-à-vis de l'antigène HBs: il s'agit de personnes HLA DR3⁺ ou DR7⁺.

Différentes équipes s'attaquent actuellement au problème majeur de rendre le vaccin immunogène chez les non-répondeurs. L'objectif principal est d'obtenir des titres en anticorps neutralisants supérieurs à 10 IU/ml et ce sur de longues durées. De nouveaux vaccins en cours de développement semblent pouvoir contourner le problème de non ou faible réponse. Un vaccin antiHBV expérimental (TGP-943, Takeda), contenant les antigènes de surface pré-S2 et S et produit dans la levure, induit des titres en anticorps protecteurs après deux administrations (2 fois 20 µg, aux mois 0 et 1) chez 80 à 91 % des sujets qui n'avaient pas été protégés auparavant avec un vaccin conventionnel (Suzuki et coll., 1994). De la même manière, le vaccin expérimental Hepa-Gene-3 (Exogene Biotech GmbH), contenant pré S1, pré-S2 et S. a été testé selon le protocole « trois fois 20 µg aux mois 0, 1 et 6, et si nécessaire 11 » chez 21 sujets souffrant d'insuffisance rénale et non-répondeurs au vaccin commercial. Au bout d'un an, 70 % des participants avaient des titres protecteurs (Haubitz et coll., 1996). Cependant, ces essais aux résultats très encourageants n'ont pas été effectués en double aveugle, et nécessitent donc d'être prolongés par des études rigoureuses afin de connaître l'efficacité de ces vaccins de façon indubitable. Le vaccin Hepa-Gene est dans une phase très avancée de son développement clinique et pourrait bientôt être commercialisé au Royaume-Uni par Médéva. Un vaccin du même type que celui décrit par Haubitz et coll. est également en cours de développement en Israël chez *Biotechnology General Ltd.* (Shouval et coll., 1994; Raz et coll., 1996).

D'autres approches sont également conduites par différents groupes:

- Vaccins à base d'ADN plasmidique;
- Vecteurs vivants tels que les salmonelles (Schödel et coll., 1994), le virus de la vaccine (Sugimoto et Yamanouchi, 1994) et le virus de la polio (Yim et coll., 1996);
- Vaccins dérivés de mimotopes générés grâce aux banques combinatoires rassemblées dans des bactériophages recombinants (Meola et coll., 1995). Cette approche permettrait d'induire des réponses protectrices chez des souris non-répondeuses.

Parmi ces différentes approches, le vaccin à base d'ADN semble plus réaliste en termes de développement industriel.

Vaccins « ADN » contre le VHB

Les vaccins anti-hépatite actuels sont des vaccins conventionnels, les antigènes vaccinaux étant soit des micro-organismes entiers, soit des sous-unités protéiques obtenues par recombinaison génétique mais copiant fidèlement les structures de surface naturelles du virus. Il est apparu récemment que le matériel génétique codant pour ces structures protéiques pouvait être utilisé comme vaccin et que cette approche était extrêmement prometteuse.

L'injection directe d'ADN nu et l'expression du gène correspondant, décrite pour la première fois en 1990 (Wolff et coll., 1990), a depuis été démontrée pour une grande variété de gènes, de tissus et d'espèces (Acsadi et coll., 1991; Hansen et coll., 1991; Kitsis et coll., 1991; Ulmer et coll., 1993). Plus récemment, il a été possible d'induire une réponse immunitaire contre un antigène directement après introduction du gène correspondant dans le muscle de l'hôte (Ulmer et coll., 1993). Cette approche d'immunisation par injection directe d'ADN (en l'occurrence après injection intramusculaire) a permis de montrer que l'on pouvait obtenir des réponses humorales et/ou cellulaires capables de conférer une immunité protectrice (Wolff et coll., 1990; Davis et coll., 1993; Cox et coll., 1993). Les « antigènes-type ADN » sont exprimés dans leur conformation native et peuvent induire à la fois une réponse immunitaire de type classe-I et classe-II (Ulmer et coll., 1993).

La vaccination génétique - où l'ADN est utilisé non seulement comme gène codant pour l'antigène à exprimer, mais aussi en tant que vecteur pour le transfert physique de l'information génétique - offre la possibilité de provoquer une réponse immunitaire plus conséquente que la vaccination traditionnelle et permettrait la conception et la réalisation de nouveaux vaccins beaucoup plus facilement que par le passé. La simplicité et la rapidité de cette technique d'immunisation par injection d'ADN autorisent par ailleurs de tester des séquences codant pour différents antigènes et les réponses immunitaires qui leur sont associées, dans un contexte de synthèse de ces antigènes (*in situ*) probablement favorable à l'obtention de conformations natives. Néanmoins, pour réellement considérer l'utilisation de l'ADN comme molécule vaccinante chez l'homme, un certain nombre de risques potentiels doivent être évalués.

Les vaccins à base d'ADN contiennent le gène ou les gènes codant pour une portion antigénique d'un pathogène, telles les protéines de core ou d'enveloppe d'un virus. Les deux voies d'injection les plus couramment utilisées sont la voie intramusculaire et la voie intradermique. Dans ce dernier cas, l'ADN porté par des billes d'or est envoyé dans le derme par un système de propulsion à air comprimé appelé « *gene gun* ». Les cellules de l'hôte, après capture de l'ADN étranger, expriment le gène viral et produisent la protéine correspondante dans la cellule.

Les deux avantages majeurs des vaccins à base d'ADN sont:

- l'expression à long terme de l'antigène, ce qui pourrait permettre d'obtenir une réponse immunitaire plus soutenue et plus durable et permettre ainsi de supprimer les injections de rappel;
- la néosynthèse de l'antigène *in vivo* et sa présentation sous forme de séquences peptidiques associées aux molécules de classe I du CMH, permettant de susciter l'induction d'une réponse cytotoxique médiée par les lymphocytes T CD⁸⁺ qui est ce que l'on attend d'un vaccin dirigé contre un virus ou un parasite.

Utilisation préventive

Un vaccin prototype à base d'ADN « nu », c'est-à-dire sans protéine ni vecteur lipidique associé, a été développé récemment contre l'hépatite B (Davis et coll., 1993). Les auteurs ont montré qu'il était possible d'obtenir chez la souris un haut niveau d'anticorps contre l'antigène de surface HBs après injection d'un plasmide d'expression dans le tissu musculaire. Ce modèle animal de vaccin génétique, qui reproduit l'effet du vaccin VHB recombinant ou plasmatique, a servi de point de départ pour les développements ultérieurs de cette approche.

L'injection intramusculaire de vecteurs d'expression plasmidiques codant pour l'une ou l'autre des trois protéines d'enveloppe du VHB induit chez la souris des réponses humorales spécifiques des différents déterminants antigéniques de l'enveloppe virale. Les anticorps sont délectables dans le sérum des souris dès une à deux semaines après l'injection d'ADN, et sont d'isotype IgM. La commutation classique des IgM en IgG est observée dans les semaines suivantes et signe une activité T auxiliaire associée. Les taux maximum d'IgG sont atteints en 4 à 8 semaines et sont maintenus pendant au moins 6 mois sans autre injection d'ADN. Les anticorps anti-enveloppe obtenus sont spécifiques des déterminants de groupe et de sous-type de l'antigène HBs. Les taux d'anticorps obtenus sont 50 à 100 fois supérieurs au seuil de protection, établi à 10 mUI/ml. L'injection de vecteurs codant pour les protéines majeures et moyennes d'enveloppe induit des anticorps spécifiques des antigènes HBs et pré-S2. Les anticorps anti-pré-S2, spécifiques de la protéine moyenne et dont on sait qu'ils sont protecteurs à eux seuls, sont obtenus de manière très précoce et à des taux élevés. D'une manière générale, les différents vecteurs d'expression utilisés induisent une réponse humorale tout à fait comparable à celle qui est observée chez l'homme au cours de l'infection virale. De plus, la nature, la spécificité et le taux des anticorps obtenus permettraient, s'ils étaient obtenus chez l'homme, d'espérer une protection précoce contre une infection par un virus de sous-type homologue ou hétérologue (Michel et coll., 1995). Bien que les résultats les plus frappants aient été obtenus avec l'introduction de l'ADN dans du muscle en cours de régénération chez la souris, il a également été possible d'induire des réponses immunes importantes chez le lapin à l'aide d'un pistolet d'injection sans aiguille, le Biojector[®] (Portland, OR).

Le taux moyen d'anticorps anti HBs ($>1\ 000$ mUI/ml) obtenus chez le lapin après injection dans le muscle normal sans régénération permet donc d'envisager une application de cette technologie chez l'homme (Davis et coll., 1994).

Les problèmes majeurs non résolus par le mode de vaccination actuel (nombre d'injections nécessaires et durée de l'immunité acquise, nombre élevé de mauvais ou de non-répondeurs) ont été abordés dans ce modèle de vaccin génétique contre l'hépatite B. d'autant qu'ils ont également une incidence financière importante sur l'introduction de ce vaccin dans le programme élargi de vaccination recommandé par les organisations de santé.

Avec un vaccin traditionnel, la première injection de l'antigène est normalement suivie d'une chute rapide du taux d'anticorps produits. L'existence de cellules B mémoire permet à l'organisme de développer rapidement une réponse immune, après une injection de rappel ou à l'encontre du pathogène. A la lumière de la présentation prolongée de l'antigène par le vaccin génétique, il était important de savoir si le système immunitaire était compromis, c'est-à-dire incapable de répondre à une restimulation par l'antigène en question. En l'absence de la possibilité de faire de véritables épreuves avec le VHB, la réponse de la souris à une injection subséquente d'antigène HBs ou d'ADN codant pour la même protéine a été étudiée. L'injection intramusculaire de vecteurs d'expression plasmidiques codant pour les trois protéines d'enveloppe permet d'obtenir une réponse humorale forte, qui reste stable pendant au moins 74 semaines sans nécessiter d'injection rappel. Un rappel est néanmoins possible et a été réalisé 7 mois après la première injection, avec de l'ADN ou avec de l'AgHBs recombinant. Le rappel effectué avec l'ADN permet d'augmenter les titres anticorps d'environ 10 à 100 fois selon les vecteurs, alors que l'injection de protéine est moins efficace (Davis et coll., 1996b).

Pour savoir si l'immunisation génétique pourrait contourner certaines formes de non réponse à la vaccination classique, les ADN codant pour les trois protéines d'enveloppe du VHB ont été injectés dans les muscles de souches de souris congéniques B10 (H-2b), B10.S (H-2s) et B10.M (H-2f) afin d'évaluer le niveau d'anticorps dirigés contre la protéine majeure d'enveloppe (S) obtenu dans chaque souche. Lors de l'immunisation avec les particules portant l'antigène de surface du VHB dans les lignées B10.S et B10.M, des épitopes T-auxiliaires contenus dans les régions pré-S2 et pré-S1 des protéines d'enveloppe moyennes et grandes respectivement, sont nécessaires pour obtenir une réponse contre la protéine S. Il a été montré que dans ces souches de souris, une seule injection d'ADN codant pour la protéine S seule permet de contourner la non-réponse et dispense de l'adjonction des épitopes T auxiliaires nécessaires lors de l'immunisation avec un vaccin protéique (Davis et coll., 1995b). Ce résultat a une importance toute particulière étant donné que la non réponse à la vaccination chez l'homme est un problème qui pourrait être lié à un défaut du découpage des antigènes dans un contexte HLA particulier.

La vaccination génétique pourrait donc représenter non pas simplement un autre moyen de protéger des populations, mais une façon différente et plus efficace de stimuler le système immunitaire. Son potentiel à induire une réponse immune importante et durable après une seule injection ferait d'elle un instrument de santé publique important.

Un deuxième avantage majeur des vaccins ADN réside dans leur capacité à induire une réponse cytotoxiques via les lymphocytes CD^{8+} . Cette réponse a été étudiée en utilisant d'une part des souches de souris " bonnes répondeuses " (Davis et coll., 1995a) et d'autre part une souche de souris chez laquelle jusqu'à présent, même avec des vecteurs viraux tels que le virus de la vaccine, on n'avait pas pu obtenir de réponse cytotoxique (Schirmbeck et coll., 1995). La réponse cytotoxique induite par l'injection de vecteurs ADN codant pour les protéines d'enveloppe du VHB est détectable chez la souris dès 6 jours après l'injection et reste stable pendant au moins 6 mois. Elle est médiée par des lymphocytes T CD^{8+} et ciblée sur un épitope T bien conservé de l'enveloppe chez les souris répondeuses, et sur un épitope différent mais non encore défini dans les souches dites non-répondeuses. L'intensité de cette réponse est dépendante de la dose d'ADN injecté et la fréquence des cellules spécifiques induites est particulièrement importante. L'injection d'ADN apparaît donc comme un moyen très efficace d'induction de réponse cytotoxiques et son utilisation pourrait être plus sûre que celle de vaccins viraux vivants, spécialement chez les patients immunocompromis. Au vu de l'efficacité particulière de ce mode d'administration de l'antigène, la vaccination génétique pourrait non seulement avoir une application préventive mais également s'avérer utile en thérapeutique dans des situations d'infections chroniques où il est nécessaire d'induire ou de rappeler une réponse cytotoxique préexistante mais inefficace.

Utilisation thérapeutique

Dans un modèle de souris transgéniques pour l'expression des protéines d'enveloppe du VHB, qui miment par certains aspects les porteurs chroniques du virus, il a été possible d'induire par une seule injection d'ADN vaccin l'élimination de l'antigène HBs circulant et l'induction d'anticorps anti-HBs à des taux comparables à ceux que l'on peut observer chez une souris normale (Mancini et coll., 1996). Cette élimination est persistante et s'accompagne d'un contrôle de l'expression des gènes viraux au niveau du foie. Ce sont des cellules T non cytolytiques, spécifiquement induites par l'immunisation génétique, qui sont responsables de ce contrôle par le biais des cytokines qu'elles produisent. L'immunisation à base d'ADN apparaît donc comme une approche thérapeutique potentielle chez les porteurs chroniques du VHB, puisque l'on sait que chez les patients infectés la guérison est généralement associée à l'installation d'une réponse T spécifique et persistante contre toute ou partie des protéines virales.

Essais cliniques

Le passage du modèle souris au modèle primate est une étape préalable indispensable avant la conduite d'essais chez l'homme. Le seul primate infectable par le VHB est le chimpanzé. Deux chimpanzés ont été immunisés par quatre injections d'ADN codant pour les protéines d'enveloppe du virus. Un des animaux ayant reçu 2 mg d'ADN par dose a développé une réponse anti-HBs potentiellement protectrice dès la deuxième injection. Cette réponse était persistante et a pu être rappelée par une injection de vaccin protéique effectuée un an plus tard. Aucune épreuve virulente n'a été effectuée mais les titres d'anticorps (14 000 mUI/ml) détectés chez cet animal étaient compatibles avec l'existence d'une protection contre le virus (Davis et coll., 1996a).

L'injection d'ADN comme vaccin chez l'homme reste soumise à des considérations de sécurité. Les principales interrogations concernent le devenir de l'ADN injecté et la possibilité de son intégration dans le chromosome des cellules de l'hôte. Si cela était le cas, une mutagenèse insertionnelle serait possible. Jusqu'à présent les vecteurs utilisés restent sous forme épisomale et aucune forme intégrée n'a pas pu être mise en évidence dans le génome cellulaire. D'autre part, les cellules musculaires sont post-mitotiques et cette absence de division favorise peu les intégrations.

Enfin, l'expression prolongée de l'antigène à partir de l'ADN injecté pourrait faire redouter une anergie du système immunitaire de l'hôte. Cela ne semble pas être le cas puisqu'un effet rappel est observé après une nouvelle injection d'ADN ou d'antigène protéique classique. De plus, il semble que pour certains antigènes exprimés à partir d'ADN injecté dans les fibres musculaires, on assiste à l'élimination de celles-ci par la réponse cytotoxique.

Dans tous les cas, la décision d'injecter de l'ADN comme vaccin à visée préventive ou comme médicament à visée thérapeutique restera un problème de rapport bénéfice/risque. Pour un vaccin destiné à être injecté chez des populations saines, le risque devra être minime, voire nul; pour une approche thérapeutique destinée à traiter des patients souffrant d'infections chroniques dont l'issue peut être grave, un risque plus important pourrait être acceptable.

A l'heure actuelle, un essai de ce type (phase I) a été réalisé aux Etats-Unis chez des patients infectés par le VIH. Une réponse T cytotoxique spécifique de ce virus a été mise en évidence. Un essai multicentrique (phase II) est en cours de réalisation et permettra d'apprécier le bénéfice potentiel de l'immunité cellulaire induite après injection d'ADN chez les patients séropositifs.

BIBLIOGRAPHIE

Acsadi G, Jiao S, Jani A, Duke D, Williams P, Chong W, Wolff JA. Direct gene transfer and expression into rat heart in vivo. *New Biol* 1991, **3**: 71-81

- Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS et coll. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. The need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1991, **263**: 1218-1222
- André FE, D'Hondt E., Delem A, Satary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationals and summary of findings. *Vaccine* 1992, **10**: S160-S168
- André FE. Approaches to a vaccine against hepatitis A: development and manufacture of an inactivated vaccine. *J Infect Dis* 1995, **171**: S33-S39
- Averhoff F, Shapiro C, Hyams L et coll. Use of inactivated vaccine to interrupt a communitywide hepatitis A outbreak. *IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*, 21-25 April, 1996, Rome: Abstract SC 2
- Banisadr F, Gueit I, Humbert G. Vasculitis related to hepatitis A vaccination. *Clin Infect Dis* 1996, **22**: 596
- Carmeli Y, De-Medina T, Serious hepatitis B vaccine adverse reactions, are they immune-mediated ? *Vaccine* 1993, **11**: 1358 1359
- Cox GJM, Zamb TJ, Babluk LA. Bovine herpesvirus 1: immune responses in mice and cattle injected with plasmid DNA. *J Virol* 1993, **67**: 5664-5667
- Davis HL, Michel ML, Whalen RG. DNA-based immunization induces continuous secretion of hepatitis B surface antigen and high levels of circulating antibody. *Human Molecular Genetics* 1993, **2**: 1847- 1851
- Davis HL, Michel ML, Mancini M, Schleef M, Whalen RG. Direct gene transfer in skeletal muscle: plasmid DNA-based immunization against the hepatitis B virus surface antigen. *Vaccine* 1994, **12**: 1503 1509
- Davis HL, Michel ML, Mancini M, Schleef M, Whalen R G, Schirmbeck R, Reimann J, Whalen RG. DNA-mediated immunization in mice induces a potent MHC class I-restricted cytotoxic T Lymphocyte response to the hepatitis B envelope protein Hum. *Gene Ther* 1995a, **6**: 1447-1456
- Davis HL, Michel ML, Mancini M, Schleef M, Whalen RG. DNA based immunization overcomes H-2 haplotype-restricted non-responsiveness to hepatitis B surface antigen in mice. *In: Vaccines 95 Molecular Approaches to the Control of Infectious Diseases*, Cold Spring Harbor Laboratory, New-York 1995b, 111-116
- Davis HL, Brazolot Millan CL, Mancini M, Mc Cluskie MJ, Hadchouel M et coll. DNA-based immunization of mice and non-human primates against hepatitis B virus. *Vaccine* 1996a, in press
- Davis HL, Mancini M, Michel ML, Whalen RG. DNA-mediated immunization to hepatitis B surface antigen: longevity of primary response and effect of boost. *Vaccine* 1996b, **14**: 910-915
- Deinhardt F. Prevention of hepatitis A: past, present and future. *Vaccine* 1994, **10**: S10-S14

- Desombere I, Hauser P, Rossau R, Paradijs J, Leroux Roels G. Nonresponders to hepatitis B vaccine can present envelope particles to T lymphocytes. *J Immunol* 1995, **154**: 520-529
- Durpagal H., Ozdener MH, Ansari IH et coll. Immune response and protection following naked DNA immunization of the structural region of HEV. *IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease 1996*, résumé N° A109
- Fuerst TR, Yarbough P, Zhang Y et coll. Prevention of hepatitis E using a novel ORF-2 subunit vaccine. *In: Enterically-Transmitted Hepatitis Viruses*. Buisson Y, Coursaget P, Kane M Eds. La Simare, Tours, 1996
- Germanaud J, Causse X, Trinh DH, Pfau-Fandard B, Trépo C. A case of severe cytolysis after hepatitis B vaccination [Letter; comment]. *Am J Med* 1995, **98**: 595-596
- Gross K., Combe C, Kruger K, Schattenkirchner M. Arthritis after hepatitis B vaccination. Report of three cases. *Scand J Rheum* 1995, **24**: 50-52
- Hansen E, Fernandes G, Goldspink G, Butterworth P, Umeda PK, Chang, K. Strong expression of foreign genes following direct injection into fish muscle. *FEBS Lett* 1991, **290**: 73-76
- Haubitz M, Ehlerding G, Beigel A, Heuer U., Hemmerling AE, Thoma HA. Clinical experience with a new recombinant hepatitis-B vaccine in previous non-responders with chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 1996, **45**: 180-182
- Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. Central nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine [see comments]. *Lancet* 1991, **338**: 1174-1175
- Hilleman MR, Hepatitis and hepatitis A vaccine: a glimpse into history. *J Hepatol* 1993, **18**: S5-S10
- Hornig YC, Chang MM, Lee CY, Safary A, André F, Cheb DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 359-362
- Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P et coll. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994, **271**: 1328-1234
- Just M, Berger R. Reactogenicity and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1992, **10**: S110-113
- Khuroo MS, Dar MY. Hepatitis E: evidence for person-to-person transmission and inability of low dose immune serum globulin from an indian source to prevent it. *Indian J Gastroenterol* 1992, **11**: 113-116
- Kitsis RN, Buttrick PM, Mc Nally EM, Kaplan ML, Leinwand LA. Hormonal modulation of a gene injected into rat heart in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1991, **88**: 4138-4142

