



Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

RAPPORT DE RECOMMANDATIONS 2014

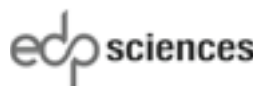
Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux
et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF

**Prise en charge
des personnes
infectées par les
virus de l'hépatite B
ou de l'hépatite C**

Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

RAPPORT DE RECOMMANDATIONS 2014

Sous la direction du
Pr Daniel Dhumeaux
et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF



Éditions EDK/Groupe EDP Sciences
25, rue Daviel
75013 Paris, France
Tél. : 01 58 10 19 05
Fax : 01 43 29 32 62
edk@edk.fr
www.edk.fr

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
PA de Courtabœuf
91944 Les Ulis Cedex A, France
Tél. : 01 69 18 75 75
Fax : 01 69 86 06 78
www.edpsciences.org

© EDP sciences, Paris, 2014
ISBN : 978-2-7598-1250-9

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage – loi du 11 mars 1957 – sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Préface

Par une lettre adressée au directeur de l'ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-
Hiv Hépatites) le 25 janvier 2013, madame la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé
confiait à cette agence le soin de réaliser un rapport d'expertise sur les hépatites virales B
ou C. Elle précisait qu'il s'agissait d'émettre des recommandations dans les domaines sani-
taires, sociaux, éthiques et organisationnels, en tenant compte du contexte épidémiologique,
des avancées scientifiques, thérapeutiques et des évolutions dans la prévention et le dépistage.
Cette demande d'un rapport sur la prise en charge des hépatites virales B ou C en France a été
accueillie avec intérêt, tant celui-ci était souhaité depuis plusieurs années par l'ensemble des
acteurs impliqués dans ce champ médical.

L'ANRS a confié à l'AFEF (Association Française pour l'Étude du Foie) le soin de com-
poser le groupe chargé d'établir ces recommandations, « en respectant les principes d'impar-
tialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire », selon les vœux de la Ministre. Le
Professeur Daniel Dhumeaux a coordonné les différents groupes d'experts et de synthèse.
Très vite, dès sa conception et sa mise en œuvre, ce rapport s'est appuyé sur une idée-force :
la conviction partagée que la prise en charge de ces patients ne se résume pas à la prescription
de médicaments antiviraux. Dans cette logique, le rapport s'est structuré autour de trois grands
axes : prévention, parcours de santé du patient, réduction des inégalités.

Notre pays bénéficie d'un potentiel de recherche de haut niveau dans le domaine des
hépatites, classant la France au deuxième rang mondial pour sa production scientifique. De
nouveaux outils de dépistage, de suivi des patients sont en cours de développement ou sont
accessibles. Ce rapport est donc une opportunité de se projeter dans l'avenir et de faire des
propositions utiles en santé publique. Le rapport souligne néanmoins que les hépatites virales
sont marquées par des inégalités pour certains groupes de population qui échappent encore
trop fréquemment au dépistage, à la vaccination (pour l'hépatite B) et aux systèmes de soins.
Les hépatites, comme l'est également le VIH, sont un révélateur de failles, de dysfonctionne-
ments et de disparités sociales, économiques et régionales.

Ce rapport est issu d'un travail collectif, réalisé sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF.
La collaboration fructueuse entre l'ANRS et l'AFEF ne poursuit qu'un seul but : améliorer
conjointement la prise en charge des patients. Elle est à l'origine d'une production scientifique
de haut niveau, indispensable dans la compétition internationale actuelle, concrétisée récem-
ment par la cohorte CUPIC (ANRS CO 20) et va s'amplifier avec la cohorte HEPATHER
(ANRS CO 22).

Ce premier rapport, que nous sommes fiers de porter à la connaissance des pouvoirs pu-
blics, de tous ceux qui luttent contre ces maladies (professionnels de santé, chercheurs, asso-
ciations de patients, industriels...), et des médias, apporte un état des lieux global de l'épi-
démie dans notre pays et émet des recommandations fortes pour être plus efficace à tous les
échelons de la riposte. Nous espérons qu'il donnera lieu à une véritable mobilisation collective
afin que les hépatites soient enfin maîtrisées à tous les niveaux de notre société, y compris dans
les groupes les plus vulnérables et les régions les plus touchées.

Ce rapport n'aurait pas vu le jour sans l'implication du Professeur Daniel Dhumeaux, qui
l'a coordonné avec passion et ténacité. Nul ne doute qu'il s'assurera que les recommandations
issues de ce rapport, servent de socle à une politique de santé cohérente et globale vis-à-vis des
hépatites virales B et C en France.

Jean-François DELFRAISSY (directeur de l'ANRS)
Georges-Philippe PAGEAUX (ancien secrétaire de l'AFEF)
Victor DE LÉDINGHEN (secrétaire de l'AFEF)

Avant-propos

À l'instar de ses réputés prédécesseurs sur le VIH, ce « *Rapport de recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C* » est le fruit d'une démarche collective répondant à une demande de notre ministre et réalisée sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF).

Nul doute que ce rapport arrive au bon moment. Il vient dans la continuité du troisième Plan de lutte contre les hépatites virales B et C, clos en décembre 2012, avec l'objectif de définir et de mettre en place d'indispensables mesures nouvelles. Il s'inscrit à un tournant de l'histoire des hépatites B et C, marqué par le développement de nouveaux outils de dépistage et d'évaluation de ces infections et par des progrès thérapeutiques spectaculaires qui permettent désormais de contrôler l'infection à VHB et de guérir celle à VHC chez la majorité des patients traités. Il s'intègre enfin dans les avancées que laisse prévoir l'élaboration en cours d'une nouvelle stratégie nationale de santé en France.

Notre pays, rapidement conscient du problème sanitaire représenté par les hépatites virales, s'est mobilisé très tôt pour les combattre, par des actions conjointes et soutenues des autorités de tutelle, de l'ensemble des professionnels concernés et des patients et associations de patients. Ces efforts ont contribué à faire que la France soit aujourd'hui le pays où les taux de dépistage et de prise en charge thérapeutique sont les plus élevés. Au moment où, face aux progrès thérapeutiques, les insuffisances de dépistage et d'accès aux soins conduisent à une perte de chance inacceptable pour les personnes atteintes, ces efforts doivent se poursuivre et s'amplifier.

Au décours du dernier Plan de lutte contre les hépatites virales B et C, le bilan réalisé par ses acteurs¹ et une évaluation indépendante du Haut conseil de la santé publique (HCSP)² avaient identifié les domaines de faiblesse résiduels : défaut persistant de prévention incluant la vaccination contre l'hépatite B, insuffisance d'accès au dépistage (aujourd'hui encore, près de 500 000 personnes ignorent qu'elles sont infectées) et délais de mise à disposition de nouveaux outils, inégalités dans l'accès aux soins selon les populations, données épidémiologiques régionales incomplètes (y compris dans les territoires d'outre-mer). C'est à partir de ces constats, et d'autres, que pendant plus d'une année se sont mobilisés les quelque 200 cliniciens, chercheurs, patients et représentants d'associations, pour aboutir aux recommandations qui suivent. Qu'ils soient tous chaleureusement remerciés ici pour leur investissement exemplaire.

La construction de ce rapport s'est organisée autour de vingt-deux groupes d'experts, coordonnés par un (ou deux) responsables, chargés d'un thème spécifique. L'objectif était de couvrir l'ensemble des aspects relatifs aux hépatites B et C, dans les domaines sanitaires, sociaux, éthiques et organisationnels, tels que définis dans la lettre de mission ministérielle. Pour produire le rapport final, un comité indépendant, fait de personnalités scientifiques et du monde associatif, a eu pour tâche la validation et la synthèse des textes des experts, en s'attachant à assurer entre eux lien et homogénéité. Les recommandations émises dans chacun des chapitres ont fait l'objet d'une synthèse qui clôt le rapport.

1. <http://www.sante.gouv.fr/programmes-et-plans-nationaux-de-lutte-contre-l-hepatite-b-et-c.html>
et le document du bilan : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Hepatitis_Rapport_final_comite_de_suivi_2012.pdf
2. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=325>
http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130416_evaluationplanhepBC0912.pdf

Par les mesures qu'ils mettent en avant, le rapport se propose, selon trois axes : (a) de renforcer le dépistage et de relancer la prévention, jugée en retard sur plusieurs points (vaccination contre l'hépatite B notamment), (b) d'articuler les étapes de la prise en charge des patients atteints d'hépatites B et C selon des parcours de soins et des stratégies thérapeutiques spécifiques, et (c) de soutenir, à tous les niveaux, les valeurs d'équité dans les soins par des mesures concrètes de correction des inégalités sociales et territoriales. En formulant ces recommandations, le collectif responsable du rapport a eu clairement conscience de la contrepartie économique des traitements nouveaux, en particulier de l'hépatite C, qui implique des choix et des indications raisonnables. Avec des thérapeutiques dont l'efficacité est désormais proche de 100 %, l'éradication de l'infection virale C peut devenir un objectif réaliste. En l'absence de vaccin, cette éradication ne passera que par l'identification et la prise en charge de tous les patients atteints et par des coûts de médicaments réduits, sans doute un beau défi pour nos partenaires de l'industrie pharmaceutique.

Ces réflexions sont celles de professionnels s'exprimant dans un pays certes affecté par des problèmes économiques (qui dépasse ses frontières), mais dans lequel les conditions de prise en charge de la population malade sont souvent enviées. Elles ne doivent pas occulter les difficultés majeures que connaissent la majorité des personnes touchées par ces infections et qui vivent, pour les trois quarts d'entre elles, dans des pays à ressources limitées. Ce rapport, destiné en priorité à nos pouvoirs publics, n'a pas abordé cette dimension, mais l'enjeu est tel que la réflexion doit se poursuivre sur les actions que pourraient développer ceux qui, comme l'ANRS, par leur expérience du VIH, les aides financières apportées, l'obtention de réductions drastiques des coûts des médicaments, le développement de génériques, ont obtenu des résultats significatifs et modélisables.

Daniel DHUMEAUX
(coordinateur du rapport)

Comité de validation et de synthèse

Xavier Aknine, Cabinet médical, Gagny
Michel Bonjour, Fédération SOS Hépatites, Paris
Olivier Chazouillères, Hôpital Saint-Antoine, Paris
Pierre Czernichow, Hôpital Charles Nicolle, Rouen
Daniel Dhumeaux, Université Paris-Est, Créteil
Véronique Doré, ANRS, Paris
Serge Erlinger, Université Paris-Diderot, Paris
Dominique Franco, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart
Jean-Paul Galmiche, Consultant, Rouen
Bertrand Hanslik, Cabinet médical, Montpellier
Christine Jestin, Inpes, Saint-Denis
Daniel Kamelgarn, AFD, Paris
Christine Larsen, InVS, Saint-Maurice
Bruno Lesgourgues, Groupe hospitalier intercommunal,
Le Raincy-Montfermeil
Marianne L'Hénaff, Arcat-TRT-5-CHV, Paris
Pierre Michel, Hôpital Charles Nicolle, Rouen
Nathalie Morgensztejn, ANSM, Saint-Denis
Georges-Philippe Pageaux, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier
Dominique Salmon, Hôpital Cochin, Paris
Didier Sicard, Université Paris-Descartes, Paris
Christine Silvain, Hôpital de la Milétrie, Poitiers
Dominique Thabut, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dominique Valla, Hôpital Beaujon, Clichy
Bruno Varet, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Jessica Zucman-Rossi, Inserm, Paris

Groupes thématiques d'experts

1. Épidémiologie des infections par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C en France

Coordinatrice :

Françoise Roudot-Thoraval, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Groupe de travail :

Cécile Brouard, InVS, Saint-Maurice

Stéphane Chevaliez, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Sylvie Deuffic-Burban, Inserm, Loos

Marie Jauffret-Roustide, Cermes3 (Inserm U988/CNRS UMR8211/ EHESS/Université Paris-Descartes) et InVS, Paris

Syria Laperche, INTS, Paris

Pascal Mélin, SOS Hépatites, Paris

Anne Minello, Centre hospitalo-universitaire, Dijon

Josiane Pillonel, InVS, Saint-Maurice

Dominique Roulot, Hôpital Avicenne, Bobigny

Johann Volant, SOS Hépatites, Paris

2. Dépistage des personnes infectées par les virus des hépatites B ou C

Coordinateur :

Yazdan Yazdanpanah, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Groupe de travail :

Armand Abergel, Centre hospitalo-universitaire, Clermont-Ferrand

Jean-Pierre Aubert, Cabinet médical, Paris

Julie Bottero, Hôpital Saint-Antoine, Paris

François Bourdillon, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Nathalie Boyer, Cabinet médical, Nanterre

Cécile Brouard, InVS, Saint-Maurice

Stéphane Chevaliez, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Sylvie Deuffic-Burban, Inserm, Loos

Juliette Foucher, Centre hospitalo-universitaire, Bordeaux
Arnaud Gautier, Inpes, Saint-Denis
Philippe Hofliger, Cabinet médical, Nice
Jean-Marie Legall, Aides, Pantin
Denis Ouzan, Institut Arnault Tzanck, Saint-Laurent-du-Var
Henri Partouche, Faculté de médecine Paris-Descartes, Paris
Françoise Roudot-Thoraval, Hôpital Henri Mondor, Créteil
Caroline Semaille, ANSM, Saint-Maurice
Nathalie Spenatto, Centre hospitalo-universitaire, Toulouse
Johann Volant, SOS Hépatites, Paris

3. Vaccination contre l'hépatite B

Coordinatrice :

Odile Launay, Hôpital Cochin, Paris

Groupe de travail :

Dominique Abiteboul, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Elisabeth Bouvet, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Daniel Floret, Université Claude-Bernard Lyon 1, Lyon

Jean-François Gehanno, Centre hospitalo-universitaire, Rouen

Jean-Paul Guthmann, InVS, Saint-Maurice

Carmen Hadey, SOS Hépatites Alsace, Strasbourg

Alexis Jacquet, ANSM, Saint-Denis

Stéphane Lévy, Hôpital Gouin, Clichy

Daniel Lévy-Bruhl, InVS, Saint-Maurice

Isabelle Morer, ANSM, Saint-Denis

Lionel Piroth, Centre hospitalo-universitaire et Université de Bourgogne, Dijon

David Rey, Centre hospitalier régional universitaire, Strasbourg

Philippe Sogni, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris

Didier Torny, Inra, Ivry-sur-Seine

Johann Volant, SOS Hépatites, Paris

4. Réduction des risques et prévention des hépatites B et C chez les usagers de drogues

Coordinateur :

Jean-Michel Delile, Comité d'étude et d'information sur la drogue (CEID), Bordeaux

Groupe de travail :

Jean-Louis Bara, Association First, Aulnay-sous-Bois

Bernard Bertrand, Plate-forme mondiale pour les salles de consommation à moindre risque (SCMR), Carpentras

Pierre Chappard, Association PsychoActif, Paris

Jean-Pierre Couteron, Fédération Addiction, Paris

Marie Debrus, AFR, Paris

Hélène Delaquaize, SOS Hépatites Paris/Île-de-France, Paris

Patrick Favrel, SOS Hépatites, Paris

Juliette Foucher, Centre hospitalo-universitaire, Bordeaux

Anne Guichard, Inpes, Saint-Denis

Chantal Henry, Centre hospitalo-universitaire Henri Mondor, Créteil

Marie Jauffret-Roustide, Cermes3 (Inserm U988/CNRS UMR8211/ EHESS/Université Paris-Descartes) et InVS, Paris

Martine Lacoste, Association Clémence Isaure, Toulouse

Laurent Michel, CSAPA Pierre Nicole, Croix rouge française, Inserm U669, Paris

Jean-Hugues Morales, Pôle Errance, CEID, Bordeaux

Alain Morel, Association Oppelia, Paris

Catherine Péquart, Association Charonne, Paris

Brigitte Reiller, Centre Planterose, CEID, Bordeaux

5. Prévention des hépatites virales B et C en dehors de l'usage de drogues

Coordinateur :

Jean-Pierre Bronowicki, Centre hospitalo-universitaire, Vandœuvre-lès-Nancy

Groupe de travail :

Hafedh Fessi, Hôpital Tenon, Paris

Rémy Gauzit, Hôtel Dieu, Paris

Chantal Léger, Centre de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) Sud-Ouest, Centre hospitalo-universitaire, Poitiers

Renaud Persiaux, Aides, TRT-5, Paris

Bruno Richard-Molard, Clinique Bordeaux-Nord Aquitaine, Bordeaux

Lionel Rostaing, Université Toulouse III - Paul Sabatier et Hôpital de Rangueil, Toulouse

6. Les tests virologiques pour le diagnostic et le suivi des patients infectés par les virus des hépatites B, C et D

Coordinateur :

Stéphane Chevaliez, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Groupe de travail :

Florence Abravanel, Hôpital Purpan, Toulouse

Cécile Brouard, InVS, Saint-Maurice

Marianne Deschenes, ANSM, Saint-Denis

Emmanuel Gordien, Hôpital Avicenne, Bobigny

Syria Laperche, INTS, Paris

Sylvie Larrat, Centre hospitalo-universitaire, Grenoble

Gaëlle Lebrun, ANSM, Saint-Denis

Michèle Martinot-Peignoux, Hôpital Beaujon, Clichy

Jean-Michel Pawlotsky, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Jean-Dominique Poveda, Laboratoire Cerba, Saint-Ouen-l'Aumône

Isabelle Rosa, Centre hospitalier intercommunal, Créteil

Dominique Roulot, Hôpital Avicenne, Bobigny
Vincent Thibault, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Pascale Trimoulet, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
Edouard Tuaillon, Centre hospitalo-universitaire, Montpellier
Johann Volant, SOS Hépatites, Paris

7. Évaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatites B et C

Coordinateur :

Vincent Leroy, Centre hospitalier universitaire, Grenoble

Groupe de travail :

Tarik Asselah, Hôpital Beaujon Clichy

Christophe Aubé, Centre hospitalier universitaire, Angers

Pierre Bédossa, Hôpital Beaujon, Clichy

Jérôme Boursier, Centre hospitalier universitaire, Angers

Ivan Bricault, Centre hospitalier universitaire Grenoble

Fabrice Carrat, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Laurent Castéra, Hôpital Beaujon, Clichy

Jérôme Guéchet, hôpital Saint-Antoine, Paris

Philippe Halfon, Hôpital européen, Marseille

Karine Lacombe, Hôpital Saint-Antoine et UPMC, Inserm UMR-S1136,
Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris

Victor de Lédighen, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac

Ariane Mallat, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Julien Vergniol, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux

Pascal Lebray, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Sylvie Deuffic-Burban, Inserm, Loos

8. Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B

Coordinateur :

Fabien Zoulim, Hospices civils, Lyon

Groupe de travail :

François Bailly, Hospices civils, Lyon

Marc Bourlière, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Nathalie Boyer, Cabinet médical, Nanterre

Sié Dionou, Corevih -IDF-Centre/SOS Hépatites PIF, APHP, Paris

Thierry Fontanges, Centre hospitalier Pierre Oudot, Bourgoin-Jallieu

François Habersetzer, Hôpital civil, Strasbourg

Carmen Hadey, SOS Hépatites Alsace, Strasbourg

Florence Lacaille, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Alain Lachaux, Hospices civils, Lyon

Fanny Lebossé, Hospices civils, Lyon

Denis Ouzan, Institut Arnaud Tzanck, Saint-Laurent-du-Var

Dominique Roulot, Hôpital Avicenne, Bobigny

Laurence Serfaty, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Philippe Sogni, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris

Albert Tran, Centre hospitalo-universitaire, Nice

9. Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C

Coordinateur :

Patrick Marcellin, Hôpital Beaujon, Université Paris-Diderot et UMR 1149 Inserm, Clichy

Groupe de travail :

Tarik Asselah, Hôpital Beaujon, Clichy

Marc Bourlière, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Nathalie Boyer, Cabinet médical, Nanterre

Jean-Pierre Bronowicki, Centre hospitalo-universitaire, Vandœuvre-lès-Nancy

Jean-François Cadranel, Centre hospitalier Laennec, Creil
Laurent Cattan, Cabinet médical, Paris
Gilles Duverlie, Université de Picardie-Jules Verne, Amiens
Thierry Fontanges, Centre hospitalier Pierre Oudot, Bourgoin-Jallieu
Christophe Hézode, Hôpital Henri Mondor, Créteil
Florence Lacaille, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Victor de Lédighen, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac
Vincent Leroy, Centre hospitalo-universitaire, Grenoble
Vincent Di Martino, Centre hospitalo-universitaire, Besançon
Béatrice Monnier, Réseau hépatites REVHEPAT Île-de-France-Nord, Clichy
Cédrick Moreau, Cabinet médical, Paris
Annie Sionnière, SOS Hépatites, Paris
Michelle Sizorn, CHV-SOS Hépatites, Paris
Albert Tran, Centre hospitalo-universitaire, Nice
Christian Trépo, Centre hospitalo-universitaire, Lyon
Yazdan Yazdanpanah, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
Jean-Pierre Zarski, Centre hospitalo-universitaire, Grenoble

10. Carcinome hépatocellulaire au cours des infections virales B et C : épidémiologie, traitement, dépistage, prévention

Coordinateur :

Jean-Claude Trinchet, Hôpital Jean Verdier, Bondy

Groupe de travail :

Christophe Aubé, Centre hospitalo-universitaire, Angers

Jean-Claude Barbare, Centre hospitalo-universitaire Nord, Amiens

Paulette Bioulac-Sage, Centre hospitalo-universitaire, Bordeaux

Christian Bréchet, Institut Pasteur, Paris

Emmanuelle Charat, SOS Hépatites Languedoc-Roussillon, Béziers

Françoise Degos, Hôpital Beaujon, Clichy

Sylvie Deuffic-Burban, Inserm, Loos

Jean-Charles Duclos-Vallée, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif

Dominique Guyader, Centre hospitalo-universitaire, Rennes

Alexis Laurent, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Pascal Mélin, SOS Hépatites, Paris

Jean-Marie Péron, Hôpital Purpan, Toulouse

Isabelle Rosa, Centre hospitalier intercommunal, Créteil

Jean Rosenbaum, Inserm, Bordeaux

Olivier Seror, Hôpital Jean Verdier, Bondy

11. Transplantation hépatique pour hépatites virales B et C

Coordinateur :

Didier Samuel, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Groupe de travail :

Corinne Antoine, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Yvon Calmus, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Audrey Coilly, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Sébastien Dharancy, Centre hospitalo-universitaire, Lille

Christophe Duvoux, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Patrick Favrel, SOS Hépatites, Paris

André Le Tutour, Association Transhépate, Paris

12. Hépatites B et C et comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique

Coordinateurs :

Philippe Mathurin, Centre hospitalier régional universitaire et Lawrence Serfaty, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Groupe de travail :

Emmanuelle Charat, SOS hépatites Languedoc-Roussillon, Béziers

Olivier Cottencin, Centre hospitalier régional universitaire, Lille

Laurence Garbet, SOS Hépatites Bourgogne, Dijon

Bertrand Nalpas, Inserm, Paris

Sylvie Naveau, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart

Gabriel Perlemuter, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart

Vlad Ratziu, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Benjamin Rolland, Centre hospitalier régional universitaire, Lille

Eric Rosenthal, Centre hospitalo-universitaire, Nice

13. Hépatites B et C : comorbidités psychiatriques et addictives

Coordinatrice :

Chantal Henry, Centre hospitalo-universitaire Henri Mondor, Créteil

Groupe de travail :

Lisa Blecha, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Sébastien Gard, Centre hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Hélène Delaquaize, SOS Hépatites Paris-Île-de-France, Paris

Jean-Michel Delile, CEID, Bordeaux

Juliette Foucher, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux

Jean-Philippe Lang, Centre hospitalier Erstein, Strasbourg

Laurent Michel, Centre Pierre Nicole, Paris

Alain Olivo, SOS hépatites, Le Mans

Julien Vergniol, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux

14. Co-infections par les virus des hépatites B et C et le virus de l'immunodéficience humaine

Coordinateur :

Lionel Piroth, Centre hospitalo-universitaire et Université de Bourgogne, Dijon

Groupe de travail :

François Bailly, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Marc Bourlière, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Patrice Cacoub, Hôpital Pitié-Salpêtrière et Laboratoire Immunologie-Immunopathologie-Immunothérapie, UMR 7211 (UPMC/CNRS), UMR S-959 (Inserm), Université Pierre et Marie Curie, Paris

Carole Damien, SOS Hépatites, Montpellier

Hélène Fontaine, Hôpital Cochin et U1016 Inserm, Paris

Philippe Halfon, Hôpital européen, Marseille

Marek Korzec, TRT-5 - CHV - Sida Info Service, Paris

Karine Lacombe, Hôpital Saint-Antoine et UPMC, Inserm UMR-S1136, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris

Gilles Peytavin, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Gilles Pialoux, Hôpital Tenon et UPMC, Paris

Isabelle Poizot-Martin, Centre d'Informations et de Soins de l'Immuno-déficience Humaine et des Hépatites Virales, Centre hospitalo-universitaire Sainte Marguerite, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille et Université Aix-Marseille, Inserm U912 (SESSTIM), Marseille

Philippe Sogni, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris

Caroline Solas, Université Aix-Marseille CRO2 Inserm U911 et Hôpital de la Timone, Marseille

15. Représentations sociales des infections virales B et C en population générale et chez les personnes atteintes : expérience et attentes des personnes vivant avec les hépatites

Coordinatrice :

Marie Jauffret-Roustide, Cermes3 (Inserm U988/CNRS UMR8211/EHESS/Université Paris-Descartes) et InVS, Paris

Groupe de travail :

Cécile Brouard, InVS, Saint-Maurice

Elisabete de Carvalho, Observatoire SIS Association, Paris

Carole Chauvin, InVS, Saint-Maurice

Carole Damien, SOS Hépatites, Montpellier

Annabel Desgrées du Lou, Institut de recherche pour le développement (IRD), Paris Martin Duracinsky, Hôpital Saint-Louis, Paris

Catherine Enel, Registre des Hépatites Virales de Côte-d'Or et du Doubs, Dijon

Arnaud Gautier, Inpes, Saint-Denis

Dominique Lhuillier, CNAM, Paris

Fabienne Marcellin, Inserm UMR912, Université Aix-Marseille, ORS
PACA, Marseille

Christiane Milien, Aides, Bordeaux

Gilles Pialoux, Hôpital Tenon et UPMC, Paris

Marie Préau, Université Lyon 2, Lyon

Annie Sionnière, SOS Hépatites, Paris

Philippe Sogni, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut
Cochin, Inserm U1016, Paris

16. L'éducation thérapeutique du patient dans la prise en charge des hépatites B et C

Coordinateur :

Dominique Larrey, Centre hospitalo-universitaire, Montpellier

Groupe de travail :

Sonia Bedjidian, Centre hospitalier, Thuir

Nathalie Boyer, Cabinet médical, Nanterre

Carole Damien, SOS Hépatites, Montpellier

Françoise Faillebin, Maison du Patient, Lyon

Pascal Forbin, Cabinet de psychothérapie, Marsillargues

Philippe Grunberg, Cabinet médical, Gagny

Béatrice Monnier, Réseau hépatites REVHEPAT Île-de-France-Nord,
Clichy

Christian Mourrut, Cabinet médical, Carcassonne

Isabelle Poizot-Martin, Centre d'Informations et de Soins de l'Immuno-
déficience Humaine et des Hépatites Virales, Centre hospitalo-univer-
sitaire Sainte Marguerite, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille et
Université Aix-Marseille, Inserm U912 (SESSTIM)

Pascal Pull, SOS Hépatites, Bischheim

Chantal Riou, Centre hospitalier, Montélimar

Ludovic Robin, Association Française des Hémophiles, Tours

Nicolas Terrail, Centre hospitalo-universitaire Montpellier

17. Organisation et parcours de soins

Coordinateur :

Michel Doffoël, Hôpitaux universitaires, Strasbourg

Groupe de travail :

Marie-Odile Brass, Association GALA, Strasbourg

Frédéric Chaffraix, SELHVA, Hôpitaux universitaires, Strasbourg

Thierry Fontanges, Centre hospitalier Pierre Oudot, Bourgoin-Jallieu

Jean-Philippe Lang, SELHVA, Hôpitaux universitaires, Strasbourg

George-Henri Melenotte, CNRMS, Strasbourg

Nassir Messaadi, ANGREHC, Paris

Chantal Riou, SOS Hépatites, Paris

Claire Rolland-Jacquemin, RMS, Strasbourg

Géraldine Roset, ELSM Bas-Rhin, Strasbourg

Marion Thierry-Mieg, Réseau Canebière, Marseille

18. Soins et accompagnement des personnes en situation de vulnérabilité

Coordinateur :

Pascal Revault, Comité pour la santé des exilés (Comede), Le Kremlin-Bicêtre

Groupe de travail :

Cécile Allaire, Inpes, Saint-Denis

Virginie Brulet, Unité de consultation et de soins ambulatoires, Nantes

Célia Chischportich, FNH VIH, Paris

Hélène Delaquaize, SOS Hépatites Paris-Île-de-France, Paris

Sié Dionou, Corevih-IDF-Centre/SOS Hépatites PIF, APHP, Paris

Catherine Enel, Ceped, Paris et Registre des hépatites virales de Côte d'Or et du Doubs, Faculté de médecine de l'Université de Bourgogne, Dijon

Gino Flora, SOS hépatites, Paris-Île de-France, Paris

Véronique Grando, Hôpital Jean Verdier et UFR SMBH, Université Paris 13, Bondy

Olivier Lefebvre, Comede, Le Kremlin-Bicêtre
Didier Maille, Comede, Le Kremlin-Bicêtre
Léonard Nzitunga, FNH VIH, Paris
Marie-Dominique Pauti, Association Médecins du Monde, Paris
Patrick Serre, Centre hospitalier, Le Mans
Aziz Tabouri, Interservices migrants (ISM), Paris
Adeline Toullier, Aides, Pantin

19. Transmission des infections virales B et C de la mère à l'enfant : conséquences et prévention

Coordinateur :

Philippe Sogni, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut
Cochin, Inserm U1016, Paris

Groupe de travail :

Yannick Bacq, Centre hospitalo-universitaire, Tours
Cynthia Benkhoucha, Aides, Pantin
Nicole Berlo-Dupont, HAD, Paris
Jacques Bernuau, Hôpital Beaujon, Clichy
Stéphane Blanche, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Stéphane Chevaliez, Hôpital Henri Mondor, Créteil
Emmanuel Dulioust, Hôpital Cochin, Paris
Vanessa Gayet, Hôpital Cochin, Paris
Jean-Didier Grangé, Hôpital Tenon, Paris
Carmen Hadey, SOS Hépatites Alsace, Strasbourg
Sophie Hillaire, Hôpital Foch, Suresnes
Florence Lacaille, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Odile Launay, Hôpital Cochin, Paris
Pascal Lebray, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Laurent Mandelbrot, Hôpital Louis Mourier, Colombes
Sophie Matheron, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
Alex Pariente, Centre hospitalier, Pau
Olivier Picone, Hôpital Foch, Suresnes

Françoise Roudot-Thoraval, Hôpital Henri Mondor, Créteil
Yolande Russo : CHV, SOS Hépatites Bourgogne, Dijon
Pierre Sellier, Hôpital Lariboisière, Paris
Jean-Marc Tréluyer, Hôpital Cochin, Paris

20. Problèmes spécifiques liés à l'insuffisance rénale chronique, la dialyse et la transplantation rénale

Coordinateur :

Stanislas Pol, Hôpital Cochin, Paris

Groupe de travail :

Patrice Cacoub, Hôpital Pitié-Salpêtrière et Laboratoire Immunologie-Immunopathologie-Immunothérapie, UMR 7211 (UPMC/CNRS), UMR S-959 (Inserm), Université Pierre et Marie Curie, Paris

Pierre Deltenre, Hôpital Jolimont, Haine-Saint-Paul, Belgique

Antoine Durrbach, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Liliane Frydmann, SOS Hépatites, Grenoble

Jacques Izopet, Centre hospitalo-universitaire, Toulouse

Nassim Kamar, Centre hospitalo-universitaire, Toulouse

Raymonde Longevialle, Association Transhépate, Villejuif

Véronique Loustaud-Ratti, Centre hospitalo-universitaire, Limoges

Anaïs Vallet-Pichard, Hôpital Cochin, Paris

21. Les hépatites B et C dans les départements et régions d'outre-mer et les collectivités d'outre-mer

Coordinateurs :

Arnaud Fontanet, Institut Pasteur, Paris et Moana Gelu-Simeon, Centre hospitalo-universitaire, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

Groupe de travail :

Thierry Bortuzzo, Centre hospitalo-universitaire, Fort-de-France, Martinique

André Cabié, Centre hospitalo-universitaire, Fort-de-France, Martinique

Lionel Conan, Cabinet médical, Mamoudzou, Mayotte

Laurent Cuissard, Cabinet d'hépatogastro-entérologie, Le Port et Centre hospitalier Gabriel Martin, Saint-Paul, La Réunion

Xavier Fauré, Centre médical de Mamao, Tahiti, Polynésie française

Laurent Filleul, InVS - océan Indien, Saint-Denis, La Réunion

Anne Jolivet, Centre hospitalier Ouest Guyanais, Saint-Laurent-du-Maroni, Guyane

Sandy Kwiatek, Centre hospitalo-universitaire, Saint-Denis, La Réunion

Céline Lartigau-Roussin, Centre hospitalier, Saint-Paul, La Réunion

Stéphane Lastère, Centre hospitalier, Papeete, Tahiti, Polynésie française

Marc Laurent, Centre hospitalo-universitaire, Félix Guyon Saint Denis, La Réunion

Martine Ledrans, ARS, Martinique

Frédéric Lombard, Centre hospitalo-universitaire, Fort-de-France, Martinique

Dominique Louvel, Centre hospitalier, Cayenne, Guyane

Richard Naldjjan, Centre hospitalier, Cayenne, Guyane

Julien Riou, Institut Pasteur, Paris

Eric Saillard, Centre hospitalo-universitaire, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

22. La recherche sur les hépatites virales B et C

Coordinateurs :

Jean-Michel Pawlotsky, Hôpital Henri Mondor, Créteil et

Marc Bourlière, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Groupe de travail :

Sylvie Deuffic-Burban, Inserm, Loos

Jean Dubuisson, Institut Pasteur, Lille

François Penin, CNRS, Lyon

Ventzislava Petrov-Sanchez, ANRS, Paris

Stanislas Pol, Hôpital Cochin, Paris

Philippe Roingeard, Centre hospitalo-universitaire, Tours

Philippe Sogni, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris

Abréviations

AAH : Allocation aux adultes handicapés
AASLD : *American association for the study of liver diseases*
ABM : Agence de la biomédecine
ACHBT : Association de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation
ACS : Aide à la complémentaire santé
ACT : Appartements de coordination thérapeutique
ADH : Alcool déshydrogénase
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADPIC : Accords sur les droits en matière de propriété intellectuelle et commerciale
AERLI : Accompagnement et/ou éducation aux risques liés à l'injection
AES : Accident d'exposition au sang
AFEF : Association française pour l'étude du foie
AFP : Alpha-fœtoprotéine
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AgHBe : Antigène HBe
AgHBs : Antigène HBs
ALAT : Alanine amino-transférase
ALD : Affection de longue durée
AME : Aide médicale de l'État
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMP : Assistance médicale à la procréation
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANGH : Association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux
ANGREHC : Association nationale des généralistes pour la recherche et l'étude sur les hépatopathies chroniques
ANRS : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARFI : *Acoustic radiation force impulse*
ARN : Acide ribonucléique
ARS : Agence régionale de santé
ARV : Antirétroviral
ASAT : Aspartate amino-transférase
ASI : Allocation supplémentaire d'invalidité
ASUD : Auto-support des usagers de drogues
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
ATV : Atazanavir
AUROC : *Area under the receiver operating characteristic*
AZT : Azidothymidine
BCLC : *Barcelona clinic liver cancer*
BHD : Buprénorphine HD
BOC : Bocéprévir
CAARUD : Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues
CCLIN : Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales

CDAG : Centre de dépistage anonyme et gratuit
CDC : *Center for disease control and prevention*
CE : Commission européenne
CHC : Carcinome hépatocellulaire
CHO : *Chinese hamster ovary*
CHS : Centre hospitalier spécialisé
CHU : Centre hospitalier universitaire
CHV : Collectif Hépatites Virales
CIC : Centre d'investigation clinique
CIDAG : Centre d'information et de dépistage anonyme et gratuit
CIDDIST : Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles
CIM : Classification internationale des maladies
CIS : Centre d'injection supervisée
CISIH : Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine
CMU : Couverture maladie universelle
CMUc : Couverture maladie universelle complémentaire
CNAMTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNLE : Conseil national de lutte contre la pauvreté et l'exclusion sociale
CNR : Centre national de référence
CNRMS : Coordination nationale des réseaux de microstructures médicales
CNRS : Centre national de la recherche scientifique
CNS : Conseil national du Sida
COM : Collectivité d'outre-mer
COMEDE : Comité médical pour les exilés
COREVIH : Coordination régionale de lutte contre le VIH
CPF : Cancer primitif du foie
CPP : Comité de protection des personnes
CRB : Centre de ressources biologiques
CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépto-gastroentérologie
CRLCC : Centre régional de lutte contre le cancer
CSAPA : Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CSP : Code de la santé publique
CSS : Comité scientifique sectoriel
CTV : Comité technique des vaccinations
DBS : *Dried blood spot*
DCI : Dénomination commune internationale
DDASS : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DES : Diplôme d'études spécialisées
DGOS : Direction générale de l'organisation des soins
DGS : Direction générale de la santé
DIU : Diplôme interuniversitaire
DO : Déclaration obligatoire
DOM : Département d'outre-mer
DPC : Développement professionnel continu
DROM : Départements et régions d'outre-mer