Lear JT, English JS. Anaphylaxis after hepatitis B vaccination [letter]. *Lancet* 1995, **345**: 1249

Lemon SM, Robertson BH. Taxonomic classification of hepatitis A virus. *In: Viral Hepatitis and Liver Disease*. Nishioka K. Suzuki H. Mishiro S. Oda T Eds. Springer Verlag, Tokyo, 1994, 50-53

Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997, **336**: 196-204

Lilic D, Ghosh SK. Liver dysfunction and DNA antibodies after hepatitis B vaccination [letter]. *Lancet* 1994, **344**: 1292-1293

Macario F, Freitas L, Correia J, Campos M, Marques A. Nephrotic syndrome after recombinant hepatitis B vaccine [letter]. *Clin Nephrol* 1995, **43**: 349

Mao JS, Dong DX, Zhang SY, Zhang HY, Chen NL, Huang HY, Xie RY, Chai CA et coll. Further studies of attenuated live hepatitis A vaccine (H2 strain) in humans. *In: Viral Hepatitis and Liver Disease*. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H Eds. Williams & Wilkins, Baltimore 1991, 110-111

Major M, Vitvitski L, Beauverger P, Lecouturier V, Wild F, Trépo C, Inchauspé G. HBV chimeric vectors presenting HCV nucleocapsid sequence generate cellular immune responses against both viruses in DNA-based immunization. *IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases*, Rome, 1996

Mancini M, Hadchouel M, Davis HL, Whalen RG, Tiollais P, Michel ML. DNA-mediated immunization in a transgenic mouse model of the hepatitis B surface antigen chronic carrier state. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93**: 12496-12501

Maupas P., Goudeau P, Coursaget J, Drucker J, Bagros P. Immunization against hepatitis B in man. *Lancet* 1976, **1**: 1367-1370

Maupas P, Goudeau P., Coursaget J, Drucker J, Bagros P. Hepatitis B vaccine: efficacy in high-risk settings, a two year study. *Intervirology* 1978, **10**: 196-208

Maupas P, Chiron JP, Barin F, Coursaget P. et coll. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children. Controlled trial in an endemic area (Senegal). *Lancet* 1981a, **1**: 289-292

Maupas P, Coursaget P, Goudeau A, Barin F, Chiron JP, Raynaud B. Hepatitis B vaccine: rationale, principles and applications. *In: « Hepatitis B vaccine », Maupas P, and Guesry P. (Eds), Elsevier/North Holland, Biomedical Press, INSERM Symposium n°18, 1981b, 3-11*

Mc Mahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons [see comments]. *Am J Med* 1992, **92**: 254-256

Mc Mahon BJ, Williams J, Bulkow L, Tantiila M, Beller M. Control of an outbreak of hepatitis A in Alaska using an inactivated hepatitis A vaccine. *IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*, 1996, 78 Rome, Abstract SB I

Melnick JL. Properties and classification of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992, **10**: S24-S26

Meola A, Delmastro P, Monaci P, Luzzago A, Nicosia A, Felici F, Cortese R, Galfre G. Derivation of vaccines from mimotopes - Immunologic properties of human hepatitis B virus surface antigen mimotopes displayed on filamentous phage. *J Immunol* 1995, **154**: 2236-2243

Meyboom RH, Fucik H, Edwards IR. Thrombocytopenia reported in association with hepatitis B and A vaccines [letter; comment]. *Lancet* 1995, **345**: 1638

Michel ML, Davis HL, Scheelf M, Mancini M, Tiollais P, Whalen RG. DNA-mediated immunization to the hepatitis B surface antigen in mice: aspects of the humoral response mimic hepatitis B viral infection in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92**: 5307-5311

Poullin P, Gabriel B. Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine [letter] [see comments]. *Lancet* 1994, **344**: 1293

Prikazsky V, Olear V, Cerroch A, Safary A, André FE. Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination. *J Med Virol* 1994, **44**: 457-459

Provost PJ, Hilleman MR. An inactivated vaccine prepared from infected marmoset liver. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978, **159**: 201-203

Provost PJ, Hilleman MR. Propagation of human hepatitis A virus in culture in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979, **160**: 213-221

Purdy MA, Mc Caustland KA, Krawczynski K et coll. Preliminary evidence that a trpE-HEV fusion protein protects cynomolgus macaques against challenge with wild-type hepatitis E virus (HEV). *J Med Virol* 1993, **41**: 90-94

Raz R, Dagan R, Gallil A, Brill G, Kassis I, Koren R. Safety and immunogenicity of a novel mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing pre-S1 and pre S2 antigens in children. *Vaccine* 1996, **14**: 207-211

Salazar C, Deulofeut H, Granja C, Deulofeut R et coll. Normal HBsAg presentation and T-cell defect in the immune response of nonresponders. *Immunogenetics* 1995, **41**: 366-374

Schödel F, Kelly SM, Peterson D, Milich D, Hughes J, Tinge S, Wirtz R, Curtiss III R. Development of recombinant Salmonellae expressing hybrid hepatitis B virus core particles as candidate oral vaccines. *Recombinant vectors in vaccine development* 1994, **82**: 151-158

Schirmbeck R, Böhm W, Ando K, Chisari FV, Reimann J. Nucleic acid vaccination primes hepatitis B virus surface antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in nonresponder mice. *J Virol* 1995, **69**: 5929-5934

Shouval D, Ilan Y, Adler R, Deepen R, Panet A, Even Chen Z, Gorecki M, Gerlich WH. Improved immunogenicity in mice of a mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing pre-S1 and pre-S2 antigens as compared with conventional yeast-derived vaccines. *Vaccine* 1994, **12**: 1453-1459

Sugimoto M, Yamanouchi K. Characteristics of an attenuated vaccinia virus strain, LC16mO, and its recombinant virus vaccines. *Vaccine* 1994, **12**: 675-681

Suzuki H, Iino S, Shiraki K, Akahane Y, Okamoto H, Domoto K, Mishiro S. Safety and efficacy of a recombinant yeast derived pre-S2 + S-containing hepatitis B vaccine (TGP-943): phase 1, 2 and 3 clinical testing. *Vaccine* 1994, **12**:1090-1096

Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et coll. Successful passive and active immunization of cynomolgus monkeys against hepatitis E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91**: 10198-10202

Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et coll. Prospects for prevention of hepatitis E. *In: Enterically-Transmitted Hepatitis Viruses*. Buisson Y, Coursaget P, Kane M Eds. La Simare, Tours, 1996

Ulmer JB, Donnelly JJ, Parker SE, Rhodes GH, Felgner PL, Dwarki VJ, Gromkowski SH, Deck RR et coll. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science* 1993, **259**: 1745-1749

Vingerboets J, Vanham G, Kestens L, Penne G et coll. Deficient T-cell responses in non-responders to hepatitis B vaccination: absence of Th1 cytokine production. *Immunol Lett* 1994, **39**: 163- 169

Werzberger A, Mensch PS, Kuter R et coll. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Eng. J Med* 1992, **327**: 453-457

Widera G. Gene gun-based nucleic acid vaccination. *Vector Systems in Gene Therapy*, May 6-7, 1996, Coronado, California

Wolff JA, Malone RW, Williams P, Choong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990, **247**: 1465-1468

Wu GY, Wu CH. Hepatic cultures models and gene regulations. *Atelier* 52, INSERM, April 22-23, 1993

Yim TJ, Tang S, Andino R. Poliovirus recombinants expressing hepatitis B virus antigens elicited a humoral immune response in susceptible mice. *Virology* 1996, **218**: 61-70

Stratégies vaccinales en pays de faible endémicité

La recherche et le développement consacrés à la mise au point de vaccins bien tolérés et efficaces contre les hépatites A et B ont été couronnés de succès. Ces vaccins n'ont cependant pas permis de contrôler la maladie au niveau régional ou national car, au moins jusqu'à récemment pour l'hépatite B et encore actuellement pour l'hépatite A, ils n'ont été utilisés que dans des populations ciblées. Pour contrôler l'hépatite A en population générale, il faudrait qu'une stratégie vaccinale similaire à celle entreprise pour lutter contre l'hépatite B soit adoptée (Alter et coll., 1991). Des études sont actuellement en cours pour envisager les données coût efficacité d'un tel projet. Par ailleurs, la stratégie de vaccination choisie pour l'hépatite B ne sera efficace que s'il est possible d'augmenter l'adhésion des familles et des médecins de ville à la vaccination des nourrissons contre le VHB. Le développement de vaccins bivalents et a fortiori polyvalents pourrait y contribuer en allégeant le calendrier vaccinal.

Vaccination anti-VHA

Dans les zones de faible endémie telle que l'Europe occidentale, l'OMS (1995) estime que chaque pays doit déterminer l'importance relative de l'hépatite A sur le plan de la santé publique. La stratégie vaccinale en France est limitée à des cibles précises qui tiennent compte de la transmission du VHA. Le calendrier vaccinal français 1996-1997 (1996) recommande donc la vaccination de l'hépatite A dans les circonstances suivantes:

- sujets professionnellement exposés à un risque de contamination, à savoir le personnel de crèche, d'internat des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, personnel du traitement des eaux usées (risque apprécié par le médecin du travail) et personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective;
- adultes non immunisés devant séjourner en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et service pour l'enfance et la jeunesse handicapées, les personnes exposées à des risques particuliers (hémophilie, polytransfusion, toxicomanie par voie intraveineuse, pratiques homosexuelles).

Pour les voyageurs, le vaccin est actuellement l'alternative à l'injection classique d'immunoglobulines. Ces immunoglobulines totales préviennent la maladie mais ont une durée d'action limitée, contrairement au vaccin. Actuellement, elles ne sont plus disponibles en France par voie intramusculaire. Avant vaccination, un dosage des IgG anti-VHA est effectué chez l'adulte, à partir de l'âge de 35 ans. En effet, si ces anticorps sont positifs, le sujet est protégé et n'a donc pas besoin d'être vacciné (Steffen et Gyurech, 1994).

L'OMS discute également de la situation des personnels de santé, mais il n'existe actuellement aucune évidence épidémiologique montrant que les personnels de santé ont une augmentation du risque d'hépatite A par rapport à la population générale. Les sujets atteints de maladie hépatique chronique peuvent également être bénéficiaires de la vaccination par l'hépatite A.

Aux USA, la vaccination universelle contre l'hépatite A est en cours de discussion mais n'est pas encore adoptée et il est possible que le développement d'un vaccin combiné anti VHA/anti-VHB conduise à élargir l'indication du vaccin de l'hépatite A (Hollinger et coll., 1995).

L'utilisation du vaccin anti VHA pour stopper des épidémies a été tentée et des résultats encourageants ont été obtenus (Prikazsky et coll., 1994; Averhoff et coll., 1996; Mac Mahon et coll., 1996). La vaccination de masse en situation d'épidémie en Alaska semble avoir eu un impact sur l'épidémie. Dans d'autres situations aux Etats Unis cet impact positif semblait plus discutable (Centers for Disease Control, Communication personnelle, 1996). Il convient toutefois de remarquer que de telles campagnes de vaccination doivent être décidées et mises en place rapidement ce qui nécessite une détection précoce et donc l'existence d'une surveillance épidémiologique adaptée et une capacité de réaction logistique suffisante. Des études complémentaires, en situation d'épidémies, sont nécessaires pour préciser l'indication de la vaccination et ses modalités d'application.

Vaccination anti-VHB

Dans les pays de faible endémie tels que la France, la politique a été ciblée ou sélective jusqu'en 1994. La vaccination de l'hépatite B a concerné les sujets à risque et des populations bien déterminées: transfusés multiples, hémodialysés, hémophiles, personnels de santé, voyageurs, toxicomanes intraveineux, entourage des sujets porteurs de l'antigène HBs.

La loi du 18 janvier 1991 a rendu obligatoire la vaccination contre l'hépatite B pour tous les personnels de santé médicaux et paramédicaux.

Les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs sont également vaccinés dès la naissance en France après dépistage systématique de l'antigène HBs au 6ème mois de grossesse chez toutes les femmes enceintes (décret du 14 février 1992). On peut donc espérer prévenir ainsi la presque totalité des hépatites B à point de départ néo-natal (Denis et coll., 1994).

Plusieurs pays ont constaté à la fin des années 1980 qu'il était en fait très difficile d'accéder à tous les sujets à risque (Greeneberg, 1993; Hoofnagle, 1989). Certains groupes à risque très élevé, sujets homosexuels, hétérosexuels à partenaires multiples, utilisateurs de drogue IV, certaines minorités ethniques, sont en fait peu vaccinés. Il est également apparu plus clairement que la transmission par voie sexuelle était prépondérante dans les pays de moyenne et de faible endémie: l'âge moyen à la déclaration d'une hépatite B se situe entre 20 et 35 ans dans ces régions.

Ces deux constats ont donc amené différentes instances, dont l'OMS, à réviser les politiques de prévention de l'hépatite B. En 1992, l'OMS a ainsi recommandé la vaccination universelle contre le VHB dans tous les pays (Iwarson, 1993; Halsey, 1993; Kane, 1995): « Le vaccin de l'hépatite B devrait être intégré au calendrier vaccinal national de tous les pays où la prévalence des porteurs d'hépatite B est égale ou supérieure à 8 %, dès 1995, et pour tous les pays d'ici 1997. Les populations cibles et les stratégies peuvent varier avec l'épidémiologie locale. Quand le taux de prévalence est égal ou supérieur à 2 %, la stratégie la plus efficace est l'incorporation dans les calendriers vaccinaux de nourrisson. Les pays qui ont un taux de prévalence inférieur doivent envisager la vaccination de tous les adolescents en addition ou en alternative avec la vaccination des nourrissons ».

Vaccination universelle des nourrissons et/ou des adolescents

La vaccination des adolescents est plus logique dans un pays de faible endémie comme la France, puisque la contamination sexuelle est le mode majeur de transmission. On peut théoriquement espérer une réduction significative des hépatites B dans un délai moyen de 10 à 15 ans. La difficulté de ces programmes est la réalisation d'une vaccination complète chez l'adolescent. Les systèmes sont différents selon les pays. La médecine scolaire peut parvenir à réaliser un tel programme, mais nécessite une infrastructure très solide. Dans les pays où la vaccination est principalement assurée par la médecine libérale (France, Allemagne), il est difficile de motiver les adolescents et leurs familles pour atteindre une couverture vaccinale idéale de 100 % (Laurence et Goldstein, 1995). En France, une campagne de vaccination s'est développée pour les adolescents en 1994 et une seconde campagne a été lancée par le CFES en union avec la CNAM et le Ministère de la Santé à la fin de l'année 1995. La première campagne de vaccination a porté sur 900 000 élèves de 6^{ème}. Les résultats indiquent que 500 000 enfants ont été vaccinés par les médecins de santé scolaire et 180 000 par leur médecin de famille. En revanche, 200 000 élèves ont un statut vaccinal non connu, faute de carnet de santé ou de réponse de leurs parents (Brice et Moyse, 1995). Ce constat démontre la difficulté de réaliser une vaccination complète, même sur un semestre, chez 100 % des adolescents. La couverture actuellement estimée en France est au maximum de 70 à 80 %. Les sujets non vaccinés ne sont peut être pas, en outre, à égalité de risque vis à vis de l'hépatite B. par rapport aux enfants qui ont été correctement vaccinés.

En bref, chez l'adolescent, la vaccination de l'hépatite B est logique mais sa réalisation correcte est difficile.

La vaccination universelle des nourrissons, à l'inverse, se situe à un âge très éloigné du risque, dans les zones où la prévalence du portage est faible et les conditions d'hygiène excellentes. A cet âge, l'accessibilité aux vaccinations est excellente et le vaccin de l'hépatite B peut aisément s'intégrer au calendrier, et cela pour l'ensemble de la population (Greeneberg, 1993; Iwarson, 1993; Halsey, 1993). La vaccination des nourrissons a été intégrée dans le calendrier français en 1995. En appliquant le protocole de vaccination complet à un nourrisson (injections à 2, 3, 4 et 12 mois ou à 1, 2 et 6 mois), on peut penser qu'un seul rappel sera suffisant, entre 11 et 13 ans, pour renforcer très durablement l'immunité. L'indication de la vaccination des nourrissons est donc purement stratégique en zone de faible endémie, son but étant de simplifier la vaccination ultérieure des adolescents tout en assurant la meilleure couverture vaccinale possible. En France, 10 à 20 % seulement des nourrissons sont vaccinés selon les régions, et cette vaccination est plutôt mal acceptée et mal comprise dans cette tranche d'âge.

La vaccination des élèves de 6^{ème} doit être réalisée pendant au moins 10 ans avant de parvenir à la situation où, grâce à la vaccination universelle des nourrissons, seule une injection de rappel sera effectuée vers 11 ans.

En Europe, l'Italie a été le premier pays à rendre la vaccination hépatite B obligatoire (27/05/1991) pour tous les nouveau-nés et les adolescents de 12 ans: là encore, ce choix était guidé par la facilité d'intégration au calendrier vaccinal (Stroffolini et coll., 1991; Goudeau et coll., 1990). L'Allemagne et la Belgique ont également choisi la vaccination simultanée des nourrissons et des adolescents. En Espagne et au Portugal, les adolescents demeurent la cible principale. Aux Etats-Unis, la vaccination des nourrissons est inscrite au calendrier officiel (ACIP - Comité de l'Académie Américaine de Pédiatrie (Halsey, 1993). Au Canada plusieurs provinces vaccinent massivement les adolescents.

Vaccination des nouveau-nés nés de mères porteuses de l'antigène HBs

Cette prévention chez le nouveau-né doit être systématique chaque fois que la recherche obligatoire de l'antigène HBs chez la mère a été positive. La vaccination est commencée dès le jour de la naissance et elle est poursuivie selon le schéma de trois injections à un mois d'intervalle commençant dès la naissance suivies d'un rappel à un an. Une injection simultanée de 100 unités internationales d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs est faite par voie intramusculaire dès le jour de la naissance, sans conséquence sur la montée des anticorps post-vaccinaux.

Si la mère est positive à l'antigène HBs et à l'antigène HBe, on conseille de faire une deuxième injection de 100 UI d'immunoglobulines anti-HBs à 1 mois (avec la 2^{ème} injection de vaccin de l'hépatite B et en un site différent).

Malgré son coût, cette méthode donne les meilleurs résultats. Les immunoglobulines confèrent avec les vaccins de dosage élevé une protection de 98 % (André et Zuckerman, 1994). Le dosage des vaccins est également important et les vaccins de dosage élevé ont un effet protecteur plus marqué. En France, on utilise soit le vaccin à 10 mcg, soit de façon préférentielle le vaccin à 20 mcg pour les nouveau-nés nés de mère porteuse de l'antigène HBs (André et Zuckerman, 1994).

Protocoles de vaccination

Deux types de schémas existent: soit trois injections à un mois d'intervalle et un rappel un an plus tard, soit deux injections à un ou deux mois d'intervalle et un rappel six mois plus tard. La France a été surtout le promoteur du premier schéma, alors que le reste du monde utilise le schéma à trois injections.

Le « rappel », ou injection tardive, est essentiel pour obtenir un titre très élevé d'anticorps qui est le garant d'une immunité prolongée. En général, le titre moyen d'anticorps (GMT) est multiplié par 10 grâce au rappel. On comprend pourquoi il est essentiel qu'un calendrier vaccinal soit réalisable et que ce rappel puisse être pratiqué chez tous les enfants. Lorsqu'un rappel est effectué plus tard, la réponse immunitaire est aussi bonne, sinon meilleure. Les schémas suivants sont validés: deux injections effectuées à mois d'intervalle suivies d'un rappel après six mois, neuf mois ou un an; deux injections à deux mois d'intervalle suivies d'un rappel après six mois ou un an (Greeneberg, 1994).

Les vaccins pédiatriques sont en règle générale utilisés jusqu'à 15 ans, car la réponse immunitaire est excellente à cet âge vis-à-vis du vaccin de l'hépatite B (Schiff Gilbert et coll., 1995). Par contre, les vaccins pour adulte (dosage double) sont nécessaires ultérieurement car la réponse est moins bonne et moins prolongée dès la troisième décade de la vie (De Rave et coll., 1994). Des dosages plus faibles ont été testés chez les nourrissons pour des objectifs de coût, mais si la réponse immunitaire est bonne, elle est moins constante chez tous les enfants et la durée des anticorps est plus courte (Lee et coll., 1995).

Les vaccins combinés devraient permettre d'alléger le programme vaccinal du nourrisson et de l'adolescent. On peut donc espérer que la combinaison du vaccin anti VHB au vaccin DTCoqPolio-*Haemophilus influenzae* b permettra de vaincre certaines réticences grâce à la suppression d'une injection supplémentaire actuellement nécessaire.

Actuellement, il est stipulé que le rappel de la vaccination anti-VHB doit être fait tous les 5 ans. Des études de suivi tendent à prouver que la protection s'étendrait plutôt à 10 ans. En fait, la protection dépend de la mémoire immunologique et l'évaluation des cellules B et T serait nécessaire pour comprendre la persistance de l'immunité en cas d'anticorps non décelables. On peut penser qu'un rappel distant de dix ans est suffisant, à l'exception des sujets à risque élevé pour lesquels l'intervalle de cinq ans est maintenu en l'absence d'études de cohortes rigoureuses (Tilzey, 1995).

Dans une étude effectuée chez des nouveau-nés nés de mères porteuses de l'antigène HBs et vaccinés à la naissance, les anticorps étaient encore présents chez 87,9 % d'entre eux, 8 ans après la vaccination (Marion et coll., 1994).

Il est très important que soit mise en place une surveillance de la vaccination universelle contre le VHB en France afin d'en apprécier l'impact réel national. Un travail récent a permis de connaître la place de l'infection chez les femmes enceintes et d'évaluer le nombre de nouveau-nés à protéger (Denis et coll., 1994). D'autre part, la vaccination doit être expliquée car cette stratégie n'est pas aussi claire que pour certains vaccins traditionnels de l'enfance. La réticence des médecins ou des familles a déjà été testée aux Etats Unis et ceci mérite donc une évaluation régulière et une information bien menée des médecins et du public (Freed et coll., 1994).

BIBLIOGRAPHIE

Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS et coll. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. The need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1991, **263**: 1218-1222

André FF, Zuckerman AJ. Review: Protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol* 1994, **44**: 144-151

Averhoff F, Shapiro C, Hyams L et coll. Use of inactivated vaccine to interrupt a communitywide hepatitis A outbreak. IX *Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*, 1996, Rome: Abstract SC 2

Brice J, Moyse C. Programme de valorisation de la vaccination contre l'hépatite B dans les collèges. *BEH* 1995, **17**: 73-74

Calendrier vaccinal 1996-1997. *BEH* 1996, **35**: 151-152

De Rave S, Heitjink RA, Bakker Bendik M, Boot J, Schlon SW. Immunogenicity of standard and low dose vaccination using yeast derived recombinant hepatitis B surface antigen in elderly volunteers. *Vaccine* 1994, **12**: 532-534

Denis F, Tabaste JL, Ranger-Roger S. Prévalence de l'AgHBs chez 21 476 femmes enceintes. Enquête de 12 CHU français. *BEH* 1994, **12**: 53-54

Freed GL, Bordley WC, Clark SL, Konrad TR. Universal hepatitis B immunization of infants: reactions of pediatricians and family physicians over time. *Pediatrics* 1994, **93**: 747-745

Goudeau A, the European Regional Study Group. Epidemiology and eradication strategy for hepatitis B in europe. *Vaccine* 1990, **8**: 5113-5116

Greeneberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 438-445

Greeneberg DP. Flexibility in the scheduling of hepatitis B vaccine doses. *Pediatr Infect Dis J* 1994, **13**: 339-340

Halsey NA. Discussion of immunization practices Advisory Committee American Academy of Pediatrics Recommendations for universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 446-449

Hollinger BF, Eickhoff TH, Gershon A, Jong EL, Koff RS. Discussion: who should receive hepatitis A Vaccine ? A strategy for controlling hepatitis A in the United States. *J infect Dis* 1995, **171**: S73-S71

Hoofnagle JH. Towards universal vaccination against hepatitis B virus. *N Engl. J Med* 1989, **312**: 1333-1334

Iwarson S. Strategies for immunization against hepatitis B in western Europe. *Vaccine* 1993, **11**:518-520

Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995, **13**: S47-S49

Laurence MH, Goldstein MA. Hepatitis B immunization in adolescents. *J Adolescent Health* 1995, **17**: 234-243

Lee SS, Lo YC, Young BWY, Wong KH, Lim WL. A reduced dose approach "to hepatitis B vaccination for low-risk newborns and preschool children". *Vaccine* 1995, **13**: 373-376

Marion SA, Pastore MT, Pi DW, Mathias RG. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 1994, **140**: 734-746

Mc Mahon BJ, Williams J. Bulkow L, Tanttala M, Beller M. Control of an outbreak of hepatitis A in Alaska using an inactivated hepatitis A vaccine. IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, 1996, Rome: Abstract SB I

OMS. Public health control of hepatitis A: memorandum from a WHO meeting. *Bull W.H.O.* 1995, **75**: 15-20

Prikazsky V, Olear V, Cernoch A, Safary A, Andre FE. interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination. *J Med Virol* 1994, **44**: 457-459

Schiff Gilbert M, Shenwood JR, Zeldis JB, Krause DS. Cooperative study of the immunogenicity and safety of two doses of recombinant hepatitis B vaccine in healthy adolescents. *J Adol Health* 1995, **16**: 12-17

Steffen R, Gyurech D. Advances in hepatitis A prevention in travellers. *J Medical Virol* 1994, **44**: 460-462

Stroffolini T, Chiaramonte M, Craxi A, Franco E, Rapicetta M, Trivello R, de Mattia D et coll. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children and teenagers in Italy. A survey before mass hepatitis B vaccination. *J Infection* 1991, **22**: 191-199

Tilzey AI. Hepatitis B vaccine boosting: the debate continues. *Lancet* 1995, **345**: 1000

Prévention chez les voyageurs et expatriés en zones d'endémie

Les voyageurs et expatriés en milieu tropical et subtropical sont exposés à un risque élevé d'infection par les virus des hépatites A (VHA), B (VHB) et éventuellement E (VHE). Il s'agit là d'un problème de santé publique majeur étant donné la fréquence des voyages: chaque année, 14 millions d'européens (Steffen, 1995) et 24 millions d'américains (Koff, 1995) se rendraient dans les pays en développement.

La prévention de l'hépatite A en milieu tropical passe par la lutte contre le péril fécal. Compte tenu du coût du vaccin et de la bénignité habituelle de l'infection par le VHA en zone d'endémicité, une vaccination de masse n'est pas envisageable (Kane, 1992).

L'importance relative des différents modes de transmission du VHB est mal connue dans les zones d'hyperendémicité. Même si la transmission mère-enfant du VHB ne représente qu'une fraction faible du total des infections, son pronostic implique que la vaccination contre le VHB soit, dans les zones d'endémicité forte et moyenne, administrée dès les premières semaines (Maynard, 1990): l'évolution de l'infection par le VHB vers la chronicité est en effet d'autant plus fréquente que l'infection survient plus précocement - 70 à 90 % avant 1 an et 6 à 10 % après 7 ans (Maynard, 1990). La transmission mère enfant joue un rôle important dans la " production ", au sein d'une population donnée, des porteurs chroniques du VHB qui constituent le réservoir de virus et ont un risque élevé de développer une hépatopathie chronique et un carcinome hépatocellulaire. En fait, compte tenu de son coût, la vaccination contre le VHB est peu pratiquée dans les zones intertropicales dont la plupart des pays sont en voie de développement. Dans ces zones, les mesures de prévention des transmissions sexuelle et percutante (hygiène des soins, prévention du risque lié aux transfusions ou aux pratiques sanglantes rituelles ou thérapeutiques traditionnelles) demeurent d'autant plus importantes à promouvoir qu'elles sont identiques aux mesures de prévention de l'infection par le VIH.

Risques pour les voyageurs et les expatriés

Pour l'essentiel, les travaux concernant les hépatites virales chez les voyageurs et les expatriés ont été réalisés dans les années 80. Il faut donc, pour transposer ces résultats en 1997, tenir compte de l'évolution de la situation épidémiologique de l'hépatite A dans les pays industrialisés, en France notamment où la proportion de sujets immune dans la population générale a diminué de façon importante (Dubois et coll., 1992; Buisson et coll., 1996b). Il faut également tenir compte des moyens de prévention disponibles: les premiers vaccins contre le VHB ont été commercialisés dans les années 1980 mais le vaccin contre le VHA ne l'a été qu'en 1992. Auparavant, les immunoglobulines standard constituaient la seule immunoprophylaxie anti-VHA disponible, avec les contraintes qu'elle comportait (nécessité, pour les séjours prolongés, de répéter les injections tous les six mois) (Iwarson et coll., 1978).

Le concept d' " hépatite du voyageur " recouvre, dans la littérature médicale, des réalités très hétérogènes. Il s'agit de sujets ayant effectué un séjour bref (voyage touristique) ou prolongé (coopération civile ou militaires), avec des niveaux d'exposition au risque très variables compte tenu des conditions de séjour. Par ailleurs, l'approche épidémiologique a été réalisée, dans certains travaux, à partir du symptôme " ictère ", méconnaissant alors les formes Symptomatiques que seules les études séro-épidémiologiques permettent de prendre en compte.

Une grande partie des enquêtes provenaient des pays anglo-saxons ou scandinaves pour lesquels le problème est d'autant plus important que le niveau d'endémicité local de l'hépatite A était, et demeure, particulièrement faible, majorant ainsi les risques de contracter une hépatite A (Frosner et coll., 1979). En fait, la situation épidémiologique française a très rapidement évolué au cours de ces dernières décades comme en témoigne, notamment, le taux de prévalence des anticorps anti-VHA dans les nouvelles recrues de l'armée: ce taux, de l'ordre de 50 % en 1978, est maintenant de l'ordre de 15 % (Buisson et coll., 1996b). Cette baisse de la prévalence des anticorps anti-VHA a également été constatée dans la population générale française en confrontant les résultats d'études relativement anciennes (Allemand et coll., 1979) à ceux de travaux plus récents (Dubois et coll., 1992). La population à risque d'hépatite A est donc beaucoup plus importante au sein, notamment, de groupes tels que les voyageurs.

L'évaluation de la fréquence, en Europe, des hépatites aiguës liées aux voyages a donné lieu à une série d'études portant sur des sujets hospitalisés ou consultant dans des services de médecine spécialisés au retour d'un séjour en milieu tropical ou subtropical. Les études concernant les hépatites aiguës vues en milieu hospitalier (Steffen et coll., 1977; Muller et coll., 1978; Mathielsen et coll., 1979; Skinhoj et coll., 1981; Weiland et coll., 1981; Christenson, 1985) ont permis d'évaluer le rôle des voyages parmi les autres étiologies sans 190 que soient précisées, dans la plupart des travaux, la durée des séjours et leurs conditions. Selon les séries, les " hépatites du voyageur " représentaient de 12 à 36 % du total des hépatites.

Parmi ces hépatites du voyageur, le rôle du VHA était prédominant et le VHB était impliqué dans 12 à 41 % des cas, selon les séries. Une étude française récente réalisée à partir d'un échantillon national de médecins généralistes et concernant les hépatites A aiguës a montré que la contamination pouvait être reliée à un voyage en zone de haute endémicité dans 20 % des cas (Buisson et coll., 1996a). Dans une autre étude récente réalisée à partir du réseau-sentinelles INSERM-RNSP DGS, 30 % des hépatites A aiguës étaient survenues après un retour de voyage (dans un pays européen près d'une fois sur deux) (Flahault et coll., 1996).

Plusieurs études portant sur des consultants des services de médecine tropicale ont été réalisées en Allemagne et en Suisse (Holzer et coll., 1980; Schuz et Meyer-Glauner, 1976; Frosner et coll., 1976). Elles ont permis de dénombrier de 85 à 330 sujets atteints d'hépatite aiguë pour 10 000 consultants. Les populations étudiées sont très hétérogènes d'une étude à l'autre, ce qui peut expliquer la dispersion importante des résultats. Ces chiffres étaient 10 à 20 fois supérieurs à ceux qui étaient observés dans les populations générales suisses et allemandes, si l'on se base sur les déclarations en principe obligatoires des hépatites. Frosner et coll. (1981) et Holzer et coll. (1980) ont montré qu'environ 15 % des voyageurs consultant en milieu spécialisé étaient porteurs de l'antigène HBs ou d'anticorps anti HBs alors que, dans les mêmes tranches d'âge des populations correspondantes, ce taux était de l'ordre de 5 %. Par ailleurs, Holzer et coll. (1980) ont retrouvé, en Suisse, un taux de prévalence des anticorps anti-VHA de 41,5 % parmi les voyageurs consultants qu'ils avaient étudiés, contre 20 % dans la population suisse de même âge.

Dans une étude récente concernant des voyageurs européens séjournant dans les pays en développement (PED), le taux d'incidence de l'hépatite A clinique a été évalué à 3‰ et par mois de séjour. Lorsque le séjour se fait dans des conditions d'hygiène précaires, ce taux pourrait atteindre 20‰ par mois (Steffen, 1995).

Quelques auteurs ont tenté de quantifier le risque d'hépatite en fonction de la destination et des activités touristiques ou professionnelles du voyageur. Les études consacrées aux seuls touristes sont relativement rares et il s'agit, là encore, de publications scandinaves (Iwarson et coll., 1978; Skinoj et coll., 1981). Le taux d'attaque des hépatites virales, toutes étiologies confondues, a été estimé à 3,7/100 000 chez les voyageurs s'embarquant à l'aéroport de Copenhague vers les pays tropicaux et subtropicaux, dont il est présumé que la quasi totalité sont des touristes ou des hommes d'affaires. Ces travaux orientent vers des zones (Afrique subsaharienne et Asie du Sud-Est) où le risque de contracter une hépatite est particulièrement élevé. De plus, ils ont permis de souligner que le risque est plus élevé pour les personnes voyageant collectivement, probablement parce que ces dernières fréquentent des hôtels relativement confortables et des restaurants dans lesquels l'hygiène est meilleure.

Par contre, les personnes voyageant individuellement partagent plus volontiers la vie des populations visitées et sont souvent plus jeunes, avec un risque de contamination sexuelle par le VHB plus élevé et une probabilité moindre d'être naturellement immunisées contre le VHA alors qu'elles sont exposées à un risque d'infection plus élevé.

Plusieurs études ont porté non plus sur des voyageurs mais sur des sujets séjournant pays tropical (coopérants techniques, notamment). Dans le travail de Schuz et coll. (1976), le risque d'infection était plus élevé pour les travailleurs sociaux par comparaison avec les enseignants et les prêtres. Dans l'étude de Woodfield (1976) concernant des Européens ayant séjourné en Nouvelle-Guinée, la prévalence de l'antigène HBs et l'incidence des hépatites aiguës étaient plus élevées chez les médecins que chez les non-médecins, différence qui pourrait être liée au risque d'infection lors des soins. Des études rétrospectives plus anciennes et exclusivement cliniques ont porté sur des missionnaires américains sans faire la part des hépatites A et B (Woodson et Cahill, 1972; Mildred et Kendrick, 1974; Frame, 1968). L'une d'entre elles, datant de 1968, a concerné une population de 178 missionnaires séjournant en Ethiopie et au Soudan (Frame, 1968): le taux d'incidence annuel des hépatites aiguës y était de 5,5 %.

D'autres enquêtes ont été menées chez des militaires américains en garnison en Extrême Orient. L'incidence de l'hépatite B y était élevée. Ainsi, dans l'étude clinique et sérologique de Scott et coll. (1981), réalisée en Thaïlande, le taux d'attaque clinique de l'hépatite B était de 12,3/1 000 hommes/année contre 3,1/1 000 pour l'hépatite A. Dans cette étude, aucun cas d'hépatite non A non B n'avait été identifié et toutes les infections par le VHA avaient été symptomatiques. Par contre, environ 25 % des infections par le virus de l'hépatite B avaient été inapparentes. Cette forte incidence de l'infection par VHB avait également été retrouvée dans une garnison américaine en Corée (Brewer et coll., 1980). Dans ces deux études, le fait d'avoir eu des contacts étroits avec la population locale pourrait expliquer cette fréquence élevée d'infection par le VHB, comme en témoigne l'analyse multifactorielle réalisée par Scott et coll. (1981). Le risque sexuel et la toxicomanie jouaient un rôle important. Une revue récente a montré le risque d'hépatite A clinique très élevé encouru par les armées françaises en campagne, notamment en Algérie (1956-1959) et au Tchad (1970 1971) (Buisson et coll., 1996b).

En ce qui concerne les coopérants civils, la série la plus importante a concerné 349 Volontaires du Progrès allemands, d'une moyenne d'âge de 28 ans, ayant séjourné en zone tropicale, pendant plus de deux ans pour 83 % d'entre eux (Marklein et coll., 1980). La prévalence des marqueurs sériques du VHA et du VHB était supérieure dans la population de ces volontaires au retour, par comparaison avec des allemands du même âge n'ayant pas séjourné en zone tropicale et appartenant aux mêmes catégories socio-professionnelles. Dix sept des 349 volontaires (4,9 %) avaient développé un ictère en cours de séjour.

Le risque d'infection par les virus des hépatites A et B a également été évalué chez 233 coopérants qui avaient séjourné au début des années 1980, pendant 18 à 35 mois, en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, en contact étroit avec les populations, sans recevoir de prophylaxie contre les hépatites (Larouzé et coll., 1987). Chaque sujet avait subi un prélèvement sanguin lors du départ en Afrique et lors du retour en France. Le taux de séroconversion pour le VHA était de 48,1 % et de 10,5 % pour le VHB. Un volontaire sur cinq avait développé un ictère en cours de séjour. Près de 80 % des ictères étaient associés à une séroconversion pour le VHA, 14 % à une séroconversion pour le VHB et 4 % à une séroconversion pour ces deux virus. Un travail antérieur avait montré, dans ce groupe, la fréquence élevée des maladies sexuellement transmissibles et il est probable que, dans ce contexte, la transmission du VHB ait été essentiellement sexuelle à une époque où le problème du SIDA était encore méconnu et où la prévention des MST était parfois considérée avec désinvolture par les sujets les plus exposés au risque.

Dans cette étude, deux des 50 sujets ayant développé un ictère présentaient un profil sérologique compatible avec une hépatite non A non B alors que cette étiologie était retrouvée dans environ 20 % des hépatites “ des voyageurs ” étudiées par Muller et coll. (1978) et Weiland et coll. (1981). Par contre, les hépatites non A non B n'étaient pratiquement pas représentées dans la série de Mathielsen et coll. (1979). Parmi les hépatites non A non B observées en Europe, les voyages représentaient de 0 à 50 % des étiologies présumées (Holzer et coll., 1980) mais la confrontation de ces données est difficile compte tenu de l'hétérogénéité des populations étudiées par chacun des auteurs.

Des études récentes ont montré que l'incidence de l'hépatite E est très faible en France et que cette infection s'y manifeste sur un mode sporadique. Les contaminations lors d'un voyage en zone d'endémicité semblent responsables de la majorité des cas (Coursaget et coll., 1996). Des observations concernant des militaires français en campagne au Tchad ont montré que, du moins pour certains groupes et dans des circonstances particulières, le risque d'hépatite E pourrait n'être pas négligeable (Coursaget et coll., 1993).

Une étude récente (Smalligan et coll., 1995) concernant des missionnaires nord américains ayant séjourné en moyenne 7 ans, pour la plupart en Afrique subsaharienne, a montré un risque d'infection par le VHC et le VHE faible et confirmé le risque élevé d'infection par le VHA et le VHB.

La synthèse des données de la littérature, difficile du fait de leur hétérogénéité, semble démontrer que le risque d'infection par le VHA est lié à la durée de séjour, à l'âge du sujet, au niveau d'endémicité dans le pays d'origine et au mode de vie du voyageur. Pour l'hépatite B, en plus de la durée de séjour et des niveaux d'endémicité, le risque est lié à la profession (profession de santé) et aux comportements (comportements sexuels, toxicomanie notamment). Les risques d'infection par les virus des hépatites C et E semblent faibles.