DSM : *Diagnostic and statistical manual*
 DU : *Drug user*
 EASL : *European association for the study of the liver*
 EFS : Établissement français du sang
 EIA : *Enzyme immunosorbent assay*
 ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay*
 EMA : *European medicines agency*
 EPST : Établissement public à caractère scientifique et technologique
 ESPS : Enquête sur la santé et la protection sociale
 ETP : Éducation thérapeutique du patient
 FDA : *Food and drug administration*
 FFA : Fédération française d'addictologie
 FFCD : Fédération francophone de cancérologie digestive
 FMC : Formation médicale continue
 FNHVIH : Fédération nationale de l'hébergement VIH
 FNPRRH : Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites
 FPRH : Fédération des pôles et réseaux hépatites
 GGT : Gamma-glutamyl-transpeptidase
 GNEM : Glomérulonéphrite extra-membraneuse
 HAD : Hospitalisation à domicile
 HAS : Haute autorité de santé
 HBIG : *Hepatitis B immune globulin*
 HCC : *Hepatocellular carcinoma*
 HCSP : Haut conseil de la santé publique
 HDL : *High density lipoprotein*
 HDSS : *High dead space syringe*
 HLA : *Human leukocyte antigen*
 HOMA : *Homeostasis model assessment of insulin resistance*
 HPST (loi) : loi « Hôpital, patients, santé, territoires »
 HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
 HTA : Hypertension artérielle
 IC : intervalle de confiance
 ICAAC : *Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy*
 ICSI : *Intracytoplasmic sperm injection*
 IDE : Infirmier(e) diplômé(e) d'État
 IFN : Interféron
 IGAS : Inspection générale des affaires sociales
 IMC : Indice de masse corporelle
 INCa : Institut national du cancer
 INI : Inhibiteur d'intégrase
 INNTI : Inhibiteur non nucléos(t)idique de la transcriptase inverse
 INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
 Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
 INTI : Inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse
 INTS : Institut national de la transfusion sanguine
 IP : Inhibiteur de protéase
 IQR : *Interquartile range*

IRC : Insuffisance rénale chronique
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ISG : *Interferon-stimulated genes*
IST : Infections sexuellement transmissibles
KABP : *Knowledge, attitudes, beliefs and practices*
KDIGO : *Kidney diseases improving global outcomes*
LABM : Laboratoires privés et publics d'analyses de biologie médicale
LDSS : *Low dead space syringe*
MCF : Maladie chronique du foie
MDPH : Maison départementale des personnes handicapées
MELD : *Model for end-stage liver disease*
MERRI : Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
MFM : Myofasciite à macrophages
MIG : Mission d'intérêt général
MIGAC : Missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation
MILDT : Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie
MINI : *Mini international neuropsychiatric interview*
MSM : *Men who have sex with men*
MSO : Médecine-chirurgie-obstétrique
NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale
NASH : *Nonalcoholic steatohepatitis*
NUC : Nucléoside ou nucléotide
OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONIAM : Office national d'indemnisation des accidents médicaux
ONUSIDA : Organisation des Nations-Unies contre le Sida
OR : *Odds ratio*
PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur
PAN : Péri-artérite noueuse
PASS : Permanence d'accès aux soins de santé
PBH : Ponction-biopsie hépatique
PCR : *Polymerase chain reaction*
PEIU : *Paul Ehrlich Institute Unit*
PES : Programme d'échange de seringues
PEV : Programme élargi de vaccination
PIIIN : *Procollagen type III aminoterminal peptide*
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PNUD : Programme des Nations-Unies pour le Développement
POCT : *Point of care testing*
PVVIH : Personnes vivant avec le VIH
RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
RBV : Ribavirine
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RDR : Réduction des risques

RECAP : Recueil commun sur les addictions et les prises en charge
RMS : Réseau des microstructures médicales
ROR : Rougeole-oreillons-rubéole
RR : Risque relatif
RSA : Revenu de solidarité active
RTU : Recommandation temporaire d'utilisation
RVP : Réponse virologique précoce
RVR : Réponse virologique rapide
RVS : Réponse virologique soutenue
SCMR : Salle de consommations à moindres risques
SELHVA : Service expert de lutte contre les hépatites virales Alsace
SEP : Sclérose en plaques
Sida : Syndrome de l'immunodéficience acquise
SMPR : Service médico-psychologique régional
SNIIR-AM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
STC : Spécifications techniques communes
STP : Suivi thérapeutique pharmacologique
TDM : Tomodensitométrie
TGR : Traitement guidé par la réponse
TH : Transplantation hépatique
TIMP : *Tissue inhibitor of metalloproteinases*
TMA : *Transcription-mediated amplification*
TNF : *Tumor necrosis factor*
TNM : Tumeur primitive, *node*, métastases
TOM : Territoire d'outre-mer
TP : Taux de prothrombine
TPE : *Therapeutic patient education*
TROD : Tests rapides d'orientation diagnostique
TSH : *Thyroid stimulating hormone*
TSO : Traitement de substitution aux opiacés
TVR : Télaprévir
UCSA : Unité de consultations et de soins ambulatoires
UD : Usager de drogues
UDIV : Usager de drogues par voie intraveineuse
UI : Unité internationale
VHA : Virus de l'hépatite A
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VHD : Virus de l'hépatite D
VHE : Virus de l'hépatite E
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| Préface..... | V |
| Avant-propos | VII |
| Comité de validation et de synthèse | IX |
| Groupes thématiques d'experts | XI |
| Abréviations..... | XXVII |
| 1. Épidémiologie des infections par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C en France | 1 |
| Prévalence | 2 |
| Incidence | 6 |
| Facteurs de risque..... | 7 |
| Co-infections | 9 |
| Épidémiologie moléculaire | 10 |
| Stade clinique au moment de la prise en charge | 12 |
| Mortalité en rapport avec les infections virales B et C | 12 |
| Apport de la modélisation à l'épidémiologie de l'infection à VHC | 13 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 14 |
| 2. Dépistage des personnes infectées par les virus des hépatites B ou C..... | 19 |
| Dépistage des infections à VHC et à VHB : les enjeux | 19 |
| Quelles sont les recommandations actuelles ? | 20 |
| Quel est le contexte épidémiologique ? | 22 |
| Quels sont les outils et les acteurs de dépistage ? | 27 |
| Le lien entre le dépistage et la prise en charge..... | 32 |
| Les stratégies et les acteurs de dépistage doivent-ils évoluer avec l'arrivée des traitements plus efficaces et des nouveaux outils ? | 33 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 36 |
| 3. Vaccination contre l'hépatite B..... | 41 |
| Caractéristiques des vaccins contre l'hépatite B | 41 |
| Politique vaccinale contre l'hépatite B | 43 |
| Couverture vaccinale contre l'hépatite B | 44 |
| Impact en population de la vaccination contre l'hépatite B..... | 45 |
| Schémas vaccinaux. Vaccination des populations particulières | 51 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 59 |
| 4. Réduction des risques et prévention des hépatites B et C chez les usagers de drogues | 67 |
| Difficultés | 67 |
| Perspectives..... | 68 |
| Conclusions | 85 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 86 |
| 5. Prévention des hépatites virales B et C en dehors de l'usage de drogues..... | 95 |
| Contrôle de la transmission virale liée aux dons de sang et d'organes en France | 96 |
| Prévention de la transmission virale en milieu de soins | 97 |
| Exposition professionnelle | 102 |
| Transmission par des procédures invasives non médicales | 103 |
| Transmission sexuelle | 104 |
| Transmission entre personnes vivant sous le même toit | 105 |
| Transmission chez les personnes détenues..... | 106 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 106 |

| | |
|---|------------|
| 6. Les tests virologiques pour le diagnostic et le suivi des patients infectés par les virus des hépatites B, C et D | 113 |
| Outils virologiques | 113 |
| Utilisation pratique des tests sérologiques standard pour le dépistage des hépatites virales B et C | 124 |
| Utilisation pratique des TROD pour le dépistage des infections virales B et C | 125 |
| Utilisation pratique des outils virologiques pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite virale B | 126 |
| Utilisation pratique des outils virologiques pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite virale C | 129 |
| Utilisation pratique des outils virologiques pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite virale D | 131 |
| Perspectives | 133 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 134 |
| 7. Évaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatites B et C | 141 |
| Physiopathologie de la fibrogenèse hépatique | 141 |
| Méthodes d'évaluation histologique de la fibrose | 141 |
| Principales méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose | 143 |
| Quelles sont les cibles diagnostiques pertinentes ? | 145 |
| Performances diagnostiques des tests non invasifs dans l'hépatite C | 146 |
| Performances diagnostiques des tests non invasifs dans l'hépatite B | 150 |
| Populations particulières | 152 |
| Intérêt pronostique des tests non invasifs | 153 |
| Analyse coût-efficacité des tests non invasifs | 156 |
| Règles actuelles d'utilisation des tests | 157 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 158 |
| 8. Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.. | 169 |
| Histoire naturelle de l'hépatite chronique B | 169 |
| Objectifs thérapeutiques | 171 |
| Évaluation pré-thérapeutique | 171 |
| Molécules antivirales : différentes classes et modes d'action | 172 |
| Indications. Qui traiter et qui ne pas traiter ? | 173 |
| Surveillance des patients non traités | 174 |
| Modalités et résultats des traitements | 175 |
| Formes particulières | 181 |
| Perspectives. Vers la prévention des complications hépatiques de l'hépatite B et la guérison virologique de l'infection | 189 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 190 |
| 9. Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C | 199 |
| Histoire naturelle | 199 |
| Facteurs influençant l'évolution | 201 |
| Objectifs du traitement | 203 |
| Traitement de l'hépatite chronique C | 205 |
| Traitement de l'hépatite aiguë C | 215 |
| Traitement de l'enfant | 215 |
| Traitement des patients âgés | 216 |
| Facteurs prévisionnels de réponse | 216 |
| Surveillance pendant le traitement et prise en charge des effets secondaires | 217 |
| Modélisation et indications thérapeutiques | 219 |
| Conclusions | 220 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 221 |

| | |
|---|------------|
| 10. Carcinome hépatocellulaire au cours des infections virales B et C : épidémiologie, traitement, dépistage, prévention | 235 |
| Situation actuelle et principales questions non résolues | 235 |
| Principaux objectifs d'amélioration et moyens à mettre en œuvre | 243 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 248 |
| 11. Transplantation hépatique pour hépatites virales B et C | 255 |
| La transplantation hépatique en France | 255 |
| La transplantation hépatique pour hépatite B | 258 |
| La transplantation hépatique pour hépatite B-D | 262 |
| La transplantation hépatique pour hépatite C | 262 |
| La retransplantation | 266 |
| Transplantation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH | 267 |
| La transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire | 269 |
| Qualité de vie et transplantation | 271 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 272 |
| 12. Hépatites B et C et comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique | 281 |
| Consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique et virus des hépatites B et C : des enjeux de santé publique | 281 |
| Consommation d'alcool et hépatites B et C | 282 |
| Syndrome métabolique et hépatites B et C | 284 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 286 |
| 13. Hépatites B et C : comorbidités psychiatriques et addictives | 291 |
| Comorbidités psychiatriques et addictives chez les patients infectés par les virus de l'hépatite C et de l'hépatite B en dehors du traitement | 291 |
| Manifestations psychiatriques chez les patients infectés par le VHC et le VHB survenant en cours de traitement par l'interféron | 296 |
| Prise en charge des troubles psychiatriques et addictifs chez les patients ayant une infection virale C ou B | 301 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 305 |
| 14. Co-infections par les virus des hépatites B et C et le virus de l'immunodéficience humaine | 311 |
| Co-infection VIH-VHC | 311 |
| Co-infection VIH-VHB | 323 |
| Éducation thérapeutique et accompagnement associatif du patient | 327 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 328 |
| 15. Représentations sociales des infections virales B et C en population générale et chez les personnes atteintes : expérience et attentes des personnes vivant avec les hépatites | 337 |
| Comment mesurer les représentations sociales, l'expérience des patients et la qualité de vie ? | 337 |
| Représentations des hépatites virales B et C en population générale | 339 |
| Représentations des hépatites virales B et C par les personnes exposées ou atteintes | 341 |
| Disparités entre hommes et femmes | 344 |
| Impact de la maladie dans la vie quotidienne | 345 |
| Représentation de la maladie par les professionnels de santé | 348 |
| Attentes des patients | 350 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 352 |

| | |
|--|------------|
| 16. L'éducation thérapeutique du patient dans la prise en charge des hépatites B et C | 359 |
| Définition générale de l'éducation thérapeutique du patient..... | 359 |
| L'éducation thérapeutique du patient dans l'infection virale C | 360 |
| L'éducation thérapeutique du patient dans l'infection virale B | 364 |
| Cadre réglementaire actuel de l'éducation thérapeutique avec la loi HPST | 365 |
| Organisation et pratiques de l'éducation thérapeutique du patient | 365 |
| Évaluation de l'éducation thérapeutique du patient..... | 372 |
| Déploiement des programmes d'éducation thérapeutique du patient et difficultés rencontrées | 373 |
| Protocoles de coopération entre professionnels de santé : expérience dans l'hépatite C..... | 374 |
| Conclusions..... | 374 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 375 |
| 17. Organisation et parcours de soins | 381 |
| Rôle des différents dispositifs et professionnels de santé et du travail social impliqués dans les soins des patients atteints d'hépatites B et C..... | 381 |
| Expériences d'organisation et de coordination des soins..... | 391 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 394 |
| 18. Soins et accompagnement des personnes en situation de vulnérabilité | 401 |
| Des déterminants sociaux de la santé aux inégalités sociales de santé | 401 |
| Quel accès à la prévention et aux soins ? | 404 |
| Droit aux soins et situations spécifiques | 406 |
| Dispositifs particuliers et expériences innovantes | 409 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 411 |
| 19. Transmission des infections virales B et C de la mère à l'enfant : conséquences et prévention | 421 |
| Désir d'enfant et contraception chez les personnes infectées par les virus des hépatites B et C | 421 |
| Suivi de la femme pendant la grossesse..... | 423 |
| Accouchement et allaitement..... | 428 |
| Le nouveau-né..... | 430 |
| Assistance médicale à la procréation | 432 |
| Points particuliers..... | 434 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 435 |
| 20. Problèmes spécifiques liés à l'insuffisance rénale chronique, la dialyse et la transplantation rénale | 443 |
| Impact rénal des hépatites virales B et C | 444 |
| Virus de l'hépatite C et « situation néphrologique » | 444 |
| Virus de l'hépatite B et « situation néphrologique » | 447 |
| Faiblesses et incertitudes..... | 450 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 451 |
| 21. Les hépatites B et C dans les départements et régions d'outre-mer et les collectivités d'outre-mer | 459 |
| Épidémiologie | 459 |
| Prise en charge | 464 |
| Prévention | 466 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 467 |
| 22. La recherche sur les hépatites virales B et C..... | 473 |
| Rôle des structures institutionnelles dans la recherche sur les hépatites virales | 473 |
| Priorités pour la recherche sur les hépatites virales | 478 |
| Conclusion..... | 484 |
| <i>Points-clés et recommandations</i> | 484 |
| Synthèse | 493 |
| Summary..... | 501 |
| Index..... | 507 |

1

Épidémiologie des infections par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C en France

Les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) sont des virus transmis par le sang contaminé, soit par contact direct, soit par l'intermédiaire d'un objet contaminé. Le VHB est également transmis par voie sexuelle et de la mère à l'enfant. La France est un pays de faible endémicité pour ces virus, la prévalence des infections chroniques par le VHB ou le VHC dans la population générale étant inférieure à 1 %. Les personnes nées dans les pays de forte prévalence pour le VHB et/ou le VHC (Afrique subsaharienne et Asie du Sud-Est, notamment) représentent une part importante des personnes porteuses chroniques des virus B et C en France. Les hépatites chroniques B et C constituent dans notre pays un réel problème de santé publique, en raison de la gravité potentielle de ces infections (risque d'évolution vers la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire [CHC]), du nombre de personnes infectées et du coût engendré par leur prise en charge. Une large cohorte de patients ayant une infection par le VHB (10 000) ou le VHC (15 000) (Hépathér) est d'ailleurs en cours de constitution, afin d'étudier de façon prospective les bénéfices et les risques associés aux différentes modalités de prise en charge thérapeutique de ces infections.

Au cours des deux dernières décennies, l'incidence des nouvelles infections liées au VHB et au VHC a fortement diminué en France et les modes de contamination ont évolué, avec le dépistage obligatoire de l'infection virale B pendant la grossesse et la sérovaccination des nouveau-nés de mères porteuses chroniques du VHB, l'amélioration des précautions d'hygiène et d'asepsie en milieu médical et communautaire, la sécurité transfusionnelle et la réduction du risque lié aux soins. Actuellement, les relations sexuelles pour l'hépatite B et l'usage de drogues par voie injectable pour l'hépatite C sont les principales situations à risque de transmission de ces deux virus en France.

Les données épidémiologiques générées dans notre pays, même si elles doivent être actualisées, ont permis une estimation du poids de ces infections et des mesures à mettre en place pour les combattre.

Prévalence

Infection par le virus de l'hépatite B

Prévalence en population générale

En 2004, la prévalence des anticorps anti-HBc a été estimée à 7,3 % [IC95 % : 6,5-8,2] dans la population générale âgée de 18-80 ans vivant en France métropolitaine (enquête InVS), ce qui représentait 3,2 millions [IC95 % : 2,8-3,5] de personnes ayant été infectées par le VHB au cours de leur vie [1]. Parmi elles, il a été estimé que 280 821 [IC95 % : 179,730-381,913] étaient porteuses de l'antigène HBs (AgHBs), soit une prévalence de l'infection chronique par le VHB de 0,65 % [IC95 % : 0,45-0,93]. La prévalence de l'AgHBs était plus élevée chez les hommes : 1,1 % [IC95 % : 0,73-1,67] que chez les femmes : 0,21 % [IC95 % : 0,1-0,47], quelle que soit la classe d'âge (*Figure 1*). Elle était maximale chez les personnes de 30-39 ans et 50-59 ans pour les hommes et chez les 18-29 ans et 40-49 ans pour les femmes [1, 2].

La prévalence de l'AgHBs variait selon le continent de naissance : 0,55 % [IC95 % : 0,32-0,93] pour la France métropolitaine, 0,92 % [IC95 % : 0,37-2,25] pour l'Asie, 2,45 % [IC95 % : 0,77-7,53] pour le Moyen-Orient et 5,25 % [IC95 % : 2,89-9,35] pour l'Afrique sub-saharienne.

Elle était trois fois plus élevée chez les personnes à faibles ressources : 1,80 % chez les personnes bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc) *versus* 0,57 % chez les personnes non bénéficiaires.

Prévalence chez les nouveaux donneurs de sang

Le dépistage de l'AgHBs est obligatoire chez les donneurs de sang depuis décembre 1971 et la recherche de l'ADN du VHB a été mise en place au cours de l'année 2010. En 2012, parmi les 383 000 nouveaux donneurs, 272 ont été trouvés AgHBs ou ADN du VHB positifs, soit une prévalence de 0,07 %. La prévalence de l'AgHBs a été divisée par deux entre 1992 et 2002, grâce notamment à l'amélioration de la sélection des donneurs

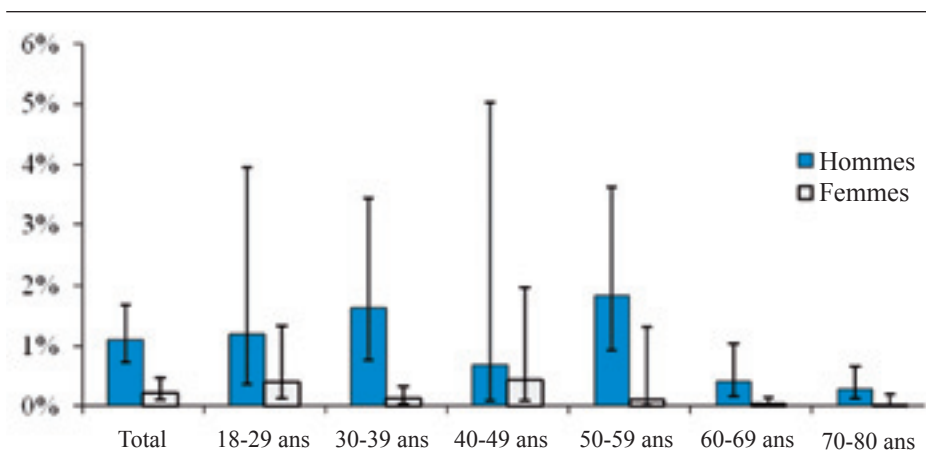


Figure 1. Estimation de la prévalence de l'AgHBs selon l'âge et le sexe dans la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans en 2004.

de sang, des techniques de dépistage et de l'auto-exclusion des personnes ayant connaissance de leur infection par le VHB. Elle a encore été divisée par deux entre 2002 et 2012, sans modification de la sélection des donneurs. Cette diminution au cours du temps est observée pour toutes les classes d'âge [3] (Figure 2).

Prévalence dans les populations exposées

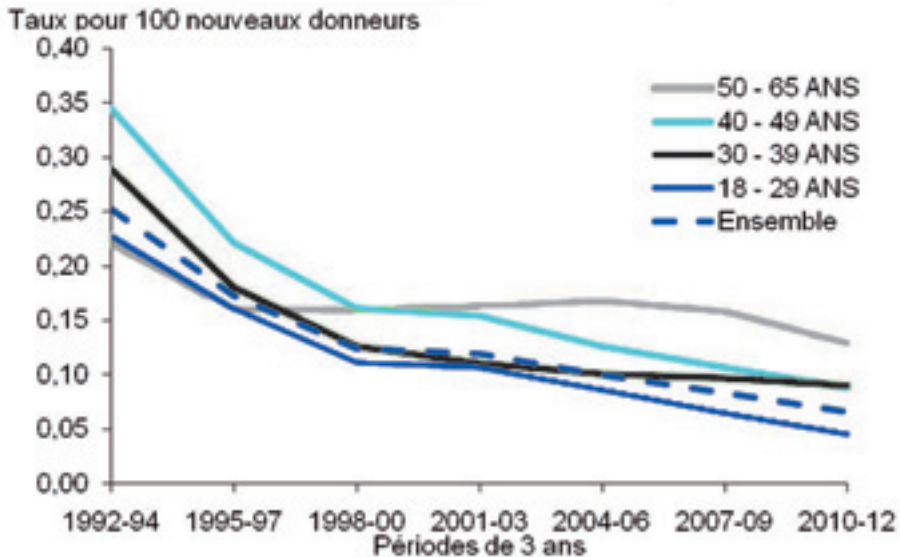


Figure 2. Évolution de la prévalence de l'infection à VHB (AgHBs puis AgHBs et ADN du VHB depuis 2010) chez les nouveaux donneurs de sang par groupe d'âge entre 1992 et 2012.

Migrants

Chez les migrants nés en Afrique sub-saharienne ou en Asie (zones de forte endémicité pour l'infection à VHB selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), la prévalence du portage chronique de l'AgHBs était estimée à 4,01 % [IC95 % : 2,26-7,02] par l'enquête InVS de 2004 [1].

Les prévalences observées dans des structures d'accueil des personnes migrantes en situation de précarité sont plus élevées, variant de 7 à 15 % chez les personnes originaires d'Afrique sub-saharienne [4-6].

Usagers de drogues

Dans l'enquête InVS de 2004 [1], la prévalence de l'AgHBs était estimée à 1,9 % [IC95 % : 0,2-15,6] parmi les personnes ayant déclaré avoir utilisé au moins une fois de la drogue par voie intraveineuse et 1,1 % [IC95 % : 0,2-5,6] parmi celles ayant déclaré au moins une fois un usage de drogues par voie nasale.

Personnes détenues

Il n'existe pas de données nationales de prévalence de l'AgHBs chez les personnes détenues.

Hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes

L'enquête Prévagay, réalisée en 2009, auprès des hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) fréquentant des lieux de convivialité à Paris (saunas, *backrooms*, bars), a permis d'estimer à 1,37 % la prévalence de l'AgHBs dans cette population [7]

Infection par le virus de l'hépatite C***Prévalence dans la population générale***

En 2004, la prévalence des anticorps anti-VHC, estimée par l'enquête InVS, était de 0,84 % [IC95 % : 0,65-1,10], soit 367 055 personnes [IC95 % : 269 361-464 750] ayant été infectées par le VHC au cours de la vie [1]. Cette prévalence était de 0,66 % [IC95 % : 0,45-0,96] chez les hommes et de 1,02 % [IC95 % : 0,67-1,56] chez les femmes, sans que la différence ne soit significative (*Figure 3*). Elle variait selon l'âge, de 0,04 % chez les personnes de 18-29 ans à 2,28 % chez celles de 45-49 ans. La prévalence des anticorps anti-VHC était estimée à 0,73 % [IC95 % : 0,52-1,02] chez les personnes nées en France métropolitaine et variait de 1,69 à 10,17 selon les pays d'origine. De même que pour l'AgHBs, la prévalence estimée des anticorps anti-VHC était trois fois plus élevée chez les bénéficiaires de la CMUc (2,49 %) que chez les non bénéficiaires (0,74 %), indépendamment de l'origine géographique.

Près des deux tiers des personnes ayant des anticorps anti-VHC (65 %) étaient porteuses de l'ARN du VHC. Ainsi, en 2004, 232 196 personnes [IC95 % : 167 869-296 523] étaient atteintes d'une infection chronique par le VHC et la prévalence de l'infection chronique était de 0,53 % [IC95 % : 0,40-0,70]. Cette prévalence était peu différente chez les hommes : 0,45 % [IC95 % : 0,28-0,71] et chez les femmes : 0,62 % [IC95 % : 0,40-0,95] (données non publiées). Elle variait, selon l'âge, de 0,06 % chez les personnes de 18-29 ans à 0,81 % chez celles de 60-69 ans et 0,94 % chez celles 40-49 ans [1].

Prévalence chez les nouveaux donneurs de sang

Le dépistage des anticorps anti-VHC est obligatoire chez les donneurs de sang depuis mars 1990 et la recherche de l'ARN du VHC depuis juillet 2001. En 2012, parmi les 383 000 nouveaux donneurs, 129 ont été dépistés avec des anticorps anti-VHC positifs, dont 78 (60 %) avec un ARN du VHC positif (prévalence : 0,03 %). La proportion de sujets virémiques tend à diminuer avec le temps (de 80 % en 2001 à 60 % en 2012) [3], ce qui est en faveur d'une baisse de l'incidence. La prévalence des anticorps anti-VHC a été divisée par cinq entre 1992 et 2002, diminution liée, comme pour l'infection à VHB, à l'amélioration de la sélection des donneurs, des techniques de dépistage et de l'auto-exclusion du don du sang des personnes ayant connaissance de leur infection par le VHC. Elle a encore été divisée par trois entre 2002 et 2012, sans modification de la sélection des donneurs. La diminution beaucoup plus importante observée pour l'infection à VHC comparativement à celle par le VHB, notamment chez les jeunes de 18 à 39 ans, est probablement le reflet d'une plus forte diminution de la prévalence de l'infection à VHC dans la population générale [3].

Prévalence dans les populations exposées*Migrants*

Dans l'enquête InVS de 2004, la prévalence des anticorps anti-VHC était estimée à 1,69 % [IC95 % : 1,07-2,65] chez les personnes nées en zones de moyenne endémicité

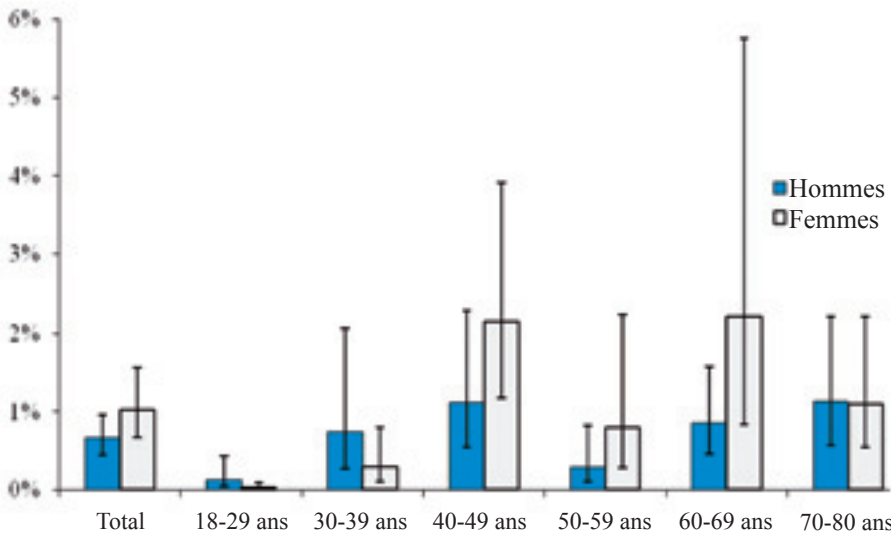


Figure 3. Estimation de la prévalence des anticorps anti-VHC selon l'âge et le sexe dans la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans en 2004.

pour l'infection à VHC (Afrique du Nord, Afrique sub-saharienne, Asie, Pacifique et Sous-continent indien selon la classification OMS) et à 10,17 % [IC95 % : 2,4-34,2] chez les personnes nées au Moyen-Orient, zone de forte endémicité [1].

Des prévalences élevées sont également rapportées par des structures d'accueil des personnes migrantes en situation de précarité, variant de 2 % à 5 %, selon la structure d'accueil et l'origine des migrants [4-6].

Une prévalence des anticorps anti-VHC plus élevée est également observée dans l'enquête Prévacar 2010, parmi les personnes détenues nées en Asie (12,4 % [IC95 % : 2,1-48,2]) ou en Europe de l'Est (12,3 % [IC95 % : 4,2-30,9]) par rapport à celles nées en France (5 % [IC95 % : 3,7-6,7]) [8].

Usagers de drogues

Dans l'enquête InVS de 2004 [1], la prévalence des anticorps anti-VHC était estimée à 55,7 % [IC95 % : 38,2-71,3] parmi les personnes ayant déclaré avoir utilisé au moins une fois de la drogue par voie intraveineuse et 9,3 % [IC95 % : 5,6-15,2] parmi celles ayant déclaré au moins une fois un usage de drogue par voie nasale.

Dans l'enquête Coquelicot de 2011 menée par l'InVS et l'Inserm, la prévalence des anticorps anti-VHC était estimée à 44 % [IC 95 % : 39-48] et variait avec l'âge, n'étant que de 9 % [IC 95 % : 5-15] chez les usagers de drogues de moins de 30 ans. La prévalence des anticorps anti-VHC variait de plus de 1 à 2 en fonction des agglomérations ; elle était estimée à 24 % [IC 95 % : 13-40] à Bordeaux et 56 % [IC 95 % : 48-63] à Marseille [9].

Personnes détenues

L'enquête Prévacar menée par l'InVS et la DGS [8] a estimé la prévalence des anticorps anti-VHC chez les personnes adultes détenues en 2010 en France à 4,8 % [IC95 % :

3,5-6,5], soit une prévalence cinq fois plus élevée que dans la population générale. La prévalence des anticorps anti-VHC était plus importante chez les femmes : 11,8 % [IC95 % : 8,5-16,1] que chez les hommes : 4,5 % [IC95 % : 3,3-6,3]. Près de la moitié des personnes détenues ayant des anticorps anti-VHC avaient une infection chronique (ARN du VHC positif) ; la prévalence de l'infection chronique par le VHC chez les personnes détenues serait donc de 2,5 %.

Hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes

L'enquête Prévagay, réalisée en 2009, auprès de HSH fréquentant des lieux de convivialité gay à Paris (saunas, *backrooms*, bars), a permis d'estimer à 1 % la prévalence des anticorps anti-VHC dans cette population [7].

Incidence

Infection par le virus de l'hépatite B

En 2010, l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique a été estimée à 1,6 [IC95 % : 1,2-2,0] pour 100 000 habitants, soit 1 021 nouveaux cas [IC95 % : 779-1 263] à partir d'une enquête transversale réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de laboratoires d'analyses de biologie médicale [10].

Le nombre total de nouvelles infections par le VHB (symptomatiques et asymptomatiques) pour l'année 2010 a été estimé en France à 2 324 [IC95 % : 1 817-2 832] à partir de modèles développés en Grande-Bretagne [11], soit une incidence estimée de 3,6 pour 100 000 habitants [IC95 % : 2,8-4,4] [12]. Le nombre annuel de cas passant à la chronicité a été estimé à 180 (IC95 % : 129-230) [12].

Infection par le virus de l'hépatite C

Incidence de nouvelles contaminations

On ne dispose pas de données nationales dans la population générale sur cette incidence. Une étude menée en 2000-2001 dans la région Nord et Est de la France a estimé le taux de nouvelles contaminations chez les usagers de drogues à 9/100 personnes-années [IC95 % : 4,6-13,4] [13], en rapport avec le partage de seringues ou de petit matériel, notamment le coton.

Incidence des nouveaux cas diagnostiqués

On ne dispose pas, là non plus, de données nationales. Un registre de population spécialisé pour le VHC existe dans les départements de Côte d'Or et du Doubs depuis 1995. Entre 1995 et 2009, 2 758 nouveaux cas de sérologies positives pour le VHC ont été identifiés, correspondant à un taux de détection standardisé pour l'âge des anticorps anti-VHC de $14,9 \pm 0,3$ pour 100 000 habitants. Ce taux a diminué régulièrement, de 10 % par an, sur la période de l'étude. Dans le même temps, la proportion de cas dépistés à partir de facteurs de risque identifiés a diminué au profit de cas issus d'examen systématiques. Quand son résultat était connu (74 % des cas), l'ARN du VHC était positif dans 76 % des cas [14].

Facteurs de risque

Infection par le virus de l'hépatite B

Le risque de transmission du VHB, la répartition de ses différents modes de contamination et l'âge à la contamination varient fortement selon les zones géographiques du fait de niveaux de prévalence très différents et des mesures de prévention mises en place. Par ailleurs, le passage à la chronicité est extrêmement lié à l'âge à la contamination, variant de 90 % en cas de transmission périnatale (lorsque la mère est positive pour AgHBe) à moins de 5 % lorsque la contamination survient à l'âge adulte [15].

En France métropolitaine, comme dans les autres zones de faible endémicité (Europe du Nord, Europe de l'Ouest, Amérique du Nord et Pacifique), où la prévalence de l'AgHBs est inférieure à 2 % et où le risque d'infection au cours de la vie (estimé à partir de la prévalence des anticorps anti-HBc) est de l'ordre de 5 à 7 %, la contamination survient principalement chez de jeunes adultes, majoritairement en lien avec des comportements sexuels à risque. Ainsi, parmi les cas d'hépatite B aiguë symptomatique ayant fait l'objet d'une déclaration obligatoire entre 2003 et 2011 et pour lesquels au moins une exposition à risque de transmission du VHB au cours des six mois précédant l'infection était notée (63 % des 1 218 cas notifiés), une exposition sexuelle à risque était identifiée dans plus de la moitié des cas : multi-partenariat : 35 % ; HSH : 21 % ; partenaire sexuel AgHBs positif : 13 %. Dans près d'un tiers des cas (31 %), l'exposition à risque était un voyage dans une zone de forte endémie pour le VHB (Afrique sub-saharienne, Asie). Malgré les recommandations de dépistage et de vaccination de l'entourage des patients dépistés positifs pour l'AgHBs, une exposition familiale était suspectée pour 12 % des cas déclarés [16]. Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence du fait de la faible proportion des cas déclarés [12].

Grâce au dépistage obligatoire de l'AgHBs en cours de grossesse depuis 1992 et la sérovaccination des nouveau-nés de mère positive pour l'AgHBs, la transmission périnatale en France semble limitée (7 cas déclarés entre 2003 et 2011). Cependant, le risque de contamination du nouveau-né de mère AgHBs positive, à forte charge virale (ADN du VHB $\geq 10^{6/7}$ UI/ml), existe malgré une sérovaccination bien conduite [17]. Il nécessite le dosage de l'ADN du VHB chez toute femme enceinte positive pour l'AgHBs, afin de discuter de l'opportunité d'un traitement antiviral en fin de grossesse (*cf.* thématique « Transmission de la mère à l'enfant »).

Grâce aux progrès réalisés en matière de sécurité transfusionnelle, le risque de transmission du VHB par transfusion est devenu très faible, estimé à environ un don infecté par le VHB par an (sur environ 3 millions de dons) depuis la généralisation de la recherche de l'ADN du VHB en 2010 [18]. Bien que le renforcement des précautions universelles d'asepsie et la vaccination du personnel soignant aient réduit le risque de transmission du VHB en milieu de soins, cette transmission reste possible (*cf.* thématique « Prévention en dehors de l'usage de drogues »). Les usagers de drogues par voie intraveineuse sont également à risque d'infection par le VHB par le partage du matériel d'injection. Enfin, le rôle des actes de tatouage et de *piercing* dans la transmission du VHB est possible, surtout s'ils sont réalisés dans des conditions d'asepsie non optimales.