En plus des risques pour eux mêmes, les voyageurs et les sujets séjournant zone d'endémicité sont susceptibles, à leur retour, de contaminer leur entourage, ce qui constitue une incitation supplémentaire à la prévention qui, si elle devenait plus systématique, aurait un impact certain sur l'épidémiologie de ces infections en Europe et, notamment, en France.

Prévention

La prévention des hépatites virales (essentiellement hépatites A et B) chez les voyageurs et les expatriés séjournant en zone tropicale ou subtropicale (et de façon plus générale, dans les Pays en Développement) constitue un problème majeur du fait de leur incidence et de l'importance croissante des voyages vers ces régions.

Avant la commercialisation des vaccins contre le VHB, la prévention de cette infection chez ces sujets reposait sur la seule prévention des risques sexuel (usage de préservatif notamment) et percutant (hygiène lors des soins et de l'usage de drogue par voie intraveineuse).

Quant au VHA, la protection reposait sur des mesures d'hygiène générale, en particulier alimentaire, dont l'efficacité ne peut qu'être relative et sur l'administration, tous les 6 mois en cas de séjour prolongé, d'immunoglobulines standard avec les problèmes logistiques et de coût que cela pouvait poser à des organismes tels que les organisations non gouvernementales (ONG), dont les membres sont souvent répartis sur un vaste territoire.

Le développement des vaccins contre le VHB et, plus récemment, le VHA a bien évidemment constitué un progrès majeur. Il est maintenant admis qu'il faut vacciner contre le VHA (CDC, 1995; Kane, 1992; Koff, 1995; WHO, 1995) et le VHB (Steffen, 1993) les voyageurs et expatriés se rendant dans les régions tropicales ou subtropicales (Calendrier vaccinal, 1995; Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs, 1996). Tout voyage ou séjour dans les régions dans lesquelles le VHA ou le VHB sont endémiques expose à un risque d'infection variable selon le mode de vie, l'activité et la durée du séjour mais jamais nul. Cette recommandation vaccinale figure dans le calendrier vaccinal français 1995 émanant du comité technique des vaccinations (Direction Générale de la Santé). Dans " l'actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs " émanant de la DOS, la vaccination contre l'hépatite B est " actuellement largement recommandée aux voyageurs, particulièrement si séjours fréquents et prolongés ". La vaccination contre l'hépatite A l'est en cas de " séjour dans des conditions d'hygiène précaire ou (de) séjours longs ".

Cette vaccination ne dispense évidemment pas des mesures de prévention classiques, qui concernent non seulement le VHA et le VHB mais également toutes les infections transmises de façon similaires, y compris les virus des hépatites E et C ainsi que le VIH. Par ailleurs, en ce qui concerne le VHB, une très faible proportion des sujets correctement vaccinés ne développe pas de protection.

Pour des raisons de coût et compte tenu du petit nombre de ces “ non répondeurs ”, il n'est pas possible de faire systématiquement une recherche post vaccinale d'anticorps anti HBs pour les identifier et tenter de les protéger par une vaccination “ renforcée ”.

L'infection par le VHB étant relativement peu fréquente en France métropolitaine, le dépistage d'anti HBc afin d'identifier les sujets antérieurement infectés par le VHB qui n'ont pas à être vaccinés n'apporterait aucun bénéfice financier. La question pourrait se poser pour la vaccination de voyageurs originaires de zones d'endémicité VHB moyenne.

Comme cela avait été fait pour immunoprophylaxie passive (Larouzé et coll., 1984), plusieurs auteurs (Tormans et coll., 1992; Bienzle et coll., 1993; Van Doorslaer et coll., 1994; Gray et Rodier, 1994; Steffen et Gyurech, 1994; Bryan et Nelson, 1994; Zuckerman et Powell, 1994; Bader, 1996) ont discuté des modalités du dépistage pré-vaccinal des anticorps anti-VHA dont la présence témoigne d'une immunité liée à une infection préalable et dispense donc de vacciner. Pour évaluer la pertinence de ce dépistage dans une population donnée, il faut tenir compte de la prévalence des anticorps anti-VHA en fonction de l'âge, du coût du dépistage sérologique et du coût de la vaccination. En ce qui concerne la population métropolitaine, un calcul simple permet d'évaluer à 30 ans l'âge au delà duquel ce dépistage est, actuellement, financièrement “ rentable ”. Ce dépistage semble également pertinent pour les sujets ayant un antécédent d'ictère ou ayant fait un séjour prolongé en zone d'endémicité. Toutefois, le fait de vacciner contre le VHA ou le VHB des sujets présentant des marqueurs d'infection par ces agents (notamment l'antigène HBs) ne leur fait courir aucun risque.

Le problème se pose des voyageurs ou expatriés qui consultent pour vaccination peu avant leur départ en zone d'endémicité. En ce qui concerne l'hépatite A, le vaccin, dont les injections doivent être pratiquées à J 0 puis entre J 180 et J 360, confère une protection vers le 14^{ème} jour après la première injection. Bien évidemment, la seconde injection doit être administrée même si le sujet est déjà rentré de zone d'endémie et n'envisage pas, dans l'immédiat, de repartir, ceci pour qu'il bénéficie d'une protection prolongée. La question se pose de savoir si des immunoglobulines standard doivent être administrées conjointement à la première injection de vaccin (mais dans un autre site) lorsque le voyageur part en zone d'endémie moins de 14 jours après cette première injection (Steffen et coll., 1994). D'une part, la protection pourrait se développer avant le 14^{ème} jour, délai d'apparition des anticorps induits par la vaccination. D'autre part, l'administration conjointe d'immunoglobulines atténue la réponse immune à ce vaccin (Green et coll., 1993). Enfin, en France comme dans toute l'Europe occidentale, le titre en anticorps anti VHA dans les immunoglobulines standard va en diminuant en fonction du temps, évolution liée à la baisse du taux de prévalence de ces anticorps dans la population générale (Dubois et coll., 1992; Buisson et coll., 1996b), et donc dans la population des donneurs de sang.

Pour ces raisons, l'administration d'immunoglobulines semble très discutable. Ce problème de délai avant le départ se pose de manière plus prononcée pour le vaccin contre le VHB. Le schéma idéal comporte des injections à J 0, J 30 et J 180, avec une protection excellente et prolongée dans les suites immédiates de la 3^{ème} injection. Pour des raisons de délai, on peut utiliser l'ancien schéma comportant des injections à J 0, J 30 et J 60, induisant une protection dès la fin du 2^{ème} mois. Dans les cas où une protection contre le VHB apparaît très importante compte tenu du risque élevé auquel le voyageur sera exposé, mais où le délai avant le départ est incompatible avec les schémas habituels, on peut pratiquer des injections à J 0, J 15 et J 30, avec apparition d'une protection dès la fin du 1^{er} mois, protection dont la qualité et la persistance à long terme sont toutefois plus aléatoires.

En pratique, un rappel doit être fait tous les 5 ans pour le vaccin contre le VHB. Sur la base d'une modélisation de la cinétique des anticorps, un délai de 10 ans semble adéquat pour le vaccin contre le VHA qui, d'ailleurs, pourrait induire une protection beaucoup plus prolongée.

Ces vaccins sont compatibles avec les vaccinations obligatoires (fièvre jaune pour certaines régions) ou indispensables (DTpolio) pour séjourner en milieu tropical ou subtropical. En l'absence d'associations vaccinales dûment testées, les vaccins ne doivent pas être mélangés dans une même seringue. Des vaccins combinés (notamment contre le VHA et le VHB) sont en cours de développement et les premières études d'efficacité ont donné d'excellents résultats.

A notre connaissance, aucune évaluation du coût des hépatites liées aux voyages n'a été faite en France. Mais les données réunies dans cette revue de la littérature montrent l'ampleur du problème. Le rapport coût/efficacité de la vaccination contre le VHA des voyageurs européens en zones tropicale et subtropicale est très positif, comme cela a été démontré dans une étude européenne récente (Tormans et coll., 1992). La pertinence de cette prévention et de la vaccination de ces voyageurs contre le VHB ne semble pas discutable, d'autant que cette dernière coïncide avec une démarche de vaccination de larges strates de la population française.

Un débat doit être ouvert pour savoir qui doit prendre en charge ces vaccinations. La question ne semble pas se poser pour les sujets partant en mission ou s'expatriant pour des raisons professionnelles: leur vaccination doit être prise en charge par leur employeur au sens large du terme (autorités militaires, Ministère de la Coopération, entreprise privée, ONG.) ou par leur assurance-maladie (par exemple, MGEN pour les enseignants...). D'ailleurs, considérant que leur responsabilité est engagée, certains de ces organismes effectuent un dépistage des marqueurs des hépatites avant le départ et au retour de la zone d'endémicité, ce qui implique évidemment l'accord des " voyageurs " concernés et le respect de la confidentialité. Pour les personnes voyageant à titre individuel, la question est de savoir si elles doivent assumer le coût de ces vaccinations.

D'un point de vue strictement financier, ces vaccinations per mettent de prévenir des infections qui coûteraient à l'assurance-maladie, et la rentabilité de ces prophylaxies doit être soulignée. D'un autre côté, les caisses d'assurance-maladie doivent-elles supporter des coûts liés à des voyages d'agrément ? Ces coûts ne devraient ils pas être assumés, fut-ce par le biais d'une assurance privée, par les touristes eux-mêmes au risque de diminuer la “ couverture vaccinale ” de ce groupe à haut risque, les individus devant payer pour se protéger ? Les modes de financement du dépistage pré-vaccinal éventuel d'anti VHA doivent être discutés selon les mêmes principes.

BIBLIOGRAPHIE

Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs. BEH 1996, **23**:101-105

Allemand H, Vuitton D, Wackenheim P et coll. Epidémiologie de l'hépatite A: étude sérologique dans une population française. *Nouv Presse Med* 1979, **43**: 3535-3538

Bader TF. Hepatitis A vaccine. *Am J Gastroenterol* 1996, **91**: 211-222

Bienze U, Bock HL, Meister W, Clemens R, Kruppenbacher JP. Anti-HAV seroprevalence in German travellers and hepatitis A vaccination in immune subjects. *Lancet* 1993, **341**: 1028

Brewer TG, Oetgen WJ, Dunn MA, Johnson LF. Hepatitis B in United States soldiers in Korea. *South Med J* 1980, **73**: 1568-1569

Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med* 1994, **154**: 663-668

Buisson Y, Joussemet M, Schill H Martet G. Epidémiologie et prophylaxie de l'hépatite A. *Med Trop* 1994, **54**: 9S-13S

Buisson Y, Larouzé B, Rey M et coll. Enquête nationale sur l'hépatite A en médecine générale. 16^e Réunion *Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse*, Paris, 1996a (abstract)

Buisson Y, Roué R, Molinié C, Laverdant C. Hepatitis A virus infections in the French Army: epidemiology and prophylaxis. In: Enterically-transmitted hepatitis viruses. Buisson Y, Coursaget P. Kane M eds, La Simare, Tours, 1996b, 78-84

Calendrier vaccinal 1995. BEH 1995, **2**: 5-6

CDC. Licensure of inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for use among international travelers. MMWR 1995, **44**: 559-560

Christenson B. Epidemiology aspects of acute viral hepatitis A in swedish travellers to endemic areas. *Scand J Infect Dis* 1985, **17**: 5-10

Coursaget P, Krawczynski K, Buisson Y et coll. Hepatitis E and hepatitis C virus infections among French soldiers with non-A non B-hepatitis. *J Med Virol* 1993, **39**: 163-166

Coursaget P, Buisson Y, Enogat N et coll. Hepatitis E virus infections in France and Africa. In: Enterically-transmitted hepatitis viruses. Buisson Y, Coursaget P, Kane M Eds. La Simare, Tours, 1996, 201-212

Delaporte E, Dazza MC, Larouzé B. Epidémiologie du virus de l'hépatite C. *Med Mal Infect* 1995, **25**: 1084-1088

Dubois F, Thevenas C, Caces E et coll. Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du Centre-Ouest de la France en 1991. *Gastroenterol Clin Biol* 1992, **16**: 674-680

Flahault A, Chauvin P, Massari V et coll. Epidémiologie des maladies transmissibles en médecine libérale: bilan du réseau Sentinelles en 1995. *BEH* 1996, **33**: 143-145

Frame D. Hepatitis among missionaries in Ethiopia and Sudan. *JAMA* 1968, **203**: 818-826

Frosner GG, Schmid W, Schuz R et coll. Häufigkeit von anti-HBs bei Tropenrückkehrern. *Zentralbl Bakt Hyg I Abt Orig* 1976, **A235**: 289-294

Frosner GG, Papaevangelou G, Butler R et coll. Antibody against hepatitis A in seven European countries. *Am J Epidemiol* 1979, **110**: 63-69

Frosner GG, Roggendorf M, Frosner HR et coll. Epidemiology of hepatitis A and B infection in Western European countries and in Germans traveling abroad. In: Viral Hepatitis, Vyas Eds. Franklin Inst Press, Philadelphie, 1981, 157-167

Gray GC, Rodier GR. Pre-vaccination screening for citizens of the United States living abroad who are at risk for hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1994, **19**: 225-226

Green MS, Cohen D, Lerman Y et coll. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis* 1993, **168**: 740-743

Hardie R. Vaccination against hepatitis A for travellers. All relevant costs and consequences should be measured. *Br Med J* 1995, **310**: 61-62

Hadler SC. Global impact of hepatitis A infection: changing pattern. In: Viral Hepatitis and Liver Disease. Hollinger F, Lemon S, Margolis H, Eds. Williams and Wilkins, Baltimore 1991, 14-20

Holzer B, Weiss N, Sturchler D, Wall M. Die Häufigkeit von Hepatitis Virus infektionen und Erkrankungen bei Tropenrückkehrern. *Schweiz Med Wochenschr* 1980, **110**: 1514-1521

Iwarson S, Frosner G, Norkrans G. Tourist hepatitis, antibodies to hepatitis A virus and immune serum globulin prophylaxis. *Infection* 1978, **6**: 257-258

- Kane MA. Perspectives on the control of hepatitis A by vaccinations. *Vaccine* 1992, **10**: S93-96
- Koff RS. Preventing hepatitis A infections in travelers to endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 1995, **53**: 586-590
- Larouzé B, Gaudebout B, Foulon G et coll. Screening for hepatitis A antibodies before prescribing standard immunoglobulin for Europeans staying in tropical areas. *Lancet* 1984, **1**: 449-450
- Larouzé B, Gaudebout C, Mercier E et coll. Infections with hepatitis A and B viruses in French volunteers working in tropical Africa. *Am J Epidemiol* 1987, **126** : 31-37
- Marklein G, Wolff MH, Baumgarten H, Joo S. Sero-epidemiologic investigations of hepatitis in the tropics: a study on volunteers of the German Volunteer Service. *Tropenmed Parasit* 1980, **31**: 334-338
- Mathielsen LR, Skinhoj P, Hardt F et coll. Epidemiology and clinical characteristics of acute hepatitis types A, B, and non A non B. *Scand J Gastroenterol* 1979, **14**: 849-856
- Maynard J. Hepatitis B. global importance and need for control. *Vaccine* 1990, **8** : S18-S20
- Mildred A, Kendrick P. Viral hepatitis in American missionaries abroad. *J Infect Dis* 1974, **129**: 227-229
- Muller R, Willers H, Frosner GG et coll. The seroepidemiological pattern of acute viral hepatitis. An epidemiological study on viral hepatitis in the Hanover region. *Infection* 1978, **6**: 65-70
- Purcell RH, Tsarev SA. Seroepidemiology of hepatitis E. In: Enterically-transmitted hepatitis viruses. Buisson Y, Coursaget P, Kane M Eds, La Simare, Tours, 1996, 153-166
- Schuz R, Meyer-Glauner W. Häufigkeit der Virus Hepatitis bei Tropenreisen den. *Münch Med Wochenschr* 1976, **118**: 1093-1096
- Scott R, Schneider RJ, Snitbhan R, Karmocki JJ. Factors relating to transmission of viral hepatitis in a United States military population stationed in Thailand. *Am J Epidemiol* 1981, **113**: 520-528
- Skinhoj P, Gluud C, Ramsøe K. Traveller's hepatitis. Origin and characteristics of cases in Copenhagen 1976-1978. *Scand J Infect Dis* 1981, **13**: 1-4
- Smalligan R, Lange WR, Frame JD et coll. The risk of viral hepatitis A, B, C, and E among North American Missionaries. *Am J Trop Med Hyg* 1995, **53**: 233-236
- Steffen R, Regli P, Grob PJ. Wie gross ist das Risiko einer Reish hepatitis ? Retrospektive Studie in der Region Zürich 1971-1976. *Schweiz Med Wochenschr* 1977, **107**: 1300-1307

- Steffen R. Rickenbach M, Wilhelm U. Helminger A, Schar M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987, **156**: 84-91
- Steffen R. Hepatitis A and hepatitis B: risks compared with other vaccine preventable diseases and immunization recommendations. *Vaccine* 1993, **11**: 518-520
- Steffen R. Gyurech D. Advances in hepatitis A prevention in travellers. *J Med Virol* 1994, **44**: 460-462
- Steffen R. Kane MA, Shapiro CN, Billo N. Schoellhorn KJ, Van-Damme P. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *JAMA* 1994, **272**: 885-889
- Steffen R. Hepatitis A in travelers: the European experience. *J Infect Dis* 1995, **171**: S24-28
- Tormans G. Van-Damme P. Van Doorslaer E. Cost effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992, **10**: S88-S92
- Van-Doorsluer E. Tormans G. Van-Damme P. Cost-effectiveness analysis of vaccination against hepatitis A in travellers. *J Med Virol* 1994, **44**: 463-469
- Weiland O, Berg R. Flehming B et coll. Acute viral hepatitis, types A, B and non A non B. A prospective study of the epidemiological, laboratory and prognostic aspects in 280 consecutive cases. *Scand J Infect Dis* 1981, **13**: 247-255
- WHO. Public health control of hepatitis A. Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1995, **73**: 15-20
- Wolfe MS. Hepatitis A and the American traveler. *J Infect Dis* 1995, **171**: S29-32
- Woodfield DG. Hepatitis B infections in expatriate doctors in Papua New Guinea. *Med J Aust* 1976, **2**: 595-599
- Woodson RD, Cahill KM. Viral Hepatitis abroad: incidence in catholic missionaries. *JAMA* 1972, **219**: 1191-1193
- Zuckerman J. Powell L. Hepatitis A antibodies in attenders of London travel clinics: cost-benefits of screening prior to hepatitis A immunisation. *J Med Virol* 1994, **44**: 393-394

Perspectives pour un vaccin contre l'hépatite C

Le développement d'un vaccin contre le virus de l'hépatite C constitue un des enjeux majeurs de la prochaine décennie, car cet accomplissement représente un des défis actuels pour la recherche fondamentale et serait un outil plus que précieux pour la médecine préventive, et éventuellement pour la médecine curative. A l'heure actuelle, le développement d'un vaccin contre le virus de l'hépatite C se heurte à de nombreux obstacles: manque d'outils expérimentaux (systèmes de culture *in vitro*, modèles animaux) pour tester la validité des réponses immunes induites par les immunogènes candidats, le manque de données cliniques ou expérimentales permettant d'établir un lien entre un type particulier de réponse immune et/ou l'implication de déterminants spécifiques dans le contrôle de l'infection et l'existence de nombreux variants viraux capables d'échapper à la réponse immune de l'hôte. Néanmoins, il est probable qu'un certain nombre d'incertitudes seront levées dans un futur proche grâce aux efforts de recherche fournis par plusieurs équipes internationales pour faire avancer la connaissance des facteurs immunologiques nécessaires au développement d'un vaccin.

Différentes considérations doivent être prises en compte dans l'optique du développement de vaccins contre le VHC. La capacité de mutation de la région enveloppe est particulièrement élevée et donc susceptible de provoquer l'apparition de mutants "échappant" au mécanisme de neutralisation (Weiner et coll., 1991; Taniguchi et coll., 1993). L'antigénicité (et potentiellement l'immunogénicité) des protéines d'enveloppe E1 et E2 semble étroitement associée à leur conformation (Chien et coll., 1993). Les régions génomiques conservées présentant des taux de mutations faibles pourraient participer au développement d'une réponse de type cellulaire protectrice via l'action de cellules de type CTL (Koziel et coll., 1992; Kita et coll., 1993). Des lymphocytes cytotoxiques T (CTL) spécifiques d'antigènes conservés peuvent être induits contre plusieurs génotypes viraux différents et être capables d'induire une protection contre l'infection: cela a été démontré dans le cas du virus de l'hépatite B (protection partielle), le virus de la grippe et celui de la rage (Murray et coll., 1984; Iwarson et coll., 1985; Fu et coll., 1991; Ulmer et coll., 1993).