La majorité de ces contaminations pourraient être évitées si les recommandations vaccinales étaient mieux appliquées : plus de 80 % des cas d'hépatite B aiguë déclarés entre 2003 et 2011 (pour lesquels une exposition à risque a pu être retrouvée) relevaient en effet d'une indication vaccinale [19].

Dans les zones de moyenne endémicité pour l'infection à VHB (Départements et régions d'outre-mer, collectivités d'outre-mer [DROM-COM], Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, Sous-continent indien et Amérique du Sud) où la prévalence de l'AgHBs est comprise entre 2 et 8 % et où le risque d'acquérir l'infection au cours de la vie est compris entre 10 et 60 %, la contamination survient à tous les âges de la vie [20].

Dans les zones de forte endémicité pour le VHB (Afrique subsaharienne, Asie) où la prévalence de l'AgHBs est égale ou supérieure à 8 % et où le risque d'infection par le VHB au cours de la vie est de 70 à 90 %, la majorité des infections surviennent à la naissance ou au cours des premières années de la vie. En l'absence de mesures de prévention (malgré les recommandations de l'OMS de la vaccination universelle à la naissance), le risque de transmission périnatale du VHB est en effet majeur : de l'ordre de 70 à 90 % à 6 mois pour les enfants nés de mères AgHBe-positif (avec un risque de passage à la chronicité d'environ 90 %) et d'environ 10 à 40 % pour les enfants nés de mères AgHBe-négatif (avec un risque de chronicisation de 40 à 70 %). En l'absence de vaccination, les enfants nés de mères AgHBs positif et qui n'ont pas été infectés au cours de la période périnatale restent à haut risque d'infection durant la petite enfance, avec un risque de passage à la chronicité de l'ordre de 30 % en cas d'infection entre 1 et 4 ans [20].

Ces différentes modalités géographiques de transmission du VHB expliquent la sur-représentation des personnes nées dans des zones de moyenne ou forte endémie pour le VHB parmi les personnes infectées chroniques en France. Ainsi, parmi les 3 672 patients (naïfs de traitement antiviral) nouvellement pris en charge, entre 2008 et 2011, pour une hépatite B chronique dans les services experts participant à la surveillance mise en place par l'InVS (surveillance InVS du VHB), 81 % étaient nés dans un pays de moyenne (27 %) ou de forte endémicité (41 % en Afrique subsaharienne et 13 % en Asie) vis-à-vis du VHB [21]. De même, parmi les donneurs de sang dépistés positifs pour l'AgHBs, sur la période 2008-2010, 70 % des hommes et 65 % des femmes étaient originaires d'une zone de forte endémie, majoritairement l'Afrique subsaharienne [18].

Infection par le virus de l'hépatite C

Actuellement, le mode majeur de transmission du VHC est l'usage de drogues par injection avec partage de matériel (seringue, cuillère, filtre, eau, coton), malgré la politique de réduction des risques mise en place depuis le milieu des années 1980 en France (cf. thématique « Prévention chez les usagers de drogues »). Grâce aux progrès réalisés en matière de sécurité transfusionnelle, le risque de transmission du VHC par transfusion est extrêmement faible, de l'ordre d'un don infecté tous les 3 à 4 ans en France [18].

Du fait d'un renforcement des précautions universelles d'asepsie, la transmission du VHC par certains actes de soins (dialyse et endoscopie notamment), qui ont pu jouer un rôle important dans la transmission du VHC jusqu'à la fin des années 1990, est en nette diminution. Le risque de transmission sexuelle du VHC est extrêmement faible chez les couples hétérosexuels stables (moins d'un cas de transmission pour dix millions de contacts sexuels), mais peut être augmenté en cas de multi-partenariat sexuel ou en cas de co-infection avec le VIH [22]. Le risque de transmission du VHC de la mère à l'enfant est rare (<5 %). Il dépend essentiellement du niveau de charge virale du VHC chez la mère (cf. thématique « Transmission de la mère à l'enfant »). Comme pour le VHB, le risque de transmission du VHC par les actes de tatouage ou de *piercing*, surtout s'ils sont réalisés dans des conditions d'asepsie non optimales, est possible, bien qu'il ne soit pas trouvé dans toutes les études [23].

Co-infections

Co-infection VHB-VHD

Infection simultanée ou successive et gravité

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un petit virus défectif qui ne peut infecter que les patients également infectés par le VHB. Les deux virus peuvent être acquis soit simultanément, soit de façon successive, le VHD infectant un patient déjà porteur chronique du VHB. L'infection simultanée par les deux virus se traduit par une hépatite aiguë, parfois biphasique, avec deux pics de cytolysse traduisant la réplication active du VHB puis du VHD. Ces hépatites aiguës peuvent être sévères, voire fulminantes (5 à 10 % des cas) ; elles évoluent rarement vers la chronicité (10 à 30 % des cas) car l'infection par le VHD réprime la réplication du VHB. La surinfection par le VHD d'un patient porteur chronique du VHB se traduit également par une hépatite aiguë, mais le passage à la chronicité est très fréquent (60 à 90 % des cas).

Les patients co-infectés VHB-VHD évoluent plus rapidement vers la cirrhose que les patients mono-infectés par le VHB. Le pronostic global de la co-infection est sévère, avec un risque accru de décompensation hépatique et de CHC [24]. Dans une étude italienne, sur un suivi de 28 ans en moyenne, 30 % des malades co-infectés évoluaient vers une cirrhose et 25 % développaient un CHC ; la décompensation hépatique était responsable du décès dans plus de 60 % des cas [25].

Prévalence

Parmi les quelque 250 millions de patients chroniquement infectés par le VHB dans le monde (estimation OMS de juillet 2013), 5 %, soit 10 à 15 millions, seraient co-infectés par le VHD. Le taux d'infection par le VHD est généralement plus élevé dans les régions où le VHB est endémique. Les plus fortes prévalences ont été rapportées en Afrique Centrale et dans la Corne de l'Afrique, dans le Bassin amazonien, l'Europe de l'Est et l'Europe méditerranéenne, le Moyen-Orient et certaines régions d'Asie. Depuis 1990, grâce à la vaccination contre l'hépatite B et au dépistage systématique de l'AghBs lors de dons du sang dans les pays développés, l'infection à VHD est moins fréquente chez les hémophiles et chez les transfusés. Cette infection persiste cependant en Europe en raison de l'immigration de malades venant de zones à forte endémie et infectés par les deux virus [26].

En France, peu de données sont disponibles sur la prévalence de la co-infection VHB-VHD. Une étude du Centre national de référence (CNR) des hépatites B, C et D, réalisée à l'Institut national de transfusion sanguine (INTS) chez 4 492 donneurs de sang AghBs-positif entre 1997 et 2011 a montré une prévalence globale d'anticorps anti-VHD de 1,98 % avec des variations de 0,85 % à 6,5 % selon les années [27].

Parmi les 1 780 patients inclus dans la surveillance InVS du VHB dans les services experts, 3 % avaient une sérologie VHD positive. Dans le laboratoire de virologie de l'hôpital Avicenne (associé au CNR des hépatites B, C et Delta), cette prévalence a été estimée à 3,6 % entre janvier 2004 et décembre 2012. Les patients co-infectés sont majoritairement des migrants originaires d'Afrique (70 %) et originaires d'Europe de l'Est (12 %).

Co-infection VHB-VHC

Les co-infections par le VHB et le VHC sont possibles du fait de modes de transmission communs, ainsi que de zones où la prévalence des infections par ces deux virus est élevée.

La prévalence de l'AgHBs était de 3 % parmi les patients nouvellement pris en charge pour une hépatite C en 2006-2007 (n=4 698) par les 23 services experts ayant participé à la surveillance de l'InVS (sérologie documentée chez 77 % des patients) [28]. Parmi les patients naïfs de traitement antiviral inclus dans la surveillance InVS du VHB dans les services experts en 2008-2011 (n=3 672), la prévalence des anticorps anti-VHC était de 3 % (sérologie documentée chez 78 % des patients) [29]. Une atteinte hépatique sévère (fibrose F3-F4 selon le score METAVIR) au moment de la prise en charge était plus fréquente chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHB (surveillance InVS du VHB, données non publiées).

Co-infection VIH-VHB

Dans la même population que précédemment (patients infectés chroniques par le VHB), la prévalence des anticorps anti-VIH était de 2 % (sérologie documentée chez 72 % des patients) [29] et la co-infection VIH-VHB était associée à une plus grande fréquence d'atteinte hépatique sévère au moment de la prise en charge (surveillance InVS du VHB, données non publiées).

Co-infection VIH-VHC

La prévalence des anticorps anti-VIH était de 7 % parmi les patients inclus dans la surveillance InVS du VHC dans les services experts (sérologie documentée pour 75 % des patients) [28]. L'existence d'une cirrhose au moment de la prise en charge était plus fréquente chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHC (surveillance InVS du VHC, données non publiées).

Épidémiologie moléculaire

Virus de l'hépatite B

Le VHB se répartit en 8 géotypes principaux, notés de A à H, qui se différencient par l'existence d'au moins 8 % de divergence nucléotidique sur la totalité du génome (≥ 4 % si l'on considère seulement l'AgHBs). Le VHB a une répartition géographique et ethnique qui varie selon les géotypes. Ainsi, les géotypes A et D prédominent en Europe, en Afrique et en Inde, tandis que les géotypes B et C sont majoritairement présents en Asie. Le géotype E est essentiellement présent en Afrique de l'Ouest et le géotype F en Amérique Centrale et en Amérique du Sud. Les géotypes G et H sont présents en Amérique du Nord.

Parmi les patients naïfs de traitement antiviral inclus dans la surveillance InVS du VHB dans les services experts, la répartition des géotypes du VHB était la suivante : A : 26,0 %, B : 6,2 %, C : 6,9 %, D : 32,8 %, E : 27,3 %, géotypes F, G et H : <1 %. La répartition des géotypes était liée au pays de naissance des patients : 31 % des géotypes A étaient observés chez des personnes nées en Europe de l'Ouest et 39 % en Afrique, respectivement 76 % et 64 % des géotypes B et C étaient observés chez des personnes nées en Asie, 82 % des géotypes D étaient observés chez des sujets nés en Europe et dans le Bassin Méditerranéen et 88 % des géotypes E étaient observés chez des sujets nés en

Afrique sub-saharienne [29]. Une prévalence élevée des génotypes A, D, et E était également constatée en France dans des études récemment publiées, concernant des populations différentes, telle que celle des donneurs de sang infectés par le VHB (26 %, 43 % et 18 % pour les génotypes A, D, E, respectivement) [27] ou celle de patients co-infectés par le VIH et le VHB (52 %, 16 % et 23 % pour les génotypes A, D, E, respectivement) [30].

D'après une méta-analyse récente [31], le risque de développer un CHC était plus élevé chez les patients infectés par un génotype C : par rapport au génotype B, l'OR était de 2,05 [IC95 % : 1,52-2,76] et par rapport aux génotypes A et D, il était de 2,34 [IC95 % : 1,63-3,34]. Des résultats similaires ont été observés dans une cohorte taïwanaise [32]. En outre, le suivi de porteurs inactifs du VHB pendant plus de sept ans en moyenne montrait que ceux infectés par un VHB de génotype B avaient un risque plus important (OR = 6,08 [IC95 % : 1,32-28,0]) de réactiver leur hépatite B que ceux infectés par un génotype non B [33].

Parmi les nouvelles infections ayant fait l'objet de la déclaration obligatoire en France, le génotype A est le plus fréquent (57 %), les génotypes D et E représentant respectivement 22 % et 14 % des souches [34]. Une répartition voisine de ces génotypes chez des patients ayant une infection récente a été rapportée aux Pays-Bas [35].

Virus de l'hépatite D

Huit génotypes du VHD, diversement répartis, ont été identifiés. Le génotype 1 est présent dans le monde entier ; les génotypes 2 et 4 sont présents au Japon et à Taïwan, le génotype 3 en Amazonie et les génotypes 5, 6, 7 et 8 en Afrique [24, 36]. En France, la majorité des souches isolées sont de génotype 1 (84,0 %), tandis que les génotypes 5, 6, 7 et 8, dits « africains », représentent 16 % des souches caractérisées par le CNR [37]. Quelques études ont montré que les génotypes 3 et 4 pouvaient être associés à des formes cliniques particulièrement sévères (hépatites fulminantes) [38].

Virus de l'hépatite C

Le VHC se répartit en 7 génotype, notés de 1 à 7 [39] qui se différencient par l'existence de 31 % à 33 % de divergence nucléotidique. Au sein de chaque génotype figure un nombre varié de sous-types qui se caractérisent par l'existence de 25 % à 30 % de différence nucléotidique [40]. Plusieurs études effectuées en France dans les services experts ou chez les donneurs de sang sont concordantes quant à la répartition des différents génotypes et les facteurs de contamination. Le génotype 1 est majoritaire : 57 à 61 % selon les sources, parmi lesquels 28 à 31 % de génotype 1b et 17 à 25 % de génotype 1a, suivi par le génotype 3 (19 à 21 %), le génotype 2 (9 à 12 %), le génotype 4 (9 %), le génotype 5 (2 à 3 %) et le génotype 6 (<1 %) [28, 40, 41]. Le mode de contamination diffère selon les génotypes. Les souches de génotypes 1b, 2 et 5 sont plus fréquemment trouvées chez les personnes ayant eu une transfusion de produits sanguins que chez les usagers de drogues par voie veineuse. Par opposition, les souches de génotypes 1a, 3 et 4 sont plus fréquemment trouvées chez les usagers de drogues par voie veineuse ou les personnes contaminées par voie nosocomiale que chez celles ayant reçu une transfusion de produits sanguins [41, 42]. La connaissance du génotype est très importante pour la prise en charge thérapeutique du malade.

Stade clinique au moment de la prise en charge

Infection par le virus de l'hépatite B

Dans la surveillance InVS du VHB dans les services experts, 13 % des patients étaient AgHBe-positif. Près de 90 % d'entre eux avaient une charge virale (ADN du VHB) ≥ 2000 UI/ml *versus* 36 % des patients AgHBe-négatif. Une évaluation de la fibrose (par biopsie hépatique, test sanguin ou élastométrie) n'était réalisée que chez 69 % des patients au cours des six premiers mois de la prise en charge. Une forme grave d'atteinte hépatique (score METAVIR F3 ou F4 ou CHC) était notée chez 11 % des patients au moment de la prise en charge. Elle était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (16 % *versus* 5 % ; $p < 10^{-3}$), chez les patients AgHBe-positif que chez les patients AgHBe-négatif (18 % *versus* 11 % ; $p < 10^{-3}$), chez les patients ayant une charge virale ≥ 20000 UI/ml (25 % *versus* 7 % ; $p < 10^{-3}$), en cas de prise excessive d'alcool (33 % *versus* 11 % ; $p < 10^{-3}$) et en cas de co-infection VHB-VHD (30 % *versus* 11 % ; $p < 10^{-3}$), VHB-VIH (27 % *versus* 12 % ; $p < 10^{-3}$) ou VHB-VHC (41 % *versus* 11 % ; $p < 10^{-3}$). Un traitement antiviral était instauré au cours des six premiers mois de la prise en charge chez 24 % des patients, 61 % chez ceux ayant une charge virale ≥ 20000 UI/ml et 69 % chez ceux ayant une atteinte hépatique grave [29].

Infection par le virus de l'hépatite C

En 2006-2007, 15 % des patients participant à l'enquête InVS dans les services experts étaient à un stade avancé de leur maladie : une cirrhose non décompensée était présente dans 11 % des cas, une cirrhose décompensée dans 2 % des cas et un CHC dans 2 % des cas. Un traitement antiviral a été institué ou était prévu chez, respectivement, 27 % et 18 % des patients virémiques au moment de leur prise en charge [28].

Mortalité en rapport avec les infections virales B et C

Enquête à partir des certificats de décès de 2001

Un échantillon aléatoire de certificats de décès qui sont survenus en 2001 et qui ont pu être liés aux infections virales B et C a donné lieu à une enquête rétrospective auprès des médecins ayant signé le certificat. L'enquête a permis d'estimer le taux de mortalité associée aux infections par le VHB et le VHC, et plus précisément la mortalité attribuable à ces deux virus, ainsi que le rôle de co-morbidités dans la survenue des décès [43].

Infection par le virus de l'hépatite B

Au cours de l'année 2001, le taux de décès associés à l'infection par le VHB a été estimé à 2,6 pour 100 000 [IC95 % : 1,4-4,5/100 000], soit 1 507 décès [640-2 373] et le taux de décès attribuable à l'infection par le VHB à 2,2/100 000 [IC95 % : 0,8-3,7/100 000], soit 1 327 décès [463-2 192]. Les hommes (risque relatif : 2,5) et les personnes de plus de 50 ans (risque relatif : 15,0) avaient un risque de décès significativement plus élevé que les femmes et les personnes de moins de 50 ans. Une cirrhose était présente dans 93 % des cas et 35 % des patients atteints de cirrhose avaient un CHC. Une co-infection par le VIH était associée à une surmortalité. Une consommation excessive d'alcool était également associée à une surmortalité, le décès survenant en moyenne 12 ans plus tôt qu'en l'absence de consommation excessive d'alcool.

Infection par le virus de l'hépatite C

Au cours de l'année 2001, le taux de décès associés à l'infection par le VHC a été estimé à 6,1 pour 100 000 [IC95 % : 4,2-8,0/100 000], soit 3 618 décès [2 499-4 735] et le taux de décès attribuable à l'infection par le VHC à 4,5/100 000 [IC95 % : 2,8-6,2/100 000], soit 2 646 décès [1 641-3 650]. Le taux de décès était 1,5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes et 10 fois plus élevé chez les personnes de plus de 50 ans que chez celles de moins de 50 ans. Une cirrhose était présente dans 95 % des cas et 33 % des patients atteints de cirrhose avaient un CHC. Comme pour l'infection à VHB, une consommation excessive d'alcool abaissait l'âge moyen du décès de 12 ans.

Données des programmes de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) sur la période 2004 à 2011

Entre 2004 et 2011, respectivement 54 409 et 161 387 patients ont été hospitalisés en France avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique : données du PMSI médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) et hospitalisation à domicile (HAD). Parmi ces patients, respectivement 21,8 % et 25,8 % avaient une cirrhose et/ou un CHC. Ces pourcentages ont augmenté pendant les huit ans de la durée de l'étude [44]. Respectivement 9,1 % et 13,1 %, des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique (soit 4 965 et 21 164 patients) sont décédés à l'hôpital ou en HAD. Une cirrhose ou un CHC étaient notés chez 60,2 % des patients atteints d'hépatite B et 61,0 % des patients atteints d'hépatite C. Les hommes avaient une mortalité plus élevée que les femmes (13,0 % *versus* 9,9 % ; $p < 0,001$) et étaient plus jeunes au moment du décès (61,1 ans *versus* 67,3 ans pour l'hépatite B et 61,7 ans *versus* 70,3 ans pour l'hépatite C). Pendant la période d'étude, la mortalité observée chez les patients hospitalisés a augmenté de 4,9 % à 7,7 % pour l'hépatite B et de 4,6 % à 10,6 % pour l'hépatite C [44].

Il convient de souligner que le PMSI ne permet pas d'estimer la mortalité imputable aux hépatites B et C. Il constitue cependant un outil de surveillance pour la description des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et pour le suivi des tendances de la mortalité hospitalière.

Apport de la modélisation à l'épidémiologie de l'infection à VHC

Un modèle prédictif permet de déterminer l'avenir à partir du présent et du passé. La modélisation est l'approche idéale, à partir de l'ensemble des connaissances disponibles et des hypothèses raisonnables, pour prédire les conséquences d'une épidémie. Cette méthode a été appliquée à l'épidémiologie de l'infection à VHC. Elle utilise un modèle de progression depuis la contamination par le VHC jusqu'au décès [45] et s'appuie sur les données de prévalence du VHC [1] et sur les données de mortalité par CHC liée à l'infection à VHC [43-46], pour reconstruire l'histoire passée de l'infection et prédire ses conséquences à moyen terme.

Selon cette approche, environ 200 000 personnes étaient porteuses chroniques du VHC fin 2013, dont 43 % au stade de fibrose F0-F1, 49 % au stade F2-F4 et 8 % au stade de complications (cirrhose décompensée et/ou CHC) [47]. Il a aussi été estimé que si 64 % des sujets ayant des anticorps anti-VHC positifs avaient jusqu'ici été dépistés, moins de 50 % des sujets ayant un ARN du VHC positif l'avaient été, compte tenu de la guérison de patients grâce à un traitement. Parmi les 95 000 personnes ayant un ARN du VHC positif dépistées, environ 55 000 n'auraient jamais été traités (dont 34 000 seraient

en théorie candidats à un traitement) et environ 40 000 seraient en échec de traitement (dont 29 000 seraient en théorie candidats à un retraitement).

Selon cette modélisation, les stratégies thérapeutiques fondées entre 2011 et 2013 sur la trithérapie incluant un inhibiteur de la protéase de première génération du VHC pour les infections de génotype 1 et la bithérapie interféron pégylée pour les infections de génotypes non-1 permettraient une réduction de 39 % des cirrhoses, 31 % des complications de la cirrhose et 27 % des décès liés au VHC dans les dix prochaines années (2013-2022) comparativement à l'absence de traitement. Il a également été montré que les nouveaux traitements antiviraux à action directe devraient amplifier le bénéfice attendu sur la morbidité et la mortalité de l'infection [47, 48].

Épidémiologie des infections par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C en France

Points-clés

1. L'acquisition des données épidémiologiques sur les hépatites B et C implique des structures de prise en charge et de surveillance dont la France s'est dotée depuis plus de 15 ans (surveillance par l'InVS à partir des pôles de référence et réseaux « hépatites » (actuels services experts).
2. La prévalence des hépatites chroniques B et C : (a) était faible (<1 %) dans la population générale métropolitaine en 2004 et les données plus récentes chez les donneurs de sang et provenant de modélisations suggèrent que la prévalence a diminué depuis ; (b) est élevée dans certaines populations exposées telles que les usagers de drogues, les personnes détenues et les personnes nées en pays de forte endémicité ; (c) est mal connue dans les départements et régions et collectivités d'outre-mer (DROM, COM).
3. L'incidence de l'hépatite B aiguë dans la population générale a fortement diminué depuis le début des années 1990 et est aujourd'hui faible. L'exposition sexuelle constitue le principal facteur de contamination par le VHB.
4. L'incidence de l'hépatite C aiguë reste élevée chez les usagers de drogues ; elle est probablement faible dans la population générale.
5. En 2001, le nombre de décès directement imputable au VHB a été estimé à 1 300 cas, soit un taux de mortalité annuel de 2,2 pour 100 000 habitants et le nombre de décès directement imputable au VHC a été estimé à 2 600 cas, soit un taux de mortalité annuel 4,5 pour 100 000 habitants. Ces chiffres n'ont pas été réactualisés.
6. La mise en place de la cohorte ANRS CO22Hépather, cohorte hospitalière nationale de suivi des patients atteints d'hépatites B et C, va fournir des données épidémiologiques transversales sur la période 2012-2014 et des données de suivi sur une période de huit ans.

Recommandations

1. **Actualiser les données épidémiologiques**, afin de rendre compte de l'évolution de ces infections, d'adapter les stratégies de dépistage et de traitement et de construire des modèles pour éclairer les décisions des politiques de santé.

2. **Produire des estimations épidémiologiques régionales sur les hépatites B et C**, et plus seulement nationales, permettant aux acteurs concernés d'adapter les mesures en fonction des différences et/ou inégalités observées selon les régions.
3. **Produire de façon suivie des estimations épidémiologiques pour les groupes de populations à risque** : migrants, usagers de drogues, personnes détenues, populations originaires de pays à forte endémicité.
4. Compte tenu des modes de contamination spécifiques du VHB, **recueillir les données épidémiologiques en prenant en compte l'évolution multiculturelle de la société française**.
5. **Amplifier les efforts pour mieux connaître l'épidémiologie des infections à VHB et VHC dans les DROM et les COM**.

Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France

Key points

1. Epidemiological data on hepatitis B and C infections are obtained from structures that have been managing these infections in France for more than 15 years (surveillance by the French institute for public health surveillance ["InVS"] from reference centers and hepatitis networks, 2001-2012).
2. The prevalence of chronic hepatitis B and C: (a) was low (<1%) in the general population in metropolitan France in 2004; more recent data in blood donors and models suggest that the prevalence has decreased since then; (b) is high in certain high-risk populations such as drug users, prisoners and individuals born in highly endemic countries; (c) has not been clearly determined in the French overseas regions ("DROM-COM").
3. The incidence of acute hepatitis B has markedly decreased in the general population since the early nineties and is low at present. Infection from sexual contact is now the main source of contamination.
4. The incidence of acute hepatitis C remains high among drug users ; it is probably low in the general population.
5. In 2001 the estimated number of deaths due to HBV was 1 300, or a mortality rate of 2.2/100 000 inhabitants and the estimated number of deaths due to HCV was 2 600 cases or a mortality rate of 4.5/100 000 inhabitants. These figures have not been updated.
6. The creation of the Hepather cohort will generate transversal epidemiological data on these patients enrolled between 2012 and 2014 and followed up for 8 years.

Recommendations

1. **Update certain epidemiological data** to identify the progression of HBV and HCV infections, to adapt screening strategies as well as treatment and develop models to assist decision-making for policy makers.
2. **Obtain regional and not merely national epidemiological estimations** for HBV, HCV and HDV so that programs can be adapted to the differences/inequalities observed in the regions.

3. **Obtain long-term epidemiological estimations for specific high-risk populations** (immigrants, drug users, prisoners, populations from highly endemic areas...).
4. Because of the specific modes of transmission of HBV, **obtain epidemiological data that takes into account the multicultural changes in French society.**
5. **Increase efforts to understand the epidemiology of HBV and HCV infections in the French overseas regions (DROM-COM).**

Références

1. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, *et al.* Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 546-55.
2. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. *Prévalence des hépatites B et C en France en 2004*. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, mars 2007 : 114 p.
3. Pillonel J, Legrand D, Laperche S. *Épidémiologie des donneurs de sang infectés par le VHB et le VHC et risque résiduel de transmission de ces infections par transfusion en France*. Montpellier : 71^{es} journées de l'AFEF, 2012.
4. Comité médical pour les exilés (Comede). La santé des exilés, rapport d'observation et d'activité, 2012 : 92 p.
5. Médecins du Monde. *Observatoire de l'accès aux soins de la mission France*. Rapport 2011, 218 p.
6. Roudot-Thoraval F, Rosa I, Delacroix-Szmania I, Staedel B, Garrait V, El Ghazi, *et al.* *Dépistage des hépatites virales et accès aux soins chez les migrants : étude prospective d'une cohorte de 1327 personnes*. Paris : 69^{es} Journées de l'AFEF, 2011.
7. Jauffret-Roustide M, Pillonel P, Weill-Barillet L, Léon L, Le Strat Y, Brunet S, *et al.* Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 39-40 : 304-9.
8. Chiron E, Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Chemlal K, Valantin MA, Serre P, *et al.* Prévalence de l'infection par le VIH et le virus de l'hépatite C chez les personnes détenues en France. Résultats de l'enquête Prévacar 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 35-36 : 445-50.
9. Velter A, Bouyssou A, Barin F, Alexandre A, Semaille C. Prévagay 2009. *Question de méthode et résultats d'une plongée épidémiologique in vivo à Paris. Journée d'étude Prévention et sexualité gay : entre prévalence et autonomie*. Université Libre de Bruxelles, mai 2010.
10. Brouard C, Bousquet V, Leon L, Pioche C, Lot F, Semaille C, *et al.* Incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France en 2010, enquête LaboHep 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 19 : 210-3.
11. Hahné S, Ramsay M, Balogun K, Edmunds WJ, Mortimer P. Incidence and routes of transmission of hepatitis B virus in England and Wales, 1995-2000: implications for immunisation policy. *J Clin Virol* 2004 ; 29 : 211-20.
12. Brouard C, Héraud-Bousquet V, Léon L, Pioche C, Antona D, Lot F, *et al.* Incidence and routes of transmission of hepatitis B virus in France, 2003-2011. *J Hepatol* 2013 ; 58 (suppl 1) : S 399.
13. Lucidarme D, Bruandet A, Ilef D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, *et al.* Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. *Epidemiol Infect* 2004 ; 132 : 699-708.
14. Gagnaire A, Jooste V, Minello A, Monnet E, Hatem C, Naudet E, *et al.* Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C en population générale entre 1995 et 2001. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : A133.
15. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 992-1000.

16. Available from : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Hepatitis-B-aigue/Declaration-obligatoire>.
17. Sellier P, Maylin S, Moreno M, Ricbourg A, Mazon MC, Lopes A, *et al.* Vertical hepatitis B virus transmission despite serovaccination of the newborn in highly viraemic mono-infected mothers from various ethnic origins: a retrospective study in Paris, France. *J Hepatol* 2013 ; 58 (suppl 1) : S175.
18. Pillonel J, Legrand D, Sommen C, Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 39-40 : 438-42.
19. HCSP. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 14-15 : 131-58.
20. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003 ; 39 (suppl 1) : S64-9.
21. Pioche C, Brouard V, Chevaliez S, Alric L, Couzigou P, Delarocque-Astagneau E, *et al.* Hépatite B chronique : prise en charge en France entre 2008-2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2014 (sous presse).
22. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission ? *Hepatology* 2010 ; 52 : 1497-505.
23. Hermansyne KA, Bangsberg DR, Hennessey K, Weinbaum C, Hahn JA. The association between use of non-injection drug implements and hepatitis C virus antibody status in homeless and marginally housed persons in San Francisco. *J Public Health* 2012 ; 34 : 330-9.
24. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011 ; 378 : 73-85.
25. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, *et al.* A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 1629-38.
26. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection-not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007 ; 45 : 1331-2.
27. Servant-Delmas A, Mercier M, El Ghouzzi MH, Girault A, Bouchardeau F, Pillonel J, *et al.* National survey of hepatitis B virus (HBV) polymorphism in asymptomatic HBV blood donors from 1999 to 2007 in France. *Transfusion* 2010 ; 50 : 2607-18.
28. Available from : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-C/Surveillance-nationale-de-l-hepatite-C-a-partir-des-poles-de-reference-volontaires/Donnees-epidemiologiques-2001-2007>).
29. Available from : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Surveillance-nationale-de-l-hepatite-B-chronique-a-partir-des-poles-de-reference-et-reseaux-hepatites-volontaires/Donnees-epidemiologiques-2008-2011>.
30. Thibault V, Gaudy-Graffin C, Colson P, Gozlan J, Schnepf N, Trimoulet P, *et al.* Epidemiological, virological and clinical characteristics of HBV infection in 223 HIV co-infected patients: a French multi-centre collaborative study. *Virol J* 2013 ; 10 : 87.
31. Wong GL, Chan HL, Yiu KK, Lai JW, Chan VK, Cheung KK, *et al.* Meta-analysis: the association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 37 : 517-26.
32. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, *et al.* Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013 ; 58 : 546-54.
33. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B-Alaska, 2001-2010. *J Clin Virol* 2013 ; 58 : 396-400.
34. Thibault V, Laperche S, Thiers V, Syon S, Letort MJ, Delarocque-Astagneau E, *et al.* Molecular epidemiology and clinical characteristics hepatitis B identified through the French mandatory notification system. *PLoS One* 2013 ; 8 : e75267.
35. Van Houdt R, Bruisten SM, Koedijk FD, Dukers NH, Op de Coul EL, Mostert MC, *et al.* Molecular epidemiology of acute hepatitis B in the Netherlands in 2004: nationwide survey. *J Med Virol* 2007 ; 79 : 895-901.
36. Alvarado-Mora MV, Locarnini S, Rizzetto M, Pinho JR. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antivir Ther* 2013 ; 18 : 541-8.

37. Brichler S, Legal F, Mansour W, Chevret S, Gordien E, Roulot D. *L'infection par le virus de l'hépatite Delta en France : données épidémiologiques et virologiques sur plus de 1000 malades*. Montpellier : 71^{es} Journées de l'AFEF, 2012.
38. Gomes-Gouvea MS, Soares MC, Bensabath G, de Carvalho-Mello IM, Brito EM, Souza OS, *et al.* Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol* 2009 ; 90 : 2638-43.
39. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, *et al.* Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014 ; 59 : 318-27.
40. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, *et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005 ; 42 : 962-73.
41. Payan C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P, Bled N, Duverlie G, Fouchard-Hubert I, *et al.* Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium: the GEMHEP GenoCII Study. *J Viral Hepat* 2005 ; 12 : 405-13.
42. Laperche S, Servant-Delmas A, Gallien P, Pillonel J. La surveillance de la diversité des virus VIH, VHB et VHC chez les donneurs de sang français entre 2000 et 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 39-40 : 447-52.
43. Marcellin P, Péquignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 200-7.
44. Septfonds A, Gautier A, Brouard C, Bernillon P, Nicolau J, Larsen C. Prévalence, morbidité et mortalité associées aux hépatites B et C chroniques dans la population hospitalisée, France, 2004-2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2014 (sous presse).
45. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, *et al.* Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 175-83.
46. Interrogation des données sur les causes de décès de 1979 à 2010 [Internet]. [cited July 22, 2013]. Available from : <http://www.cepidc.inserm.fr/cgi/broker.exe>.
47. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, *et al.* Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 974-85.
48. Leleu H, Homi R, Hézode C, Blachier M, Roudot-Thoraval F. *Modélisation de l'impact épidémiologique des nouveaux anti-viraux dans le traitement de l'hépatite C*. Lille : 73^{es} Journées de l'AFEF, 2013.

2

Dépistage des personnes infectées par les virus des hépatites B ou C

Dépistage des infections à VHC et à VHB : les enjeux

Les recommandations de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) ciblent actuellement en France uniquement les personnes exposées au risque d'infection. Avec cette stratégie, qui date de 2001 [1], la proportion de personnes infectées par le VHC ne connaissant pas leur statut sérologique dans la population générale demeure élevée (elle était estimée à 43 % dans l'enquête de l'Institut de veille sanitaire [InVS] de 2004, correspondant à environ 100 000 personnes virémiques non encore diagnostiquées) [2], alors que l'objectif fixé par le premier plan « hépatite C » en 1999 était de dépister 75 % des personnes infectées par le VHC avant 2002 [3]. L'importance du dépistage est attestée par la constatation, dans les enquêtes menées par l'InVS, que l'infection à VHC est prise en charge à un stade avancé de la maladie chez 13 % des hommes et 10 % des femmes [4] et renforcée par les progrès majeurs du traitement de cette infection.

La stratégie de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas clairement définie. Il est plutôt recommandé de réaliser un dépistage orienté vers les personnes exposées au risque de contact avec le VHB [5]. Là aussi, une proportion importante de personnes infectées ne connaissent pas leur statut vis-à-vis du VHB (elle a été estimée à 55 % des porteurs chroniques d'AgHBs en 2004, soit environ 160 000 personnes) [2]. Comme dans l'infection liée au VHC, la maladie est prise en charge à un stade avancé chez 13 % des hommes et 3 % des femmes [6].

Dans les infections à VHC et à VHB, le renforcement du dépistage des patients infectés peut permettre l'instauration d'un traitement antiviral à un stade plus précoce, avec un bénéfice individuel de réduction des complications et des décès et un bénéfice collectif de réduction du risque de transmission de l'infection, notamment pour le VHC chez les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV) par l'obtention d'une négativation de la virémie [7]. Le dépistage peut aussi permettre une diminution du coût de la prise en charge, car un traitement efficace pourrait éviter l'évolution vers des complications comme la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire (CHC) dont le coût des soins est élevé [8]. Par ailleurs, dans l'infection à VHB, le dépistage permet de préciser le statut

immunitaire des sujets testés et de vacciner les personnes à risque d'exposition et non immunisées et l'entourage des porteurs chroniques du VHB.

Ces constatations ont fait émerger de nouvelles réflexions sur les stratégies de dépistage, compte tenu de la mise à disposition de traitements très efficaces pour les deux infections et de l'évolution des tests de dépistage.

Dans l'infection à VHC, les traitements ont connu des avancées spectaculaires et ceux actuellement disponibles permettent, avec une durée d'administration et des effets indésirables réduits, une guérison virologique chez pratiquement tous les patients [9-11]. Le rapport bénéfice-risque du traitement chez un patient infecté par le VHC fait que la mise en œuvre de ce traitement est de plus en plus justifiée. Dans l'infection à VHB, même si les traitements ne permettent que rarement la guérison virologique, ils permettent le contrôle virologique chez la majorité des patients, avec très peu de résistances, et sont très bien tolérés. Pour les deux infections, il est maintenant démontré que si le traitement est correctement appliqué et conduit à l'arrêt de la multiplication virale, il réduit de façon importante le risque de survenue à la fois de la cirrhose et du CHC (*cf.* thématiques « Conséquences et traitement de l'infection à VHB » et « Conséquences et traitement de l'infection à VHC »).

Parallèlement aux progrès des traitements, les outils de dépistage ont largement évolué au cours de ces dernières années. Aujourd'hui, à côté des tests sérologiques de référence, existent des tests d'orientation diagnostique (TROD) pour les hépatites virales B et C. Ces tests sont en cours d'évaluation par la HAS ; ils permettent d'élargir l'offre de dépistage et de mettre en place de nouvelles stratégies vis-à-vis des personnes en dehors des structures de soins.

En résumé, un nombre important de personnes infectées par le VHC ou le VHB ne sont pas dépistés avec les stratégies actuelles, alors que : (a) des traitements permettant de guérir (VHC) et de contrôler efficacement (VHB) la maladie sont disponibles, (b) de nouveaux outils de dépistage (TROD) sont en cours de validation, (c) outre son intérêt chez le patient lui-même, le renforcement du dépistage et du traitement devrait permettre de réduire le « réservoir » de ces virus chez l'homme et donc les risques de transmission.

Quelles sont les recommandations actuelles ?

Virus de l'hépatite C

Les recommandations de dépistage du VHC remontent à 2001 [1]. Elles préconisaient un dépistage ciblé sur les personnes ayant un ou plusieurs facteurs de risque :

- Personnes ayant reçu des produits sanguins stables avant 1988 ou des produits sanguins labiles avant 1992 ou une greffe de tissu, de cellules ou d'organe avant 1992.
- Personnes ayant utilisé au moins une fois dans leur vie des drogues par voie intraveineuse.
- Personnes ayant eu une exposition à des actes de soins invasifs avant 1997.
- Personnes hémodialysées.
- Enfants nés de mère séropositive pour le VHC.
- Personnes découvertes séropositives pour le VIH.
- Partenaires sexuels et membres de l'entourage familial de sujets atteints d'hépatite C.
- Personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral.

- Personnes originaires de ou ayant reçu des soins dans des pays de forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud).
- Personnes ayant eu des tatouages, *piercing*, mésothérapie ou acupuncture, sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel.
- Personnes chez lesquelles sont trouvées des valeurs élevées d'ALAT sans cause connue.

Le dépistage du VHC (anticorps anti-VHC et ARN du VHC) est par ailleurs obligatoire sur chaque don du sang en France.

Dans la plupart des pays européens, les recommandations de dépistage sont similaires à celles de la France, mais elles sont souvent mal suivies et le niveau de dépistage reste faible, comparativement à la France [12]. Depuis 2012, un dépistage systématique de la génération des personnes nées entre 1945 et 1965 est préconisé aux États-Unis, cette génération étant la plus susceptible d'avoir été contaminée dans la période de forte incidence d'hépatite C des années 1970-1990. Au Canada, un dépistage systématique de la cohorte des sujets nés entre 1945 et 1975 est proposé.

Virus de l'hépatite B

Pour le VHB, en dehors du dépistage obligatoire de l'AgHBs chez la femme enceinte (actuellement au sixième mois de la grossesse) et chez les donneurs de sang, la stratégie de dépistage n'a pas été clairement définie. Elle est plutôt centrée, elle aussi, sur les personnes exposées au risque. Le dépistage permet une prise en charge des personnes infectées, mais également la vaccination des personnes non immunisées et à risque.

Les personnes considérées comme exposées au risque de contact avec le VHB en France sont les suivantes :

- Les personnes nées ou ayant résidé dans les régions de forte (Afrique subsaharienne, Asie) et moyenne endémicité (DROM-COM, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, Sous-continent indien et Amérique du Sud).
- L'entourage proche et les partenaires sexuels d'une personne porteuse du VHB.
- Les usagers de drogues par voie intraveineuse ou intranasale.
- Les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives.
- Les voyageurs et les personnes amenés à résider dans un pays de forte ou moyenne endémicité.
- Les adultes et enfants accueillis dans les institutions psychiatriques.
- Les personnes séropositives pour le VIH, le VHC ou ayant une infection sexuellement transmissible (IST) en cours ou récente.
- Les personnes ayant un tatouage ou un *piercing*.
- Les personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral.
- Les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires différents.
- Les personnes ayant un risque d'exposition professionnelle.

Dans la plupart des pays de faible prévalence autres que la France, seul le dépistage chez les femmes enceintes et les donneurs de sang est obligatoire.

Le « *Center for disease control and prevention* (CDC) » d'Atlanta, en revanche, recommande un dépistage ciblé chez les personnes appartenant à une des catégories suscitées et les personnes nécessitant un traitement immunosuppresseur, susceptibles d'avoir un risque de réactivation virale [13].

Le dépistage du VHB (incluant la recherche de l'ADN viral) est par ailleurs obligatoire sur chaque don du sang en France.

Quel est le contexte épidémiologique ?

Alors que cela existe pour l'infection à VIH, il n'existe pas en France de déclaration obligatoire des nouveaux cas diagnostiqués d'infection chronique à VHC et à VHB. Il existe uniquement une déclaration obligatoire des cas d'hépatite aiguë B. Les données épidémiologiques disponibles sont donc issues d'enquêtes ponctuelles ou de systèmes de surveillance et sont parfois anciennes.

Activité du dépistage

Pour l'année 2010, le nombre de sérologies anti-VHC et AgHBs réalisées en France a été estimé à 3,4 millions chacune ; les deux tiers ont été réalisées dans des laboratoires privés [14]. Depuis 2000, l'activité de dépistage des anticorps anti-VHC et de l'AgHBs est en constante augmentation dans les laboratoires privés et publics d'analyses de biologie médicale (LABM) (*Figure 1*) [15]. Cette tendance s'est traduite par une augmentation nette de la connaissance du statut sérologique VHC dans la population générale infectée, de 24 % en 1994 à 57 % en 2004 [16].

Les personnes qui réalisent un test de dépistage sont majoritairement des femmes (anticorps anti-VHC : 63 % ; AgHBs : 69 %). Ces personnes sont âgées de moins de 40 ans, 66 % des femmes et 44 % des hommes pour les anticorps anti-VHC et 74 % des femmes et 45 % des hommes pour l'AgHBs (données du Système national d'informations inter-régimes d'assurance maladie [SNIIRAM] 2009, exploitation InVS).

Parallèlement à l'augmentation de l'activité de dépistage, le taux de positivité des anticorps anti-VHC et de l'AgHBs est en constante diminution depuis 2000 [15] ; il a été estimé, en 2010, à 0,9 % pour les anticorps anti-VHC et 0,7 % pour l'AgHBs [14]. Ces taux de positivité sont proches de la séroprévalence estimée en population générale en 2004 (respectivement 0,84 % et 0,65 % pour les anticorps anti-VHC et l'AgHBs) [2], témoignant ainsi d'un dépistage peu ciblé sur les facteurs de risque.

Les personnes diagnostiquées positives en 2010 sont le plus souvent des hommes (59 % et 58 %, respectivement, pour les anticorps anti-VHC et l'AgHBs). Les hommes et les femmes chez qui des anticorps anti-VHC ont été découverts sont plus âgés que ceux chez qui l'AgHBs a été trouvé (âge médian chez les hommes : 45 *versus* 36 ans ; âge médian chez les femmes : 53 *versus* 36 ans) [14].

Prévalence et proportion des patients qui ignorent leur séropositivité selon les populations exposées

Infection par le virus de l'hépatite C

Dans l'enquête InVS de 2004, la prévalence des personnes porteuses d'anticorps anti-VHC en France métropolitaine a été estimée à 0,84 %, soit environ 360 000 personnes [2]. Parmi elles, près des deux tiers étaient porteuses de l'ARN du VHC, ce qui représentait environ 230 000 personnes ayant une infection chronique par le VHC, soit une prévalence de 0,53 % [2]. La prévalence de l'infection chronique par le VHC était peu différente chez les hommes (0,45 %) et chez les femmes (0,62 %) (*cf.* thématique « Épidémiologie »).

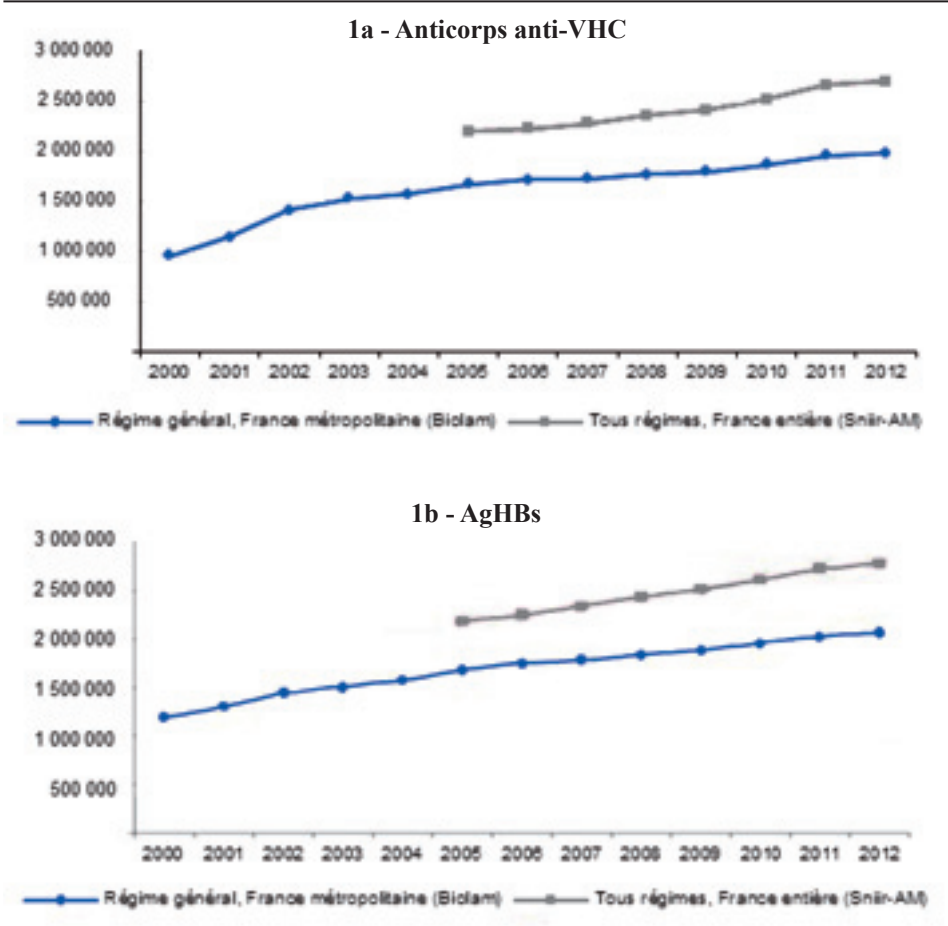


Figure 1. Évolution du nombre de sérologies anticorps anti-VHC (1a) et AgHBs (1b) remboursées par l'Assurance maladie*, 2000-2012, France.

*Ces données de remboursement ne concernent que les sérologies réalisées en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation dans un établissement de santé à but lucratif.

Dans l'enquête InVS de 2004, parmi les personnes ayant une infection chronique par le VHC (ARN du VHC positif), 43 % ignoraient leur statut vis-à-vis du VHC, représentant ainsi environ 100 000 personnes non diagnostiquées. Celles-ci se répartissaient en environ 55 000 femmes et 45 000 hommes (*cf.* thématique « Épidémiologie »).

Les femmes étaient âgées de 60 à 80 ans pour près des trois quarts et de 40 à 59 ans pour près d'un quart d'entre elles ; elles étaient originaires de zones de faible endémicité pour le VHC à plus de 90 %. Pour les hommes, toutes les classes d'âges étaient représentées ; comme les femmes, les hommes étaient nés en zones de faible endémicité pour le VHC à près de 80 % (*Figures 2 et 3*) (données InVS non publiées).

Parmi les personnes infectées par le VHC et qui avaient déclaré un antécédent de transfusion avant 1992 (date du dépistage des anticorps anti-VHC dans les dons de sang), la connaissance du statut sérologique était de 51 % [2]. Parmi les personnes ayant indiqué avoir expérimenté l'usage de drogues par voie intraveineuse au cours de leur vie, elle était de 91 % selon l'enquête nationale de l'InVS de 2004 [2] et de 73 % selon l'enquête Coquelicot réalisée parmi les usagers de drogues en 2004 [17]. Les personnes qui n'avaient déclaré ni antécédent de transfusion, ni usage de drogues par voie intraveineuse ne connaissaient leur statut que dans 35 % des cas [2].

Depuis 2004, le nombre de personnes atteintes et le profil de la part cachée de l'infection par le VHC ont très probablement évolué, mais on ne dispose pas de données chiffrées précises.

La prévalence de l'infection chronique par le VHC dans la population générale a certainement diminué du fait d'un renforcement des précautions universelles d'asepsie, de la disparition progressive des personnes infectées les plus âgées (les femmes de plus de 70 ans en particulier), de l'amélioration de l'efficacité des traitements et, dans une moindre mesure, de la politique de réduction des risques chez les UDIV notamment. Cela a probablement contribué à réduire le nombre de personnes ayant une infection virale C non diagnostiquée.

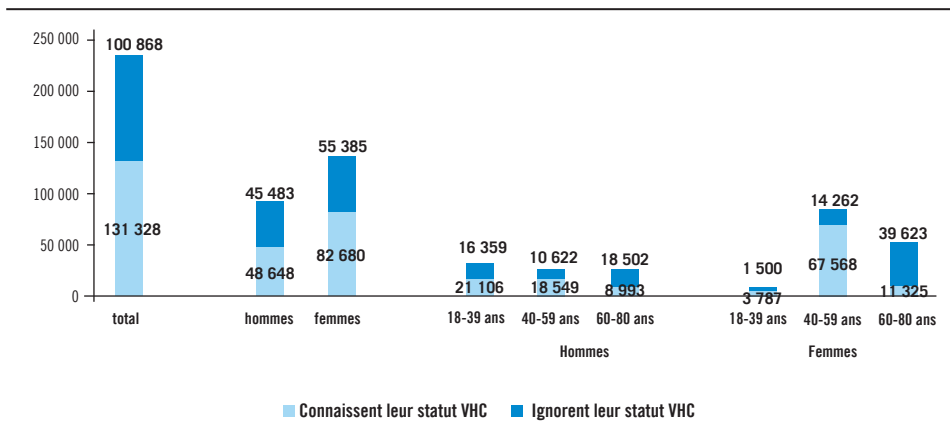


Figure 2. Estimations du nombre de personnes ayant un ARN du VHC positif connaissant et ignorant leur statut vis-à-vis du VHC selon le sexe et l'âge dans la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans en 2004.

Source : Enquête de prévalence des hépatites B et C en France en 2004 [2].

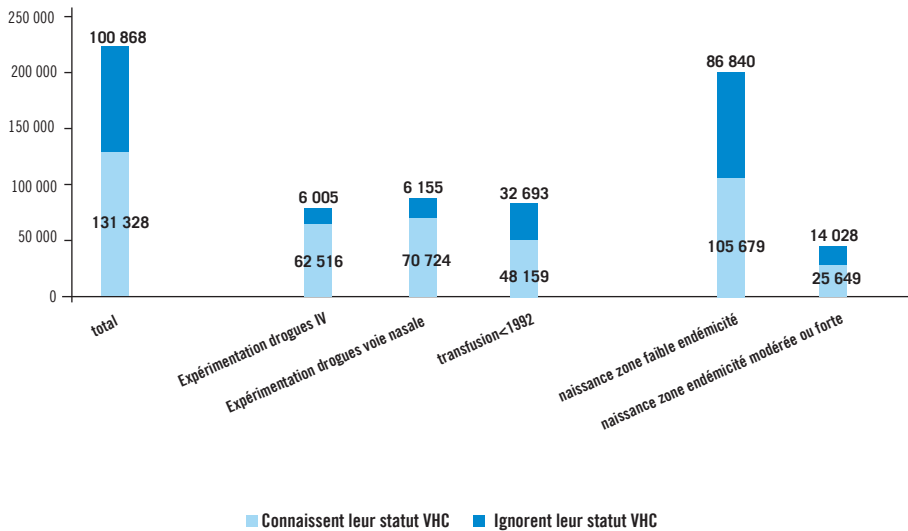


Figure 3. Estimations du nombre de personnes ayant un ARN du VHC positif connaissant et ignorant leur statut vis-à-vis du VHC selon les principales expositions à risque pour le VHC dans la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans en 2004.

Source : Enquête de prévalence des hépatites B et C en France en 2004 [2].

NB : les expositions à risque ne sont pas mutuellement exclusives.

Infection par le virus de l'hépatite B

En 2004, la prévalence des personnes porteuses chroniques du VHB (AgHBs positif) a été estimée à 0,65 % dans la population générale âgée de 18-80 ans vivant en France métropolitaine, ce qui représente environ 280 000 personnes [2]. Elle était cinq fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (1,10 % *versus* 0,21 %) quelle que soit la classe d'âge (*cf.* thématique « Épidémiologie »).

Parmi les personnes porteuses chroniques de l'AgHBs, 55 % ignoraient leur statut vis-à-vis du VHB en 2004, représentant ainsi environ 150 000 personnes non diagnostiquées [2]. Ces dernières étaient en majorité des hommes (81 %), âgés de 18 à 39 ans (43 %) et de 40 à 59 ans (47 %). Elles étaient nées en zone de faible endémicité pour le VHB dans près de deux cas sur trois (*Figures 4 et 5*) (InVS, enquête de prévalence 2004, données non publiées). Les femmes ignorant leur infection par le VHB étaient âgées de 18 à 39 ans pour près des deux tiers et originaires de zones de moyenne ou forte endémicité pour le VHB pour plus de 90 % d'entre elles.

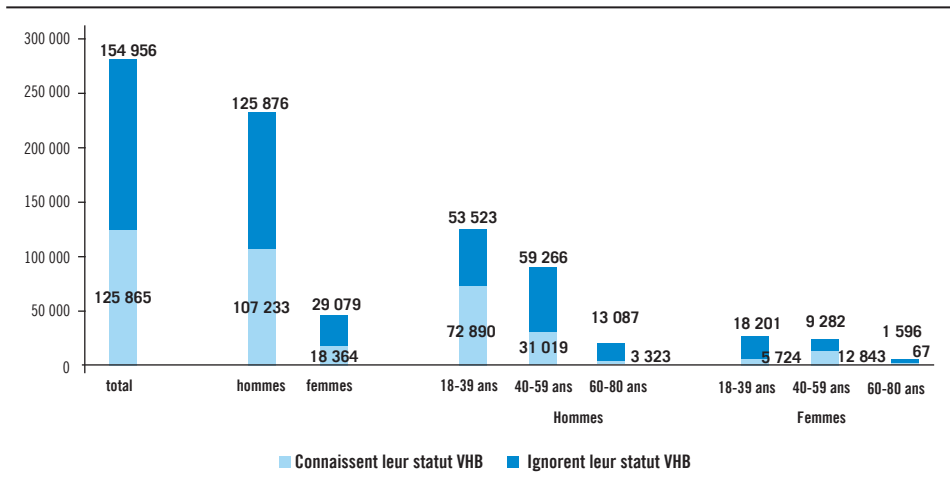


Figure 4. Estimations du nombre de personnes AgHBs positives connaissant et ignorant leur statut vis-à-vis du VHB selon le sexe et l'âge dans la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans en 2004.

Source : Enquête de prévalence des hépatites B et C en France en 2004 [2].

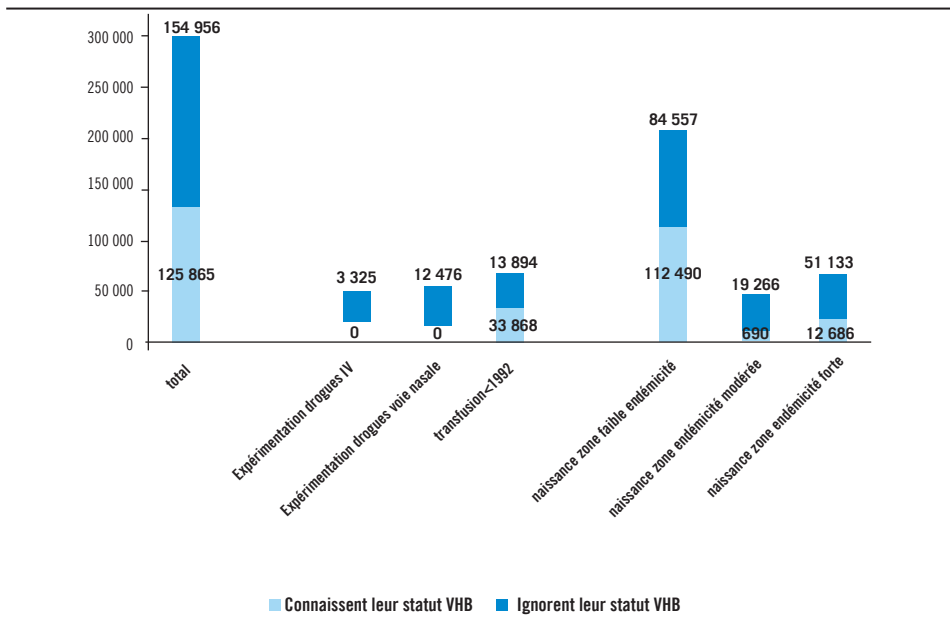


Figure 5. Estimations du nombre de personnes AgHBs positives connaissant et ignorant leur statut vis-à-vis du VHB selon les principales expositions à risque dans le VHB pour la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans en 2004.

Source : Enquête de prévalence des hépatites B et C en France en 2004 [2].
 NB : les expositions à risque ne sont pas mutuellement exclusives.

Conséquences du diagnostic tardif sur la morbidité et la mortalité

Les données issues de la surveillance de l'hépatite C et de l'hépatite B chroniques à partir des services experts de lutte contre les hépatites virales mettent en évidence un diagnostic tardif de la prise en charge pour une proportion non négligeable de patients [6]. L'impact de ce diagnostic tardif sur la morbidité et la mortalité a pu être évalué à partir d'une modélisation mathématique qui permet ensuite de simuler les conséquences des différentes stratégies de dépistage [12].

Ainsi, à partir des données de prévalence de l'infection à VHC, de la connaissance du statut observée en 2004 [2] et d'hypothèses sur l'évolution du dépistage [14, 18], ces modèles suggèrent qu'actuellement 65 % de la population ayant des anticorps anti-VHC serait dépistée [12]. En considérant que cette proportion de personnes dépistées continue d'augmenter de 1 % par an, le nombre de cirrhoses attendues sur les dix prochaines années serait de 32 800 (32 000 à 33 600), le nombre de complications de la cirrhose de 30 800 (29 900 à 31 600) et le nombre de décès liés au VHC de 30 400 (29 600 à 31 300) [12].

Quels sont les outils et les acteurs de dépistage ?

Les outils

Les outils de dépistage actuellement recommandés

Les rapports de 2011-2012 de la Haute autorité de santé (HAS) [5, 19] recommandent le dépistage des hépatites virales B et C par des tests sériques immuno-enzymatiques (EIA). Ces tests constituent la méthode de référence pour le diagnostic des infections par le VHB et le VHC.

Pour l'infection à VHC, le dépistage consiste en la recherche des anticorps totaux anti-VHC chez les personnes à risque par un test EIA de troisième génération. Ce test est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale et remboursé à 100 %.

Chez les patients immunodéprimés (patients sous chimiothérapie, patients transplantés par exemple), les anticorps pouvant ne pas être détectés, la recherche de l'ARN du VHC est recommandée.

Pour l'infection à VHB, le dépistage permet à la fois l'identification des personnes infectées et celle des personnes non immunisées ayant une indication à la vaccination. La stratégie recommandée par le groupe de travail de la HAS, dans un objectif de santé publique, a été la recherche simultanée de l'AgHBs, des anticorps anti-HBc et des anticorps anti-HBs, afin de déterminer le statut immunitaire le plus précis possible de la personne sur un seul prélèvement. Toutefois, deux autres stratégies moins coûteuses ont été évoquées, en dépit d'une moindre précision [5] : (a) la stratégie « anticorps totaux anti-HBc et anticorps anti-HBs », pour un contrôle avant vaccination et (b) la stratégie « AgHBs et anticorps anti-HBs ». Le dépistage de l'hépatite B avec les trois marqueurs n'est pour l'instant pas inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale ; seuls deux marqueurs sont remboursés et à seulement 65 %, contrairement au dépistage du VIH et du VHC qui sont pris en charge à 100 %.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)

Il existe des alternatives récentes aux méthodes de référence, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), qui sont pour la plupart des tests immunologiques (*cf.* thématique « Tests virologiques »). Ces tests utilisent des matrices biologiques telles que le sang total capillaire prélevé au bout du doigt ou le liquide cravicaire pour certains tests (prélevé entre le sillon des gencives et des lèvres). Le résultat est généralement obtenu en moins de 30 minutes.

Les TROD VHC

À ce jour, trois TROD disposent d'un marquage de la Commission européenne (CE) pour le dépistage de l'infection à VHC : (a) OraQuick® HCV rapid antibody test (OraSure Technologies, PA, USA), (b) TOYO® anti-HCV test (Turklab, Izmir, Turkey) et (c) Labmen HCV test (Turklab, Izmir, Turkey).

Les performances de ces tests pour la détection des anticorps anti-VHC varient selon les études (*cf.* thématique « Tests virologiques »). Une étude, réalisée par le Centre national de référence (CNR) des hépatites virales B, C et D, a évalué chez près de 500 personnes infectées ou non par le VHC les performances de ces trois tests rapides à partir de sang total prélevé au bout du doigt et de liquide cravicaire. Les résultats intermédiaires montraient une spécificité satisfaisante (98,0 % à 100 %) quels que soient le test et la matrice biologique considérés. En termes de sensibilité, les performances étaient globalement satisfaisantes sur sang total capillaire (96,4 % à 99,6 %) et liquide cravicaire (98,0 %), excepté pour le test Labmen HCV à partir de sang total où la sensibilité était de 63,4 % [20]. Ces résultats sont en accord avec ceux publiés récemment dans la littérature [21].

Les TROD VHB

À ce jour, trois TROD disposent d'un marquage CE pour la détection de l'AgHBs : (a) VIKIA® HBsAg (Biomérieux), (b) DRW-HBsAg v2.0 assay (Diagnostics for the Real World™) et (c) TOYO HBsAg test (TÜRKLAB).

L'étude « Optiscreen B » [22] a permis d'évaluer chez près de 4 000 personnes les performances des TROD AgHBs suivants : Quick Profile™, Vikia® et Determine™ et d'un test anticorps anti-HBs : Quick Profile™. Pour les TROD AgHBs, le pourcentage de discordances inter-lecteurs était extrêmement faible, entre 0,15 et 0,36 %. Ces tests avaient des spécificités comprises entre 99,7 et 100 %. La sensibilité était de 90,5 % pour le test AgHBs Quick Profile™, de 93,6 % pour le test Determine et de 96,5 % pour le test AgHBs Vikia®. Les faux-négatifs induits par le défaut de sensibilité des tests, notamment du Quick Profile™, concernaient le plus souvent des patients à titre d'AgHBs et charge virale VHB faibles, et ayant donc vraisemblablement un portage chronique inactif de virus. Le test anticorps anti-HBs Quick Profile™, le seul test anticorps anti-HBs évalué, avait une bonne spécificité (97,8 %), mais une faible sensibilité (58,3 %). Les résultats de ce test ne peuvent donc être considérés comme fiables que dans les seuls cas où le test est positif.

Globalement, ces résultats sont voisins de ceux mentionnés dans des études précédentes notamment de ceux de la méta-analyse publiée en 2012 par Shivkumar *et al.* [23].

Les intérêts et les limites de TROD sont résumés dans le *Tableau 1*.

Tableau 1. Intérêts et limites des TROD.**Intérêts**

– Simples :

- Prélèvement souvent plus facile à réaliser et/ou plus acceptable que le prélèvement veineux (usagers de drogues intraveineuses/personnes réticentes aux ponctions sanguines veineuses)
- Facilité d'utilisation y compris par des non professionnels de santé (e.g. associatifs)

– Rapides : rapidité de réalisation et d'obtention du résultat (maximum 30 min), permettant, en principe, une réduction du nombre des personnes perdues de vue entre la réalisation du test et le résultat

– Utilisables hors des structures de soins où sont habituellement réalisés les dépistages.

Ces tests devraient permettre de diversifier l'offre de dépistage et de proposer le dépistage sur les lieux fréquentés par les publics cibles

Limites

– Sensibilité < 100 %

– Lecture subjective : une formation préalable est nécessaire

– Pas de traçabilité du résultat en laboratoire : celle-ci devra être mise en place

– Coût unitaire pour le moment encore élevé (environ 15 €)

Au moment de la rédaction de ce rapport, les recommandations de la HAS concernant l'utilisation de ces TROD sont en attente, notamment pour l'encadrement des pratiques.

Les acteurs

Les acteurs du dépistage des virus des hépatites sont les médecins généralistes et les personnes travaillant dans les structures spécialisées telles que les Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG)/Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST). Une offre complémentaire pourrait être mise en place avec l'arrivée des TROD VHB-VHC : le dépistage communautaire des hépatites couplé ou non au VIH.

Médecins généralistes

Selon la loi du 22 juillet 2009 dite Hôpital patients santé et territoires (HPST), les médecins généralistes participent à l'offre de soins de premier recours, en assurant pour leurs patients, la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des maladies, ainsi que l'éducation pour la santé.

Concernant les activités de dépistage des hépatites, ces missions semblent incomplètement réalisées. Une enquête réalisée par téléphone/internet entre novembre 2008 et janvier 2009 auprès d'un échantillon aléatoire de 2 083 médecins généralistes a montré que le dépistage de l'infection à VHB n'était pas systématique chez les personnes considérées comme exposées au risque de contact avec le VHB : 38,6 % des médecins généralistes ont déclaré proposer systématiquement ce dépistage aux personnes originaires d'un pays de forte endémicité. En revanche, le dépistage du VHC et du VHB était fréquemment

proposé aux UDIV (76,6 % et 73,1 %, respectivement). Il l'était dans une moindre mesure aux personnes transfusées avant 1992 concernant le VHC (59,5 %) [24].

Une enquête réalisée en 2009 auprès de 27 médecins généralistes et leurs 453 patients a montré que seulement 34 % des patients « à risque » ont eu un test de dépistage du VHC. Les principaux obstacles au dépistage étaient l'absence de connaissance par les médecins généralistes de l'exposition de leurs patients à une situation à risque d'hépatite C et la méconnaissance de certains facteurs de risque d'hépatite C. En revanche, lorsque le test était prescrit, il était effectivement réalisé ; seuls 3 % des personnes ayant eu une prescription de test ne le réalisaient pas [25]. Ces résultats sont proches de ceux de l'enquête Gymkhana 1 réalisée en 2005 chez 80 médecins généralistes appartenant à un réseau de soins centré sur les maladies virales chroniques et 4 400 patients. Le pourcentage de patients à risque d'infection par le VHC dépistés était de 40 %. Chez ces patients à risque, la méconnaissance par le médecin généraliste des antécédents d'exposition de son patient et/ou la méconnaissance des facteurs de risque expliquaient dans 71 % des cas l'absence de proposition de dépistage [26]. Ces résultats rejoignent les observations d'une enquête qualitative réalisée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) en 2007 auprès de professionnels de santé dont 40 médecins généralistes : il ressortait en effet que s'ils reconnaissaient l'intérêt du dépistage de l'hépatite B, il était rare que les facteurs de risque soient spontanément recherchés [27].

Ces enquêtes suggèrent que les connaissances des médecins généralistes concernant les situations à risque élevé d'infection à VHC ou VHB, ainsi que les approches qualitatives pour les identifier chez leurs patients, doivent être améliorées.

Au-delà de leur fonction de premier recours dans des situations souvent complexes, les médecins généralistes, dans leur approche globale du patient, entreprennent des actions de prévention dans la perspective d'une adhésion au parcours de soin et d'un suivi au long cours. Cette réalité exclut une action monothématique, mais permet de saisir toutes les occasions de proposer un test de dépistage des hépatites, couplé, le cas échéant, au dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles.

Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG), Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST)

Les Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) du VIH ont été mises en place en 1988 dans chaque département, avec l'objectif de faciliter l'accès au dépistage de cette infection. Elles ont ensuite été habilitées pour le dépistage des hépatites virales B (depuis 1998) et C (depuis 2000) [28, 29], limité à la recherche de l'AgHBs et à celle des anticorps anti-VHC.

Les Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST), anciens « Dispensaires anti-vénériens », ont pour missions d'assurer, d'une manière anonyme et gratuite, les activités de prévention, dépistage, diagnostic et traitement ambulatoire des IST [30]. Le périmètre des examens biologiques possibles dans le champ des hépatites B et C n'y est pas clairement défini. Dans leur bilan d'activité, adressé annuellement à la Direction générale de la santé, ne figurent que les données de recherche de l'AgHBs et aucune donnée concernant l'hépatite C (alors que le risque de transmission sexuelle de cette infection peut être particulièrement élevé dans certaines populations).

Les CDAG sont financées par l'Assurance maladie et les CIDDIST par l'État. Ils ne sont pas toujours associés malgré leurs missions croisées. Il y avait, en 2007, 382 sites

sur le territoire (244 structures à la fois CDAG et CIDDIST, 108 CDAG et 30 CIDDIST), dont 198 en milieu hospitalier.

Il est possible dans ces structures de lever l'anonymat de la personne dépistée (avec son accord), de réaliser un bilan initial, d'orienter le patient en cas de dépistage positif ou d'effectuer une vaccination chez les personnes ayant une sérologie négative pour le VHB [15]. Malgré cette possibilité, tous les CDAG/CIDDIST ne proposent pas à l'heure actuelle la vaccination contre l'hépatite B à leurs consultants : bien que la population qui consulte dans ces structures soit à risque élevé d'exposition au VHB, la vaccination reste peu proposée et seulement 31 % des consultants à risque étaient vaccinés dans les CDAG d'après une étude réalisée en 2006) [31]. Une étude de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), multicentrique prospective, avant et après » la mise à disposition de doses de vaccin contre l'hépatite B dans les CDAG (étude FORMVAC) a montré que cette mesure permettait d'augmenter significativement le nombre de personnes effectivement vaccinées (passant de 14 % à 49 %) par rapport au conseil simple [32]. Le financement des vaccins par l'Assurance maladie dans ces structures est donc nécessaire pour augmenter la couverture vaccinale. La stratégie permettant de rechercher l'AgHBs et les anticorps anti-HBc et anti-HBs devrait être favorisée, afin de déterminer précisément le statut immunitaire des personnes en vue d'une vaccination.

D'une manière générale, comme cela a été recommandé dans le rapport d'experts 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, « l'évolution du dispositif des CDAG et des CIDDIST doit être encouragée dans deux directions, leur fusion, très attendue, et le basculement vers un principe de recours nominatif au dépistage et aux soins, tout en maintenant l'option d'anonymat ». Des actes nominatifs permettraient, pour ceux qui le demandent, de recevoir des résultats porteurs de leurs nom et prénom, de pouvoir contacter une personne avec son accord explicite pour lui proposer de venir récupérer des résultats lorsqu'ils sont disponibles, de réaliser un suivi fiable, d'assurer une traçabilité des dépistages réalisés et des diagnostics faits.

Dépistage en milieu carcéral

En milieu carcéral, une proposition de dépistage global par sérologie du VHB (avec les trois marqueurs), du VHC et du VIH est recommandée lors des consultations médicales d'arrivée et au cours de l'incarcération [33].

Les dépistages sont effectués dans la majorité des cas par les unités sanitaires (unités de soin en prison liées à un établissement de santé de rattachement). Dans quelques établissements, ils sont faits de façon anonyme par un CDAG lorsqu'il existe une antenne *intra-muros*.

Selon l'enquête Prevacar 2010 [34], le taux de proposition de dépistage à l'entrée est satisfaisant (135 unités sanitaires ainsi que 5 CDAG sur 145 proposent le dépistage du VHB, du VHC et du VIH à l'entrée en prison), mais le renouvellement de la proposition au cours de l'incarcération est plus faible (seulement 51 % des unités sanitaires déclarent renouveler la proposition de dépistage pour les hépatites).

L'intérêt de l'utilisation des TROD pour le dépistage en prison et l'articulation de ce dépistage avec les unités sanitaires n'a pas été évalué.

Dépistage communautaire : l'exemple du VIH

L'apparition du VIH/sida au début des années 1980 a fait évoluer non seulement les relations soignant-soigné, mais également la place des uns et des autres dans la lutte contre l'épidémie. À partir de 2008 en France, les associations AIDES (ANRS-Com'test)

et le Kiosque Info Sida ont porté chacune une recherche-action autour du dépistage communautaire. Ces expérimentations sont devenues des modèles qui ont contribué à modifier le paysage du dépistage, en complétant l'offre de dépistage et en répondant à des besoins non couverts jusqu'ici.

Mise à part l'approche médicalisée (Checkpoint-Kiosque Info Sida) et non médicalisée (AIDES) qui distingue ces deux projets, ces actions ont proposé un cadre similaire : un dépistage du VIH avec un TROD, dans un lieu qui n'était pas préalablement dédié aux soins, s'adressant à un public spécifique, les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), qui représentent la population la plus exposée au VIH en France, et réalisé par des pairs ou des associations de patients.

Les bénéfices d'un dépistage communautaire, « hors les murs », en dehors des structures sanitaires, par rapport à un dépistage dans un circuit classique, est que le dépistage est proposé à certaines populations exposées qui ne se rendent pas dans les lieux de soins et ne sont pas facilement dépistées (usagers de drogues, migrants originaires de zones de forte endémicité, personnes marginalisées, etc.). Les personnes prises en charge au moment du dépistage vont pouvoir s'exprimer beaucoup plus librement et auront moins peur d'être jugées ou que leurs conduites soient perçues comme déviantes. Cette expression plus libre permet un échange plus ouvert et plus proche du réel avec le consultant. Il est alors plus aisé pour le consultant d'identifier des leviers, des ressources mobilisables chez la personne en difficulté, et de lui apporter une aide pour éviter davantage les situations à risques infectieux, voire une probable contamination [35].

Le dépistage communautaire implique une formation régulière des pairs et nécessite de définir un circuit pour les personnes dépistées afin de les orienter vers un spécialiste, notamment en cas de problèmes psychiatriques.