Deux approches vaccinales sont actuellement poursuivies: une approche conventionnelle basée sur la recherche d'antigènes protéiques capables d'induire une réponse protectrice suffisamment intense et prolongée, et une approche basée sur l'administration d'ADN. La mise en œuvre de ces deux stratégies de recherche vaccinale implique à la base une bonne connaissance de la biologie moléculaire du virus (pour revue, Cahour, 1995).

Le virus de l'hépatite C ne se multipliant pas en culture cellulaire, son identification a été difficile et il n'a été que tardivement cloné (Choo et coll., 1989). L'absence d'un système de culture cellulaire efficace pour répliquer le VHC complique également l'étude moléculaire de ce virus. La seule approche pour exprimer son génome réside dans l'utilisation de vecteurs hétérologues. Le VHC est un virus enveloppé de petite taille ($\pm 30-60$ nm). Son génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin, de polarité positive, contient environ 9 400 nucléotides et code pour une polyprotéine de 3 010 à 3 033 acides aminés (pour revue, Matsuura et Miyamura, 1993). Les clivages de cette polyprotéine par des peptidases signal d'origine cellulaire ainsi que par deux protéases virales génèrent un certain nombre de polypeptides: C, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B (Lin et coll., 1994; Matsuura et Miyamura, 1993). Après clivage du quart N terminal de la polyprotéine, trois protéines de structure sont produites: une protéine de nucléocapside basique (C) de 21 K., suivie de deux glycoprotéines de 31 K (E1) et 70 K (E2) (Matsuura et Miyamura, 1993). Le reste de la polyprotéine contient les protéines non structurales. Sur la base de leur organisation génomique et des propriétés des virions, le VHC, les pestivirus et les flavivirus ont été classés en trois genres différents dans la famille des *Flaviviridae* (Minor, 1991). De nouveaux virus responsables d'hépatites non-A, non-B, non C (GBVA et GBVB) viennent d'être clonés et séquencés (Muerhoff et coll., 1995). L'organisation génomique de ces virus ressemble à celle des *Flaviviridae* et les auteurs proposent de les classer dans le genre " VHC " car ils sont plus proches du VHC que des flavivirus et des pestivirus.

Recherche d'antigènes protecteurs

En se basant sur les connaissances acquises dans le très grand nombre de modèles vaccinaux efficaces déjà existants, il est raisonnable de rechercher des structures vaccinales parmi les protéines virales. Les premiers travaux consistent donc à leur définition et à l'étude de leur biologie.

Les clivages générant les protéines structurales ont lieu durant la traduction pour les sites C/E1, E1/E2 et NS2/NS3 (figure 14.1). Ces clivages génèrent les protéines C et E1 ainsi qu'un précurseur de E2, appelé E2-NS2. Le précurseur E2-NS2 est ensuite clivé pour générer E2 et E2-p7. L'efficacité de clivage au niveau du site E2/p7 semble varier en fonction du génotype de la souche de 202 VHC utilisée. En effet, pour la souche H (génotype 1a), le clivage au niveau du site E2/p7 est relativement inefficace, et les protéines E2 et E2 p7 sont détectées dans les cellules exprimant la polyprotéine du VHC.

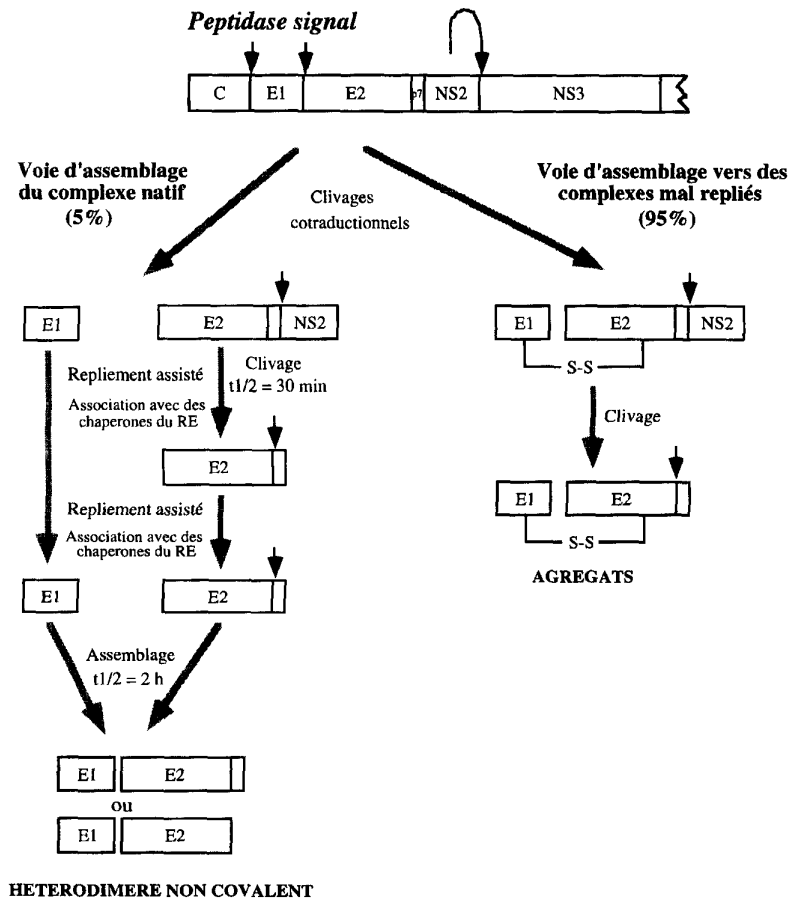


Figure 14.1 : Maturation et assemblage des glycoprotéines du virus de l'hépatite C.

Pour la souche BK (génotype 1b), la protéine E2-p7 n'est pas détectée, ce qui indique un clivage plus efficace (Lin et coll., 1994). Les sites C/E1, E1/E2, E2/p7 et p7/NS2 sont les cibles d'une peptidase signal d'origine cellulaire tandis que le clivage au niveau du site NS2/NS3 est dû à l'activité protéasique présente dans NS2.

En l'absence d'un système de culture cellulaire adapté à la réplication du VHC, peu d'éléments sont connus sur son cycle infectieux. Le seul modèle disponible à l'heure actuelle est le chimpanzé. Chez cet animal, la présence

d'ARN viral est détectée au plus tôt trois jours après l'inoculation et des anticorps anti VHC apparaissent 12 semaines ou plus après l'infection (Hilfenhaus et coll., 1992; Shimizu et coll., 1990).

Très peu de données existent à l'heure actuelle sur la réponse immune capable de conférer une protection envers le VHC et encore moins sur les antigènes impliqués. Des essais préliminaires de vaccination effectués chez le chimpanzé ont montré un rôle potentiellement neutralisant des anticorps dirigés contre les glycoprotéines (Choo et coll., 1994). Ces résultats n'ont toutefois été obtenus que dans le cadre de doses d'épreuve virale particulièrement faibles. De plus, ils doivent être nuancés dans leur exploitation, puisque les épreuves n'ont été effectuées qu'avec la souche homologue et que la capacité de mutation dans certaines régions des gènes codant pour les glycoprotéines est particulièrement élevée, laissant suggérer des possibilités d'évasion à la neutralisation. D'autres études effectuées chez le chimpanzé semblent confirmer le potentiel neutralisant de l'enveloppe E2 (Shimizu et coll., 1994). Par ailleurs, des données cliniques récentes indiquent que la réponse immunitaire de type cellulaire, en particulier les réponses de type prolifératives CD⁴⁺, dirigées notamment contre la nucléocapside virale, pourrait être associées à un meilleur contrôle et/ou une meilleure prévention de l'infection.

Des résultats obtenus sur la réplication et l'assemblage du VHC montrent que les glycoprotéines virales E1 et E2 s'assemblent très lentement et inefficacement pour former un hétérodimère non covalent (Dubuisson et coll., 1994). En effet, l'assemblage de l'hétérodimère prend plusieurs heures et environ 95 % des complexes observés sont des agrégats. L'étude du repliement des glycoprotéines E1 et E2 est indispensable afin de comprendre la lenteur observée dans l'assemblage du complexe E1E2. Les résultats obtenus sur l'acquisition des ponts disulfures intramoléculaires et sur l'association des glycoprotéines du VHC avec la calnexine, une protéine du réticulum endoplasmique qui intervient dans l'assemblage des oligomères, indiquent que le repliement de E1 est très lent alors que l'acquisition des ponts disulfures intramoléculaires a lieu rapidement pour E2 (Dubuisson et Rice, 1996). De plus, les glycoprotéines du VHC s'associent rapidement avec la calnexine, mais se dissocient très lentement. Ces résultats sont en accord avec la lenteur observée pour le repliement et l'assemblage des glycoprotéines du VHC. L'interaction des glycoprotéines du VHC avec d'autres chaperones du réticulum endoplasmique est à l'étude. Il a ainsi été montré que les chaperones BiP, calnexine et calréticuline interagissent avec les glycoprotéines du VHC (Schneeberger et Dubuisson, résultats non publiés).

La caractérisation des glycoprotéines du VHC exprimées par les vecteurs vaccine ou Sindbis indiquent que la majorité d'entre elles sont mal repliées et forment des agrégats. Il est actuellement difficile de distinguer les protéines qui ont subi un repliement correct conduisant à la formation de complexes natifs, de celles qui suivent une voie non productive qui conduit à la formation d'agrégats.

L'absence de VHC purifié, d'un système de culture cellulaire supportant la réplication du VHC et de réactifs immuno spécifiques des protéines natives ont empêché jusqu'à présent la caractérisation des complexes glycoprotéiques présents à la surface des virions. Afin de contourner ce problème, un anticorps monoclonal a été produit, dont la spécificité dépend de la conformation protéique et qui reconnaît un complexe E1E2 dont les sous-unités sont correctement repliées, comme l'indique la formation de ponts disulfures intramoléculaires, la résistance à des digestions protéasiques et la dissociation de la calnexine (Deleersnyder et coll., 1996). L'assemblage de ces complexes natifs est lent ($T_{1/2} \approx 2$ h) et cela est dû au lent repliement des sous-unités Et et E2. La localisation de ces complexes natifs a également été étudiée en testant la résistance à la digestion par l'endoglycosidase H. ainsi que par immunofluorescence et immunomicroscopie électronique. Les résultats indiquent que ces complexes ne quittent pas le réticulum endoplasmique, ce qui suggère qu'il existe un mécanisme de rétention de ces complexes dans le réticulum endoplasmique. De plus, le bourgeonnement (acquisition de l'enveloppe) du VHC se déroulerait dans ce compartiment, tout comme il est proposé pour les flavivirus (Pettersson, 1991). Le complexe natif identifié serait donc un complexe de "prébourgeonnement".

L'utilisation de ce nouvel anticorps monoclonal permet actuellement d'isoler spécifiquement la forme mature du complexe E1E2 (ou E1-E2-p7). Cette forme mature ne représente qu'un faible pourcentage des glycoprotéines totales du VHC produites en culture cellulaire par un virus recombinant de la vaccine. Cet anticorps monoclonal devrait être très utile pour isoler les complexes E1E2 matures qui seront utilisés pour étudier le tropisme cellulaire du VHC. D'autre part, des troncations à l'extrémité carboxy-terminale des glycoprotéines Et et E2 ont permis d'obtenir des formes sécrétées de ces glycoprotéines ainsi que des complexes E1E2 solubles (Michalak et coll., 1996). Cependant, seule la forme sécrétée de E2 était correctement repliée. L'expression de cette protéine sous une forme soluble et l'isolement de complexes natifs à l'aide de l'anticorps monoclonal devraient également permettre de développer de nouveaux tests diagnostiques basés sur la détection d'épitopes conformationnels. Ces travaux constituent également une base prometteuse pour la mise au point d'un vaccin.

Le développement d'une réponse immuno à la fois humorale et cellulaire sera probablement nécessaire pour prévenir une infection par le VHC. Les résultats de Choo et coll. (1994) suggèrent qu'une réponse humorale protectrice peut être induite. Il est donc important de pouvoir produire de façon optimale les complexes E1E2 natifs qui pourraient induire une production optimale d'anticorps neutralisants.

Vaccins “ ADN ”

Les recherches utilisant les nouvelles techniques de vaccination avec les acides nucléiques visent à étudier le potentiel immunogénique des protéines du VHC lorsqu'elles sont présentées au système immunitaire via les ADN nus correspondants.

Les objectifs sont de deux ordres. A court terme, il s'agit d'identifier un ou plusieurs gènes ou déterminants pouvant participer à une réponse protectrice (expérimentations chez la souris): plusieurs gènes viraux sont en cours d'étude (Inschauspé, communication personnelle). A long terme, il est prévu d'exploiter de tels immunogènes pour le développement de vaccins préventifs et thérapeutiques (expérimentations chez les chimpanzés). Différents modes de présentation de l'antigène seront testés (vecteurs simples ou hybrides, formes de E2 sécrétées ou non sécrétées) et les réponses humorales et cellulaires étudiées. Le pouvoir protecteur des anticorps sera évalué dans différents tests de neutralisation in vitro et vraisemblablement chez le chimpanzé.

Deux types de vecteurs d'expression ont été utilisés pour exprimer les gènes du VHC: des vecteurs permettant l'expression des gènes directement sous le contrôle du promoteur CMV (non-fusion) et des vecteurs permettant l'expression de déterminants du VHC en fusion avec la protéine HBs du virus de l'hépatite B (fusion). Il a été possible d'obtenir des réponses humorales stables, de hauts titres et croisées, dirigées contre la nucléocapside virale et l'enveloppe E2. Les réponses humorales dirigées contre ces protéines sont à l'heure actuelle en cours d'étude. Des essais d'immunisation chez d'autres espèces animales (notamment les primates) pourraient être initiées dans un futur assez proche, pour tester la pertinence des données obtenues dans le modèle murin lors du passage à des espèces supérieures.

Les retombées et applications de ce programme de recherche se situent à deux niveaux:

- Sur le plan fondamental, le système d'immunisation décrit ci dessus constitue une approche originale qui a été testée sur plusieurs modèles viraux (essentiellement les virus de la grippe, de l'hépatite B. VHB, le VIH, le virus herpès bovin), mais pas encore à ce jour pour le VHC. Dans ces modèles, particulièrement pour la grippe, des résultats préliminaires encourageants ont été obtenus in vitro et in vivo, c'est-à-dire qu'il a été possible de neutraliser des infections résultant d'épreuves homologues ou hétérologues. L'application de ce système au modèle des infections par le VHC permettra d'analyser les mécanismes immunitaires moléculaires propres à ce virus, d'identifier de nouveaux déterminants (neutralisants) et de disséquer et donc pouvoir éventuellement manipuler les réponses immunes qui leur sont associées.
- Sur le plan thérapeutique, il est clair que les données actuelles sur le nombre de personnes infectées par le VHC en France, les risques de développement de carcinomes hépatocellulaires existants (on estime en France à plus de 30 000 le nombre de carcinomes hépatocellulaires directement liés aux infections

à VHC d'ici l'an 2010) et la très faible efficacité des traitements antiviraux incitent fortement à privilégier toutes les actions pour la prévention des infections chroniques.

Les recherches sur les vaccins thérapeutiques doivent être intégrées dans les stratégies développées pour enrayer la progression vers le cancer primitif du foie.

Parmi les différentes approches vaccinales envisageables contre le VHC, les immunisations à base d'ADN nu représentent un intérêt tout particulier vu l'efficacité, déjà prouvée dans d'autres modèles infectieux, de ce mode d'immunisation comparé à des modes d'immunisations plus classiques (protéines recombinantes, par exemple). Pour le VHC, il est désormais important d'effectuer des expérimentations dans plusieurs espèces animales afin de prouver la validité des observations faites dans le modèle murin et avant de pouvoir envisager toute application à l'homme. Ceci implique des études de durée assez longue avant la sélection de candidats vaccins.

BIBLIOGRAPHIE

Abrignani S. Cellular immune reactions against hepatitis C core in chronic hepatitis C [letter]. *Gastroenterology* 1995, **108**: 1957-1958

Acsadi G. Jiao S. Jani A, Duke D, Williams P. Chong W. Wolff JA. Direct gene transfer and expression into rat heart in vivo. *New Biol* 1991, **3**: 71-81

Cahour A. Les perspectives d'un vaccin contre l'hépatite C: quelle stratégie adopter ? *Medecine et Science* 1995, **11**: 81-91

Chien DY, Choo QL, Ralston R. Spaete R. Tong M, Houghton M, Kuo G. Persistence of HCV despite antibodies to both putative envelope glycoproteins. *Lancet* 1993, **342**: 933

Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non A, non B viral hepatitis genome. *Science* 1989, **244**: 359-362

Choo QL, Kuo G. Ralston R. Weiner AJ, Chien DY et coll. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91**: 1294-1298

Cox GJM, Zamb TJ, Babink LA. Bovine herpesvirus 1: immune responses in mice and cattle injected with plasmid DNA. *J Virol* 1993, **67**: 5664-5667

Davis HL, Michel ML, Whalen RG. DNA based immunization induces continuous secretion of hepatitis B surface antigen and high levels of circulating antibody. *Human Molecular Genetics* 1993, **2**: 1847-1851

Deleersnyder V, Pillez A, Wychowski C, Blight K. Xu J. Hahn Y, Rice CM, Dubuisson J. *J Virol* 1996, soumis

Dubuisson J, Hsdu HH, Cheung RC, Greenberg HB, Russel DG, Rice CM. Formation and intracellular localization of hepatitis C virus envelope glycoprotein complexes expressed by recombinant vaccinia and sidbis viruses. *J Virol* 1994, **68**: 6147-6160

Dubuisson J, Rice CM. Hepatitis C virus glycoprotein folding: disulfide bond formation and association with calnexin. *J Virol* 1996, **70**: 778-786

Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DC, Engle R, Lesniewski RR et coll. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992, **258**: 135-140

Fu ZF, Dietzschold B, Carolin L et coll. Rabies virus nucleoprotein expressed in and purified from insect cells is efficacious as a vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88**: 2001-2005

Hansen E, Fernandes K, Goldspink G, Butterworth P, Umeda PK, Chang KC. Strong expression of foreign genes following direct injection into fish muscle. *FEBS Lett* 1991, **290**: 73-76

Hilfenhaus J, Krupka U, Nowak T, Cummins LB, Fuchs K, Roggendorf M. Follow-up hepatitis C virus infection in chimpanzees: determination of viraemia and specific humoral immune response. *J Gen Virol* 1992, **73**: 1015-1519

Hollinger. 1990, *In: Virology*, eds. Fields BN et coll., Raven Press, New York, 2239-2273

Inchauspé G, Zebedee S, Lee DH, Sugitani M, Nasoff M, Prince AM. Genomic structure of the human prototype strain H of hepatitis C virus: comparison with American and Japanese isolates. *Proc Natl Acad Sciences* 1991, **88**: 10292-10296

Inchauspé G, Vitvitski L, Major M et coll. Differential induction of antibody and T helper responses following immunization with hepatitis C virus nucleocapsid DNA or protein immunogen. 1996, soumis

Iwarson S, Tabor E, Thomas HC, Snoy P, Gerety RJ. Protection against hepatitis B virus infection by immunization with hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1985, **88**: 763-767

Kita H., Moriyama T, Kaneko T, Harase I, Nomura M, Miura H, Nakamura I, Yasaki Y, Imawari M. HLA B44-restricted cytotoxic T lymphocytes recognizing an epitope on hepatitis C virus nucleocapsid protein. *Hepatology* 1993, **18**: 1039-1044

Kitsis RN, Buttrick PM, Mc Nally EM, Kaplan ML, Leinwand LA. Hormonal modulation of a gene injected into rat heart in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88**: 4138-4142

Koziel MJ, Dudley D, Wong JT, Dienstag J, Houghton M, Ralston R, Walker BD. Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis. *J Immunol* 1992, **149**: 3339-3344

Koziel MJ, Dudley D, Afdhal N, Choo QL, Houghton M, Ralston R, Walker BD. Hepatitis C virus (HCV)-specific cytotoxic T lymphocytes recognize epitopes in the core and envelope proteins of HCV. *J Virology* 1993, **67**: 7522-7532

Lin C, Lindenback BD, Pragai BM, Mc Court DW, Rice CM. Processing in the hepatitis C virus E2-NS2 region: identification of p7 and two distinct E2-specific products with different C termini. *J Virol* 1994, **68**: 5063-5073

Major M, Vitvitski L, Mink MA, Schleef M, Whalen R, Trepo C, Inchauspé G. DNA-based immunization with chimeric vectors for the induction of responses against the hepatitis C virus nucleocapsid. *J Virology* 1995, **69**: 5798-5805

Major M, Vitvitski L, Beauverger P, Lecouturier V, Wild F, Trépo C, Inchauspé G. HBV chimeric vectors presenting HCV nucleocapsid sequence generate cellular immune responses against both viruses in DNA-based immunization. *IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases*, Rome, 1996

Matsuura Y, Miyamura T. The molecular biology of hepatitis C virus. *Semin, Virol* 1993, **4**: 297-304

Michalak JP, Wychowski C, Thomas I, Ung S, Xu J, Rice CM, Dubuisson J. 1996, manuscrit en préparation

Mink MA, Benichou S, Madaule P, Tiollais P, Prince AM, Inchauspé G. Characterisation of a B-cell immunogenic domain in hepatitis C virus E2 glycoprotein using a yeast peptide library. *Virology* 1994, **200**: 246-255

Minor PD. Picornaviridae. *In*: Classification and nomenclature of viruses. Fifth report of International Committee on Taxonomy of Viruses. Francki RI, Fauquet CM, Knudson DA, Brown E Eds. *Arch Virol* 1991, **2**: 320-326

Minutello MA, Pileri P, Unutmaz D, Censini S et coll. Compartmentalization of T Lymphocytes to the site of disease: intrahepatic CD4+ T cells specific for the protein NS4 of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C. *J Exp Med* 1993, **178**: 17-25

Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Dawson GJ et coll. Genomic organization of GB viruses A and B: two new members of the Flaviviridae associated with GB agent hepatitis. *J Virol* 1995, **69**: 5621-5630

Murray K, Bruce SA, Hinnen A, Wingfield P, van Erd PM et coll. Hepatitis B virus antigens made in microbial cells immunise against viral infection. *EMBO J* 1984, **3**: 645-650

Nasoff MS, Zebedee S, Inchauspe G, Prince AM. Identification of an immunodominant epitope within the capsid protein of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88**: 5462-5466

Pettersson RF. Protein localization and virus assembly at intracellular membranes. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991, **170**: 67-104

Purdy MA, Mc Caustland KA, Krawczynski K et coll. Preliminary evidence that a trpE-HEV fusion protein protects cynomolgus macaques against challenge with wild-type hepatitis E virus (HEV). *J Med Virol* 1993, **41**: 90-94

Rosa D, Campagnoli S, Moretto C, Guenzi E, Cousens L et coll. A quantitative test to estimate neutralizing antibodies to the hepatitis C virus: cytofluorimetric assessment of envelope glycoprotein 2 binding to target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 **93**: 1759-63

Saito I, Miyamura T, Ohbayashi A, Harada H, Katayama T et coll. Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, **87**: 6547-6549

Schneeherger et Dubuisson, 1996, résultats non publiés.