Le dépistage communautaire est réalisé conformément à un cahier des charges et une démarche qualité, qui sont fixés par la réglementation et dont la mise en œuvre est contrôlée par les Agences régionales de santé (ARS) en charge de l'agrément des structures habilitées.

Les associations attendent donc très fortement que la lutte contre les épidémies des hépatites B et C puissent bénéficier prochainement d'un cadre identique à celui du VIH aujourd'hui, favorisant des actions de dépistage « hors-les-murs », au plus près des populations exposées : usagers de drogues, migrants originaires des pays des zones de forte endémicité, personnes très exposés aux risques sexuels comme les HSH et les personnes pratiquant les métiers du sexe.

Le lien entre le dépistage et la prise en charge

L'attitude du patient dépisté vis-à-vis de l'offre de soins dont il aura besoin, le cas échéant, est primordiale.

Le patient dépisté n'est pas toujours motivé pour se soigner. Une approche centrée sur la personne utilisant des outils de communication comme l'entretien motivationnel [36] peut aider les soignants à provoquer un changement d'attitude chez leurs patients.

Par ailleurs, pour faciliter l'accès aux soins, les soignants ont diverses possibilités pour orienter au mieux leurs patients selon le contexte des patients eux-mêmes et du type de population :

- médecin spécialiste libéral ou hospitalier,

- consultations avancées dans le cadre de réseaux ville-hôpital [37],
- consultations avancées dans certains CDAG/CIDDIST,
- consultations avancées dans des structures d’addictologie (CSAPA) ou de réduction des risques (CAARUD),
- microstructures médicales (réseaux de ville multidisciplinaires incluant les travailleurs sociaux),
- associations de patients : intérêt de la présence de « malades experts » (SOS hépatites, AIDES...),
- associations pour les migrants (Médecins du Monde, COMEDE...),
- « Maison du patient » [38].

Ces lieux ont une accroche différente pour les patients. Ils permettent par exemple d’avoir accès à des techniques comme le FibroScan®. Ces techniques peuvent sensibiliser les patients à la prise en compte de la sévérité de leur affection, alors qu’il s’agit souvent d’une maladie longtemps asymptomatique, et favoriser une demande de recours vers le spécialiste.

Les stratégies et les acteurs de dépistage doivent-ils évoluer avec l’arrivée des traitements plus efficaces et des nouveaux outils ?

Pourquoi les stratégies et les acteurs doivent-ils évoluer ?

La situation épidémiologique actuelle des hépatites B et C, et notamment la proportion élevée des patients ne connaissant pas leur statut sérologique, montre les limites de la stratégie de dépistage actuelle pour détecter précocement les patients, alors qu’on peut leur proposer des traitements de plus en plus efficaces. Les stratégies de dépistage doivent donc évoluer.

Cette évolution est d’autant plus importante que le dépistage n’est plus seulement un outil permettant d’identifier les patients pour les soigner. C’est aussi un élément indissociable de la prévention. Pour l’infection à VHB, le dépistage permet de préciser le statut des personnes et de permettre la vaccination des personnes à risque non immunisées. Pour les deux virus, c’est un moment propice pour parler de la maladie et faire de la prévention. Enfin, la connaissance du statut sérologique favorise la prévention individuelle (stratégie individuelle de réduction des risques) et collective (diminution du risque de transmission en réduisant le « réservoir » humain de virus).

Quels paramètres prendre en compte pour faire évoluer les stratégies de dépistage ?

Dans la réflexion sur l’évolution des stratégies de dépistage des hépatites B et C, il faut tout d’abord intégrer l’importance de diversifier l’offre et les acteurs de dépistage. Les dépistages par les médecins de ville, à l’hôpital, dans les CDAG/CIDDIST et communautaire médicalisé ou non sont complémentaires. Ces stratégies doivent être mises en place et promues parallèlement, car elles permettent de cibler des populations très différentes. La mise à disposition des TROD, qui sont un outil (et non une stratégie) de dépistage, va permettre de proposer le dépistage au plus près des populations les plus exposées

au risque d'hépatite, réalisé par des acteurs de terrain. Ces nouvelles actions permettront d'atteindre des populations qui n'accèdent pas ou peu au dispositif de dépistage actuel mais qui fréquentent par exemple des CSAPA et des CAARUD ou qui résident dans des foyers accueillant des migrants.

Les difficultés pour les soignants d'identifier les personnes à risque d'infection à VHB et/ou VHC dans des stratégies de dépistage ciblé (qui expliquent en grande partie la situation épidémiologique actuelle) doivent être prises en compte. Mais il faut aussi anticiper l'acceptabilité et la mise en application par les professionnels de santé des stratégies de dépistage généralisé comme celles qui viennent d'être préconisées aux États-Unis et au Canada. En 2009, la HAS a recommandé de dépister l'infection à VIH au moins une fois dans la vie dans la population générale, hors notion de prise de risque [39]. L'objectif était de proposer le dépistage à l'ensemble de la population et de dépister ainsi les personnes à risque qui ne se considèrent pas ou qui ne sont pas considérées comme étant à risque et celles qui échappent au dépistage ciblé. Cette stratégie n'est actuellement pas appliquée en France notamment par les médecins de ville qui sont en première ligne pour l'application des stratégies de prévention et de dépistage. La raison principale est l'utilité peu perceptible pour eux, au quotidien, d'un dépistage généralisé, compte tenu du nombre (faible) de tests positifs attendus et même s'il peut y avoir un impact fort de ces stratégies au niveau sociétal [40].

Les stratégies de dépistage de l'ensemble des maladies virales chroniques (VHB, VHC et VIH) doivent être favorisées. Ces trois virus ont des modes de transmission communs. De plus, des stratégies qui englobent le dépistage de l'ensemble de ces virus peuvent être considérées comme plus acceptables par les professionnels de santé et en particulier par les médecins de ville.

Enfin, l'analyse de la situation épidémiologique en France (prévalence des infections par le VHB ou le VHC et proportion des patients connaissant ou non leur statut sérologique) doit être prise en compte. Cette analyse fait que les récentes recommandations américaines et canadiennes, ciblées sur la date de naissance sur le dépistage de l'hépatite C, ne sont pas forcément applicables en France car le profil épidémiologique de la maladie est différent. Il n'est en outre pas le même s'il s'agit d'une infection à VHB ou à VHC. Les résultats de l'enquête InVS de 2004 ont montré qu'il existait, en France, une proportion élevée de personnes ne connaissant pas leur statut sérologique pour le VHC parmi les femmes âgées de plus de 60 ans. Ces femmes de plus de 60 ans en 2004 auraient aujourd'hui plus de 70 ans ; l'impact du dépistage dans cette population pourrait être faible. Chez les hommes, le nombre de personnes ne connaissant pas leur séropositivité pour le VHC était assez homogène selon l'âge. Pour l'infection à VHB, on note surtout un nombre élevé d'hommes âgés de 18 à 60 ans ne connaissant pas leur statut virologique, ce qui est semblable à ce qui est observé dans l'infection à VIH [40].

Les recommandations

Elles sont de trois ordres.

- La première recommandation est la poursuite des stratégies de dépistage ciblé en fonction des populations et des circonstances (telles qu'elles ont été définies plus haut pour chacun des deux virus) et de renforcer la complémentarité des acteurs permettant d'élargir l'offre de dépistage aux populations à risque. En l'absence de vaccin contre le VHC, le dépistage de ce virus doit être renouvelé de façon régulière dans certaines populations et dans certaines circonstances (*i.e.* les usagers de drogues par voie intraveineuse, par sniff ou fumant du crack ou les HSH). Le rythme du renouvellement du dépistage

n'est pas précisément défini, mais par analogie avec l'infection à VIH, un dépistage annuel peut être proposé. Cette stratégie de dépistage limitée aux populations les plus exposées selon les recommandations actuelles ne peut être suffisante.

- La deuxième recommandation repose sur les données de l'enquête InVS de 2004 qui montre (*cf. supra*) que les patients qui ne connaissent pas leur statut sérologique sont souvent des hommes de 18 à 60 ans pour le VHB et à un moindre degré pour le VHC, cette population étant aussi celle qui connaît mal son statut sérologique pour le VIH [40]. Sur ces bases, la recommandation est un dépistage des trois virus, VHB, VHC et VIH, chez les hommes de 18 à 60 ans qui n'ont jamais eu de dépistage de ces trois virus et qui consultent auprès d'un professionnel de santé, d'une structure offrant une possibilité de dépistage ou qui sont hospitalisés dans un établissement de santé. Même si une évaluation médico-économique de cette recommandation doit être envisagée, il est probable qu'une telle stratégie sera coût-efficace. Une stratégie de dépistage généralisé du VIH dans la population générale en France a été montrée coût-efficace [41].

- La troisième recommandation est que le dépistage du VHC soit associé à celui, aujourd'hui systématique, du VHB et du VIH chez les femmes lors d'une grossesse. Le surcoût induit par l'ajout du dépistage du VHC à celui du dépistage du VHB et VIH au cours de la grossesse devrait être faible (surcoût lié uniquement aux tests, le coût de la consultation étant déjà comptabilisé). La proposition est que le dépistage de ces trois virus soit fait lors de la première consultation prénatale (qui doit avoir lieu avant la quatorzième semaine d'aménorrhée), comme c'est le cas pour le VIH [40]. La découverte d'une infection à VHC lors de ce dépistage devrait permettre de faire rentrer la femme dans un réseau de soins des hépatites virales (et d'éventuellement proposer un traitement au décours de la grossesse), de prendre les précautions au moment de l'accouchement et d'organiser un dépistage systématique de l'enfant. Dans l'infection à VHC, le risque de contamination de la mère à l'enfant est faible, mais non nul. L'arrivée de traitements anti-VHC hautement efficaces et sans effets indésirables pourrait faire que ces traitements soient à terme proposés aux femmes enceintes (mono-infectées ou co-infectées VIH-VHC) pour prévenir le risque de contamination de leur enfant. Les nouveaux agents mis sur le marché et en développement devront faire l'objet d'études spécifiques pour s'assurer de leur innocuité chez la femme enceinte et évaluer les possibles interactions médicamenteuses.

La déclinaison opérationnelle d'une stratégie de dépistage nécessite la participation active des professionnels, en particulier les médecins généralistes, et des structures de santé impliqués dans la délivrance des soins primaires. En proposant une action de dépistage plus globale et non plus circonscrite à un seul virus et pouvant conduire à une intervention même en cas de négativité de la sérologie (*i.e.* la vaccination contre l'hépatite B), la mise en place et la faisabilité de ces recommandations devraient être facilitées.

Au sein des cabinets médicaux tournés essentiellement vers les soins, la mise en place des actions de prévention et de dépistage est complexe. À l'instar de ce qui se fait dans d'autres pays européens pour d'autres actions préventives et de dépistage, une valorisation auprès des médecins de ville des actions de dépistage des infections virales chroniques devrait être envisagée et ses modalités définies.

Dépistage des personnes infectées par les virus des hépatites B ou C

Points-clés

1. Il n'existe pas en France de déclaration obligatoire des nouveaux cas diagnostiqués des infections chroniques à VHB et à VHC, à la différence de l'infection à VIH. Les données épidémiologiques disponibles sont généralement issues d'enquêtes ponctuelles ou de systèmes de surveillance parfois anciens.
2. En 2004, date de la dernière enquête épidémiologique nationale, 43 % des personnes ayant une infection chronique par le VHC ignoraient leur statut vis-à-vis du virus, soit près de 100 000 personnes (55 % étaient des femmes). Dans la même enquête, 55 % des personnes ayant une infection chronique par le VHB, ignoraient leur statut vis-à-vis du virus, soit près de 150 000 personnes (81 % étaient des hommes).
3. Le dépistage apporte à la fois un bénéfice individuel (réduction de la morbidité et de la mortalité grâce à la prise en charge des personnes dépistées, réduction des risques de contamination et vaccination des personnes non immunisées pour le VHB) et un bénéfice collectif (diminution du risque de transmission des virus).
4. Les recommandations de dépistage de l'infection par le VHC en France sont anciennes, remontant à 2001, et préconisent un dépistage ciblé sur des facteurs de risque.
5. La stratégie de dépistage de l'infection par le VHB n'a pas été clairement définie. Il est plutôt recommandé de réaliser un dépistage orienté, c'est-à-dire chez les personnes exposées au risque de contact avec le virus.
6. L'évolution des modalités de dépistage des hépatites B et C doit prendre en compte leur acceptabilité et donc leur mise en application par les professionnels de santé, notamment les médecins de ville.
7. Les stratégies de dépistage des infections chroniques à VHB et à VHC doivent évoluer compte tenu non seulement de la proportion élevée des patients ne connaissant pas leur statut sérologique, mais également des avancées importantes dans le traitement de ces deux infections et de l'évolution des outils de dépistage avec le développement des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), qui favoriseront le dépistage en dehors des structures sanitaires classiques.

Recommandations

1. **Poursuivre une stratégie de dépistage ciblé des infections virales B et C en fonction des facteurs de risque de contamination** comme cela est actuellement recommandé, mais associer à cette stratégie une information de grande ampleur de la population générale et des médecins généralistes. Cette action pourrait s'inscrire dans le cadre du contrat d'objectifs et de moyens entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et l'État et faire l'objet d'un objectif de santé publique proposé à chaque médecin.
2. **Élargir les stratégies de dépistage aux populations suivantes :**
 - hommes âgés de 18 à 60 ans,
 - femmes enceintes dès la première consultation prénatale,
 en évaluant régulièrement ces stratégies.

3. **Associer dans tous les cas la recherche des trois virus VHB, VHC et VIH**, compte tenu des similitudes épidémiologiques et de la possibilité et de l'intérêt de tests groupés.
4. **Associer les trois marqueurs recommandés par la HAS (AgHBs, anticorps anti-HBs et anticorps anti-HBc) pour le dépistage du VHB dans la nomenclature des actes de biologie médicale et rembourser intégralement ce test.**
5. **Faire que les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) développés pour les infections virales B et C favorisent le dépistage des populations qui ne fréquentent pas les structures médicales classiques.** Une formation des intervenants non professionnels de santé qui proposeront ces tests est indispensable, afin que le dépistage soit accepté et soit suivi d'une prise en charge adaptée.
6. **Conseiller les personnes dépistées dont les tests sont négatifs**, en les informant des possibilités de contamination en cas de poursuite des conduites à risque et en leur proposant, selon leurs facteurs de risque, une vaccination contre l'hépatite B.

Diagnostic testing of individuals with hepatitis B and C infection

Key points

1. Unlike HIV infection, reporting of new cases of chronic HBV and HCV infections is not mandatory in France. Available epidemiological data are obtained from occasional surveys or (sometimes outdated) systems of surveillance.
2. Forty-three percent of patients with chronic HCV infection were unaware of their status in 2004, which represents 100 000 undiagnosed individuals (55% were women). In the same study fifty-five percent of chronic HBsAg carriers were unaware of their HBV status in 2004, representing nearly 150 000 undiagnosed individuals with chronic hepatitis (81% were men).
3. HBV testing identifies infected patients and provides both individual benefit (reduction in morbidity and mortality thanks to management of diagnosed patients, reduced risk of viral transmission and vaccination of non-immunized patients) and a collective benefit (reduced risk of viral transmission).
4. Guidelines for HCV testing were defined more than ten years ago (2001), and recommend targeted screening based on risk factors.
5. There is no clearly defined screening strategy for HBV infection. Guidelines generally suggest testing individuals who are at risk of exposure to HBV, so that infected individuals can be treated and non-immunized individuals at risk of exposure can be vaccinated.
6. The acceptance and application of strategic guidelines by healthcare professionals, especially general practitioners, which must be taken into consideration when deciding upon HBV and HCV diagnostic testing methods.
7. Screening strategies for the diagnosis of chronic HBV and HCV infections must evolve and take into consideration the high proportion of patients who are unaware of their serological status and the significant progress made in treatment once the diagnosis has been made, as well as the advances in diagnostic tools with the availability of rapid screening tests which allow testing outside of healthcare facilities (community testing).

Recommendations

1. **Continue the strategy of targeted testing for HBV and HCV based on risk of contamination** as set out in existing guidelines, but associate this with general information campaigns to the general population and physicians. These activities could be part of the contract on goals and means between the French national health insurance (“Union nationale des caisses d’assurance maladie”) and the government and could become a public health goal for each physician.
2. **Extend targeted testing by increasing screening in the following populations:**
 - men between 18-60 years old
 - pregnant women during their first prenatal consultation
 and regularly evaluate these strategies.
3. **Perform research associating the three viruses: HBV, HCV and HIV, considering the epidemiological similarities and the interest of combined tests.**
4. **Add « HBV testing » that includes the three markers (HBsAg, anti-HBs antibodies and anti-HBc antibodies) as recommended by the French national health authority (“HAS”) to the list of acts of medical biology and provide 100% reimbursement.**
5. **Organize rapid diagnostic tests developed for HBV and HCV to promote testing in populations that do not consult traditional healthcare facilities.** Individuals who participate in administering tests who are not healthcare professionals must be trained to increase acceptance and ensure appropriate follow-up management.
6. **Provide counseling to subjects with negative test results to inform them of the risk of contamination due to at-risk behaviors and offer HBV vaccination.**

Références

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. *Dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités du dépistage*. Recommandations du comité d'experts réuni par l'Anaes [Internet]. 2001. Available from : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite.pdf>
2. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, *et al*. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 546-55.
3. Jullien-Depradeux AM, Bloch J, Le Quellec-Nathan M, Abenheim A. National campaign against hepatitis C in France (1999-2002). *Acta Gastro-Enterol Belg* 2002 ; 65 : 112-4.
4. Brouard C, Delarocque Astagneau E, Meffre C, Pioche C, Silvain C, Larsen C, *et al*. Évolution du dépistage de l'hépatite C en France à partir des systèmes de surveillance Rena-VHC et des pôles de référence, 2000-2007. Numéro thématique. Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; 20-21 : 199-204.
5. Haute Autorité de Santé. *Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Argumentaire*. Paris : HAS, mars 2011.
6. Brouard C, Pioche C, Le Vu S, Delarocque-Astagneau E, Semaille C, Larsen C. *Dépistage de l'antigène HBs à améliorer*. 69^{es} Journées scientifiques de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF). Paris, 2011.

7. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 1137-44.
8. Schwarzingner M, Deuffic-Burban S, Mallet V, Pol S, Pageaux GP, Canva-Delcambre V, *et al.* Lifetime costs attributable to chronic hepatitis C from the French healthcare perspective. *J Hepatol* 2013 ; 58 : S21-2.
9. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther* 2014 ; 95 : 78-88.
10. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies and challenges. *Gastroenterology* 2014 (sous presse).
11. Assalah T. Sofosbuvir-based interferon-free therapy for patients with HCV infection. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 1342-5.
12. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N, *et al.* Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 974-985.
13. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, *et al.* Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep* 2008 ; 57 (RR-8) : 1-20.
14. Brouard C, Léon L, Pioche C. Dépistage des hépatites B et C en France en 2010, enquête LaboHep 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 19 : 205-9.
15. Institut de veille sanitaire. Dossier thématique hépatites virales. Institut de veille sanitaire [Internet]. [cited 2013 October 30]. Available from : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales>
16. Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Dubois F, Pioche C, Le Strat Y, Roudot-Thoraval F, *et al.* The impact of the prevention programme of hepatitis C over more than a decade: the French experience. *J Viral Hepat* 2010 ; 17 : 435-43.
17. Jauffret-Roustide M, Couturier E, Barin F, Le Strat Y, Emmanuelli J, Semaille C, *et al.* HCV and HIV seroprevalences and at-risk behaviors among drug users. ANRS-Coquelicot study, France, 2004. *J Clin Virol* 2006 ; 36 : S197-8.
18. Meffre C, Larsen C, Périn A, Bouraoui L, Delarocque Astagneau E. Surveillance of screening for hepatitis C through the laboratory network RENA-VHC, France, 2000-2001. *Euro Surveill* 2003 ; 8 : 101-7.
19. Haute Autorité de Santé. *Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Synthèse.* Paris : HAS, janvier 2012.
20. Chevaliez S, Poiteau L, Rosa I, Soulier A, Roudot- Thoraval F, Hézode C, *et al.* *Dépistage de l'infection virale C à partir de sang total capillaire ou de liquide cravculaire : performances des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD).* Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF), Lille, 2013.
21. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pai NP. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 ; 157 : 558-66.
22. Bottero J, Gozlan J, Boyd A, Lemoine M, Collignon A, Boo N, *et al.* Performance of rapid tests for detection of hepatitis B surface antigen (hbBsAg) and anti hepatitis B surface antibody (anti-HBs antibody) in a large cohort, France. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 473-8.
23. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pai NP. Rapid point-of-care first-line screening tests for hepatitis B infection: a meta-analysis of diagnostic accuracy (1980-2010). *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1306-13.

24. Gautier A, Jestin C. Pratiques de dépistage des hépatites virales par les médecins généralistes, France, 2009. *BEHWeb* 2011 [Internet]. [cited 2013 Oct 30]; Available from : <http://www.invs.sante.fr/behweb/2011/01/r-2.htm>
25. Kowalik C. *Évaluation du dépistage de l'hépatite C en médecine générale dans le bassin Annecien en 2009*. Faculté de Médecine de Grenoble, Thèse de Doctorat en Médecine, 29 novembre 2009.
26. Aubert J, Bouée S, Bentata M, Compagnon C, Elghosi B, Livrozet D, *et al*. Dépistage de l'infection par le VHC en médecine générale. *Rev Prat Médecine Générale* 2005 ; 19 : 895-9.
27. Vignier N, Jestin C, Arwidson P. Perceptions de l'hépatite B et de sa prévention. Premiers résultats d'une étude qualitative. Numéro thématique. Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; 20-21 : 212.
28. Arrêté du 3 octobre 2000 relatif aux consultations de dépistage anonyme et gratuit.
29. Circulaire DGS/SD5A/SD5C/SD6A n° 2005-220 du 6 mai 2005 relative à la mise en œuvre du transfert à l'état des compétences en matière de vaccination et de lutte contre le cancer, la tuberculose, la lèpre et les infections sexuellement transmissibles.
30. Arrêté du 8 juillet 2010 fixant les conditions de la levée de l'anonymat dans les consultations de dépistage anonyme et gratuit et dans les centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles.
31. Bouvet E, Preziosi P, Branger M, Rotily M. *Free anonymous HIV testing sites are an opportunity to offer hepatitis B virus vaccination to high-risk non-immune patients*. Nice, France : 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2006.
32. Launay O, Le Strat Y, Tosini W, Kara L, Quelet S, Lévy S, *et al*. *Impact of free HBV vaccination and/or healthcare workers training on vaccine acceptability in high risk subjects*. San Francisco : ICAAC, 2012 : V375 (poster).
33. Circulaire interministerielle n° DGOS/DSR/DGS/DGCS/DSS/DAP/DPJJ/2012/373 du 30 octobre 2012 relative à la publication du guide méthodologique sur la prise en charge sanitaire des personnes placées sous main de justice (p. 185).
34. Chiron E, Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Chemlal K, Valantin MA, Serre P, *et al*. Prévalence de l'infection par le VIH et le virus de l'hépatite C chez les personnes détenues en France. Résultats de l'enquête Prévacar 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 35-36 : 445-50.
35. Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L, *et al*. ANRS-COM'TEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open* 2012 ; 2 : e000693-e.
36. Miller W, Rollnick S. *L'entretien motivationnel*, 2^e ed. *Aider la personne à engager le changement*. Paris : InterÉditions, 2013.
37. Kutala BK, Asselah T, Boyer N, Valla D, Marcellin P. Frequency and factors associated with advanced HCV-related liver disease at the time of presentation for care at the referral center of Beaujon between 2000-2010. *Hepatology* 2013 ; 58 : A1293-4.
38. La Maison du patient [Internet]. [cited 2013 November 25]. Available from : <http://www.maisondupatient.com/>
39. Haute Autorité de Santé. HIV infection screening in France. Screening Strategies [Internet]. [cited 2013 November 29]. Available from : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_866949/en/hiv-infection-screening-in-france-screening-strategies?xtmc=&xtcr=2
40. Morlat P (sous la direction de). *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH*. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 (sous l'égide du CNS et de l'ANRS) Paris : La Documentation Française, 2013. (http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf).
41. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, Le Vu S, Semaille C, Costagliola D, *et al*. Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS One* 2010 ; 5 : e13132.

3

Vaccination contre l'hépatite B

Les vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB) sont disponibles depuis 1981 en France. Au premier vaccin, d'origine plasmatique, ont rapidement succédé les vaccins recombinants, produits par génie génétique, seuls autorisés aujourd'hui. L'efficacité de ces vaccins est bien démontrée mais les polémiques les concernant en France ont contribué à une couverture vaccinale encore insuffisante.

Caractéristiques des vaccins contre l'hépatite B

Les vaccins contre l'hépatite B sont composés de l'AgHBs obtenu par recombinaison génétique et adsorbé sur l'aluminium. Ils peuvent être utilisés seuls (vaccins monovalents) ou combinés, en particulier pour la vaccination du nourrisson (*Tableau 1*).

Les vaccins contre l'hépatite B sont immunogènes et entraînent la production d'anticorps anti-HBs dirigés contre la protéine d'enveloppe. Un titre d'anticorps anti-HBs ≥ 10 UI/l est considéré comme protecteur et, *a contrario*, un titre post-vaccinal d'anticorps anti-HBs < 10 UI/l définit l'absence de réponse.

Le schéma vaccinal standard comporte une injection intramusculaire à M0 et M1 et un rappel entre 6 et 12 mois plus tard. Un titre d'anticorps anti-HBs > 10 UI/l, mesuré 4 à 8 semaines après la dernière injection, est obtenu chez plus de 90 % des personnes vaccinées. Les meilleurs taux de réponse sont obtenus chez les nourrissons (99 %) et les enfants (95 %) [1, 2]. Chez les adultes immunocompétents et en l'absence de facteurs de risque de mauvaise réponse à la vaccination, la réponse à un schéma vaccinal standard est de l'ordre de 95 %. Une vaccination accélérée permet d'obtenir une protection plus rapide, mais le titre en anticorps peut être insuffisant, nécessitant dans tous les cas un rappel à 1 an [1]. L'immunogénicité n'est pas réduite par l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs (post-exposition) ou d'autres vaccins [2].

Les facteurs de moins bonne réponse à la vaccination sont : l'âge et le sexe (> 30 ans chez l'homme et > 40 ans chez la femme), le surpoids, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, les allèles HLA de classe II DRB1 et DQB1 ou l'existence d'une co-morbidité : diabète, insuffisance rénale, cirrhose, déficit immunitaire (transplantation, infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs).

La persistance des anticorps anti-HBs est corrélée au titre d'anticorps anti-HBs obtenu après la dernière injection du schéma vaccinal. Un titre d'anticorps anti-HBs ≥ 100 UI/l est considéré comme associé à une efficacité durable [3]. En dépit de la diminution des titres d'anticorps avec le temps (15 à 50 % des enfants vaccinés n'ont plus d'anticorps détectables dans un délai de 5 à 15 ans après la vaccination), les données disponibles montrent que la protection reste efficace jusqu'à 30 ans après la vaccination [4]. La durée

Tableau 1. Vaccins contre l'hépatite B disponibles en France.**Vaccins monovalents**

| Nom déposé | Laboratoire pharmaceutique | Système de production de l'antigène de surface de l'hépatite B recombinant | Dosage en antigène/volume | Âge d'utilisation |
|---|----------------------------|--|---------------------------|--|
| ENGERIX B® 10 µg/0,5 ml susp. inj. en seringue pré-remplie | GlaxoSmithKline | Cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) | 10 µg/0,5 ml | Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans |
| ENGERIX B® 20 µg/1 ml susp. inj. en seringue pré-remplie | GlaxoSmithKline | Cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) | 20 µg/1 ml | Sujets âgés de 16 ans et plus |
| HBVAXPRO® 5 µg/0,5 ml susp inj en seringue pré-remplie [§] | Sanofi Pasteur MSD | Cellules de levures <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (souche 2150-2-3) | 5 µg/0,5 ml | Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans |
| HBVAXPRO® 10 µg/1 ml susp. inj. en seringue pré-remplie | Sanofi Pasteur MSD | Cellules de levures <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (souche 2150-2-3) | 10 µg/1 ml | Sujets âgés de 16 ans et plus |
| HBVAXPRO® 40 µg/1 ml susp. inj. en flacon | Sanofi Pasteur MSD | Cellules de levures <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (souche 2150-2-3) | 40 µg/1 ml | Adultes dialysés ou en attente de dialyse |
| VACCIN GENHEVAC B* PASTEUR® 20 µg/0,5 ml susp. inj. en seringue pré-remplie | Sanofi Pasteur MSD | Lignée cellulaire CHO | 20 µg /0,5 ml | Nourrissons, enfants, adolescents et adultes |

[§]Ne pas utiliser chez les nouveau-nés, *Contient en plus la protéine pré-S.

Vaccins combinés

| Nom déposé | Laboratoire pharmaceutique | Système de production de l'antigène de surface de l'hépatite B recombinant | Dosage en antigène/volume | Âge d'utilisation |
|--|----------------------------|--|---------------------------|---------------------------------|
| Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire trois composants, de l'hépatite B, poliomyélitique et de <i>Haemophilus influenzae</i> type b | | | | |
| INFANRIX HEXA® poudre et susp. pour susp. inj. en seringue pré-remplie | GlaxoSmithKline | Cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) | 10 µg/0,5 ml | Nourrissons |
| Vaccin de l'hépatite A et de l'hépatite B | | | | |
| TWINRIX ENFANT® susp. inj. en seringue pré-remplie | GlaxoSmithKline | Cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) | 10 µg/0,5 ml | Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans |
| TWINRIX ADULTE® susp. inj. en seringue pré-remplie | GlaxoSmithKline | Cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) | 20 µg/1 ml | Sujets âgés de 16 ans et plus |

susp. inj. : suspension injectable.

de la protection après vaccination dans l'enfance est, donc, au minimum de 30 ans et peut s'étendre sur la vie entière. Chez un nourrisson, un enfant ou un jeune adulte répondeur à la vaccination complète, il n'y a actuellement pas de données suggérant la nécessité d'injections ultérieures de rappel [5]. Ces personnes restent habituellement protégées par leur mémoire immunitaire : en cas d'exposition, leur système immunitaire est capable de répondre rapidement par une forte augmentation des anticorps anti-HBs qui les protègent du fait de la longueur de l'incubation de la maladie. Ainsi, une réponse anamnesticque (détection des anticorps anti-HBs) après une injection vaccinale unique a été observée chez 90 % des personnes vaccinées efficacement dans l'enfance mais qui n'avaient plus d'anticorps anti-HBs détectables (l'élévation des anticorps anti-HBs est cependant 10 fois plus forte si les anticorps anti-HBs étaient détectables à un taux entre 1 et 10 UI/l avant cette dose « booster ») [6].

Politique vaccinale contre l'hépatite B

La prévalence du portage de l'antigène HBs est différente selon les pays, classés en trois groupes de niveau [7] : (a) haute prévalence ($\geq 8\%$: principalement Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est, Chine), (b) prévalence intermédiaire (2-7 % : principalement bassin méditerranéen, Russie, Europe de l'Est, Moyen-Orient) et (c) faible prévalence ($< 2\%$, principalement, Amérique du Nord et Europe du Nord et de l'Ouest), l'Amérique du Sud étant située en zone de prévalence haute à intermédiaire.

Dans un objectif d'élimination de l'infection VHB, un modèle mathématique [8] a montré qu'il fallait vacciner à la fois les groupes à risque et les jeunes adolescents et/ou les nourrissons. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé la mise en place de programmes de vaccination généralisée contre l'hépatite B, avant 1995 dans les pays de forte endémie et avant 1997 dans les pays de faible endémie. Les pays situés dans les zones de prévalence haute ou intermédiaire ont mis en place des programmes de vaccination dans le cadre du programme élargi de vaccination (PEV), avec, le plus souvent, le début de la vaccination à la naissance [9]. Un grand nombre de pays situés dans des zones de faible prévalence ont également mis en place de tels programmes [9] avec un début de la vaccination à la naissance (États-Unis, Portugal, certaines provinces de l'Espagne ou du Canada...) ou chez le nourrisson pour la plupart. Cependant, certains États européens où le taux de portage de l'AgHBs dans la population est particulièrement faible (Royaume-Uni, Suède, Finlande...) ne vaccinent que les personnes à risque d'exposition au VHB.

En France, la politique vaccinale mise en place en 1994 repose actuellement sur deux stratégies [10] : (a) l'identification, le dépistage et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition (*Tableau 2*) et (b) dans la perspective de contrôle de l'hépatite B à plus long terme, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

Tableau 2. Personnes à risque d'exposition au VHB ciblées par la vaccination, en France.

1. Enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques
2. Personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples
3. Usagers de drogues parentérales
4. Voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie VHB (séjours fréquents ou prolongés)
5. Personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie
6. Personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets) ; à titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les thanatopracteurs, les tatoueurs...
7. Personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...)
8. Personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules
9. Personnes de l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs (personnes vivant sous le même toit)
10. Partenaires sexuels d'une personne infectée par le VHB ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs
11. Personnes détenues qui peuvent cumuler plusieurs facteurs d'exposition au VHB.

Bien que déjà ciblées par les recommandations générales, les catégories d'enfants et adolescents suivantes sont exposées à un risque particulier :

1. Enfants et adolescents accueillis dans les institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées
2. Enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité
3. Nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs (séro-vaccination à la naissance)

Couverture vaccinale contre l'hépatite B

Nourrisson et grand enfant

Malgré la recommandation de vacciner les nourrissons depuis 1994, la couverture vaccinale du nourrisson, définie par trois doses de vaccin à l'âge de 24 mois, est restée très insuffisante (27,6 % en 2003) [11]. À partir de 2004, la couverture vaccinale a augmenté progressivement aussi bien pour une dose à l'âge de 6 mois que pour trois doses à l'âge de 24 mois (31 % et 42 % en 2007, respectivement). Cependant, à partir de l'année 2008, la couverture vaccinale a fortement progressé à la suite de l'admission au remboursement du vaccin hexavalent. D'après les données les plus récentes, 88 % des enfants de 6 mois nés en 2012 avaient reçu une dose de vaccin et 61 % des enfants de 24 mois nés en 2010 en avaient reçu trois. Au-delà de l'âge de deux ans, les données indiquent toutefois un faible rattrapage chez le plus grand enfant et chez l'adolescent. Chez ces derniers, seulement 43 % des enfants de classe de troisième (15 ans) avaient reçu au moins trois doses de vaccin en 2008-2009.

Adulte

Les données provenant d'enquêtes en population générale indiquent des couvertures vaccinales élevées : 34,2 % d'adultes déclaraient avoir reçu une vaccination contre

l'hépatite B au cours des dix dernières années dans l'enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS) de 2002 et 32,6 % d'adultes déclaraient être vaccinés contre l'hépatite B dans l'enquête Santé de 2002-2003. Cela témoigne de l'intense activité de vaccination au cours des années 1990 qui a largement débordé des groupes à risque ciblés par la vaccination. Dans les groupes à risque, les taux de couverture sont inférieurs à 50 % chez les usagers de drogues : 43 % pour au moins une dose [12] et 45 % (cohorte 1999) et 22 % (cohorte 2001) pour au moins trois doses [13]. Ces taux sont plus élevés chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes : 63 % des hommes interrogés dans l'enquête Press Gay 2004 et 58 % dans l'enquête Press Gay 2011 (données InVS non publiées) déclaraient être vaccinés. Ces dernières enquêtes sont uniquement fondées sur les déclarations des participants. L'étude FORMVAC [14] a montré que la mise à disposition gratuite du vaccin dans les Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) permettait d'augmenter de façon significative l'adhésion et la couverture vaccinale dans une population d'adultes à risque d'infections sexuellement transmissibles (IST) consultant les CDAG. Les enquêtes en milieu professionnel montrent que 92 % des professionnels de santé des établissements de soins [15] et des étudiants de santé [16] avaient reçu trois doses de vaccin, alors que 88 % des médecins généralistes se déclaraient vaccinés (Baromètre santé, 2009).

En conclusion, si les taux de couverture vaccinale estimés en population générale et maintenant chez les nourrissons sont élevés, ce n'est pas le cas dans beaucoup de populations à risque et/ou en situation de vulnérabilité. Les enfants nés avant 2012, et surtout avant 2008, restent en outre très insuffisamment vaccinés. Cela nécessite un renforcement de la politique vaccinale ciblée en direction de ces groupes.

Impact en population de la vaccination contre l'hépatite B

Efficacité de la vaccination

Le vaccin contre l'hépatite B est efficace au niveau individuel et au niveau collectif. Il permet de réduire la prévalence des personnes porteuses du VHB et, de ce fait, le nombre de personnes potentiellement contaminantes et de réduire l'incidence des hépatites B et de leurs complications à court terme (hépatites fulminantes), et à plus long terme (cirrhose et carcinome hépatocellulaire [CHC]).

Tous les impacts de la vaccination sur l'épidémiologie de l'hépatite B et ses complications ont été largement documentées dans les pays qui ont mis en place des stratégies vaccinales rigoureuses et généralisées il y a 20 à 30 ans, justifiées par une forte endémicité du VHB : Alaska, 1981 ; Taïwan, 1984 ; Thaïlande, 1984 ; Gambie, 1984 ; Chine, 1992... Dans ces pays où 8 à 15 % des enfants devenaient des porteurs chroniques, la vaccination (associée aux autres stratégies de prévention) a permis de ramener la prévalence de l'infection chronique VHB à moins de 1 % parmi les enfants vaccinés. À plus long terme, une forte diminution de l'incidence du CHC est bien documentée (diminution de moitié à Taïwan) ; la vaccination anti-VHB fait d'ailleurs partie des recommandations pour la prévention du CHC dans la région Asie-Pacifique. Plus récemment, une diminution de la mortalité de cause hépatique a été constatée à Taïwan [17].

Dans des pays de faible ou moyenne endémicité dans lesquels une stratégie de vaccination universelle est en place, comme en Italie (1991) ou en Espagne (1990), les effets sur l'épidémiologie de l'infection par le VHB sont plus longs et difficiles à mettre en

évidence, mais une diminution significative de l'incidence de l'infection par le VHB (AgHBs et anti-HBc) est désormais documentée [18, 19].

En France, au début des années 1990, avant la mise en œuvre des campagnes de vaccination contre l'hépatite B, l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique diagnostiquée était élevée. Elle était estimée à environ 8 000 cas par an, selon les données du réseau Sentinelles de l'Inserm U707 obtenues à partir des consultations chez les médecins généralistes, soit environ 20 000 nouvelles infections par an, en prenant en compte les hépatites aiguës asymptomatiques. Les données de la déclaration obligatoire (DO) de l'hépatite B aiguë, mise en place en 2003 à partir des laboratoires d'analyses de biologie médicale, ont confirmé le bénéfice de la vaccination. Ces données, corrigées pour la forte sous-déclaration, ont permis d'estimer à environ 630 cas l'incidence annuelle de l'hépatite aiguë B symptomatique au milieu des années 2000. Sur la base d'une proportion d'infections symptomatiques inférieure à 10 % avant l'âge de 5 ans et de 30 à 50 % au-delà, on peut estimer que cette incidence correspond à environ 2 500 à 3 000 nouvelles infections annuelles. Les données de la DO ont également montré que plus de la moitié des cas observés chez les adultes avaient au moins une indication de vaccination contre l'hépatite B, constituant autant d'occasions manquées de prévention de l'infection et de ses complications [20]. Une étude effectuée en 2010 auprès d'un échantillon aléatoire de laboratoires d'analyses de biologie médicale, a abouti à des estimations voisines, avec environ 1 000 nouveaux cas d'hépatite aiguë symptomatique dans l'année, correspondant à environ 2 300 nouvelles infections annuelles par le VHB [21].

Une simulation réalisée en 2008 par l'InVS a permis d'estimer que la vaccination contre l'hépatite B des enfants de 11-16 ans recommandée depuis 1994 éviterait chaque année, dans le futur, en France, plus de 1 000 hépatites aiguës symptomatiques, près de 3 000 infections, plus de 100 infections chroniques et environ 5 hépatites fulminantes. Entre 1994 et 2007, ce sont 20 000 hépatites B aiguës (dont 8 000 hépatites aiguës symptomatiques), 800 infections chroniques et 40 hépatites fulminantes qui ont probablement été évitées par la vaccination des pré-adolescents et des adolescents. Ces chiffres sous-estiment vraisemblablement les bénéfices de la vaccination, dans la mesure où ils ne prennent pas en compte l'immunité de groupe induite par la large activité de vaccination de la population depuis 1994.

Une véritable urgence épidémiologique persiste qui nécessite de protéger les sujets à risque, d'autant que les cohortes d'adolescents qui n'ont pas été vaccinées dans les campagnes scolaires, à partir de 1998, sont maintenant les cohortes à risque. Celles qui ont été vaccinées approchent aujourd'hui la trentaine et quittent la période la plus à risque [22]. Les 20-29 ans actuels sont les sujets qui ont été vaccinés à 40 % et non pas à 70-80 % comme leur aînés qui ont bénéficié des campagnes en milieu scolaire.

Effets indésirables

Profil de sécurité d'emploi des vaccins contre le virus de l'hépatite B

Les effets indésirables signalés sont habituellement bénins et temporaires, se limitant en général à une douleur, une rougeur ou un œdème au point d'injection (3 à 10 % des cas) et des réactions systémiques à type de fièvre ne dépassant pas 38° C, fatigue, arthralgies, myalgies ou céphalées (1 à 6 % des cas). Toutes ces réactions disparaissent spontanément au bout de 1 à 3 jours [23, 24].

Comme pour tous les vaccins, une réaction anaphylactique peut se produire, mais seulement dans de très rares cas. Sa fréquence est estimée à environ 1 cas sur 600 000 doses administrées [23].

Dans les années 1990, ont été notifiés, en France, des cas d'atteintes neurologiques démyélinisantes évoquant des poussées de sclérose en plaques (SEP) chez des sujets vaccinés contre le VHB. En raison de ces signalements, l'Agence du médicament a initié en juin 1994 une enquête nationale de pharmacovigilance dont l'objectif initial était d'assurer le suivi des atteintes neurologiques avec une extension en 1999 à celui des affections auto-immunes et des atteintes hématologiques et, en 2002, au suivi des scléroses latérales amyotrophiques. Ainsi, depuis 1994, ces différents affections ont fait l'objet d'un examen continu par la Commission nationale de pharmacovigilance de l'Agence du médicament, fondée sur l'analyse des notifications spontanées et des résultats des études internationales cas-témoins entreprises pour l'évaluation de ces risques potentiels identifiés. Ces évaluations de la Commission nationale de pharmacovigilance et une nouvelle évaluation, actualisée, des notifications spontanées et des études internationales publiées disponibles en septembre 2011 n'ont permis ni de confirmer les signaux identifiés depuis 1994, ni d'établir un lien causal entre les événements indésirables ciblés dans le cadre de l'enquête et la vaccination contre le VHB [25].

Le profil de sécurité d'emploi des vaccins contre le VHB s'avère plus que satisfaisant, compte tenu des données de tolérance disponibles colligées durant plus de trente années d'utilisation, tant à l'échelon national qu'international, soit plus d'un milliard de doses administrées.

Maladies démyélinisantes et myofasciite à macrophages

À la fin des années 1990, des polémiques et des suspicions sur les effets indésirables de la vaccination contre l'hépatite B se sont manifestées en France.

La stratégie vaccinale contre l'hépatite B mise en place en 1994 comportait la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents, vaccinés au collège. À partir de 1997, des cas de maladies démyélinisantes (essentiellement des SEP) ont été déclarés à l'Agence du médicament, puis à l'Agence française de sécurité de sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (actuelle Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM]) qui instaure un suivi spécifique de pharmacovigilance. Face aux polémiques croissantes relatives à ces cas largement médiatisés, le ministre de la Santé décidait le 1^{er} octobre 1998 de suspendre le programme de vaccination en milieu scolaire [26].

Il convient de souligner qu'entre 1995 et 1997, plus de 75 millions de doses de vaccins contre l'hépatite B ont été distribuées en France. La particularité de la situation française est que, contrairement aux autres pays, les adultes (principalement entre 20 et 40 ans), non ciblés par les recommandations, se sont fait massivement vacciner (probablement 20 millions de personnes) à l'âge habituel des premières manifestations cliniques de la SEP. Alors que les interrogations sur l'association entre vaccination contre l'hépatite B et survenue de maladies démyélinisantes n'ont été soulevées dans aucun autre pays, plusieurs études ont été réalisées afin d'analyser les liens éventuels entre ces deux faits. Le *Tableau 3* (adapté de [27]) résume les principaux résultats des études réalisées dans ce contexte.

Tableau 3. Résumé des publications sur le lien entre le risque d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central et la vaccination contre l'hépatite. OR : *odds ratio* ; aOR : *odds ratio* ajusté ; HR : *hazard ratio* ; aHR : *hazard ratio* ajusté ; RR : risque relatif.

| Auteurs (période d'étude) | Type d'étude Critères d'évaluation | Résultats |
|--|--|---|
| Touze <i>et al.</i> (1993-1995) (<i>Rev Neurol</i> 2000 ; 156 : 242-6) | Étude cas-témoin 121 cas - 121 témoins Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales | < 2 mois : aOR = 1,7 (IC95 % : 0,5 ; 6,3) |
| Fourrier <i>et al.</i> (1994-1998) (<i>Br J Clin Pharm</i> 2001 ; 51 : 489-90) | Comparaison cas observés/ cas attendus Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales | Excès de cas observés faible, non statistiquement significatif de cas observés (111)/cas attendus (103) |
| Costagliola (1998) (non publié) | Approche capture-recapture Atteintes démyélinisantes centrales | Facteur de sous-notification compris entre 2 et 2,5, compatible avec un excès significatif de cas |
| Zipp <i>et al.</i> (1998) (<i>Nat Med</i> 1999 ; 5 : 964-5) | Cohorte de 134 698 sujets Atteintes démyélinisantes centrales | 1 an : RR = 1 (IC95 % : 0,3 ; 3) 2 ans : RR = 1 (IC95 % : 0,4 ; 2,4) 3 ans : RR = 0,9 (IC95 % : 0,4 ; 2,1) |
| Touze <i>et al.</i> (1994-1995) (<i>Neuroepidemiol</i> 2002 ; 21 : 180-6) | Étude cas témoin 402 cas - 722 témoins Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales | 0-2 mois : aOR = 1,8 (IC95 % : 0,7 ; 4,6) 2-12 mois : aOR = 0,9 (IC95 % : 0,4 ; 2) |
| Abenhaïm <i>et al.</i> (1998) (non publié) | Étude cas-témoin 520 cas - 2 505 témoins Atteintes démyélinisantes centrales et scléroses en plaques | < 2 mois : OR = 1,4 (IC95 % : 0,8 ; 2,4) ≤ 12 mois : OR = 1,6 (IC95 % : 0,6 ; 3,9) |
| Ascherio <i>et al.</i> (1976-1998) (<i>N Engl J Med</i> 2001 ; 344 : 327-32) | Étude cas-témoin 192 cas - 645 témoins Scléroses en plaques | aOR = 0,9 (IC95 % : 0,5 ; 1,6) < 2 ans : aOR = 0,7 (IC95 % : 0,3 ; 1,8) |
| Confavreux <i>et al.</i> (1992-1997) (<i>N Engl J Med</i> 2001 ; 344 : 319-26) | Étude de cas/ <i>cross over</i> 643 patients Risque de poussée de sclérose en plaques | RR = 0,67 (IC95 % : 0,20-2,17) |
| Sadovnick <i>et al.</i> (1986-1998) (<i>Lancet</i> 2000 ; 355 : 549-50) | Étude de cohorte d'adolescents (11-17 ans) Sclérose en plaques | 9 cas/ 288 657 enfants avant (1986-1992) 5 cas/ 289 651 enfants après la campagne (1992-1998) |
| De Stefano <i>et al.</i> (1995-1999) (<i>Arch Neurol</i> 2003 ; 60 : 504-509) | Étude cas témoin 440 cas - 950 témoins (adultes) Sclérose en plaques et névrite optique | aOR = 0,9 (IC95 % : 0,6 ; 1,5) < 1 an : aOR = 0,8 (IC95 % : 0,4 ; 1,8) 1-5 ans : aOR = 1,6 (IC95 % : 0,8 ; 3,0) > 5 ans : aOR = 0,6 (IC95 % : 0,2 ; 1,4) |
| Hernan <i>et al.</i> (1993-2000) (<i>Neurology</i> 2004 ; 63 : 838-42) | Étude cas témoin 163 cas - 1 604 témoins Sclérose en plaques | < 3 ans OR = 3,1 (IC95 % : 1,5 ; 6,1) Suivi ≥ 3 ans |

Tableau 3 (suite).

| Auteurs (période d'étude) | Type d'étude Critères d'évaluation | Résultats |
|---|--|---|
| Mikaeloff <i>et al.</i> (1994-2003) (<i>Brain</i> 2007 ; 130 : 1105-10) | Étude de cohorte enfants 356 enfants Risque de rechute après vaccination chez les enfants ayant présenté antérieurement une poussée de sclérose en plaques | aHR pour rechute dans les 3 ans : 0,78 (IC95 % : 0,32 ; 1,89) aHR pour rechute n'importe quelle période de temps : 1,09 (IC95 % : 0,53 ; 2,24) |
| Mikaeloff <i>et al.</i> (1994-2003) (<i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2007 ; 161 : 1176-82) | Étude cas témoin chez des enfants de moins de 16 ans 134 cas - 1 122 témoins Sclérose en plaques | Taux de vaccination cas : 56 % Taux de vaccination témoins 54 % Pas d'augmentation de risque de survenue de première poussée chez l'enfant quels que soient le nombre de doses reçues et le délai entre la vaccination et la première poussée (délai maximum de survenue > 6 ans) |
| Mikaeloff <i>et al.</i> (1994-2003) (<i>Neurology</i> 2009 ; 72 : 873-80) | Étude cas- témoin chez les enfants 349 cas-2 941 témoins Survenue d'un épisode de démýélinisation | aOR = 0,74 (IC95 % : 0,54 ; 1,02) Suivi \geq 3 ans aOR = 1,5 (IC95 % : 0,93- 2,43) >3 ans : aOR = 1,5 (IC95 % : 0,93-3,43) |

Alors qu'aucune des premières études n'avait permis de démontrer le lien entre la vaccination et la survenue d'atteintes démyélinisantes ou de SEP, une étude cas-témoins publiée par Hernan *et al.* [28] a suggéré un risque avec un *odds ratio* (OR) de 3,1 (1,5 ; 6,3). Cette étude a fait l'objet de nombreuses analyses et il a été remarqué que les données avaient été recueillies à partir de dossiers médicaux tenus en routine et que l'omission de quelques vaccinations chez les témoins ou une erreur dans la date de début des symptômes chez un ou deux patients pouvaient inverser les résultats. Par ailleurs, cette étude a été réalisée en Angleterre où la vaccination n'est recommandée que dans les populations à risque et a pris en compte une période de risque potentiel plus longue (3 ans). Le *Center for disease control and prevention* (CDC) a appliqué la même méthodologie d'étude aux personnes du registre américain (*Vaccine Safety Databank*) et n'a identifié aucune relation entre vaccination contre l'hépatite B et survenue d'une SEP, renforçant l'hypothèse que les résultats de l'étude d'Hernan *et al.* s'expliquaient par une prise en compte insuffisante de facteurs de confusion [29]. Enfin, le Comité consultatif mondial de l'OMS sur la sécurité des vaccins, ainsi que les experts de divers pays, dont la France, ont estimé que, si cette étude devait être prise en compte, ses résultats ne remettaient pas en cause la balance bénéfique/risque de la vaccination.

Le débat a été relancé par une étude française publiée en 2009 [30]. Alors que deux études réalisées chez les enfants à partir de la cohorte Kidsep avaient montré que la vaccination contre l'hépatite B n'était pas associée à des rechutes de SEP ou au déclenchement de la maladie (Tableau 3), une analyse de la même cohorte a été conduite en l'élargissant et en augmentant au-delà de 3 ans la période d'investigation par rapport à la vaccination. L'analyse sur le critère principal a montré que la vaccination n'était pas associée à un risque accru de survenue d'un épisode de démyélinisation (OR : 0,74 [0,54 ; 1,02]), quels que soient la marque de vaccin, le nombre de doses et le délai entre la vaccination et le premier signe neurologique. En revanche, un sous-groupe d'enfants dits compliants à la vaccination a été décrit au sein duquel une augmentation du risque

de poussée démyélinisante (OR 1,74 [1,03 ; 2,95]) et de SEP confirmée (OR 2,77 [1,23 ; 6,24]) concernait les enfants vaccinés avec ENGERIX B® plus de trois ans avant la première manifestation de la maladie. Ce résultat, établi à partir de 160 tests statistiques, est vraisemblablement lié au risque d'erreur. Le Haut conseil de la santé publique (HCSP), en accord avec l'avis d'experts épidémiologistes réunis par l'AFSSAPS (actuelle ANSM), la Commission nationale de pharmacovigilance et des experts internationaux a considéré que « le résultat de l'analyse statistique complémentaire du sous-groupe d'enfants ayant observé le calendrier vaccinal, analyse conduite *a posteriori*, présente les caractéristiques d'un résultat statistique fortuit [31] ».

Enfin, une méta-analyse [32] a confirmé l'absence de lien entre vaccination contre l'hépatite B et survenue d'une SEP (OR = 1 [0,74 ; 1,37]).

Alors que les notifications de cas de maladies démyélinisantes associées à la vaccination contre l'hépatite B sont devenues très rares, certains tentent de lier la survenue de cas de myofasciite à macrophages à cette vaccination et à l'aluminium contenu dans les vaccins. Parmi les 496 cas de myofasciite à macrophages colligés par l'ANSM, plus de 70 % avaient reçu un vaccin contenant la valence hépatite B [33]. Ce pourcentage très élevé n'est ni surprenant ni évocateur d'une association, dans la mesure où la myofasciite à macrophages est une lésion anatomo-pathologique consécutive à une vaccination contenant de l'hydroxyde d'aluminium. Il faut souligner l'absence de groupe témoin dans ces études, ce qui ne permet pas d'établir de lien de causalité. Le HCSP dans un rapport récent a estimé « que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfices/risques » (http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130711_aluminiumetvaccins.pdf).

Au total, alors que les discussions relatives à la sécurité des vaccins contre l'hépatite B restent cantonnées à la France, aucune donnée scientifique ne vient confirmer le lien entre cette vaccination et les effets indésirables allégués.

Représentations des bénéfices et risques du vaccin

En France, l'opinion de la population générale et des professionnels de santé a été majoritairement favorable à la vaccination comme pratique de santé publique sur une très longue durée. Cependant, les controverses autour de la vaccination contre l'hépatite B en France ou la vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) en Grande-Bretagne supposées à l'origine de pathologies neurologiques ou immunitaires [34, 35], ont généré et entretenu des inquiétudes et réserves sur certaines vaccinations, de la part des parents ou des professionnels de santé [36, 37].

En outre, en France, les décisions judiciaires concernent deux catégories bien distinctes de personnes susceptibles d'avoir eu des effets indésirables du vaccin : (a) les professionnels de santé ayant été l'objet d'une obligation vaccinale qui sont devant les tribunaux administratifs et qui obtiennent régulièrement gain de cause, y compris devant le Conseil d'État et (b) les personnes hors obligation vaccinale qui relèvent de la justice civile et qui ont été jusqu'à présent toujours déboutées. Dans chaque cas, des argumentations juridiques sont élaborées pour déterminer la causalité entre vaccination et maladie, ne recoupant que partiellement les modalités de la preuve scientifique en vigueur, notamment l'épidémiologie [38].

Dans ce contexte, la perception du bénéfice vaccinal contre le VHB varient selon différents facteurs : la spécialité ou le mode d'exercice des médecins (les pédiatres y sont plus favorables que les médecins généralistes, et ces derniers sont plus favorables que les

médecins faisant de l'homéopathie ou de l'acupuncture), le lieu d'exercice du médecin généraliste (davantage favorable en Île-de-France que dans les régions méditerranéennes ou du nord), l'âge et le niveau socioculturel du patient (les jeunes et les non diplômés ayant une opinion moins défavorable), la population cible à vacciner (plus favorable pour les adultes, moins pour les nourrissons). Ces disparités se retrouvent également dans des pratiques suivant les groupes à risque définis par la politique vaccinale : ainsi, les professionnels de santé proposent plus rarement un dépistage du VHB (et donc une vaccination) à leurs patients originaires des pays de forte endémicité qu'aux usagers de drogues (chez lesquels la prévalence de l'infection virale B est pourtant plus faible) [39, 40].

Du côté des patients, 17,0 % des personnes défavorables à certaines vaccinations déclarent être spécifiquement défavorables à la vaccination contre l'hépatite B (Baromètre santé 2010). Un important frein à la vaccination est le faible niveau d'information sur les hépatites B et C (et notamment chez les personnes non diplômées ou avec un niveau de revenus faible). Ce défaut d'information porte sur les risques évolutifs de l'infection et les soins préventifs (vaccin) ou curatifs (traitements antiviraux).

En dépit de ces éléments, la couverture vaccinale chez le nourrisson a fortement augmenté et cette augmentation a largement résulté de l'association entre la vaccination contre le VHB et d'autres valences vaccinales dont certaines encore obligatoires (diphthérie, tétanos, polio) avec l'introduction et le remboursement (65 %) du vaccin hexavalent, et de la réduction du nombre d'injections.

Schémas vaccinaux.

Vaccination des populations particulières

La vaccination des nourrissons est recommandée dès l'âge de 2 mois, en même temps que la primovaccination contre la diphthérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et les infections à *Haemophilus influenzae* de type b, grâce à l'utilisation du vaccin hexavalent (DTCaP-Hib-HB). Selon le nouveau calendrier vaccinal, les injections ont lieu aux âges de 2, 4 et 11 mois. Dans les départements français de Guyane et de Mayotte où le niveau de prévalence du portage de l'antigène HBs est intermédiaire, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée dès la naissance. Les deux doses suivantes sont administrées à l'âge de 2 et 11 mois.

Si le vaccin hexavalent n'est pas utilisé chez le nourrisson ou si la vaccination est réalisée dans le cadre du rattrapage chez l'enfant jusqu'à l'âge de 11 ans, le schéma vaccinal recommandé comporte trois doses, les deux premières étant espacées d'un mois et la troisième dose administrée cinq mois après la deuxième dose.

Après une vaccination à trois doses, aucun rappel n'est recommandé, sauf situation particulière.

Une vaccination de rattrapage des adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus est recommandée. Celle-ci peut être effectuée soit avec le schéma classique (0, 1, 6 mois), soit avec un schéma simplifié à deux doses espacées de six mois, sous réserve d'un faible risque de contamination entre les deux doses et de l'utilisation d'un vaccin dosé à 20 µg (ENGERIX B® 20 µg ou GENHEVAC B® Pasteur 20 µg).

Les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs doivent être vaccinés dès la naissance avec un vaccin autre que HBVAXPRO® 5 µg ; le vaccin sera associé à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI par voie intramusculaire). Un schéma à

quatre doses est recommandé chez les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg. L'efficacité de ces mesures de prévention doit être évaluée par la recherche de l'antigène HBs et le titrage des anticorps anti-HBs, à partir de l'âge de 9 mois, préférentiellement un à quatre mois après la dernière dose vaccinale (*Tableau 4*).

Tableau 4. Schémas vaccinaux.

• **Le schéma vaccinal standard comporte 3 doses : 2 doses à un mois d'intervalle et une 3^e dose 6 à 12 mois après la première dose.**

• **Nourrissons :** vaccination dès l'âge de 2 mois, en même temps que la primovaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et les infections à *Haemophilus influenzae* de type B, grâce à l'utilisation d'un vaccin hexavalent (DTCaP-Hib-HB) aux âges de 2, 4 et 11 mois selon le nouveau calendrier vaccinal.

Respecter un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection et un intervalle d'au moins six mois entre la deuxième et la troisième injection pour le vaccin hexavalent. Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

• **Pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus**, non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée en suivant :

– soit le schéma classique à trois doses (*cf.* ci-dessus),

– soit un schéma à deux doses, avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication (ENGERIX B[®] 20 mg ou GENHEVAC B[®] Pasteur 20 µg) en respectant un intervalle de six mois entre les deux doses, et en l'absence de risque élevé d'infection par le VHB dans les six mois qui séparent les deux injections.

• **Pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs**, la vaccination doit être faite impérativement à la naissance, selon un schéma en trois injections (une dose à la naissance, puis à 1 et 6 mois) et avec un vaccin autre que HBVAXPRO[®] 5 mg, la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI par injection intramusculaire).

• **Pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg**, un schéma à quatre doses (une dose à la naissance, puis à 1, 2 et 6 mois) est recommandé.

• **Dans certains cas particuliers, chez des adultes non préalablement vaccinés et sans marqueur de l'hépatite B et devant être rapidement protégés** (départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémicité, personnes placées sous main de justice, patients en attente de transplantation d'organe solide et, à titre exceptionnel, les étudiants des écoles médicales et paramédicales et professionnels visés par les arrêtés du 6 mars 2007 [l'arrêté du 2 août 2013 a remplacé l'arrêté du 6 mars 2007, avec la circulaire du 24 janvier 2014] et du 15 mars 1991), un schéma accéléré peut être proposé. La vaccination sera faite avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication, incluant trois doses en trois semaines et une quatrième dose un an plus tard : J0, J7, J21 avec ENGERIX B[®] 20 mg et J0, J10, J21 avec GENHEVAC B[®] Pasteur 20 µg. **Le rappel à un an est indispensable pour assurer la protection à long terme.**

Professionnels et obligation vaccinale

Le risque professionnel d'hépatite après accident exposant au sang (AES) a été reconnu dès les années 1950 [41]. De nombreuses études séro-épidémiologiques ont confirmé, dans les années 1970, le risque élevé d'hépatite B chez les professionnels de santé et des cas de transmission soignant-soigné du VHB ont été rapportés [42]. La vaccination des soignants a été recommandée dès la mise sur le marché du vaccin, pour les protéger et prévenir la transmission soignant-soigné. Recommandée dès 1982 par une circulaire de la Direction générale de la santé, la vaccination devient obligatoire par la loi n° 91-73 du 18

janvier 1991 : « toute personne qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins¹, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B » (art. L311-4 du code de santé publique). Cette formulation, simple en apparence, impose deux réflexions :

- *L'évaluation des risques chez les professionnels.* En effet, la vaccination n'est obligatoire que pour les personnes exposées au risque d'AES [43]. Le simple fait de travailler dans un établissement de soins n'impose pas, *de facto*, la vaccination : le médecin du travail évalue si l'exposition au risque du professionnel la justifie. En revanche, à l'entrée dans le cursus, l'obligation concerne « tout élève ou étudiant d'un établissement préparant à l'exercice des professions médicales et des autres professions de santé [...] »².
- *Les modalités de l'immunisation.* Si, en 1991, seule une vaccination à jour était exigée, il est rapidement apparu que, bien que le vaccin contre le VHB soit très efficace, cela ne suffisait pas. L'efficacité de la vaccination, estimée par l'apparition d'anticorps anti-HBs à un titre supérieur à 10 UI/l, décroît avec l'âge. C'est pourquoi, un contrôle de la réponse immunitaire est exigé depuis 1998, avec des évolutions successives [43] : contrôle restreint aux personnes vaccinées après l'âge de 25 ans, puis à celles vaccinées après l'âge de 13 ans, qui réalisent des gestes invasifs.³

Dans son rapport sur la prévention de la transmission soignant-soigné, le HCSP [44] a constaté que, parmi les soignants impliqués dans des transmissions du VHB soignant-soigné, certains avaient été vaccinés alors qu'ils étaient porteurs d'une infection chronique [45, 46] et qu'il existait des échecs de la vaccination, même faite dans l'enfance. Cela a conduit le HCSP à préciser que le seul fait d'être vacciné, même avant l'âge de 13 ans, ne pouvait être considéré comme suffisant pour dispenser d'une vérification du titre des anticorps anti-HBs, voire de la recherche d'une infection par le VHB. Ce rapport a conduit à une modification de la réglementation, qui impose désormais la vérification de l'immunisation et de l'absence d'infection par le VHB pour les étudiants et personnels de santé relevant de la vaccination obligatoire.⁴

- *En pratique*, si les personnes ont un titre d'anticorps anti-HBs supérieur à 100 UI/l, elles sont considérées comme immunisées, même en l'absence de documentation d'une vaccination antérieure (*Figure 1*).

Chez celles dont le titre des anticorps anti-HBs est inférieur à 100 UI/l, la conduite dépend : (a) en l'absence d'anticorps anti-HBc détectable, de l'existence ou non d'une vaccination anti-VHB menée à terme et documentée et du titre d'anticorps anti-HBs (< ou \geq 10 UI/l) et (b) en présence d'anticorps anti-HBc détectable, du caractère (ancien, aigu ou chronique) de l'infection. En cas d'infection chronique à VHB, le risque potentiel d'une transmission soignant-soigné doit être évalué, ce qui peut conduire à une restriction d'activité pour les gestes les plus à risque. Le détail de la conduite pratique est résumé dans le *Tableau 5*.

1. Arrêté du 15 mars 1991 fixant la liste des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné (modifié par l'arrêté du 29 mars 2005, intégration des services d'incendie et de secours).

2. Arrêté du 6 mars 2007 relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.

3. Arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique (abrogé).

4. Arrêté du 2 août 2013 fixant les conditions d'immunisation des personnes mentionnées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.

En ce qui concerne les personnels ou les étudiants qui ne répondent pas à la vaccination (malgré les doses additionnelles⁵, ils peuvent être maintenus en activité ou admis en formation, mais doivent bénéficier d'une surveillance au moins annuelle des marqueurs sériques du VHB.

Tableau 5. Conduite à tenir si un professionnel pour qui la vaccination est recommandée a un titre d'anticorps anti-HBs < à 10 UI/l après avoir reçu un schéma complet de vaccination contre l'hépatite B.

1. Une dose additionnelle de vaccin contre le VHB est injectée. Un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois après cette injection.

2. Si, à l'issue du dosage mentionné en 1, le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur à 10 UI/l, les personnes concernées sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B sans qu'il y ait lieu de réaliser de dosage sérologique ultérieur ou d'injection vaccinale supplémentaire.

3. Si, à l'issue du dosage mentionné en 1, le taux d'anticorps anti-HBs est toujours inférieur à 10 UI/l, une dose additionnelle de vaccin contre l'hépatite B est injectée. Un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois suivant cette injection. Les injections vaccinales pourront être, ainsi, répétées jusqu'à l'obtention d'un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/l, sans dépasser un total de six injections. Un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois suivant la dernière injection.

4. Dans le cas où la personne aurait déjà reçu six doses ou plus en vertu d'un schéma vaccinal précédemment en vigueur, le médecin du travail ou le médecin traitant détermine s'il y a lieu de prescrire l'injection d'une dose de vaccin supplémentaire. Dans l'affirmative, un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois suivant cette injection.

5. Si, à l'issue du dosage mentionné en 3 et 4, le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur à 10 UI/l, les personnes concernées sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B sans qu'il y ait lieu de réaliser de dosage sérologique ultérieur ou d'injection vaccinale supplémentaire. Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 UI/l, elles sont considérées comme « non répondeuses » à la vaccination et non immunisées contre l'hépatite B. Un suivi au moins annuel des marqueurs sériques du VHB est recommandé.

Du fait du caractère obligatoire de cette vaccination, un refus du vaccin peut conduire à l'inaptitude d'un professionnel ou à l'impossibilité de s'inscrire dans la filière choisie pour un étudiant. Une instruction récente (DGS/RI1/RI2/2014/21 du 21 janvier 2014) souligne, en effet, qu'il est impossible de « déroger à l'obligation vaccinale contre l'hépatite B pour les élèves ou étudiants souhaitant s'engager dans des formations médicales, pharmaceutiques et paramédicales [...] » et qu'il en est de même, en cas de contre-indication à la vaccination. Pour les professionnels en poste, le médecin du travail apprécie le caractère temporaire ou non de la contre-indication et l'exposition au risque de contamination au regard des actes réalisés dans le cadre de leur activité professionnelle et détermine, s'il y a lieu, de proposer un changement d'affectation.

Enfin, la vaccination est à la charge de l'employeur dès lors qu'elle est justifiée par l'existence d'un risque professionnel et le salarié a le libre choix du médecin qui le vaccinera : médecin du travail ou médecin traitant.

5. Circulaire du 21 janvier 2014 relative aux modalités d'application de l'arrêté du 2 août 2013.

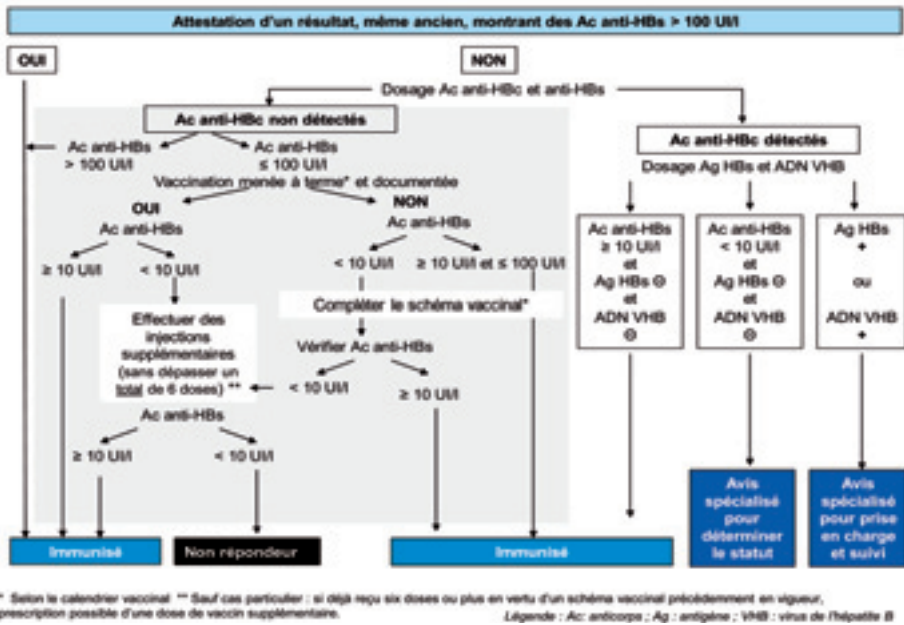


Figure 1. Modalités de contrôle de l'immunité chez les professionnels de santé selon l'arrêté du 2 août 2013.

Maladies chroniques et réponse vaccinale

Certaines co-morbidités peuvent diminuer la probabilité et l'intensité de la réponse à la vaccination, justifiant l'utilisation de schémas particuliers. Le médecin en charge du patient doit apprécier individuellement ce risque éventuel et adapter le schéma vaccinal, selon les indications synthétisées dans le *Tableau 6*.

Personnes atteintes d'une maladie chronique du foie avec ou sans cirrhose

L'immunogénicité induite par un schéma vaccinal classique serait moindre, notamment chez les personnes ayant une infection chronique par le VHC, avec une possible relation inverse avec l'importance de la charge virale [47]. Le taux de séroconversion suivant un schéma vaccinal renforcé court (double dose à M0, M1, M2) reste plus faible chez les personnes ayant une cirrhose, en particulier d'origine alcoolique [48]. Un schéma combiné de vaccination VHA-VHB peut être proposé chez les patients sans marqueur sérologique VHA et VHB n'ayant pas une consommation excessive d'alcool, une cirrhose ou un diabète [49]. Dans les autres cas, un schéma renforcé (quatre doubles doses à M0, M1, M2, M6) doit être privilégié [48, 50].

Personnes ayant une insuffisance rénale chronique et dialysées

Toutes les personnes ayant une insuffisance rénale chronique sans marqueur sérologique du VHB doivent être vaccinées. Chez ces patients, et particulièrement en cas de diabète, le taux de réponse est plus faible que dans la population générale [51]. Un schéma renforcé (4 doubles doses à M0, M1, M2, M6) permet d'obtenir une séro-protection

plus élevée que le schéma classique [52-54]. Le type de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ne semble pas avoir de rôle sur la probabilité de réponse. L'injection par voie intradermique n'apporte pas de bénéfice significatif en ce qui concerne le titre d'anticorps anti-HBs obtenu à distance de la vaccination ; elle est, en outre, techniquement plus difficile à réaliser et associée à davantage d'effets indésirables locaux [55]. L'intérêt des adjuvants n'a pas été montré dans cette population [56].

Le schéma renforcé est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique en attente de dialyse ou en dialyse. Ensuite, un suivi régulier du titre des anticorps anti-HBs est recommandé, compte tenu de la décroissance plus rapide du titre des anticorps chez ces personnes (près de 40 % des répondeurs ont des anti-HBs indétectables 1 à 3 ans après la vaccination [55]), et une injection de rappel sera faite si nécessaire.

Personnes transplantées d'organe solide ou greffées de cellules souches hématopoïétiques

Le taux de réponse est particulièrement bas chez les personnes transplantées rénales (36 % après quatre injections à double dose à M0, M1, M2, M6) [57] ou hépatiques (de 7 à 23 % avec un schéma à trois injections double dose) [58]. Un schéma accéléré de vaccination avant transplantation rénale (J0, J7, J21) est donc recommandé avec un vaccin dosé à 20 µg et un premier rappel 6 à 12 mois après la transplantation [59]. La réalisation ensuite d'injections de rappel tous les 3 à 5 ans après transplantation rénale permet d'obtenir un taux de séroprotection global de 84 % [60].

Chez les patients ayant eu une transplantation d'un organe solide, la vaccination est recommandée chez les patients non immunisés ; elle doit être réalisée à partir du sixième mois suivant la transplantation avec un schéma renforcé (quatre doubles doses) [60]. Si le taux d'anticorps anti-HBs, mesuré un mois après la fin du schéma vaccinal, est inférieur à 10 UI/l, il est recommandé d'administrer une ou deux injections supplémentaires à double dose, à un mois d'intervalle, en fonction de la réponse anticorps à la première dose supplémentaire [60].

Toutes les personnes greffées de cellules souches hématopoïétiques doivent être vaccinées contre l'hépatite B par un schéma à quatre doses (M6, M7, M8 et rappel à M18 après la greffe) [59].

Personnes traitées par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

Même si la vaccination contre l'hépatite B peut répondre aux mêmes indications et modalités que dans la population générale, il convient d'envisager cette vaccination assez largement chez les personnes sans marqueur sérologique VHB qui pourront être soumis à des facteurs de risque d'exposition au VHB et qui resteront, pour la plupart, sous traitement immunosuppresseur au long cours ; cette stratégie est recommandée par un certain nombre de sociétés scientifiques [61, 62]. En effet, les immunosuppresseurs et la biothérapie comme les anti-TNF, diminuent significativement le taux de séroconversion post-vaccinale [63, 64], qui reste globalement faible, même après utilisation de schémas renforcés [64].