Shimizu YK, Weiner AJ, Rosenblatt J et coll. Early events in hepatitis C virus infection of chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, **87**: 6441-6444

Shimizu YK, Hijitaka M, Iwamoto A, Alter H, Purcell RH, Yoshikura H. Neutralizing antibodies against hepatitis C virus and the emergence of neutralization escape mutant virus. *J Virol* 1994, **68**: 1494-1500

Shimotohno K. Hepatocellular carcinoma in Japan and its linkage to infection with hepatitis C virus. *Semin Virol* 1993, **4**: 305-312

Taniguchi S, Okamoto H, Sakamoto M, Kojima M et coll. A structurally flexible and antigenically variable N-terminal domain of the hepatitis C virus E2/NS1 protein: implication for an escape from antibody. *Virology* 1993, **195**:297-301

Ulmer JB, Donnelly JJ, Parker SE, Rhodes GH, Felgner PL, Dwarki VJ, Gromkowski RR et coll. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science* 1993, **259**: 1745-1749

Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, Richman KH, Tung J, Crawford K, Saracco G et coll. Variable and hypervariable domains are found in the region of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glucoproteins. *Virology* 1991, **180**: 842-848

Weiner AJ, Erickson AL, Kansopon J et coll. Persistent hepatitis C virus infection in a chimpanzee is associated with emergence of a cytotoxic T Lymphocyte escape variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92**: 2755-2759

Wolf JA, Malone RW, Williams P, Choong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990, **247**: 1465-1468

Wu GY, Wu CH. Hepatic cultures models and gene regulations. **Atelier n° 52**, INSERM, 1993

V

Bilan socio-économique et prise en charge

Introduction

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 des questions posées par la prévention, le dépistage, le diagnostic et le traitement des hépatites virales.

En effet, les coûts de la prévention comme de la maladie sont élevés en raison du nombre de personnes concernées et de la gravité des problèmes de santé rencontrés, nécessitant souvent la mise en œuvre de moyens techniques, diagnostiques et thérapeutiques sophistiqués. Au regard de ces coûts, les bénéfices socio-économiques potentiels, engendrés par l'efficacité du système de santé, apparaissent considérables puisque cette amélioration permet d'éviter plus fréquemment, soit par la prévention, soit par le traitement, la survenue de complications médicales d'une extrême gravité, parfois même mortelles.

L'intérêt des approches économiques dans ce domaine réside dans la possibilité de prendre pour base des bilans de type coût-bénéfices ou coût-efficacité pour hiérarchiser les politiques, programmes ou interventions médicales susceptibles d'être menés, et pour 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 ainsi que des conditions d'organisation et de financement du système de santé.

Les « hépatites » font l'objet, dans la littérature internationale, de nombreuses publications médico-économiques. La plupart d'entre elles, cependant, visent à montrer quelle stratégie vaccinale serait la plus efficiente dans le cas des hépatites A et B. La synthèse de cette littérature permet de répertorier les principaux acquis dans ce domaine afin de servir de base de discussion sur le choix des actions à entreprendre pour le cas français, peu abordé par la littérature tant internationale que nationale. Il s'agit de proposer concrètement un certain nombre de solutions se rapportant à la mise en place de ces actions et, bien sûr, à leurs modes de financement.

Analyse économique de la prévention et du traitement

La plupart des articles sélectionnés, dans le cadre de cette analyse, ont été publiés entre 1992 et 1996, parfois dans des revues médicales généralistes, mais surtout dans des revues médicales ou médico-économiques spécialisées (“ Vaccine ”, “ Hepatology ”, “ Pharmaco-economics ”...). Plutôt qu'une revue exhaustive de l'ensemble des études médico-économiques publiées sur le sujet, il convient d'analyser la littérature récente ainsi que certains articles “ de référence ” dont la qualité méthodologique est telle qu'elle leur confère un caractère analytique atemporel. En effet, les résultats des études économiques “ se périment ” assez rapidement, en raison par exemple du changement des prix relatifs des traitements, de l'évolution des schémas diagnostiques et/ou thérapeutiques et de l'impact des rendements d'échelles sur les prix des vaccins. Par ailleurs, certaines études, très spécifiques à des situations locales, soit en termes de santé publique, soit en termes de coûts, n'ont que peu de portée dans le contexte d'une analyse globale.

La grande majorité des articles médico-économiques publiés porte sur l'hépatite B; quelques uns, essentiellement depuis ces deux dernières années, concernent l'hépatite A; très peu s'intéressent à l'hépatite C; enfin, la plupart des études réalisées concernent les pays développés. Peu s'intéressent à la situation particulière des pays en développement.

La prévention, à travers la vaccination, est le sujet le plus souvent abordé pour les hépatites A et B. en raison sans doute de l'existence de vaccins efficaces et des préoccupations actuelles de santé publique relatives à la définition et à mise en place de politiques efficaces pour réduire l'incidence de ces hépatites dans la population générale. Les traitements des hépatites B et C, ainsi que l'appréciation en termes d'état de santé de leurs conséquences, ne sont que très rarement abordés, sans doute en raison de l'efficacité limitée des solutions thérapeutiques disponibles.

On notera par ailleurs, que les travaux publiés, et ici analysés, concernent rarement la situation spécifique de la France. Ceci pose problème notamment en termes décisionnels puisque les résultats des évaluations effectuées dans d'autres pays, même à situation épidémiologique comparable à celle de la France, ne sont pas directement transposables.

Hépatite A

La mise sur le marché, à partir de 1992, d'un vaccin contre l'hépatite A efficace, bien toléré et susceptible de conférer une immunité de longue durée a conduit à s'interroger sur l'efficacité de stratégies vaccinales concernant des groupes identifiés comme à risque (Kane, 1992; Jilg, 1993). Cette efficacité a été le plus souvent comparée à celle de la stratégie préventive jusqu'alors en vigueur, l'immunisation passive par immunoglobulines anti-hépatite A.

Ainsi, les différentes études réalisées montrent la supériorité 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, qu'ils s'agissent notamment de touristes (Behrens et coll., 1994; Steffen et coll., 1994; Van Doorslaer et coll., 1994; Tormans et coll., 1992; Zuckerman et Powell, 1994; Severo et coll., 1995), de personnel de compagnie aérienne (Gutersohn et coll., 1996) ou de militaires (Severo et coll., 1995; Jefferson et coll., 1994 a, b).

Toutefois, dans le cas de la France, la vaccination est aujourd'hui la seule mesure de prévention possible, puisque, par précaution, en raison de leur fabrication à partir de produits dérivés du sang, les immunoglobulines anti hépatite A ont aujourd'hui une diffusion très restreinte. On notera, par ailleurs, qu'en France, contrairement aux autres pays, le prix des immunoglobulines était supérieur à celui des vaccins (400 francs pour une dose de 5 ml contre 204 francs pour le vaccin Havrix 720 et 290 francs pour Havrix 1440) (Vidal, 1994 et 1995) remettant ainsi en cause les conclusions de certaines évaluations plutôt en faveur des immunoglobulines pour des séjours peu fréquents et de courte durée en zone endémique (Behrens et coll., 1994; Steffen et coll., 1994; Van Doorslaer et coll., 1994; Tormans et coll., 1992; Zuckerman et Powell, 1994; Jefferson et coll., 1994 a, b).

Certaines études montrent également qu'un dépistage avant vaccination peut être plus efficient qu'une vaccination systématique pour des populations à risques (Tormans et coll., 1992; Severo et coll., 1995; Bryan et Nelson, 1994) et notamment pour les personnes nées avant 1945, compte tenu de la forte séroprévalence du virus de l'hépatite A (VHA) dans cette population (Zuckerman et Powell, 1994).

De même, l'utilisation d'un vaccin nécessitant deux doses au lieu de trois (Havrix 1440 au lieu de Havrix 720) permet d'améliorer l'efficacité de la stratégie vaccinale grâce à une réduction des coûts et à une meilleure compliance (Van Doorslaer et coll., 1994).

La vaccination contre le VHA des enfants et des adolescents, des pays industrialisés ou non, ne semble pas devoir être recommandée pour l'instant, dans la mesure où la durée de protection conférée par la vaccination est encore incertaine (Kane, 1992) et que l'infection est moins grave et moins coûteuse chez l'enfant que chez l'adulte (Jilg, 1993; Chossegros et coll., 1994).

On ne dispose que de peu de données sur le coût des traitements de l'hépatite A en France. Une enquête rétrospective française (Chossegras et coll., 1994), portant sur 100 adultes ayant eu une hépatite A aiguë sérologiquement confirmée, a permis d'estimer le coût médical moyen d'une hépatite A (consultation, diagnostic et médicaments) à 2 775 francs. Ces coûts concernent surtout les adultes, car la contamination est la plupart du temps asymptomatique chez les enfants. Les coûts médicaux d'une hépatite A sévère sont de l'ordre de 15 000 francs. Ceux d'une hépatite fulminante, événement rare, s'élèvent de 82 000 à 400 000 francs en cas, respectivement, d'hépatite A fulminante fatale ou nécessitant une transplantation hépatique (Severo et coll., 1995).

Si l'on peut certes regretter qu'il n'y ait pas plus de travaux publiés sur cette pathologie ou que les coûts de la maladie ne soient pas mieux documentés, les études médico-économiques disponibles apparaissent comme solides, en particulier parce qu'elles n'ont pas à traiter la question complexe que constitue la dynamique temporelle de la maladie (pas de chronicité, ni d'évolution dans le temps vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire). Ainsi, ces études fournissent des éléments d'appréciation satisfaisants des enjeux économiques relatifs à la prévention vaccinale des hépatites A.

Hépatite B

En ce qui concerne la prévention vaccinale de l'hépatite B, de nombreuses études médico-économiques ont été publiées depuis une quinzaine d'années. La plupart d'entre elles sont des études coût efficacité comparant diverses stratégies vaccinales contre le virus de l'hépatite B (VHB), selon un ou plusieurs points de vue (société, autorités sanitaires, financeurs...). On ne dispose que de rares " véritables " études coût-bénéfices, dans la mesure où les bénéfices socio-économiques escomptés pour la société sont très souvent estimés sur la seule base des coûts (directs et parfois indirects) évités. Or une approche par les coûts évités, même lorsqu'elle intègre les coûts indirects, ne conduit qu'à une appréciation partielle des bénéfices. La principale conséquence est que toute conclusion tranchée sur l'impact économique et social réel de telle ou telle stratégie de prévention s'avère difficile, tout particulièrement pour les stratégies portant sur des populations à faible risque.

Ainsi, les études réalisées démontrent généralement l'efficacité a priori des politiques de prévention centrées sur les groupes à risques tels que, par exemple, le personnel de santé (Hatzandieu et coll., 1991; Hicks et coll., 1989; Lahaye et coll., 1987; Mulley et coll., 1982), les toxicomanes (Kerleau et coll., 1995) ou les homosexuels (Mulley et coll., 1982; Kerleau et coll., 1995; Adler et coll., 1983). Le dépistage avant vaccination peut par ailleurs être économiquement justifié lorsque la prévalence des marqueurs est élevée, et donc notamment pour les groupes à risques (Corrao et coll., 1987; Tong et coll., 1988; Oliveira et coll., 1995).

Toutefois, malgré les résultats des études prospectives plutôt en faveur des politiques de vaccination des groupes à risques, les difficultés inhérentes à la vaccination de ces groupes, ainsi que l'insuffisance de ces politiques en terme de réduction de l'incidence globale de la maladie (Hadler, 1990; Margolis et coll., 1990; Alter et coll., 1990) ont conduit à réfléchir sur la définition et l'évaluation prospective de nouvelles politiques de vaccination plus larges: vaccination systématique, voire orientée, des nourrissons et/ou des nouveau nés et/ou des adolescents...

Dans des pays de moyenne endémicité, la vaccination systématique de tous les nourrissons, associée (Ginsberg et coll., 1992) ou non (Ginsberg et Shouval, 1992) à celle des adolescents, est a priori une stratégie efficiente. De même, l'efficience de la vaccination systématique des nourrissons contre le VHB, intégrée au Programme Elargi de Vaccination, a été démontrée pour les pays en développement (Maynard, 1990; Maynard et coll., 1989; Hall et coll., 1993; Aggarwal et Naik, 1994; Ruff et coll., 1995) où l'incidence de la maladie est très souvent forte.

En revanche, lorsque les politiques de vaccination systématiques concernent les pays à faible endémicité, les évaluations économiques fournissent des résultats que l'on peut globalement qualifier de contradictoires: certaines concluant à l'efficience de telles politiques, d'autres non (Tormans et coll., 1993; Arevalo et Washington, 1988; Bloom et coll., 1993; Krahn et Detski, 1993; Kumar et coll., 1987; Koretz, 1989; Van Damme et coll., 1995; Margolis et coll., 1995; Antonanzas et coll., 1995; Demicheli et Jefferson, 1992; Jönsson et coll., 1991; Mangtani et coll., 1995; Kwan Gett et coll., 1994; Cassiday et Mahoney, 1995; Lawrence et Goldstein, 1995; Duma, 1995; Freed et coll., 1994; Hall, 1994; Dobson et coll., 1995; Conway et Leese, 1993).

Pour certains auteurs, le dépistage systématique de femmes enceintes suivi de la vaccination des nouveau-nés de mère AgHBs+, par exemple, est une stratégie coût-efficace (Bloom et coll., 1993; Krahn et Detski, 1993), alors que pour d'autres non (Tormans et coll., 1993). Une explication possible de cette différence est que contrairement aux autres études, certains (Tormans et coll., 1993) ne prennent pas en compte les coûts indirects (perte de productivité...) liés à la maladie (Holliday et Faulds, 1994) et dont l'intégration dans les évaluations médico-économiques est d'ailleurs, en général, loin d'être consensuelle. Or l'intégration ou non des coûts indirects, souvent estimés dans le cas de l'hépatite B comme plus élevés que les coûts directs (Ginsberg et coll., 1992; Krahn et Detski, 1993; Jönsson et coll., 1991), a un impact non négligeable sur les résultats en terme d'efficience. L'étude coût-bénéfice réalisée par Margolis et coll. (1995) montre, par exemple, que les stratégies de vaccination des nouveau-nés de mère AgHBs+, des nourrissons et/ou des adolescents permettent de dégager des bénéfices nets lorsque l'on intègre les coûts indirects. De même, l'intégration des coûts indirects permet d'améliorer les ratios coût efficacité des stratégies comparées (Van Damme et coll., 1995).

Certains auteurs, également, recommandent préférentiellement, en terme d'efficience, la vaccination des nouveau-nés (Margolis et coll., 1995), alors que pour d'autres il est plus efficient de vacciner systématiquement les adolescents (Van Damme et coll., 1995; Antonanzas et coll., 1995).

Ainsi, on constate qu'il est extrêmement difficile de conclure avec certitude sur l'efficience de telle ou telle stratégie de vaccination systématique de groupes à faible risque. La première explication tient d'une part à l'horizon nécessairement lointain des bénéfices de ce type de politique qui conduit généralement les auteurs à faire l'hypothèse forte d'un " toutes choses égales par ailleurs " en matière d'incidence, de traitements et de coûts et, d'autre part, à la complexité d'une estimation et d'une valorisation de l'ensemble des bénéfices susceptibles d'être pris en compte.

De plus, les données épidémiologiques, médicales et économiques utilisées dans ces évaluations sont souvent trop incertaines (données peu fiables, voire non disponibles) pour que les extrapolations qui en résultent soient suffisamment convaincantes.

Enfin, les modèles épidémiologiques utilisés consistent à mesurer l'efficacité de la vaccination par le nombre de contaminations, d'hépatites et/ou de décès que l'on évite aux seules personnes vaccinées. Les effets de l'immunisation en matière de réduction du risque infectieux - notion d'immunité de groupe - ne sont jamais intégrés dans ces modèles (Anderson et May, 1991), ce qui constitue d'ailleurs la principale critique que font Edmunds et coll. (1996) à l'étude réalisée par Margolis (Margolis et coll., 1995).

A ce jour, très peu d'études médico-économiques sur le traitement de l'hépatite B et de ses conséquences ont été publiées. Toutefois, il existe deux études coût-efficacité dont l'objectif est de déterminer l'efficience ou non du traitement par interféron pour certains porteurs chroniques (Wong et coll., 1995; Dusheiko et Roberts, 1995). Ces études prospectives montrent une efficience a priori du traitement par interféron pour certaines indications, voire des bénéfices supérieurs au coût du traitement (Dusheiko et Roberts, 1995). Ainsi, certains patients initialement positifs à l'antigène HBs deviendraient négatifs grâce au traitement par l'interféron: la présence de l'antigène Hbe augmentant le risque de contagiosité, le traitement par l'interféron pourrait réduire l'incidence et la prévalence de l'hépatite B. L'ensemble de ces résultats est à prendre avec précaution en terme décisionnel. Comme le font remarquer Koff et Seef (1995) et Koretz et Ofman (1996), ils doivent être confirmés dans la mesure où ils sont obtenus à partir de simulations des coûts et de l'efficacité, pour des cohortes hypothétiques de malades. Ces résultats sont donc fortement dépendants des hypothèses ainsi que des probabilités utilisées.

A l'exception de ces deux articles, les coûts des traitements de l'hépatite B et de ses conséquences sont, tout comme pour l'hépatite A d'ailleurs, essentiellement estimés pour les besoins des évaluations médico-économiques des politiques de vaccination. A ce titre, les seules données françaises dont on dispose aujourd'hui sont celles publiées dans l'étude de Kerleau et coll.

(1995). Or ces données sont déjà anciennes, compte tenu de l'évolution des pratiques médicales relatives au traitement des pathologies concernées.

En conclusion, malgré le grand nombre d'évaluations médico-économiques publiées au niveau international, il demeure extrêmement difficile de trancher sur l'impact socio-économique, et a fortiori l'impact réel, des politiques de vaccination contre l'hépatite B des populations à faible risque infectieux. La disponibilité de données économiques et épidémiologiques fiables et précises, notamment pour la France, ainsi que l'utilisation de modèles épidémiques pertinents, intégrant par exemple la dynamique de transmission du VHB (Williams et coll., 1996), semblent indispensables afin d'améliorer l'intérêt en terme décisionnel, des évaluations médico-économiques réalisées. De nouvelles études comparatives sur les coûts et l'efficacité de l'interféron, ou de tout autre traitement de l'hépatite B et/ou de ses conséquences, paraissent également souhaitables, plus particulièrement dans le contexte français.