Personnes vivant avec le VIH

La vaccination contre le VHB est recommandée pour tous les enfants et adultes vivant avec le VIH et n'ayant pas de marqueur sérologique du VHB. Dans le plus important essai randomisé (ANRS HB03 VIH-VAC-B) [65], une vaccination intramusculaire à double

dose (40 µg du vaccin recombinant à M0, M1, M2 et M6) permet d'obtenir un taux de séroconversion de 82 % (77-88 %) *versus* 65 % (56-72 %) seulement avec un schéma classique simple dose [65]. Le schéma renforcé (4 doubles doses par voie intramusculaire) est donc recommandé pour toutes les personnes adultes infectées par le VIH [59, 66]. Chez les personnes ne répondant pas à ce schéma, il est proposé d'intégrer dans le traitement antirétroviral, à titre préventif, le ténofovir qui a une double action anti-VIH et anti-VHB [66]. Un contrôle sérologique annuel (anticorps anti-HBs chez les répondeurs et AgHBs/anticorps anti-HBc/anticorps anti-HBs chez les non répondeurs) doit être réalisé et une injection de rappel doit être faite chez les patients ayant un titre d'anticorps anti-HBs <10 UI/l.

Personnes usagères de drogues intraveineuses

Il a été montré dans cette population qu'un schéma de vaccination accéléré était associé à un taux plus élevé de réalisation complète et de séroprotection à 6 mois [67]. Un schéma accéléré à J0, J7, J21 avec ENGERIX B® 20 mg et J0, J10, J21 avec GENHEVAC B® Pasteur 20 µg pourrait être proposé dans les situations où l'observance de l'injection à M6 serait plus faible. Un rappel à un an est important pour assurer la réponse à long terme.

Tableau 6. Schémas vaccinaux particuliers pour les groupes à risque de mauvaise réponse sérologique.

| Groupes de personnes à risque | Schéma proposé | Taux de séroconversion publiés |
|---|---|--------------------------------|
| Maladie chronique du foie sans cirrhose ou avec consommation excessive d'alcool | Double dose à M0, M1, M2, M6 ou double vaccination VHA -VHB | 74-75 % [48-50] 60 % [49] |
| Cirrhose | Double dose à M0, M1, M2, M6 | 42 % [2, 48] |
| Insuffisance rénale et dialyse | Double dose à M0, M1, M2, M6 | 77,5- 89,5 % [52-54] |
| Transplantation d'organe solide | Double dose à M0, M1, M2, M6 | 23- 36 % [57, 58] |
| Avant transplantation d'organe solide | Simple dose en accéléré à J0, J7, J21 | - |
| Infection à VIH | Double dose à M0, M1, M2, M6 | 82 % [65] |
| Observance faible | Simple dose en accéléré à J0, J7 ou J10, J21 | |

Vaccination des non répondeurs à la vaccination contre l'hépatite B

Un contrôle de l'immunité après vaccination est recommandé pour :

- les personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques ;
- les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...) ;
- les personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ;

- les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ;
- les personnes présentant un facteur de non réponse à la vaccination.

La non réponse à la vaccination contre l'hépatite B est définie par un titre d'anticorps anti-HBs < 10 UI/l un à deux mois après la dernière injection du schéma vaccinal (M6).

En pareille situation, il est recommandé d'administrer 1 à 3 doses additionnelles de vaccin jusqu'à obtenir ce titre protecteur, sans dépasser un total de six injections. Une étude a montré que des injections de vaccin combiné VHB et VHA à double dose pouvaient induire un taux protecteur d'anticorps (Ac) anti-HBs chez 59 et 95 % des 44 patients non répondeurs après, respectivement, une et trois injections de rappel [68].

Chez les personnes vivant avec le VIH, une alternative pourrait être une vaccination par double dose. Un essai randomisé ANRS (HB04 B-BOOST) est en cours pour évaluer, chez ces personnes, le bénéfice éventuel apporté par un complément de vaccination double dose sur un schéma simple dose.

En pratique, il est fréquent que des sujets soient considérés comme non répondeurs sur la base d'un titre faible d'Ac anti-HBs déterminé très à distance de la dernière injection du schéma vaccinal. L'obtention d'une réponse anamnesticque par simple injection d'une dose de 20 µg de vaccin permet de redresser un diagnostic erroné de non réponse.

Profils sérologiques de type « anticorps anti-HBc isolés »

Ce type de profil sérologique, caractérisé par la présence d'anticorps anti-HBc en l'absence d'AgHBs et d'anticorps anti-HBs, peut correspondre à différentes situations : (a) de rares faux positifs dans la détection des anticorps anti-HBc, (b) une situation transitoire précédant l'apparition des anticorps anti-HBs (phase « transitionnelle »), (c) une guérison d'une hépatite B associée à des titres indétectables d'anticorps anti-HBs, (d) plus rarement à une hépatite B occulte qu'elle soit liée ou non à un AgHBs mutant. Il s'observe plus fréquemment dans certains contextes, comme une hépatite chronique C, une immunodépression ou une infection par le VIH. Chez les personnes originaires de pays de forte endémicité pour l'hépatite B, ce profil correspond le plus souvent à la guérison d'une hépatite B contractée dans la petite enfance, expliquant, très à distance de l'infection, la perte des anticorps anti-HBs.

Il est recommandé de faire une injection de rappel chez les personnes présentant un tel profil. Cette injection peut permettre de distinguer les personnes qui sont en phase « transitionnelle » ou qui ont guéri d'une hépatite B (qui répondront à cette injection de rappel par l'apparition d'anticorps anti-HBs) des autres situations. Le taux de réponse attendu est aux alentours de 50 % [69, 70], plus faible et variable chez les personnes vivant avec le VIH (7 à 46 % [71-73]).

En l'absence de réponse anamnesticque à cette injection vaccinale, il est recommandé chez les personnes à risque, les personnes immunodéprimées ou exposées à des traitements immunosuppresseurs et les personnes vivant avec le VIH, de les vacciner en utilisant le schéma complet classique (M0, M1, M6), même s'il n'y a pas actuellement de données démontrant le bénéfice clinique d'une telle attitude.

Chez les personnes vivant avec le VIH, le taux de réponse varie entre 62 et 73 % (jusqu'à 6 simples doses) [72, 74] et atteint 89 % avec un schéma renforcé (3 doubles doses à M1, M2 et M6 suivant l'injection de rappel anamnesticque à M0) [73].

Vaccination contre l'hépatite B

Points-clés

1. Le vaccin contre l'hépatite B a montré son efficacité et son innocuité. Quinze ans après l'alerte initiale, la suspicion d'un lien entre ce vaccin et la survenue de maladies démyélinisantes n'a pas été confirmée aux termes de nombreuses études indépendantes.
2. La stratégie de vaccination contre l'hépatite B adoptée en France au début des années 1990 (vaccination des nourrissons, rattrapage des enfants et des adolescents, vaccination des populations à risque de contamination) reste adaptée à la situation épidémiologique actuelle.
3. Chez le nourrisson, la couverture vaccinale est en très nette augmentation depuis 2008, mais ses taux varient selon les régions. Le rattrapage des enfants et des adolescents est très insuffisant.
4. Dans les populations exposées à un risque élevé d'infection virale B, les taux de couverture vaccinale restent mal évalués, mais sont globalement insuffisants.
5. L'obligation de vaccination contre le VHB des professionnels de santé depuis 1991 a été associée à la quasi-disparition des hépatites B professionnelles. Cependant : (a) la persistance de la circulation du virus et donc la persistance du risque de transmission soignant-soigné et soigné-soignant et (b) les taux de couverture vaccinale insuffisants justifient la poursuite de la politique de vaccination chez les professionnels de santé et le recueil d'une preuve d'immunisation.
6. Certaines comorbidités diminuent la probabilité et l'intensité de la réponse à la vaccination, justifiant l'utilisation de schémas particuliers. Le médecin référent doit apprécier individuellement ce risque éventuel de moindre efficacité et adapter le schéma vaccinal en conséquence.
7. Entre 2007 et 2012, plus de 200 patients ont eu une transplantation hépatique en lien avec une infection par le VHB (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, hépatite fulminante). Beaucoup de ces transplantations auraient pu être évitées grâce à la vaccination et les greffons proposés à d'autres patients.

Recommandations

En lien avec les recommandations de l'OMS pour une couverture vaccinale universelle, quel que soit le niveau d'endémicité des pays :

1. **Promouvoir l'application intégrale des stratégies de vaccination contre l'hépatite B** recommandées en France et confirmées par l'avis du 14 décembre 2007 du Haut conseil de la santé publique (HCSP).
2. **Poursuivre les efforts de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B** en réduisant les disparités régionales.
3. **Profiter de tout contact d'un enfant ou d'un adolescent avec un professionnel de santé pour vérifier son statut vaccinal**, effectuer, si besoin, sa mise à jour et, selon les résultats, proposer une vaccination contre l'hépatite B. Cette action pourrait s'inscrire dans le cadre du contrat d'objectifs et de moyens entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et l'État, et faire l'objet d'un objectif de santé publique proposé à chaque médecin.

4. **Profiter de tout contact d'une personne à risque avec un professionnel de santé ou une structure d'accueil dédiée pour vérifier son statut vaccinal**, effectuer, si besoin, sa mise à jour et, selon les résultats, proposer la vaccination contre l'hépatite B après avoir vérifié l'absence de marqueur sérologique de l'hépatite B.
5. **Assurer la vaccination contre l'hépatite B chez les adolescents avec le soutien des tutelles** par des actions de communication ciblées et adaptées.
6. **Renforcer l'accès à la vaccination des personnes à risque d'hépatite B**, avec notamment la mise à disposition gratuite du vaccin dans les lieux de dépistage ou de soins fréquentés par ces personnes.
7. **Faire que la vaccination contre l'hépatite B, lorsqu'elle est faite « en ville », actuellement remboursée à 65%, soit prise en charge à 100% par l'Assurance maladie.**
8. **Diffuser plus activement les recommandations de vaccination contre l'hépatite B** auprès des médecins généralistes et spécialistes (formation initiale et formation médicale continue).

Vaccination against hepatitis B

Key points

1. The vaccination against hepatitis B has been shown to be effective and safe. In particular, 15 years after a scare suggesting a relationship between the HBV vaccine and the development of demyelinating diseases, studies have not confirmed this suspected link.
2. The French HBV vaccination strategy in effect since the 1990's (vaccination of newborns, a catch-up campaign in children and adolescents and vaccination of high risk populations) is well adapted to the existing epidemiological situation.
3. Vaccination coverage in newborns has increased significantly since 2008. Catch-up of children and adolescents is insufficient.
4. The very limited data on vaccination coverage in populations at high risk of HBV suggests that coverage is largely insufficient.
5. The mandatory vaccination of healthcare workers since 1991 has nearly completely eradicated worksite HBV. Nevertheless: (a) persistent circulation of the virus and the risk of healthcare worker-patient transmission and (b) insufficient coverage justifies continued vaccination and mandatory proof of immunization.
6. Specific vaccination protocols are needed because certain co-morbidities can reduce the probability and strength of the response to the vaccine. The physician should evaluate this risk on a case-by-case basis and adapt the vaccination protocol accordingly.
7. Between 2007 and 2012, more than 200 patients have undergone liver transplantation associated with HBV (cirrhosis, hepatocellular carcinoma, fulminant hepatitis). Many of these transplantations could have been avoided thanks to vaccination, and these grafts could have been proposed to other patients.

Recommendations

In accordance with WHO guidelines for universal vaccination coverage, whatever the endemicity in the country:

1. **Promote the application of all HBV vaccination strategies recommended in France** and confirmed by the “Haut conseil de la santé publique” opinion dated December 14, 2007.
2. **Continue ongoing efforts to increase HBV vaccination coverage in newborns** by reducing regional differences.
3. **Make sure that the vaccination status is checked in children and adolescents during medical visits or other situations in which they come in contact with healthcare personnel** and that catch-up shots are offered and if necessary propose an HBV vaccination. This activity could be included in the contract on goals and means between the French national health insurance (“Union nationale des caisses d’assurance maladie”) and the government and could become a public health goal for each physician.
4. **Make sure that HBV status is checked in high-risk patients whatever their age during medical visits, other situations in which they come in contact with healthcare personnel, or in other specific facilities** and propose vaccinations once HBV immunization status has been tested.
5. **Promote HBV vaccinations in adolescents** with the support of their guardians by targeted community programs.
6. **Increase activities to improve HBV vaccination coverage in high-risk patients** in particular by offering free vaccinations at testing sites or treatment centers frequented by these groups.
7. **Provide 100% reimbursement of HBV vaccination** by French national health insurance when it is performed in private medical consultations, rather than the present 65%.
8. **Improve circulation of vaccination guidelines to general practitioners and specialists** (through initial and continuing medical training).

Références

1. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 196-204.
2. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2832-8.
3. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, *et al.* Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 209-14.
4. Bruce M, Bruden DJ, Hurlburt D, Zanis C, Thompson GC, Rea LD, *et al.* Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30 year follow-up study and response to a booster dose (abstract). *Hepatology* 2013 ; 58 : 300A.
5. Fitz Simmons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? *Vaccine* 2013 ; 31 : 584-90.
6. Spradling PR, Xing J, Williams R, Masunu-Faleafaga Y, Dulski T, Mahamud A, *et al.* Immunity to hepatitis B virus (HBV) infection two decades after implementation of universal infant HBV

- vaccination: association of detectable residual antibodies and response to a single HBV challenge dose. *Clin Vaccine Immunol* 2013 ; 20 : 559-61.
7. Direction Générale de la Santé. Comité technique des vaccinations. *Guide de vaccinations - édition 2012. Vaccination contre l'hépatite B*. Saint-Denis, France : Éditions Inpes, 2012 : 108-22. <http://www.inpes.sante.fr>
 8. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implication for control. *Sem Liv Dis* 1991 ; 11 : 84-92.
 9. Direction Générale de la Santé. Comité technique des vaccinations. *Guide de vaccinations - édition 2012. Calendriers vaccinaux dans le monde*. Saint-Denis, France : Éditions Inpes, 2012 : 281-3. <http://www.inpes.sante.fr>
 10. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 14-15 : 131-57. <http://www.invs.sante.fr>
 11. Institut de veille sanitaire. Dossier thématique « Couverture vaccinale » accessible sur <http://www.invs.sante.fr>
 12. Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, Thierry D, Rondy M, Quaglia M, *et al*. A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infect Dis* 2009 ; 9 : 113.
 13. Sclafer J, Avril E, Boubilley D, Lhomme JP, Merleau-Ponty J. Évolution de la couverture vaccinale contre l'hépatite B chez les patients vus à la consultation de médecine générale d'un centre de référence pour toxicomanes. *Bull Epidemiol Hebd* 2003 ; 7 : 41-4.
 14. Launay O, Le Strat Y, Tosini W, Kara L, Quelet S, Lévy S, *et al*. *Impact of free HBV vaccination and/or healthcare workers training on vaccine acceptability in high risk subjects*. San Francisco, California, USA : ICAAC, September 9-12, 2012.
 15. Guthmann JP, Fonteneau L, Ciotti C, Bouvet E, Pellissier G, Lévy-Bruhl D, *et al*. Vaccination coverage of health care personnel working in health care facilities in France: results of a national survey, 2009. *Vaccine* 2012 ; 30 : 4648-54.
 16. Loulergue P, Fonteneau L, Armengaud JB, Momcilovic S, Levy-Brühl D, Launay O, *et al*. Vaccine coverage of healthcare students in hospitals of the Paris region in 2009: the Studyvax survey. *Vaccine* 2013 ; 31 : 2835-8.
 17. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA* 2013 ; 310 : 974-6.
 18. Stroffolini T, Guadagnino T, Rapicetta M, Menniti-Ippolito F, Caroleo B, De Sarro G, *et al*. The impact of a vaccination campaign against hepatitis B on the further decrease of hepatitis B virus infection in a southern Italian town over 14 years. *Eur J Intern Med* 2012 ; 23 : 190-2.
 19. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardeñosa N, *et al*. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine* 2007 ; 25 : 8726-31.
 20. Antona D, Couturier E, Larsen C. Epidemiology of viral hepatitis in France. *Rev Prat* 2011 ; 61 : 25-7, 30-2.
 21. Brouard C, Bousquet V, Léon L, Pioche C, Lot F, Semaille C, *et al*. Incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France en 2010, enquête LaboHep 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 19 : 201-13.
 22. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B. 2 octobre 2008 http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20081002_HepB.pdf
 23. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control. Update vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. *MMWR* 1996 ; 45 (RR-12) : 1-35.
 24. Hepatitis B vaccines WHO position paper, 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009 ; 84 : 405-20.

25. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Procès-verbal de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 27 septembre 2011 relatif à l'enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins contre l'hépatite B. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf (consulté le 21/10/2013).
26. Denis F, Barin F, Gaudelus J. *Vaccin hépatite B. Vaccinologie. Progrès en Pédiatrie*. Rueil-Malmaison : Doin Éditeurs, 2008 : 209-35.
27. Avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France section Maladies Transmissibles concernant la vaccination contre l'hépatite virale B (séance du CTV du 14 septembre 2004). www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=amt_260904_vac_hepB.Hernan.pdf
28. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2004 ; 63 : 838-42.
29. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, *et al.* Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 504-9.
30. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009 ; 72 : 873-80.
31. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B. 2 octobre 2008 : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspsa20081002_HepB.pdf
32. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011 ; 258 : 1197-206.
33. Haut Conseil de la Santé Publique. Aluminium et vaccins. Rapport du 11 juillet 2013. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130711_aluminiumetvaccins.pdf
34. Benkimoun P. Vaccination contre l'hépatite B : succès pour la santé publique dans le monde, controverse en France. *Hérodote* 2011 ; n° 143 : 120-36.
35. Hobson-West P. Trusting blindly can be the biggest risk of all: organised resistance to childhood vaccination in the UK. *Sociol Health Illn* 2007 ; 29 : 198-215.
36. Gautier A, Jauffret-Roustide M, Jestin C (dir.). *Enquête Nicolle 2006. Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux*. Collection *Études santé*. Saint-Denis : Inpes, 2008. 252 p.
37. Moulin AM. Les particularités françaises de l'histoire de la vaccination. La fin d'une exception ? *Rev Epidemiol Santé Publ* 2006, 54 (suppl 1) : 81-7.
38. Rade C. *Causalité juridique et causalité scientifique : de la distinction à la dialectique*. Les responsabilités du fait des médicaments dangereux. *Revue Générale de Droit Médical* mars 2012 ; n° spécial.
39. Brouard C, Gautier A, Saboni L, Jestin C, Semaille C, Beltzer N. Connaissances, perceptions et pratiques vis-à-vis de l'hépatite B en population générale en France métropolitaine en 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 29-30 : 333-8.
40. Gautier A (dir.). *Baromètre santé médecins généralistes 2009*. Collection *Baromètres santé*. Saint-Denis : Inpes, 2011 : 266 p.
41. Trumbull ML, Greiner DJ. Homologous serum jaundice: occupational hazard to medical personnel. *JAMA* 1951 ; 145 : 965-7.
42. Grob PJ, Bishof B, Naeff F. Cluster of hepatitis B transmitted by a physician. *Lancet* 1981 ; 2 : 1218-20.
43. CSHPF. Avis du comité technique des vaccinations et de la section des maladies transmissibles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B. Séances du 17 et du 23 juin 1998.

44. Haut Conseil de Santé Publique. *Prévention de la transmission soignant-soigné des virus hématogènes*. Juin 2011, 40 p. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hc_spr20110614_trstsevirusHEMA.pdf.
45. Laurenson IF, Jones DG, Hallam NF, Saunders CJP, Fraser DM, Carman WF. Transmission of hepatitis B virus from a vaccinated healthcare worker. *J Hosp Infect* 2007 ; 66 : 393-4.
46. Poujol I, Floret N, Servant Delmas A, Marquant A, Laperche S, Antona D, *et al*. Hepatitis B virus transmission from a nurse to a patient, France, 2005. *Euro Surveill* 2008 ; 13 : pii 18877.
47. Leroy V, Bourlière M, Durand M, Abergel A, Tran A, Baud M, *et al*. The antibody response to hepatitis B virus vaccination is negatively influenced by the hepatitis C virus viral load in patients with chronic hepatitis C: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 14 : 485-9.
48. De Maria N, Idilman R, Colantoni A, Van Thiel DH. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat* 2001 ; 8 : 372-6.
49. Kramer ES, Hofmann C, Smith PG, Shiffman ML, Sterling RK. Response to hepatitis A and B vaccine alone or in combination in patients with chronic hepatitis C virus and advanced fibrosis. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54 : 2016-25.
50. Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, Marshall LE, Grossman CJ, Myre SA, *et al*. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1988 ; 33 : 263-9.
51. Alavian SM, Tabatabaei SV. The effect of diabetes mellitus on immunological response to hepatitis B virus vaccine in individuals with chronic kidney disease: a meta-analysis of current literature. *Vaccine* 2010 ; 28 : 3773-7.
52. Bruguera M, Sánchez Tapias JM. The epidemiology of hepatitis B in Spain. *Med Clin (Barc)* 1990 ; 95 : 470-5.
53. Peces R, de la Torre M, Alcázar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 239-45.
54. Cheng CH, Huang CC, Leu ML, Chiang CY, Wu MS, Lai PC. Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients with hepatitis C viral infection. *Vaccine* 1997 ; 15 : 1353-7.
55. Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Hepatitis B and dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2010 ; 15 : 137-45.
56. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease: improved immunogenicity by adjuvants? A meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2012 ; 30 : 2295-300.
57. Lefebure AF, Verpooten GA, Couttenye MM, de Broe ME. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients. *Vaccine* 1993 ; 11 : 397-9.
58. Loinaz C, de Juanes JR, Gonzalez EM, López A, Lumbreras C, Gómez R, *et al*. Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. *Hepatogastroenterology* 1997 ; 44 : 235-8.
59. Rapport du 25 mai 2012 du Haut Conseil de la Santé Publique relatif au programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20120525_ameriopolvaccinale.pdf
60. Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 474-82.
61. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, *et al*. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. 1169-8330/\$ - see front matter. © 2013 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2013.08.004>.

62. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, de Munter P, d'Haens G, *et al.* European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009 ; 3 : 47-91.
63. Ravikumar R, Owen T, Barnard J. Anti-TNF therapy in RA patients alters hepatitis B vaccine responses. *Arthritis Rheum* 2006 ; 56 : S366.
64. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodriguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1460-6.
65. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel ML, Piroth L, Rey D, *et al.* Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 1432-40.
66. Rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
67. Hwang LY, Grimes CZ, Tran TQ, Clark A, Xia R, Lai D, *et al.* Accelerated hepatitis B vaccination schedule among drug users: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2010 ; 202 : 1500-9.
68. Cardell K, Akerlind B, Sällberg M, Frydén A. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 299-304.
69. Ural O, Findik D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 2001 ; 43 : 187-90.
70. Tseng KC, Lei HY, Cheng PN, Young KC, Jen CM, Wu CH, *et al.* Immune response to hepatitis B vaccine of subjects with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *Hepatogastroenterology* 2003 ; 50 : 1474-7.
71. Jongjirawisan Y, Ungulkraiwit P, Sungkanuparph S. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determine the anamnestic response. *J Med Assoc Thai* 2006 ; 89 : 2028-34
72. Chakvetadze C, Bani-Sadr F, Le Pendeven C, Lescure FX, Fontaine C, Galperine T, *et al.* Serologic response to hepatitis B vaccination in HIV-Infected patients with isolated positivity for antibodies to hepatitis B core antigen. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 1184-6.
73. Piroth L, Launay O, Miaillhes P, Nazzal D, Ajana F, Chirouze C, *et al.* *Isolated antibody to Hepatitis B core antigen (anti-HBc) in HIV 1 infected patients: immunological characteristics and response to hepatitis B vaccine (preliminary results of the ANRS HB EP03 CISOVAC study)*. Washington, DC, USA : AASLD the liver meeting 2013, November 1-5, poster 432.
74. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, McGovern B, Shopis J, Geary M, *et al.* Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 1435-41.

4

Réduction des risques et prévention des hépatites B et C chez les usagers de drogues

Les hépatites virales représentent un problème majeur de santé publique et l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les usagers de drogues (UD) est particulièrement préoccupante, alors que les autres modes de transmission du VHC semblent aujourd'hui limités.

La prévalence des anticorps anti-VHC est d'un peu moins de 1 % de la population française [1], mais elle est élevée chez les usagers de drogues par voie injectable (UDIV). Elle était de 44 % dans l'enquête Coquelicot [2]. Dans cette population, les co-infections VIH-VHC et la consommation d'alcool sont également plus fréquentes et sont plus rapidement responsables de lésions hépatiques sévères. L'incidence des nouvelles contaminations par le VHC serait d'environ 5 000 personnes par an dont 70 % d'usagers de drogues [3] qui constituent dorénavant le principal « réservoir » de contamination.

Les stratégies de prévention et de réduction des risques (RDR) liés aux usages de drogues, efficaces contre la transmission du VIH, doivent encore être améliorées dans le domaine de l'hépatite C [4-6]. Cela impose une adaptation des actions existantes, l'expérimentation de nouvelles propositions et la mobilisation de tous les acteurs (structures d'addictologie et de RDR, hépatologues, infectiologues, patients et associations de patients).

Difficultés

La politique de RDR, lancée en France en mai 1987 par Michèle Barzach, avec la libéralisation de la vente des seringues, a été très efficace pour limiter l'infection par le VIH chez les UDIV. Le nombre d'UD découvrant leur séropositivité VIH est dorénavant très faible (1 % de l'ensemble des nouveaux diagnostics en France en 2011), alors que l'usage de drogues par voie IV était au début de l'épidémie de VIH un des tout premiers modes de contamination en France et en Europe du sud. Cette diminution majeure, amorcée dès la fin de l'année 1987, est en lien avec les actions menées : information, accès aux matériels stériles (programmes d'échange de seringues [PES], Steribox®, création des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques chez les usagers de

drogues [CAARUD]). Ces actions faisant appel à la responsabilité des UD et les considérant comme les acteurs essentiels de la prévention, par leurs propres choix de modifications de comportement, ont été très efficaces [7].

Alors que l'infection à VIH reculait chez les UDIV, l'infection à VHC continuait à l'inverse à se diffuser chez eux de façon massive [8, 9]. Pourquoi ce différentiel et cette inefficacité relative face au VHC [4, 10] ? La raison essentielle en est le pouvoir infectant élevé du VHC et sa forte résistance à la dessiccation et à la chaleur [11]. De ce fait, les dispositifs de RDR, efficaces contre le VIH/Sida, montrent leurs limites lorsqu'il s'agit du VHC. Il n'est pas rare qu'un seul partage de matériel souillé (coton, cuillère et pas seulement l'aiguille ou la seringue) ait été suffisant pour être contaminant [12]. En outre, l'infection par le VHC est souvent peu symptomatique au stade d'hépatite aiguë et évolue surtout sur un mode chronique longtemps discret, « silencieux ». La morbidité et la létalité induites sont différées et beaucoup de personnes contaminées restent durablement asymptomatiques, à la différence des UD contaminés par le VIH dans les années 1980. Cela a produit un double effet : d'une part, une augmentation régulière du nombre de personnes contaminées et donc contaminantes (mais dont beaucoup ignorent qu'ils sont contaminés) et, d'autre part, une méconnaissance ou une « banalisation » relatives des risques liés au VHC par rapport à ceux liés au VIH qui décimaient les populations des usagers injecteurs des années 1980.

Ce fort pouvoir contaminant du VHC rend également fréquentes les contaminations précoces, lors des toutes premières injections [13, 14], ce qui constitue une difficulté supplémentaire en matière de prévention. Parfois initié par des UD ignorant leur statut sérologique, avec les risques que cela comporte en cas de partage de matériel [15], l'UD débutant est, de plus, encore peu informé ou soucieux des risques et éloigné des dispositifs de prévention. L'étude australienne de Maher *et al.* [16] a pu mettre en évidence que les séroconversions VHC étaient plus fréquentes chez les nouveaux injecteurs (moins d'un an) : l'incidence annuelle de séroconversion était près de 10 fois supérieure chez les personnes qui étaient l'objet d'injections depuis moins d'un an que chez celles qui l'étaient depuis au moins 5 ans. En outre, dans cette étude, le délai moyen entre la première injection et la séroconversion VHC était de 1,6 an chez les nouveaux initiés *versus* 4,4 ans dans la cohorte entière. Ce délai très bref ne laisse qu'une très petite fenêtre d'opportunité pour les actions de prévention. Cette étude mettait également en évidence un sur-risque chez les plus jeunes UD, les plus désocialisés, les injecteurs de cocaïne et les femmes.

En l'absence de vaccin disponible contre l'hépatite C, les actions de prévention et de RDR reposent sur une prévention des comportements à risques (injection, partage ou réutilisation de matériel d'injection) et une réduction du « réservoir » contaminant (information, dépistage, accès aux soins, traitement) en complément d'une adaptation des traitements de substitution aux opiacés qui n'ont toutefois que peu d'impact direct en ce domaine dans leurs conditions actuelles de prescription et de délivrance [5].

Perspectives

Les traitements de substitution aux opiacés

Les traitements de substitution aux opiacés (TSO), prescrits dans un cadre global et contrôlé, concourent à la réduction des risques infectieux en aidant à diminuer la fréquence des injections. Mais ils ne les annulent ni chez tous les patients, ni complètement, ni très vite : de nombreux patients sous méthadone continuent à s'injecter de la cocaïne

ou des opiacés, d'autres s'injectent la buprénorphine HD (BHD) qui leur est prescrite ou qu'ils achètent dans la rue. Ces phénomènes sont fréquemment observés chez les UD marginalisés rencontrés en CAARUD où les pratiques d'injection (45 % au cours du mois) et de partage de matériel (23 % au cours du mois) restent à un niveau élevé [17]. La BHD est parfois le premier opiacé « de rue » utilisé par détournement, souvent en sniff ou par voie intraveineuse, dans un contexte à haut risque de contamination. Concernant la cocaïne, diverses études [16, 18] tendent à démontrer que le risque de contaminations par le VHC est plus important chez les injecteurs de cocaïne que chez les injecteurs d'héroïne car les premiers pratiquent des injections plus nombreuses et plus fréquentes, alors même que les usages de cocaïne sont en augmentation rapide dans notre pays. Enfin, ces contaminations précoces concernent souvent des injecteurs « débutants ».

L'étude de Roy *et al.* [19] indique que si la plupart d'entre eux avaient déjà utilisé le même produit auparavant (cocaïne ou héroïne en général), ils n'en étaient pas dépendants dans les deux tiers des cas. Or l'indication des TSO est la dépendance aux opiacés et non le simple usage ou l'abus, ce qui pose des problèmes d'ordre à la fois réglementaire et éthique.

Les limites relevées avec les TSO dans le domaine de l'infection à VIH [5, 20] sont encore plus nettes avec un virus plus contaminant, comme le VHC [21]. Les efforts doivent donc se poursuivre dans le sens d'une diversification de l'offre de TSO, avec une meilleure accessibilité à des médicaments peu ou pas injectables (méthadone, BHD en films ou implants, combinaison BHD-nalaxone [Suboxone®]) et, à l'inverse, à des possibilités de substitution par voie injectable et supervisée [22]. C'est ainsi que commencent à être proposées de nouvelles stratégies d'accès aux soins et de RDR, s'appuyant sur le développement de traitements de substitution par voie injectable.

Malgré des progrès indéniables depuis le développement des TSO il y a près de 20 ans, les problèmes sanitaires et sociaux posés par l'usage répété d'opiacés par injection restent en effet à des hauts niveaux de fréquence et de risques, notamment infectieux. Fréquemment, ces TSO ne sont pas utilisés selon les modalités pour lesquelles ils ont été conçus (voies orale ou sublinguale), mais par injections, sniff ou inhalation. Cela met les UD et les équipes soignantes en difficulté. Cette question ne peut guère trouver de solution en l'abordant uniquement sous l'angle réglementaire du « détournement » ou du « mésusage » qui en attribue la responsabilité aux UD. Il convient plutôt de réfléchir à des propositions adaptées à ces patients qui, à un moment de leur parcours, ne peuvent pas interrompre ces pratiques.

Ainsi, plusieurs faits traduisent les limites du dispositif de substitution en France et il y a urgence à promouvoir des stratégies complémentaires.

- Des pratiques d'injection à risques persistent, voire s'aggravent, en particulier dans les populations les plus précaires ; la RDR doit faire face non seulement à l'addiction aux opiacés, mais aussi à ce que certains ont pu appeler « l'addiction à l'injection ».
- L'utilisation hors Autorisation de mise sur le marché (AMM) de la morphine dans un but de substitution (principalement dans sa forme gélule de sulfate à libération prolongée), qui s'était développée au début des années 1990, en l'absence de possibilité de prescrire de la méthadone, s'est maintenue pour plusieurs milliers de patients mais ne bénéficie ni d'un cadre légal clair, ni d'aucune évaluation dans cette indication.
- L'injection de médicaments opiacés (principalement BHD ou sulfate de morphine), très répandue dans certaines populations, rend compte des difficultés de certains UD

à abandonner la voie injectable et révèle le besoin d'options alternatives de traitements incluant la substitution injectable.

- La question de l'accès aux soins de populations d'injecteurs, très dépendants et désocialisés, est au cœur de la lutte contre les hépatites virales et l'infection à VIH. Elle est aussi un enjeu central pour aider ces populations à s'extraire de leur exclusion sociale et pour diminuer les coûts sociaux induits (maladies, nuisances, délinquance...).
- Le dispositif thérapeutique en matière de TSO en France, depuis sa mise en place au milieu des années 1990, autorise l'accès à la méthadone et la buprénorphine et exclusivement par voie orale, ce qui limite l'adaptation des stratégies thérapeutiques pour les personnes en échec avec ces deux options.

Depuis près d'une quinzaine d'années en France, différents rapports ou conférences d'experts ont souligné l'importance des bénéfices sanitaires et sociaux qu'apporterait l'élargissement de la gamme des TSO et ont recommandé en particulier l'ouverture de programmes s'appuyant sur l'utilisation de médicaments injectables. Ce fut notamment le cas du rapport remis au ministre de la santé, « L'accès à la méthadone en France » en 2002, des conclusions de la conférence de consensus ANAES-FFA sur « Les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : la place des traitements de substitution » en 2004, du rapport de l'Académie nationale de pharmacie sur le « Bilan des politiques publiques en matière de substitutions opiacés » en 2009 et de la note du groupe TSO de la commission addiction en 2011 intitulée « Des traitements de substitution opiacés par voie injectable : une nouvelle offre de soin à expérimenter en France ».

L'expertise collective sur la RDR de l'Inserm de juin 2010 [3] préconise d'élargir la palette des options thérapeutiques en particulier pour les populations présentant une dépendance sévère et pour cela d'envisager (après évaluation), dans un cadre médical strict, d'autres approches thérapeutiques dont l'héroïne médicalisée pour disposer d'une option de traitement par injection. La Commission nationale des stupéfiants et psychotropes a donné un avis favorable dans sa séance du 17 décembre 2010 à la mise en place d'une expérimentation sur la prise en charge, par un médicament de substitution injectable, des patients dépendants aux opiacés et en échec thérapeutique avec les traitements de substitution par voie orale.

Pour améliorer les résultats socio-sanitaires de l'utilisation des TSO et en diminuer les « mésusages », trois stratégies sont à mener :

- améliorer l'offre des TSO déjà existants en optimisant la couverture sur le territoire, l'alliance thérapeutique entre le prescripteur, le dispensateur et le patient et l'accessibilité et la qualité des services, objectifs que visent les pouvoirs publics, des institutions, des associations professionnelles et des associations de patients depuis une dizaine d'années ;
- disposer de médicaments *per os* réputés peu ou pas injectables, ce qui a été entrepris pour la méthadone (gélule, projet de primoprescription en médecine de ville sous réserve de bonnes conditions de sécurité dans les suites de l'étude ANRS-Méthaville [23, 24]) et pour la buprénorphine (Suboxone®) et autres galéniques en voie de développement ;
- donner accès à de nouveaux TSO et à d'autres voies d'administration (intraveineuse et intranasale) avec des stratégies thérapeutiques nouvelles, adaptées à de nouveaux besoins et à de nouvelles populations.

Dans cet objectif de diversification de la gamme des TSO incluant des possibilités d'utiliser certains médicaments par la voie injectable, un groupe de travail réuni par la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT), dans le cadre de la préparation du plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives 2013-2017, a fait trois volets de propositions complémentaires :

- la conception d'un programme utilisant la diacétylmorphine par voie intraveineuse et/ou *per os* (seule ou en association avec la méthadone *per os* ou d'autres substituts opiacés) ;
- des possibilités de TSO pour le dispositif de soins spécialisés, complémentaires des possibilités actuelles offertes par la buprénorphine HD et la méthadone, en mettant en place une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de la morphine sous des formes à déterminer ;
- la réalisation d'un essai clinique d'utilisation de la buprénorphine par voie intraveineuse, justifié par le fait que ces détournements d'usage de BHD par voie intraveineuse sont particulièrement fréquents en France. En l'état actuel des données, aucune de ces pistes n'a été réellement évaluée et il n'a pas encore été dégagé des perspectives très convaincantes dans le domaine de la prévention directe de la contamination par le VHC. Le chantier doit être ouvert car les améliorations possibles en termes d'alliance thérapeutique, d'accès aux soins et de sécurisation des pratiques d'injection pourraient avoir un important effet bénéfique indirect.