Hépatite C

Les aspects économiques de l'hépatite C sont plutôt mal connus. Peu d'évaluations médico-économiques ont été publiées sur le sujet. Dans la mesure où il n'existe pas, à ce jour, de vaccin contre le virus de l'hépatite C (VHC), les rares publications concernent essentiellement l'évaluation du degré d'efficacité ou non de l'administration d'interféron α (Dusheiko et Roberts, 1995; Shiell et coll., 1994; Michel et coll., 1996; Joliot et coll., 1996).

Ainsi, l'étude de Dusheiko et Roberts (1995), déjà évoquée pour les traitements de l'hépatite B, conclut à l'efficacité de ce type de traitement dans certaines situations et cela d'autant plus qu'il permettrait également de réduire, de la même manière que pour l'hépatite B, l'infectiosité de certains patients et donc l'incidence et la prévalence de l'hépatite C.

Toutefois, les conclusions de l'étude de Shiell et coll. (1994) sont beaucoup moins tranchées dans la mesure où les auteurs font remarquer que l'efficacité a priori du traitement de l'hépatite chronique active par interféron est fortement dépendante des hypothèses faites dans l'étude et qu'il existe de grandes incertitudes sur l'impact à long terme de l'interféron sur l'histoire naturelle de la maladie.

Enfin, les résultats de l'étude de Michel et coll. (1996) sont en défaveur de l'utilisation systématique de l'interféron comme traitement de toutes les hépatites chroniques, voire des seules hépatites chroniques actives.

Dès lors, pour les mêmes raisons que celle évoquées pour l'hépatite B (incertitudes sur les données, hypothèses nombreuses, manque de recul...), il semble qu'aucune conclusion définitive ne se dégage quant à l'efficacité ou non de l'utilisation d'interféron pour le traitement des hépatites C. Des études complémentaires sur ce sujet sont absolument nécessaires.

Par ailleurs, en l'absence de vaccin contre l'hépatite C, le seul mode de prévention aujourd'hui envisageable est le dépistage des sujets porteurs du VHC afin de limiter le risque de diffusion de l'infection et de débiter un traitement précoce.

Toutefois, en raison de la faible prévalence de l'infection et de la possibilité d'identifier certains groupes, un dépistage ciblé pour les individus appartenant à ces groupes est justifié en terme de santé publique.

En conclusion, l'analyse critique de la littérature internationale concernant les aspects socio-économiques des hépatites permet de dégager les principaux points suivants:

- Il semble raisonnable, à propos de l'hépatite B, de promouvoir les politiques de vaccination de masse, dépassant les seuls groupes à risque;
- La politique de vaccination contre l'hépatite A doit, au contraire, rester liée à des indications précises définies sur la base de l'appartenance d'un individu à un groupe à risque ou de l'existence d'une situation épidémique;
- En ce qui concerne le traitement des hépatites B et C, les études économiques montrent qu'il est primordial d'optimiser l'efficacité des stratégies thérapeutiques par une meilleure sélection des patients.

BIBLIOGRAPHIE

Adler MW, Belsey EM, Mc Cutchan JA, Mindel A. Should homosexuals be vaccinated against hepatitis B virus ? A cost and benefit assessment. *Br Med J* 1983, **286**: 1621-1624

Aggarwal R., Naik SR. Prevention of hepatitis B infection: the appropriate strategy for India. *Natl Med J India* 1994, **7**: 216-220

Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander JW, Pin Ya Hu et coll. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990, **263**: 1218-1222

Anderson RM, May RM. Infectious diseases of human. Oxford, England: Oxford University Press, 1991.

Antonanzas F, Garuz R, Rovira J, Anton F, Trinxet C, Navas E, Salleras L. Cost-effectiveness analysis of hepatitis B vaccination strategies in Catalonia, Spain. *Pharmacoeconomics* 1995, **7**: 428-443

Arevalo JA, Washington AE. Cost effectiveness of prenatal screening immunization for hepatitis B virus. *JAMA* 1988, **259**: 365-369

Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while ? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *Br Med J* 1994, **309**: 918-922

Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993, **118**: 298-306

Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med* 1994, **154**: 663-668

Cassiday WA, Mahoney FJ. A hepatitis B vaccination program targeting adolescents. *J Adolesc Health* 1995, **17**: 244-247

Chossegros P, Chevallier P, Ritter J, Trepo C, Sepetjan M. Coût en France des hépatites A aiguës de l'adulte. *Presse Med* 1994, **23**: 561-564

Conway SP, Leese B. Routine Childhood immunisation. Is it worth it ? *Pharmacoeconomics* 1993, **3**: 183-191

Corrao G., Zotti C, Tinivella F. Moiraghi Ruggenini A. HBV pre-vaccination screening in hospital personnel. Cost effectiveness analysis. *Eur J Epidemiol* 1987, **3**: 25-29

Demicheli V, Jefferson TO. Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against hepatitis B in Italy. *J Public Health Med* 1992, **14**: 367-375

Dobson S, Scheifele D, Bell A. Assessment of an universal school-based hepatitis B vaccination program. *JAMA* 1995, **274**: 1209-1213

Duma R. Establishing a national universal vaccination programme. *Vaccine* 1995, **13**: S58-S60

Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology* 1995, **22**: 1863-1873

Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Cost effectiveness of hepatitis B virus immunization (letter to the Editor). *JAMA* 1996, **275**: 907

Freed GL, Bordley WC, Clark SJ, Konrad TR. Universal hepatitis B immunization of infants: reactions of pediatricians and family physicians over time. *Pediatrics* 1994, **93**: 747-751

Ginsberg GM, Berger S, Shouval D. Cost-benefit analysis of a national wide inoculation programme against viral hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *Bull WHO* 1992, **70**: 157-167

Ginsberg GM, Shouval D. Cost-benefit analysis of a national wide inoculation programme against viral hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *J Epidemiol Community Health* 1992, **46**: 587-594

Gutersohn T, Steffen R, Van Damme P, Holdener F, Beutels P. Hepatitis A infection in aircrews: Risk of infection and cost-benefit analysis of hepatitis A vaccination. *Aviat-Space-Environ-Med* 1996, **67**: 153-156

Hadler SC. Hepatitis B virus infection and health care worker. *Vaccine* 1990 **8**: S24-S28

Hall AJ, Roberston RL, Crivelli PE, Lowe Y, Inskip H, Snow SK, Whittle H. Cost effectiveness of hepatitis B vaccine in the *Gambia*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993, **87** :333-336

Hall AJ. Control of hepatitis B by childhood vaccination. *Rev Med Microbiol* 1994, **5** :123-130

Hatzandieu EJ, Hatzakis A, Hatziyannis S, Kane MA, Weinstein WC. Cost effectiveness of hepatitis B vaccine in Greece. *Intern J Technol Assess Health Care* 1991, **7**: 256-262

Hicks RA, Cullen JW, Jackson MA, Burry F. Hepatitis B vaccine. Cost benefit analysis of its use in a children's hospital. *Clinical Pediatrics* 1989, **28**: 359-365

Holliday SM, Faulds D. Hepatitis B vaccine: A pharmaco-economics evaluation of its use in the prevention of hepatitis B virus infection. *Pharmaco-economics* 1994, **5**: 141-171

Jefferson T, Demicheli V, Wright D. An economic evaluation of the introduction of vaccination against hepatitis A in a peacekeeping operation: The case of the United Nation Protection Force in Yugoslavia. *Intern J Technol Assess Health Care* 1994a, **10**: 490-497

Jefferson TO, Behrens RH, Demicheli V. Should British soldiers be vaccinated against hepatitis A ? An economic analysis. *Vaccine* 1994b, **12**: 1379-1383

Jefferson T, Demicheli V. Is vaccination against hepatitis B efficient. A review of world literature. *Health Economics* 1994, **3**: 25-37

Jilg W. Adult use of hepatitis A in developed countries. *Vaccine* 1993, **11**: S6-S8

Joliot E, Vanlemmens C, Kerleau M, Le Galès C, Woronof-Lemsi MC et coll. Analyse coût efficacité du traitement de l'hépatite chronique C. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20**: 958-967

Jönsson B, Horisberger B., Bruguera M, Matter L. Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. A computerized decision model for Spain. *Intern J Technol Assess health Care* 1991, **7**: 379-402

Kane MA. Perspectives on the control of hepatitis A by vaccination. *Vaccine* 1992, **10**: S93-S96

Kerleau M, Flori YA, Nalpas B, Lanoë JL, Berthelot P, Fardeau-Gautier M. Analyse coût-avantage d'une politique de prévention vaccinale de l'hépatite virale B. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, **43**: 48-60

Koff RS, Seef LB. Economic modeling of treatment in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C: promises and limitations. *Hepatology* 1995, **22**: 1880-1882

Koretz RL. Universal prenatal hepatitis B testing: is it cost-effective ? *Obstet Gynecol* 1989, **74**: 808-814

Koretz RL, Ofman J. Interferoning with natural history: dollars and sense. *Gastroenterology* 1996, **110**: 313-315

Krahn M, Detski AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B ? A cost-effectiveness analysis. *Med Decis MaLing* 1993, **13**: 4-20

Kumar ML, Dawson NV, Mc Cullough AJ, Radivoyevitch M, King KC et coll. Should all pregnant women be screened for hepatitis B ? *Ann Intem Med* 1987, **107**: 475-479

Kwan-Gett TS, Whitaker RC, Kemper KJ. A cost-effectiveness analysis of pre-vaccination testing for hepatitis B in adolescents and preadolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994, **148**: 915-920

Lahaye E, Strauss P, Baleux C, Van Ganse W. Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. *Lancet* 1987, **2**: 441-442

Lawrence MH, Goldstein MA. Hepatitis B immunization in adolescents. *J Adolesc Health* 1995, **17**: 234-243

Mangtani P, Hall AJ, Normand CE. Hepatitis B vaccination: the cost effectiveness of alternative strategies in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1995, **49**: 238-244

Margolis HS, Schatz GC, Kane MA. Developpement of recommendations for control of hepatitis B virus infections: the role of cost analysis. *Vaccine* 1990, **8** : 81-85

Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: an economic analysis of current recommendations. *JAMA* 1995, **274**: 1201-1208

Maynard JE, Kane MA, Hadler SC. Global control of hepatitis B through vaccination: the role of hepatitis B vaccine in the expanded programme on immunization. *Rev Infect Dis* 1989, **11**: S574-S578

Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990, **8**: S18-S20

Michel P, Merle V, Gourier C, Hochain P, Colin R. Czernichow P. Efficience comparée de trois stratégies de prise en charge de l'hépatite chronique C. Influence sur le risque de cirrhose à 8 ans. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20**: 47-54

Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JL. Indications for use of hepatitis B vaccine based on a cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1982, **307**: 644-652

Oliveira PM, Silva AE, Kemp VL, Juliano Y, Ferraz ML. Comparison of three different schedules of vaccination against hepatitis B in health care workers. *Vaccine* 1995, **13**: 791-794

Ruff TA, Gertig DM, Otto BF, Gust ID, Sutanto A, Soewarso TI, Kandun N, Marschner IC, Maynard JE. Lombok hepatitis B model immunization project: toward universal infant hepatitis B immunization in Indonesia. *J Infect Dis* 1995, **171**: 290-296

Severo CA, Fagnani F, Lafuma A. Cost-effectiveness of hepatitis A prevention in France. *Pharmaco-economics* 1995, **8**: 46-61

Shiell A, Briggs A, Farell GC. The cost effectiveness of alpha interferon in the treatment of chronic active hepatitis C. *Med J Aust* 1994, **160**: 268-272

Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, Billo N, SchoellLorn KJ, Van Damme P. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers (see comments). *JAMA* 1994, **272**: 885-889

Tong MJ, Co RL, Marci RD, Michaelson PM, Ortega G. A cost comparison analysis for screening and vaccination of hospital personnel with high and low prevalence hepatitis B antibodies in California. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988, **9**: 66-71

Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992, **10**: S88-S92

Tormans G, Van Damme P, Carrin G, Clara R, Eylenbosh W. Cost-effectiveness of prenatal screening and vaccination against hepatitis B virus: the case of Belgium. *Soc Sci Med* 1993, **37**: 173-181

Van Damme P, Tormans G, Beutels P, Van Doorslaer E. Hepatitis B prevention in Europe: a preliminary economic evaluation. *Vaccine* 1995, **13**: S54-S57

Van Doorslaer E, Tormans G, Van Damme P. Cost effectiveness analysis of vaccination against hepatitis A in travellers. *J Med Virol* 1994, **44** 463-469

Williams JR, Nokes DJ, Medley GF, Anderson RM. The transmission dynamics of hepatitis B in the UK: a mathematical model for evaluating cost and effectiveness of immunization programmes. *Epidemiol Infect* 1996, **116**: 71-89

Wong JB, Koff RS, Tine F, Panker SG. Cost effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995, **122**: 664-675

Zuckerman JN, Powell L. Hepatitis A antibodies in attenders of London Travel Clinics: Cost-benefit of screening prior to hepatitis A immunization. *J Med Virol* 1994, **44**: 393-394

Modalités de prise en charge de la prévention, du dépistage et du traitement

La revue de la littérature et les analyses des experts conduisent à préconiser la définition claire de stratégies de vaccination, de traitement, voire de dépistage. Globalement, les stratégies ainsi proposées, même si on ne peut évaluer exactement leur bilan coût-bénéfice, ni leur avantage comparatif par rapport à d'autres stratégies possibles, apparaissent économiquement raisonnables au sens où les ressources nécessaires à leur mise en œuvre peuvent être effectivement mobilisées et sont compatibles avec les grands équilibres macro-économiques.

Toutefois, la question qui reste posée est celle des moyens à mobiliser pour que ces stratégies soient effectivement mise en place et aient de bonnes chances d'être efficaces.. En d'autres termes, il s'agira, dans certains cas, d'arbitrer (pour les individus ciblés) entre une politique (ou un programme) fondée sur “ l'obligation ” ou au contraire fondée sur la recommandation. Dans d'autres cas, se posera plus particulièrement la question du financement des actions choisies. Pour la France, ce sera souvent celle des places respectives que doivent occuper l'Etat, le système d'Assurance Maladie obligatoire, le système assurantiel privé complémentaire (et en son sein le secteur mutualiste) ainsi que les ménages.

A la lumière d'un rappel des grands principes relatifs à la prise en charge du risque maladie, aux conditions de “ solvabilisation ” de la demande de soins et de la prévention et après une revue des conditions actuelles de prise en charge et de remboursement, il est possible d'envisager ce que pourraient être les conditions stratégiques et financières d'une mise en œuvre efficace en matière de prévention et de traitement des différentes hépatites.

Rappel des grands principes relatifs à la prise en charge du risque maladie

En France, la prise en charge du risque maladie, à travers l'Assurance Maladie obligatoire pour tous les individus, relève simultanément d'une logique d'assurance privée (transfert de risque, équilibre des comptes...) et d'une logique de solidarité sociale (cotisations obligatoires assises sur les revenus du travail, redistribution...) (Bourguignon et Kessler, 1994).

Il est classique de montrer qu'une logique purement assurantielle de prise en charge du risque maladie est difficilement envisageable pour des raisons liées:

- à l'inéquité d'un tel système, qui feraient que les individus les plus à risques d'être malades pourraient ne pas avoir les moyens de souscrire une assurance privée;
- à l'imperfection et l'asymétrie de l'information par méconnaissance et/ou sous estimation des risques réels, phénomènes de sélection adverse et de risque moral²...
- à la probable impossibilité pour des assurances privées d'absorber financièrement certains risques à caractère catastrophique, comme par exemple une épidémie.

Pour ces raisons, la couverture du risque maladie repose sur une logique d'assurance sociale, souvent obligatoire, qui, dans sa version la plus générale, mutualiste le " risque maladie " entre tous les individus. Son acceptation sociale repose sur une proportionnalité des cotisations assises sur les revenus et sur une logique de redistribution en terme de prestations, allant, sans considération de revenus, des non-malades vers les malades. Toutefois, un système d'assurance privée ou mutualiste conserve toute sa place puisqu'il peut compléter le système d'assurance sociale, voire s'y substituer dans certains cas (remboursement d'actes non ou mal remboursés par l'Assurance Maladie). Dans la mesure où ce financement complémentaire reste limité, on admet généralement que les inégalités ainsi engendrées ne menacent pas les principes de solidarité sociale. La question qui reste alors principalement posée est celle de la prise en charge financière des actions collectives, autrement dit: " Qui doit financer quoi " en matière de Santé Publique et notamment de prévention ? Traditionnellement, on admet que c'est à l'Etat de prendre en charge ce qui relève de l'intérêt collectif, à travers la définition, la mise en place et le financement de politiques de santé publique. Pourtant, lorsqu'on observe les données nationales, on remarque que l'Etat n'est pas le seul financeur, tant s'en faut, de la prévention. En effet, dans le financement total de ce qui, en France, est identifié, dans les Comptes de la Santé (1995), comme des dépenses de prévention, individuelle ou collective, la part de l'Assurance Maladie s'élève à 19,5 % (soit environ 17,5 milliards de francs), quand celle de l'Etat, collectivités locales comprises, et celle des entreprises, principalement au titre de la médecine du travail, sont respectivement de 47,5 et 33 %.

1. mécanisme lié à l'asymétrie d'Information, entre assureur et assuré, conduisant à ce que les individus les plus à risque soient les plus gros demandeurs d'assurances. Or, en l'absence d'obligation, l'assurance qui aurait la possibilité de connaître le niveau de risque élevé d'un individu (mécanismes incitatifs) pourrait refuser de l'assurer (Dionne, 1994a).

2. risque supplémentaire créé par l'individu qui, parce qu'il est assuré, va réduire son comportement préventif (Dionne et Bourguignon, 1994).

A ce titre, environ 30 % des dépenses engagées par l'Assurance Maladie le sont dans le cadre des interventions du Fond de Prévention telles qu'elles sont définies par arrêté ministériel, le reste comprenant les dépenses engagées par le fond d'Action Sanitaire et Sociale ou par la “ gestion du risque ”. Le rôle de l'Assurance Maladie à ce seul niveau, où ne sont pas comptabilisées la plupart des dépenses de prévention et de dépistage réalisées en secteur libéral ou à l'hôpital, apparaît donc loin d'être négligeable.

Dès lors, cette participation à des activités sanitaires, qui dans leur mise en œuvre et leur financement sembleraient devoir relever de la seule responsabilité de l'Etat et des collectivités locales, traduit la singularité de l'Assurance Maladie dans le système de santé français. Celle-ci, de fait, ne gère pas seulement le risque maladie (dépenses de soins) mais s'avère être, plus généralement, le principal gestionnaire de la santé des français (dépenses de santé). Ainsi est elle amenée à solvabiliser tout ou partie de la demande de prévention ou de dépistage, relative à des programmes ou politiques de santé publique, en incitant parfois, par la gratuité, à la révélation de cette demande. Par ailleurs, l'Assurance Maladie peut parfois être amenée à financer directement certains programmes, se substituant ainsi aux budgets publics dont ils pourraient relever. Il en est ainsi dans le domaine des vaccinations où, à titre d'exemple, c'est l'Assurance Maladie, à travers le Fond de Prévention, qui en 1995 et 1996 a financé l'achat de vaccins pour la campagne de vaccination contre l'hépatite B des élèves de classe de 6ème, alors qu'il s'agit d'une politique publique relevant de la médecine scolaire.

A la question sur les rôles respectifs que doivent occuper, en matière de santé publique, l'Etat et l'Assurance Maladie, s'ajoutent également des interrogations sur ceux que peuvent tenir les autres assureurs (mutuelles, assureurs privés). A ce titre, deux types de questionnements émergent:

- peut-on considérer qu'un assureur, même de type mutualiste, soumis aux contraintes d'équilibres financiers à court terme, peut se transformer en acteur efficace des politiques publiques sans être tenté de gérer la santé publique comme il gère la maladie ?
- puisque l'Assurance Maladie finance une partie des politiques publiques souvent comme elle finance les dépenses de soins (par exemple, le vaccin contre l'hépatite B est remboursé à 65 % comme de nombreux médicaments), les assurances complémentaires doivent-elles suivre une telle logique ? Si oui, elles pérenniseraient et renforceraient alors un système qui, de facto, considère prévention et soins comme de même nature.

Il est courant que les actions de prévention (et ceci est d'autant plus vrai pour les hépatites dont les conséquences médicales et économiques se manifestent à long terme) nécessitent un investissement immédiat dont la rentabilité, en terme de dépenses de soins évitées, est souvent lointaine, voire incertaine.

Une telle situation est incompatible avec les obligations d'équilibre financier des assurances complémentaires, mais aussi de l'Assurance Maladie tenue, théoriquement, à l'équilibre de ses comptes.

La prévention, contrairement aux autres modes de protection que sont l'assurance privée et l'auto-assurance, permet d'agir sur la probabilité de survenue d'un risque (Dionne, 1994b; Eeckhoudt, 1991). Ainsi, il est aisé de montrer qu'en théorie, les assureurs ne souhaitent prioritairement favoriser la prévention que sous certaines conditions, et notamment pour les individus à risque élevé. C'est en effet pour eux que la probabilité de débours est forte et qu'il y a intérêt à ce que leur niveau de risque diminue. Toutefois, comme le fait remarquer Eeckhoudt (1991) en s'appuyant sur les conclusions de Wildawski (1988), au niveau collectif, “ un excès de prévention peut très bien conduire à une société plus dangereuse ”, à cause d'un sentiment de sécurité exagérément développé. En outre, il semble évident qu'à partir par exemple d'un certain niveau de couverture vaccinale, un faible gain en terme de réduction du risque est associé à un coût marginal croissant, les personnes non vaccinées étant de plus en plus difficiles à atteindre (Eeckhoudt, 1986).

Ainsi, d'un point de vue théorique, on s'aperçoit qu'en matière de prévention l'intérêt des assureurs, quels qu'ils soient, se limite à certaines situations ou cas particuliers.

Pourtant dans la pratique, le rôle des assureurs, surtout lorsqu'il s'agit de mutuelles, n'est pas limité à la simple vente de contrat d'assurance. Ils peuvent avoir d'autres intérêts que ceux évoqués précédemment, à promouvoir la prévention, voire même utiliser leur expertise afin d'aider ou d'inciter leurs assurés à une meilleure gestion de leurs risques.

Toutefois, ce n'est que lorsque la prévention n'est pas complètement prise en charge par l'Etat ou l'Assurance Maladie que les assureurs privés ont surtout la possibilité de jouer un rôle actif en matière de prévention. En effet, lorsque des actions de santé publique nouvelles sont prises en charge à 100 % à travers le Fond de Prévention notamment (la situation serait bien évidemment la même si l'Etat finançait), les assureurs n'ont en fait à supporter aucun des coûts relatifs à ces actions, mais “ encaissent ” alors probablement une partie des bénéfices puisque les populations couvertes voient leur risque spécifique, concerné par ces actions, diminuer. Par contre, dans des conditions de remboursement des actions de Santé Publique, par l'Assurance Maladie, identiques à celles relatives au remboursement des soins, les mutuelles et les assurances complémentaires peuvent alors retrouver un rôle qui leur est propre.

Si les mutuelles et les assurances ont trouvé leur place en complétant la couverture du risque maladie et en couvrant des dépenses non ou mal remboursées (prothèse dentaires, lunettes...), une participation active au financement de la prévention constitue, pour elles, un enjeu décisionnel susceptible de conférer à celles qui choisiraient une telle stratégie un avantage concurrentiel notable.

Hépatite A

Le traitement de l'hépatite A ne constitue pas actuellement un enjeu majeur dans la mesure où les conséquences d'une contamination par le virus de l'hépatite A sont rarement graves et coûteuses: seule une faible proportion des complications de l'hépatite A chez l'adulte nécessite une hospitalisation et les hépatites fulminantes sont exceptionnelles. Toutefois, lorsque ces complications sont graves et médicalement coûteuses, l'accès aux soins est assuré dans les conditions générales de solvabilité de la demande.

Prévention vaccinale

Le calendrier vaccinal français recommande la vaccination de l'hépatite A pour un certain nombre de populations à risque parmi lesquelles on peut citer les voyageurs vers les pays en développement, les militaires en opérations extérieures, les employés des centres de collecte et de traitement des déchets, les employés des centres de restauration collective... Deux vaccins sont disponibles: l'un nécessitant pour une primo-vaccination l'administration de deux doses (Havrix 720 U/ml), l'autre n'en nécessitant qu'une (Havrix 1440 U/ml), un rappel devant être fait dans les deux cas (6 à 12 mois après la première injection) afin de prolonger l'immunité.

Ainsi, le coût d'une vaccination complète (primo vaccination et rappels) peut être estimé, sur la base raisonnable de deux consultations, à environ 720 voire 840 francs selon le vaccin utilisé lors de la primo-vaccination. Or le vaccin, qui représente la majeure partie de ce coût, n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie. Le financement collectif et complémentaire est donc minime et limité seulement aux consultations. Finalement, l'individu qui souhaite se faire vacciner, s'il n'a pas de mutuelle, qu'il appartienne ou non aux groupes identifiés comme à risque et pour lesquels la vaccination est recommandée, devra déboursier au minimum 570 francs, dont 494 pour les vaccins uniquement.

Dès lors, il peut paraître légitime de se demander quelle est l'efficacité réelle d'une telle politique basée seulement sur des recommandations. En effet, le coût en vaccin à la charge des individus peut être considéré comme un élément dissuasif, susceptible de menacer l'efficacité réelle de la politique et cela, sans doute, d'autant plus que les individus concernés seront peu sensibilisés à l'intérêt de cette vaccination.

Par ailleurs, cette politique, en laissant à la charge des individus le coût du vaccin, risque de dissuader d'y avoir recours ceux pour qui la probabilité qu'elle soit utile est la plus forte.

Il faut remarquer ici que la situation actuelle paraît d'autant plus surprenante, voire paradoxale, qu'avant la disponibilité d'un vaccin contre l'hépatite A (1988) et jusqu'à leur retrait des officines en 1995, les immunoglobulines

anti-hépatite A utilisées même à titre préventif étaient remboursées à 100 % par l'Assurance Maladie, alors qu'elles étaient plus onéreuses que les vaccins.

Sur ces bases, et compte tenu des résultats des évaluations médico-économiques plutôt en faveur d'une efficacité de la vaccination des groupes à risque, il semble raisonnable de penser que la vaccination ne devrait pas être laissée à la charge des individus pour lesquels elle est recommandée.

Pourtant, si les vaccins ne doivent pas être laissés à la charge des individus ciblés, qui doit les financer ? Doivent-ils être pris en charge intégralement ou partiellement seulement ? La réponse à ces questions est loin d'être évidente.

La première possibilité serait que l'Assurance Maladie rembourse le vaccin pour toutes les personnes faisant partie des groupes à risque identifiés. Une telle mesure pourrait être justifiée par le fait que la vaccination de ces groupes à risque a été démontrée comme étant une stratégie coût-efficace permettant de réaliser des économies. Un remboursement à 100 %, comme auparavant pour les immunoglobulines, aurait comme avantage de donner un fort signal aux individus concernés sur l'intérêt que présente pour eux cette vaccination, et d'éliminer ainsi le caractère désincitatif lié au prix élevé du vaccin. Toutefois, une telle mesure, même si elle paraît a priori souhaitable, semble difficilement envisageable et réalisable aujourd'hui. Si l'Assurance Maladie rembourse un jour ces vaccins, ce sera au mieux à 65 % comme le vaccin contre l'hépatite B (et pourquoi pas à 30 % si prévenir une hépatite A est considéré comme une intervention de “ confort ” !). Les mutuelles pourraient alors prendre en charge tout ou partie de la différence.

Une seconde possibilité pourrait être d'envisager un financeur différent selon les catégories de groupes à risque, comme par exemple demander aux employeurs de financer la vaccination pour leur personnel expatrié, comme le fait actuellement l'armée. Les mutuelles pourraient également décider de prendre en charge une partie, voire l'intégralité, du coût des vaccins pour ses adhérents désireux d'effectuer des séjours touristiques dans des zones d'endémicité, afin de les inciter à se faire vacciner et les informer sur les risques encourus.

En tout état de cause, pour que la vaccination des groupes à risques puisse réellement avoir une efficacité, il semble important que le coût des vaccins contre l'hépatite A ne soit pas laissé dans son intégralité à la charge des individus concernés.

Hépatite B

Aujourd'hui, les patients contaminés par le VHB et atteints d'un carcinome hépatocellulaire, ou d'une cirrhose traitée par l'interféron sont pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie au titre de “ la longue maladie ”. Dans les autres cas (surveillance du passage ou non vers la chronicité...), les

patients sont pris en charge dans les conditions générales de solvabilité de la demande, c'est-à-dire selon les taux de remboursement des consommations médicales et des différents actes médico-techniques réalisés. La différence entre les taux de remboursement et les prix payés est alors à la charge du patient ou de sa mutuelle le cas échéant.

Jusqu'à ces derniers mois, l'interféron était exclusivement réservé à l'usage hospitalier et donc financé sur le budget global de l'hôpital. Maintenant, alors que l'interféron à 6 millions d'unités est toujours exclusivement réservé à l'usage hospitalier, celui dosé à 3 millions d'unités est disponible en officine et peut être prescrit par les hépato-gastroentérologues. Cette situation pose la question du financement de ces dépenses par les patients et les mutuelles, puisqu'en secteur de ville, l'interféron est remboursé à 65 % seulement par l'Assurance Maladie, sauf si le patient bénéficie du 100 % au titre de " la longue maladie " (ce qui n'est semble-t-il pas toujours le cas). Or, le traitement par interféron coûte cher, en raison du prix unitaire élevé de ce médicament (environ 123 francs les 3 millions d'unités) et de la durée du traitement, qui est au minimum de six mois. A titre indicatif, un patient traité par interféron en médecine de ville, sur la base de 3 millions d'unités, trois fois par semaine, pendant 6 mois (protocole minimum ou " classique "), et non pris en charge à 100 %, doit déboursier plus de 3 000 francs, pour un coût global d'environ 9 500 francs, sauf s'il a une mutuelle.

Sur ces bases, il parait indispensable que tout patient pour lequel un traitement par l'interféron semble être indiqué, c'est à dire dans une situation où l'efficacité d'un tel traitement pour une indication donnée a été démontrée, soit pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, et cela d'autant plus que la durée des traitements et le dosage tendent à augmenter.

Prévention vaccinale

La vaccination contre l'hépatite B est aujourd'hui obligatoire pour les personnels de santé, recommandée pour certaines personnes à risque (toxicomanes, hémophiles...) mais aussi, depuis 1994, pour les nourrissons et les élèves en classe de 6ème dans le cadre d'une vaccination de masse.

Les vaccins, dont le prix unitaire est assez élevé (70 francs pour la forme pédiatrique et 130 ou 143 francs pour la forme destinée aux adultes) sont systématiquement remboursés à 65 % dès lors qu'il y a prescription médicale. Au coût des vaccins nécessaires à une vaccination complète en secteur privé, soit 280 francs pour les nourrissons (quatre doses) et 390 francs, minimum, pour un adulte, s'ajoute bien entendu celui des consultations.

Or, que l'individu appartienne ou non à un groupe cible, 35 % du coût de la vaccination seront à sa charge, ou celle de sa mutuelle. En d'autres termes, alors que la politique actuelle, en définissant des groupes cibles pour lesquels la vaccination contre l'hépatite B est recommandée, permet de différencier les individus, le choix d'un taux de remboursement uniforme tend à gommer cette distinction.

Ce choix d'un taux unique, encourageant la vaccination de la même manière pour tous les individus, est une mesure égalitaire, mais pas nécessairement équitable puisque ceux qui devraient être vaccinés, compte tenu de la politique, ne sont pas plus incités que les autres à le faire. Le coût de la vaccination, même remboursée à 65 %, peut être un élément dissuasif pour certains individus cibles, alors qu'il ne l'est pas forcément pour ceux qui, conformément à la politique, ne devraient pas être vaccinés, et d'autant plus qu'ils disposent d'une assurance complémentaire. Toutefois, certains groupes cibles comme les nourrissons, les élèves de classe de 6ème, les personnels de santé ont la possibilité de se faire vacciner gratuitement en secteur public (respectivement dans les centres de protection maternelle et infantile (PMI), par la médecine scolaire ou par la médecine du travail).

Dès lors, on peut penser que la situation qui vient d'être décrite, associée à un manque d'information des différents acteurs concernés par la politique (médecins, individus...), peut en majeure partie expliquer le fait qu'aujourd'hui ce n'est pas toujours ceux qui, selon les recommandations en vigueur, devraient être vaccinés qui le sont effectivement; ceci laisse présager une inefficacité de la politique à atteindre ses objectifs en termes de couverture de la population cible. En effet, d'après les données de l'Etude Sofres Medical SmithKline Beecham, obtenues à partir d'un échantillon national représentatif de 20 000 foyers français, à la fin de l'année 1995, seuls 11 % des 0-2 ans étaient vaccinés, alors qu'ils étaient 17 % dans la classe d'âge 3-10 ans qui a priori n'est pas concernée par les recommandations actuelles. Or, le choix des nourrissons a été essentiellement justifié par le fait que c'était une population facile à vacciner, en raison de la possibilité d'intégrer la vaccination contre l'hépatite B dans le calendrier vaccinal (en même temps que le DTCP). Ceci ne semble donc pas être le cas puisque, avec les plus de 55 ans, c'est dans cette classe d'âge que l'on observe les taux de couverture les plus bas, alors que 68 % des 11-15 ans, 36 % des 19-24 ans et 19 % des 25-34 ans, populations les plus à risques mais que l'on pensait être les plus difficiles à toucher, auraient été vaccinés.

De plus, la situation actuelle ne permet pas de savoir si les individus qui se font vacciner, qu'ils appartiennent ou non aux groupes ciblés, sont réellement ceux qui à terme auraient été contaminés par le VHB. Les personnes les plus informées, et souvent les moins à risque d'être contaminées un jour, ne sont-elles pas les seules à se faire vacciner ? Si tel était le cas, alors la contrepartie en terme de réduction de l'incidence de l'hépatite B pourrait être faible au regard des sommes engagées par tous les acteurs concernés.

Comment améliorer l'efficacité de la prévention vaccinale ?

Si l'on considère qu'il est réellement important que les groupes cibles soient effectivement vaccinés, l'idéal pourrait être de rendre obligatoire et gratuite la vaccination pour ces groupes. Toutefois, l'obligation paraît difficilement

envisageable, excepté peut être pour les nourrissons et les élèves de 6ème, en raison notamment de la difficulté à mettre en place des mécanismes de contrôle du respect de l'obligation.

Une solution plus réaliste serait que l'Assurance Maladie rembourse à 100 % la vaccination pour les individus appartenant aux groupes ciblés par la politique, afin que les coûts de la vaccination à la charge des individus ne soient pas considérés comme dissuasifs. L'Assurance Maladie, en agissant ainsi, donnerait un fort signal aux individus ciblés. Une manière d'accentuer ce signal serait d'accepter, en contrepartie, de réduire le taux de remboursement de la vaccination pour les individus non concernés par la politique, voire de ne pas rembourser la vaccination en dehors des groupes cibles.

Enfin, il semble qu'aujourd'hui des efforts d'information sur l'hépatite B. ses modes de transmissions, de prévention et ses conséquences, soient nécessaires aussi bien au niveau des individus directement concernés par la politique (y compris les médecins) que de la population générale. A ce titre, les mutuelles pourraient participer à cet effort d'information pour ses adhérents en leur expliquant, notamment, les raisons des recommandations de la politique actuelle.

Hépatite C

L'efficacité de l'interféron pour traiter certains types d'hépatites C a été démontrée, mais des recherches sont actuellement en cours pour préciser les indications, les doses et la durée des traitements. La connaissance de ces données est indispensable en terme d'efficience, dans la mesure où elles conditionnent le coût et l'efficacité réelle des traitements.

De la même manière que pour l'hépatite B. il est important que tout patient pour lequel un traitement par interféron est indiqué soit pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie au titre de la “ longue maladie ”, en raison du coût élevé de ce type de traitement: environ 10 000 francs aujourd'hui, voire près de 40 000 francs si le traitement passe, comme cela semble être suggéré, de 3 à 6 millions d'unités, 3 fois par semaine pendant 12 mois (au lieu de 6 mois). De plus, l'association de l'interféron à une autre molécule telle que la Ribavirine, dont on attend une grande efficacité, risque de contribuer à renchérir le coût des traitements actuels, rendant ainsi la prise en charge à 100 % des patients d'autant plus indispensable.

Prévention par le dépistage

En l'absence de vaccin le seul mode de prévention demeure le dépistage des porteurs du virus C afin de limiter la diffusion.

Dès lors, il semble raisonnable et logique de considérer que les tests de dépistage doivent être remboursés partiellement, voire intégralement, pour les individus appartenant aux groupes cibles (voir circulaire de la DOS) et qu'en dehors de ces indications de dépistage ciblées, il n'existe a priori aucune raison pour qu'il soit pris en charge par les assureurs (privés ou de type mutualiste).

De la même manière, il semble raisonnable de penser que le remboursement des tests réalisés cette fois pour orienter un diagnostic ou pour suivre l'évolution de la maladie doivent être pris en charge dans la limite du respect d'un " protocole de bonne pratique médicale " et non de façon systématique.

En conclusion, quels que soient les modes de financement des politiques de prévention, de diagnostic et de traitement des hépatites qui auront été choisis, il convient qu'un accès équitable au système de soins soit préservé, voire renforcé. Ceci s'explique non seulement pour des raisons d'éthique collective - il serait inacceptable que le recours des individus à la prévention soit, par exemple, lié à des contraintes de revenu - mais aussi parce que les bénéfices socio-économiques attendus sont tributaires de l'efficacité de ces politiques, qui elles même supposent que les individus ou groupes d'individus qui en font l'objet y aient effectivement recours.

Ainsi, pour l'Assurance Maladie ou les pouvoirs publics, on peut admettre qu'un remboursement à 100 % en faveur des individus appartenant aux " groupes cibles " permettrait à la solvabilisation de la demande de jouer pleinement son rôle incitatif et de donner un fort signal à ces individus, conduisant ainsi à l'efficacité maximale. D'un autre côté, les dépenses supplémentaires ainsi engendrées pourraient trouver une compensation par le moindre remboursement des individus non ciblés.

Par ailleurs, la logique économique des mutuelles et assureurs privés, qu'il s'agisse de réduire la morbidité de leurs adhérents et en outre les dépenses futures ou de faire face à un marché concurrentiel, pourrait les conduire à envisager un financement complémentaire de certaines mesures de prévention et/ou de traitement lorsque celles-ci sont imparfaitement prises en charge par l'Assurance Maladie (trop fort ticket modérateur ou absence de remboursement).

En conséquence, afin d'optimiser l'efficacité et l'équité des politiques publiques à l'égard des hépatites, il apparaît comme fondamental que la gestion de leur financement ne soit pas déconnectée et accompagne au contraire la réflexion globale sur les modalités pratiques de mise en œuvre de ces politiques.

BIBLIOGRAPHIE

Bourguignon F. Kessler D. Assurance sociale. *Risques* 1994, **17**: 19-23

Dionne G. Antisélection. *Risques* 1994a, **17**: 12-14

Dionne G. Auto protection et auto assurance. *Risques* 1994b, **17**: 27-29

Dionne G. Bourguignon F. Risque moral. *Risques* 1994, **17**: 140-141

Eeckhoudt L. Le risque en économie et médecine: du diagnostic au traitement. Facultés Universitaires Catholiques de Mons. Leçon inaugurale du 13 octobre 1986

Eeckhoudt L. Théorie de la prévention. *Risques* 1991, **4**: 19-25

Wildawski A. Searching for Satety. Publication of the Social Philosophy and Policy Center. Bowling Green State University, 1988

Synthèse

Différents virus hépatotropes sont responsables d'affections rassemblées sous le terme “ Hépatites virales ”. Les hépatites virales sont toutefois très dissemblables 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/GBC 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 anti-viral.

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 Fanciclovir, 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 gastroentérologues, 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 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 3000 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 capside. 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 toxicomanes 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 VHC/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 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 efficient 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 efficiente 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 efficience a priori du traitement par l'interféron α pour certaines indications. De plus, le traitement réduiraient 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 sub-Saharienne 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, percutante, 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 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 α , 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 6ème), 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 10 ans chez 30 à 50 % des sujets cirrhotiques.

Traitement: interféron α , 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 α + Ribavirine (Virazole). Coût (interféron) de 127francs 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'hépatite 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'ART 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 7).

Physiopathologie: pouvoir pathogène encore discuté. Dépistage: pas de test sérologique fiable; ARN viral délectable 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, biotechnologie 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'examens 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 6ème 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 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. En dehors du calendrier vaccinal du nourrisson, la vaccination après les premiers mois de la vie jusqu'à la pré-adolescence n'est pas justifiée.

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 " vaccino-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 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 α .

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 α , ribavirine, lamivudine, adénine-arabinoside, fampiclovir) 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 socio-économique 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 γ -GT, atteinte inexpliquée 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 anti-VHC, 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 être réalisée à distance du traitement pour apprécier son efficacité.