Une bonne rétention, c'est-à-dire un maintien durable, en TSO peut conduire à réduire la fréquence et les risques des injections, et cette action combinée avec des dispositifs intégrés de RDR, permettant des pratiques d'injection plus sûres, peut avoir un effet bénéfique de réduction de la transmission du VHC [25]. L'étude réalisée à Amsterdam [26] montre ainsi que ni les TSO seuls (méthadone), ni l'échange de seringues en soi ne sont associés à une réduction de l'incidence de l'infection à VHC. Seule la participation complète à des programmes combinés, associant TSO et programmes de RDR, contribue à un tel résultat lorsque ces programmes sont intégrés à une approche globale, médico-psychosociale. L'expérience du Royaume-Uni [27] va dans le même sens. En examinant les effets indépendants et combinés des TSO et des programmes d'échange de seringues, il apparaît que ce sont les interventions combinées qui réduisent le plus la transmission du VHC. Néanmoins, les études de modélisation laissent envisager un impact assez limité sur la prévalence globale [28].

Les UD et les professionnels (cliniciens et spécialistes de santé publique) ne peuvent donc placer que des espoirs relatifs dans l'efficacité de ces traitements pour la prévention de l'infection par le VHC. Ils ne peuvent y concourir qu'indirectement. Quoi qu'il en soit, ces traitements permettent de mieux prendre en charge les UD et d'améliorer la compliance et donc l'efficacité des traitements de l'hépatite C quand ils sont mis en œuvre. Chez les UD « actifs », non traités par TSO, les interruptions prématurées des traitements antiviraux sont plus fréquentes [29].

D'un point de vue général, le rapport récent de la *Global Commission on Drug Policy* [30], faisant la synthèse de différentes expériences internationales, conclut également que plus les actions de santé publiques orientées vers les UD sont accessibles et diversifiées, meilleurs sont les résultats dans la prévention de l'hépatite C.

Prévention des injections et connaissance du statut sérologique

La clé du problème se trouve du côté des injections et notamment des toutes premières. Dans cette perspective, l'étude Coquelicot de 2004 [4, 31] a bien montré que si la prévalence des anticorps anti-VHC était d'environ 60 % chez les UD, 27 % de ces personnes ignoraient leur séropositivité. L'étude Coquelicot 2011 [2] a montré également que les UDIV les plus jeunes (de moins de 30 ans) sont proportionnellement plus nombreux à déclarer être l'objet d'injections au moins une fois par jour (58 % *versus* 42 % chez les UD âgés de plus de 30 ans). Les données internationales confirment que ce sont les UD les plus récents qui connaissent le moins bien l'existence des risques lors du partage du petit matériel (coton, récipient...). Le partage du petit matériel reste élevé chez les UD des CAARUD (25 % dans le mois écoulé, 38 % chez les UD de moins de 25 ans) [17]. Chez les usagers de crack, le partage de la pipe à crack atteint 80 % dans le dernier mois d'après l'enquête Coquelicot [31].

Les toutes premières injections sont particulièrement à risques car elles se font souvent dans le cadre d'initiations par des pairs plus âgés, potentiellement contaminés par le VHC et qui peuvent l'ignorer. L'étude de Roy *et al.* [19] a ainsi montré que la première injection était majoritairement réalisée non par l'UD lui-même, mais par une autre personne (2/3 des cas) et que 62 % seulement des primo-injecteurs avaient utilisé du matériel de préparation propre.

Cet enjeu décisif doit amener à creuser toutes les pistes susceptibles de réduire l'initiation à l'usage de la voie veineuse ou, à défaut, de faire les injections dans les conditions les moins périlleuses. Il est donc fondamental d'aider les UD expérimentés qui, eux, peuvent être connus des services de soins et de prévention, à avoir des pratiques responsables quand ils sont sollicités pour initier un sujet jeune aux injections. Dans cette perspective, l'Inpes [32] a proposé, à la suite de l'enquête Priminject menée par Internet auprès d'UD sur les contextes de la première injection, de mettre en place un groupe de travail en 2013 sur l'adaptation/implantation du programme de prévention du passage à l'injection *Break the Cycle* mis au point par Hunt *et al.* [33]. Ce programme innovant vise à responsabiliser les UD face à la question des initiations, par exemple en les faisant réfléchir sur l'impact qu'ils peuvent avoir en se faisant des injections en présence d'autres personnes, mais aussi en les formant à savoir mieux répondre à des demandes d'initiation à l'injection formulées par des nouveaux venus : information sur les risques liés à l'injection et sur des alternatives moins dommageables (voie fumée notamment), éducation aux techniques de RDR en cas, malgré tout, d'injection.

« Sécurisation » des injections et des consommations

Pour les UDIV qui, malgré tout, en viennent à l'injection, il importe de continuer à développer les actions de RDR déjà mises en œuvre : information sur les risques liés au partage ou à la réutilisation de matériels, remise de matériels de consommation par injection, inhalation ou sniff (notamment auprès de publics vulnérables éloignés des dispositifs : jeunes en errance, immigrés, personnes détenues...), meilleure intégration de ces programmes à des approches combinées avec la possibilité d'accès aux TSO. Au-delà, les expériences d'accompagnement et d'éducation aux risques liés à l'injection (programme ANRS-AERLI, Aides/Médecins du Monde, Inserm en cours d'évaluation) semblent très prometteuses.

Matériels de prévention et de réduction des risques

Améliorer l'accès aux matériels de prévention

Le caractère très contaminant des virus des hépatites nécessite de renforcer la mise à disposition de matériels de RDR au plus près des UD et en quantités suffisantes. Il est indispensable d'assurer une meilleure couverture du territoire, notamment en zones rurales, et de mieux approcher des populations spécifiques, éloignées des dispositifs de prévention (quartiers, squats, milieux festifs, prisons...). La mise à disposition de matériel stérile doit aussi être améliorée en volume, puisqu'en cas de pénurie relative, le matériel continue souvent à être réutilisé avec les risques accrus que cela implique. Cela est en partie lié au « contingentement », pratiqué par beaucoup d'opérateurs ambivalents par rapport à la délivrance de matériels (certains intervenants dans les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie [CSAPA], pharmaciens d'officine...), mais aussi parfois à l'autolimitation des quantités demandées par les UD eux-mêmes du fait de leur perception de la pression policière.

Tout cela doit inciter à développer les PES en CSAPA et CAARUD au contact des UD, mais aussi les PES mobiles (en bus ou camionnettes). Il faut également généraliser les PES dans les pharmacies d'officine qui ont une bonne distribution territoriale. En effet, les CAARUD sont essentiellement présents dans les grandes agglomérations et rares, voire totalement absents, dans les zones rurales et semi-rurales où le seul accès au matériel est la pharmacie. Un point négatif est que les pharmacies ne vendent pas toutes les trousse de prévention pour les UD. Une enquête menée par les associations SAFE et ASUD a montré qu'à Paris environ 50 % des pharmacies ne vendaient pas le Stéribox2®.

Dans cette même perspective, le développement actuel d'un programme de distribution de matériel par voie postale par l'association SAFE est particulièrement intéressant pour couvrir des zones éloignées des dispositifs. De même, il conviendrait d'implanter de nouveaux distributeurs automatiques de matériels dans les lieux fréquentés par les UD, afin de faire une offre de matériels en dehors des horaires d'ouverture des centres ou des officines.

Développer des matériels adaptés aux évolutions des pratiques à risques

Il est nécessaire de continuer d'améliorer les outils de RDR afin de les rendre plus sûrs et mieux adaptés aux évolutions des usages, notamment de cocaïne (*free base* ou crack fumés).

La France a libéralisé la vente de seringues en pharmacie en 1987 pour lutter contre l'épidémie de VIH chez les UDIV. La gamme de matériels mis à disposition des UD s'est développée en 1993 avec la diffusion du Stéribox® (kit de prévention contenant une seringue et du matériel stérile pour la préparation de l'injection) qui reprenait le modèle de trousse déjà diffusées en Suisse et en Allemagne. En 1998, le contenu du kit, fixé par décret, a évolué pour devenir le « Stéribox2® » lorsqu'il est remis en pharmacie et « Kit+ » en milieu associatif.

Ainsi, les choix des matériels composant les trousse de prévention datent d'une vingtaine d'années et ne tiennent compte ni des évolutions des pratiques des UD, ni des progrès réalisés en matière de prévention, avec notamment la mise au point de nouveaux outils plus performants vis-à-vis de l'infection à VHC.

Diverses études ont mis en évidence la présence d'ARN du VHC dans du petit matériel déjà utilisé (*cups*, tampons d'alcool), ce matériel étant ainsi potentiellement contaminant. La lingette de chlorhexidine, désinfectant plus efficace que l'alcool contre le VHC et moins agressif pour la peau, est un des nouveaux outils expérimentés pour désinfecter

le point d'injection. Elle peut également être utilisée pour le nettoyage des mains, avant la préparation de l'injection, contrairement au tampon d'alcool trop petit.

En outre, la trousse est d'un format unique, adapté exclusivement aux « injecteurs » utilisant des seringues de 1 ml. Or, aujourd'hui, l'utilisation de seringues de plus grande capacité (2, 5 ou 10 ml) est de plus en plus fréquente, mais leur accès reste limité aux villes dotées de CAARUD ou PES. De plus, ces seringues sont fournies le plus souvent en vrac (hors kit), sans petit matériel, ce qui augmente les risques de partage du petit matériel et donc les risques de contamination.

En l'absence de liste définie et validée des matériels adaptés aux objectifs de RDR, le choix en est laissé aux acteurs, ce qui peut être une source de difficultés. Par exemple, les seringues en couleur permettent de limiter le partage, mais ont peu d'impact sur la nécessaire absence de réutilisation du matériel.

Enfin, il persiste une méconnaissance des risques liés au partage et à la réutilisation, non seulement de la seringue mais aussi de l'ensemble du petit matériel. Toutes les enquêtes nationales montrent que, hors kits, les UD se rendant dans les structures *ad hoc* utilisent beaucoup moins de petit matériel que de seringues. Cela contribue à l'impact limité des actions de RDR contre le VHC en regard de ce qui a été obtenu avec le VIH. En diffusant largement le petit matériel et en le « modernisant », il est possible de réduire aussi les risques de manuportage des virus et autres agents pathogènes (*cups* avec manchon pré-monté, filtre avec membrane protégée qui ne peut être touchée avec les doigts, fioles d'eau qui ne peuvent pas être réutilisées grâce à des conditionnements plus petits).

À côté des travaux sur des seringues à usage unique, les études doivent également se poursuivre sur l'intérêt de la diffusion des seringues non serties avec espace mort réduit (*low dead space syringes* [LDSS]). En effet, avec les seringues le plus souvent distribuées actuellement, une fois le piston complètement enfoncé, une certaine quantité de fluide reste dans l'espace mort, y compris un peu de sang éventuellement contaminant. Il semble que les seringues traditionnelles (*high dead space syringes* [HDSS]) puissent ainsi garder des quantités de sang 1 000 fois supérieures à celles trouvées dans les espaces morts des LDSS. En 2012, l'OMS, l'ONUSIDA et l'ONU DC ont recommandé d'accroître l'accès aux LDSS suite à divers travaux encourageants sur la prévention des infections par le VIH et par le VHC chez les UD [34, 35].

Concernant l'élaboration de nouveaux outils de RDR adaptés aux évolutions des pratiques des UD, l'exemple de l'élaboration d'un outil de prévention des transmissions du VHC chez les usagers de *crack/free base* par voie fumable est particulièrement intéressant. Les constats sont bien connus : l'usage de cocaïne a fortement augmenté au cours de la décennie passée. Cet usage a lieu dans des milieux sociaux très variés et il est très souvent couplé avec d'autres pratiques à risque (association à des consommations d'alcool et/ou de médicaments, sexualité non protégée...). La consommation de crack ou de *free base* a également augmenté au cours de la même décennie dans des populations festives et/ou précaires. Dans les différentes éditions de l'enquête Coquelicot, le *crack/free base* est depuis 2004 le premier produit illicite consommé par les UD reçus dans les CAARUD et les CSAPA, après le cannabis [31]. Or, le mode de consommation par inhalation de la fumée avec des ustensiles bricolés, dont de fragiles doseurs en verre, provoque des blessures labiales et buccales, permettant la transmission du VHC entre personnes qui partagent le même outil. De plus, la fabrication des filtres, ainsi que l'utilisation de cutters pour fragmenter le « caillou », augmentent les risques de blessures, d'effractions cutanées et donc de contamination.

Afin de réduire l'incidence de l'infection à VHC parmi ces UD, un nouvel outil de RDR, le « *kit base* », a été élaboré dans le cadre d'une Recherche-Action impliquant plusieurs CAARUD d'Île-de-France. Cette Recherche-Action menée par l'Inserm et l'InVS et soutenue par l'ANRS a mis en évidence l'impact de ce « *kit base* » pour réduire les lésions aux mains et à la bouche des fumeurs de crack [36]. À l'issue de cette démarche, l'enjeu est que le « *kit base* » puisse être validé comme outil de réduction des risques et devenir ainsi éligible à un financement CAARUD, au même titre que d'autres outils (seringues, trousse de prévention...).

Cet exemple illustre la nécessité de continuer à élaborer, évaluer et valider de nouveaux outils de RDR, afin de rester toujours au plus près des besoins et des attentes des UD en fonction de l'évolution de leurs pratiques. La Direction générale de la santé (DGS) a commandité une évaluation des kits d'injection et des kits crack à l'InVS et à l'Inserm afin d'adapter les outils aux pratiques des UD. Les résultats de cette évaluation lui ont été remis en janvier 2012 pour les kits crack et en juillet 2013 pour les kits d'injection. Ils devraient permettre de faire évoluer l'offre en matière d'outils de RDR en l'appuyant sur une démarche scientifique.

Programme ANRS-AERLI (accompagnement et/ou éducation aux risques liés à l'injection)

Ce programme a été construit du fait de la persistance d'une réelle confusion chez les UD entre les modes de contamination par le VHC et le VIH et entre leurs conséquences respectives. Les UD ont souvent une mauvaise perception des risques ; ils ne visualisent pas les moments où ils en prennent et ne savent donc pas comment les prévenir ou les réduire.

En effet, les risques de transmission liés à l'utilisation du petit matériel restent largement sous-estimés [37, 38]. D'autres pratiques, rarement étudiées, semblent également à risque telles que l'utilisation de garrots, le réajustement du niveau de liquide dans la seringue (notamment lorsque l'UD rencontre des difficultés à trouver ses veines), l'entraide entre UD, l'emploi du tampon d'alcool, utilisé à tort pour arrêter le saignement, le rinçage de la seringue après l'injection, etc. De surcroît, il existe un décalage entre les pratiques déclarées par les personnes et la réalité (où elles sont souvent encore moins prudentes).

Il apparaît ainsi clairement que l'UD peut se contaminer quels que soient son niveau de consommation (usage, abus ou dépendance), la fréquence de sa pratique d'injection ou son niveau apparent de « compétence » déclarée, et le risque reste très élevé à chaque injection [11]. Seules des conditions de parfaite asepsie et l'utilisation de matériel de préparation stérile et de produits injectables de qualité pharmaceutique permettraient de maîtriser les risques.

Les messages pour lutter efficacement contre le VIH étaient simples, clairs et percutants (« Un *shoot* : une seringue »). Il n'en va pas de même avec le VHC qui nécessite un apprentissage beaucoup plus fin, intégrant toute la chaîne de l'injection et pas uniquement l'aiguille et la seringue. C'est un nouveau transfert de savoirs où il ne s'agit pas seulement d'apprendre à l'autre comment faire, mais surtout de comprendre comment il fait, pour être en mesure de faire évoluer ses pratiques dans une voie plus sûre.

La mise à disposition de matériel stérile et sa distribution ne suffisent pas pour contrer la transmission du VHC [5, 39, 40]. Les simples actions d'information se montrent insuffisantes et les UD connaissent un effet de saturation des messages de RDR qui ne sont pas toujours adaptés à leurs conditions de vie, aux possibilités qui s'offrent à eux et à leurs réelles pratiques [41-43].

Les approches de type accompagnement et/ou éducation aux risques liés à l'injection se révèlent donc particulièrement pertinentes. Il s'agit de proposer aux UDIV des séances éducatives, à la fois théoriques et pratiques, au cours desquelles des intervenants travaillent avec un UD à partir de ses réelles pratiques d'injection. Ces séances facilitent l'acquisition de compétences permettant à l'UD, de manière autonome, de mieux se protéger. Ce type d'action permet aux intervenants de mieux connaître les réelles pratiques des UD, d'adapter les messages de RDR et de s'assurer de leur bonne compréhension. L'espace de discussion ainsi créé permet aussi d'appréhender les représentations de chacun et aboutit à l'élaboration de nouvelles compétences. C'est une démarche d'accompagnement de l'UD afin qu'il soit en capacité de faire un choix personnel et éclairé, tenant compte de son environnement et de ses capacités (inscription de l'action dans la promotion de la santé telle que définie par la charte d'Ottawa).

Il peut dans certains cas être préférable de rester, dans un premier temps, davantage dans une dynamique d'observation et de privilégier une approche moins intrusive. Le cadre d'intervention dépend des équipes, de leur profil, de leurs compétences, des moyens humains et matériels, tout autant que du type d'environnement où se développe l'action, et de la dynamique retenue par la structure (approches communautaires, d'auto-support, médicosociale, etc.)

Cette approche a l'avantage de pouvoir se développer dans tout type d'environnement (CAARUD en milieu urbain et rural, espaces festifs, unités mobiles...). Elle peut aussi venir renforcer les bénéfices apportés par les espaces ou les salles de consommation, en étant implantée au sein de ces dispositifs [44, 45].

Salles de consommation

Une réflexion s'est développée sur les salles d'injection dans les suites de l'expertise collective de l'Inserm sur la RDR [3, 46]. Les centres d'injection supervisée (CIS) ou salles de consommations à moindres risques (SCMR) ont montré leur aptitude à recevoir les UD les plus marginalisés, à faciliter l'accès aux soins et à réduire la mortalité directe par *overdose*. Leur efficacité directe en matière de réduction de l'incidence de l'infection à VHC n'a pu encore être mise en évidence [39], en partie du fait de la précocité des séroconversions VHC. Dans la perspective d'une action en amont, ces dispositifs, sous forme fixe et/ou mobile [47], pourraient être expérimentés en les ciblant sur des sites (scènes ouvertes) ou sur des populations marginalisées, à très hauts risques de contamination (VHC, co-infection VHC/VIH), notamment les squatteurs d'immigration récente. Certaines initiatives pourraient également être couplées (SCMR et *Break The Cycle*).

Les SCMR constituent un outil important en matière de réduction des risques liés à l'usage des drogues avec une double finalité initiale : réduire les risques sanitaires de la consommation de drogues et réduire les troubles à l'ordre public. La première SCMR a été ouverte à Berne en Suisse en 1986 et c'est d'abord en Europe que ces établissements se sont développés (13 en Suisse, 37 aux Pays-Bas, 24 en Allemagne, 7 en Espagne, 2 au Luxembourg, 1 en Norvège, 5 au Danemark, 1 en Grèce). Des SCMR ont également été ouvertes en Australie (Sydney) et au Canada (Vancouver) [47-53]. Il existe ainsi près d'une centaine de SCMR dans le monde dont la plupart en Europe. Ces SCMR ont chacune leur spécificité mais leur objectif principal est de réduire les risques liés à l'usage de drogues, tout particulièrement par voie injectable (mais aussi par sniff ou par inhalation), en milieu urbain et pour les populations les plus précaires. Cette proposition, complémentaire des dispositifs existants, s'adresse donc plus spécialement aux personnes encore éloignées des dispositifs de soin, mais aussi des dispositifs de RDR et d'accès aux soins tels que les CAARUD.

Ces programmes ont beaucoup d'avantages [54].

- Premier contact avec des populations difficiles à atteindre ou cachées.

- Meilleures conditions de sécurité et d'hygiène pour les consommations de personnes n'étant pas à même de les interrompre ; réduction des pratiques à risques [55].

- Réduction des décès associés à l'usage de drogues lorsque l'accessibilité aux salles de consommation est appropriée (horaires d'ouverture, proximité avec lieux d'usages et de *deal*, facilité d'accès « bas seuil », couverture géographique adaptée, etc.) [56, 57].

- Accès effectif des UD en situation de très grande précarité et extrêmement marginalisés à des services adaptés (soin, conseil, dépistage, orientation...).

- S'agissant de l'infection par le VHC [58], si les études ne sont pas toutes concluantes, l'évaluation finale de la salle d'injection de Sydney montre que les nouveaux cas diagnostiqués d'hépatite C ont continué à augmenter dans tout Sydney, sauf dans le quartier de King Cross qui est celui où se trouve la salle d'injection et où le nombre de nouveaux cas est resté stable. Cela suggère que les SCMR peuvent avoir un impact sur l'épidémie d'hépatite C chez les personnes qui les fréquentent, même si cet impact n'est pas suffisant pour pouvoir être repéré par les études en population générale. L'évaluation du site de Vancouver indique qu'il reçoit beaucoup d'UD à haut risque de contamination virale C et qu'il peut les faire bénéficier d'actions de RDR [59, 60].

L'expertise collective de l'Inserm [3] relevait qu'aucune étude n'a permis de mettre en évidence un impact direct des CIS sur la réduction de l'incidence des maladies infectieuses. Cela tient notamment au fait que les CIS n'ont qu'une couverture faible par rapport à celle des autres interventions visant à modifier les comportements à risque de transmission des maladies infectieuses. Leur impact propre est par conséquent difficile à évaluer.

Ces projets, revêtant un caractère sensible politiquement et complexe techniquement, nécessitent une évaluation de qualité, comme cela a pu être le cas au plan international [61-65]. L'impact du dispositif et l'adéquation des moyens mis en place doivent être mesurés en se référant aux objectifs présentés ci-dessus et en intégrant le point de vue des UD [66]. Les problèmes relatifs à l'implantation de la structure et l'acceptation par le voisinage doivent faire partie intégrante des questions d'évaluation.

En France, suite à la publication de l'expertise de l'Inserm, plusieurs projets ont été construits par différentes équipes à Paris, Marseille, Bordeaux et Strasbourg notamment. Toutefois, la France reste hésitante vis-à-vis de ces dispositifs innovants, en partie pour des raisons politiques et de sensibilité de l'opinion [67]. Le projet parisien, retenu par le gouvernement pour une première expérimentation, est actuellement suspendu par un avis du Conseil d'État demandant d'ajuster l'actuelle rédaction de la loi de Santé publique.

À côté des difficultés d'accès aux matériels, c'est une illustration supplémentaire des tensions qui peuvent exister entre des enjeux de santé publique et un contexte légal de pénalisation de l'usage issu de la loi de 1970.

Dépistage et accès aux soins

À côté de la mobilisation des acteurs sanitaires hospitaliers et libéraux et compte tenu de la précocité des séroconversions et du sur-risque chez les UD les plus jeunes et les plus marginalisés, il convient de soutenir les CAARUD, en leur permettant de jouer un rôle encore plus actif en matière de dépistage et d'accès aux soins, ainsi que de vaccination contre l'hépatite B. Ces structures accueillent bon nombre de ces patients marginalisés, rétifs aux prises en charge institutionnelles (et aux prises de sang). Il est donc intéressant

de promouvoir une approche intégrée : dépistage avec les techniques les moins invasives possibles et les plus aisément appropriables par des personnels non spécialisés (TROD, salivettes, « buvards », microprélèvements...), évaluation et suivi (FibroScan®), mais aussi initiation de traitements antiviraux

Les alternatives au dépistage par prélèvement veineux

Les alternatives aux tests de dépistage de l'hépatite C par un prélèvement veineux et la recherche des anticorps anti-VHC par test ELISA se développent en utilisant diverses techniques. Ces dernières années, plusieurs d'entre elles ont fait l'objet d'essais dans les CSAPA et les CAARUD : les microprélèvements, les salivettes, les buvards et les TROD [68].

Chez les UD, le développement de ces alternatives est un enjeu essentiel afin de promouvoir et faciliter le dépistage. Les objectifs sont en premier lieu de réduire la morbidité et la mortalité associées aux complications des hépatites chroniques, de réduire la transmission dans cette population à risques, de faciliter l'accessibilité aux dépistages et aux soins pour les populations les plus précaires et de promouvoir le vaccin contre le l'hépatite B.

Plusieurs obstacles existent à la généralisation du dépistage : la médicalisation inégale des CSAPA et CAARUD, l'éloignement des lieux de prélèvements et des plateaux techniques, mais aussi le mauvais état du réseau veineux des UD dû à la répétition des injections, souvent réalisées dans de très mauvaises conditions.

On peut classer ces nouveaux tests en deux catégories : la première permet d'éviter le prélèvement veineux classique par des techniques moins invasives, mais elle nécessite toujours un plateau technique ; il s'agit des microprélèvements, des salivettes et des buvards [69]. La seconde permet de délocaliser la biologie auprès de l'UD ; il s'agit des TROD [70].

Le microprélèvement nécessite une petite quantité de sang total prélevé par ponction capillaire au bout du doigt. Cette ponction peut être douloureuse et malaisée à réaliser. De plus, les microtubes doivent être acheminés vers un laboratoire.

La technique des salivettes, totalement non invasive, consiste en un recueil du liquide salivaire, au mieux le liquide cravulaire (prélevé entre la gencive et la lèvre, sur un tampon qui peut être analysé après congélation).

La technique du buvard consiste à prélever une goutte de sang sur un buvard (type test de Guthrie). Le recueil doit être acheminé dans un laboratoire pour analyse. Cette technique, même si elle ne permet pas un rendu de résultat immédiat, est intéressante à plusieurs titres : la facilité de prélèvement, la stabilité de la matrice biologique, la traçabilité et un panel large d'analyses possibles, en particulier détection d'anticorps anti-VHC, mais aussi de l'ARN du VHC. Ses inconvénients sont sa sensibilité moindre par rapport au sérum, la nécessité de stockage à -20° C au moins et d'un plateau technique ; cela ne permet pas un résultat immédiat. Dans l'hépatite C, cette technique pourrait être utilisée en complément des TROD pour la détection de l'ARN.

Ces techniques ne se sont pas développées de façon très importante chez les UDIV en raison de la persistance des contraintes techniques, en particulier l'acheminement des prélèvements vers un laboratoire d'analyses.

Dans une logique d'accessibilité large au dépistage, la technique qui semble la plus pertinente est celle des TROD (*cf.* thématique « Tests virologiques »). Ce sont des tests sur bandelettes utilisant généralement des techniques d'immunochromatographie. Ils sont

utilisables de façon unitaire ou en petite série. Leur résultat est obtenu en moins de 30 minutes. Ils se réalisent sur sang capillaire ou sur liquide cravicaire et ne nécessitent pas de plateau technique ou de maintien de la chaîne du froid. Ces tests sont pour la plupart sensibles et spécifiques conformément aux critères fixés par les spécifications techniques communes (STC, 2009/889/CE de la directive 98/79/CE). Ils permettent de détecter pour l'hépatite C les anticorps anti-VHC et pour l'hépatite B l'AgHBs. Avec les TROD, la biologie se délocalise pour être au plus près du patient selon les principes du « *point of care testing* (POCT) ». Les limites des TROD sont leur manque de traçabilité, une lecture subjective, la nécessité d'avoir un circuit d'élimination de déchets infectieux et un coût relativement élevé (environ 10 euros l'unité). Des études sont en cours pour permettre leur validation, qui pourra entraîner la diffusion de leur utilisation, en particulier auprès de publics les plus précaires, en fonction des prochaines recommandations de la HAS

Des structures spécialisées en addictologie, dans le cadre de protocoles d'étude, peuvent déjà les utiliser. Les TROD VIH sont validés depuis 2010. Leurs conditions de réalisation sont fixées par le décret du 9 novembre 2010.

Les TROD sont très prometteurs pour optimiser le dépistage de l'hépatite C chez les UD. Les études de validation et les évaluations prospectives pour encadrer leur condition d'utilisation sont très attendues dans les structures addictologiques. La formation des professionnels impliqués ainsi qu'une sensibilisation des équipes permettant l'appropriation de cette technique seront une étape préalable nécessaire à leur développement.

Les CSAPA et les CAARUD

Les CSAPA et les CAARUD accueillent régulièrement les UD. Ces structures à faible plateau technique, mais réellement de première ligne, peuvent concourir à améliorer les taux de dépistage, la régularité des contrôles sérologiques (à répéter tous les 6 mois), mais aussi l'accès aux soins en hépatologie. Certains proposent des consultations avancées d'hépatologie sur place, d'autant plus utiles que les TSO, souvent mis en œuvre chez ces patients, contribuent à une meilleure compliance [29]. Cette unité de lieu peut produire des gains considérables dans les délais de prise en charge et dans sa régularité, avec un impact favorable en matière de prévention des contaminations secondaires et d'induction des traitements antiviraux.

Les UD sont une population particulièrement touchée par l'hépatite C dont la prise en charge à l'hôpital reste compliquée. L'orientation des UD vers un laboratoire d'analyses médicales pour un bilan sérologique des infections à VHB et à VHC est le premier obstacle dans leur prise en charge. Les raisons en sont multiples : difficultés d'abord veineux, méconnaissance de ces infections, appréhension vis-à-vis du traitement.

Grâce aux nouvelles techniques telles que les TROD et les buvards, il peut être proposé de réaliser ce bilan au sein même des structures de prise en charge des UD, en favorisant le partenariat avec des laboratoires de ville. Il est également souhaitable d'engager une réflexion sur le développement d'autotests VHB et VHC, suite à l'avis du Conseil national du Sida pour les autotests VIH (www.cns.sante.fr/spip.php?article466).

En cas de sérologie positive, l'orientation vers l'hôpital et les consultations spécialisées d'hépatologie pour l'évaluation de la fibrose hépatique peut se révéler être un nouvel obstacle pour l'accès à la prise en charge de l'hépatite C, bien que la ponction-biopsie hépatique soit actuellement supplantée par les techniques d'évaluation non invasives de la fibrose hépatique [71, 72]) (cf. thématique « Évaluation de la fibrose hépatique »).

Un « guichet unique » consiste à proposer dans les locaux des CSAPA ou des CAARUD l'ensemble de la prise en charge des patients atteints d'hépatite : la prévention,

le dépistage, le FibroScan[®], la consultation d'hépatologie, la mise en place et le suivi du traitement. Les UD qui viennent pour un suivi de TSO, un suivi médicosocial ou des prestations de RDR ont ainsi accès également et directement, sur place, à des services en hépatologie.

- La prévention est réalisée par des informations et des actions de RDR. Celles-ci seront proposées à tous les UD, même guéris de leur infection, pour prévenir d'éventuelles recontaminations.
- Le dépistage des hépatites virales peut être réalisé au sein de la structure par l'équipe infirmière ou par des laboratoires partenaires. L'intérêt des TROD est évident dans ce cadre.
- La réalisation d'un FibroScan[®] au sein même de la structure d'addictologie permet à l'UD de prendre conscience de l'éventuelle sévérité de sa maladie hépatique. Le caractère non invasif de cette technique participe à sa bonne acceptation par les UD. De ce point de vue, il convient de poursuivre la réflexion engagée par la commission d'addictologie de la DGS sur des unités mobiles dotées d'un FibroScan[®], suite à diverses expériences locales prometteuses.
- La consultation d'hépatologie au sein des structures d'addictologie est particulièrement importante pour les UD. La structure d'addictologie leur est familière. La consultation peut avoir lieu en présence d'un référent addictologue du centre. La flexibilité des horaires et les reports de visites « ratées » permettent de s'adapter au mieux à la vie des UD. Les UD viennent et (re)viennent plus facilement. L'unité de lieu facilite également les échanges entre les membres de l'équipe.
- La mise en place d'un traitement des hépatites virales devient beaucoup plus facile grâce à toutes les étapes précédentes. L'éducation thérapeutique et l'accompagnement du patient favorisent un suivi régulier et une meilleure observance. Le taux de réponse au traitement est équivalent à celui des non UD.

Au total, il est fondamental de promouvoir des lieux permettant de proposer des réponses globales, pluridisciplinaires (voire transdisciplinaires quand les ressources existent) et coordonnées, aussi bien addictologiques (TSO et RDR) qu'hépatologiques (dépistage, suivi et traitement) et psychologiques. Ces lieux doivent être aisément accessibles par les UD. Les CSAPA et CAARUD offrent donc d'excellentes possibilités en coordination avec les services hospitaliers.

Le traitement antiviral

Finalement, un des éléments centraux de la prévention de la diffusion du VHC chez les UD est bien de traiter les sujets infectés [73-75], surtout dans le contexte des progrès thérapeutiques majeurs actuels. La réduction du nombre de personnes infectées du fait de ces traitements est en effet un important facteur de prévention pour l'avenir, comme cela a déjà été le cas avec l'infection à VIH.

Les études de modélisation [76] indiquent qu'une réduction sensible de la prévalence de l'hépatite C peut être obtenue en traitant des UD infectés (*Treatment as prevention*), alors que les résultats des modélisations fondées sur l'impact des TSO et des PES étaient beaucoup plus limités [28].

Les populations spécifiques

Parmi les UD, il est possible d'identifier des sous-populations particulièrement à risque de contamination par les virus des hépatites. Il s'agit pour l'essentiel des UD

les plus précaires socialement, des jeunes, des femmes, des migrants et des personnes détenues.

Les personnes en situation de précarité, les jeunes et les migrants

Le sujet des inégalités sociales est une question clé en santé publique et notamment dans le domaine de l'hépatite C. Une grande partie des personnes contaminées sont des UD injecteurs qui présentent souvent d'importantes vulnérabilités sociales et psychosociales. Ces dernières constituent autant de facteurs aggravants par rapport aux hépatites virales (risque accru de contamination, difficultés d'accès aux soins et de suivi). Mais parmi les UD eux-mêmes, ce sont aussi les plus précaires qui ont les plus hauts niveaux de risque.

L'enquête nationale 2010 de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) sur les CAARUD [17] a porté sur les personnes fréquentant ces structures qui accueillent une population en situation de précarité sociale, marginalisée et jeune, population particulièrement préoccupante en termes de pratiques d'injection et de risques de contamination. La file active globale en 2010 était d'environ 60 000 personnes pour un échantillon représentatif de 2 500 personnes, qui permettait de faire un état des lieux des pratiques à risque chez les UD.

Alors que, globalement, la pratique de l'injection recule, il apparaît qu'au contraire, parmi les populations les plus précaires ou les plus jeunes et chez les femmes, les pratiques à risque se maintiennent à un niveau élevé.

La plupart des personnes qui fréquentent les CAARUD vivent de prestations sociales ou n'ont pas de revenu. La moitié n'a pas de logement stable, beaucoup vivent à la rue ou en squat, une personne sur dix n'est même pas affiliée à la sécurité sociale ; 15 % ont été incarcérés dans l'année précédant l'étude et 6 % sont en situation irrégulière [17].

La plupart de ces UD marginalisés sont polyconsommateurs et un grand nombre poursuit une pratique d'injection à un niveau très élevé [17]. Ces données ont été relativement stables entre 2008 et 2010. L'âge moyen de la première injection se situe vers 21 ans, mais trois sur dix ont réalisé des injections avant l'âge de 18 ans. Une problématique particulière concerne les premières injections. Volontiers « accompagnées » par des anciens, elles sont à très haut risque de contamination. Ces injections assistées concernent 16 % des injecteurs actuels et sont également sur-représentées chez les femmes (31 %), chez les jeunes (26 %) et également chez les personnes les plus précarisées (22 %).

Les UD en situation de grande précarité sociale, parfois avec des vulnérabilités psychologiques associées, présentent des risques accrus de contamination et des difficultés supplémentaires d'accès à la prévention et aux soins. Une des réponses nécessaires est donc d'aller au-devant d'elles, sans attendre qu'elles viennent dans les centres. « Aller vers » ces personnes est un des principes de base des actions de RDR et d'accès aux soins.

Les équipes de rue vont au-devant des UD dans les quartiers. Elles interviennent dans les festivals où des jeunes en errance côtoient la jeunesse festive, mais aussi dans des squats ou auprès des personnes se prostituant. Dans certaines villes, les squats d'immigrés de pays d'Europe de l'Est comptent parmi les foyers essentiels de contamination VIH/VHC chez les UDIV.

L'« aller vers » consiste aussi à utiliser des techniques adaptées de dépistage et à aider les personnes à prendre conscience du problème le plus tôt possible. Les TROD, de ce point de vue, constituent un dispositif particulièrement prometteur.

Un autre axe de travail est celui de l'alternative à l'injection, avec des programmes de prévention du passage à l'injection, notamment auprès de jeunes en milieu festif. Une expérimentation est ainsi menée dans les zones *off* des festivals (campings et parkings sauvages) en marge des festivals en Aquitaine [77]. Il s'agissait de proposer à des personnes tentées par l'injection d'utiliser d'autres modes de consommation à moindres risques de contamination (par exemple fumer les produits grâce à des feuilles d'aluminium remises à ces UD, initiative développée avec des équipes britanniques de RDR). Il s'agissait également, dans le cadre du programme « *Break The Cycle* » soutenu par l'Inpes, de former des intervenants et des UD-relais pour mieux prévenir le passage à l'injection, en aidant les UD expérimentés à savoir répondre à une demande d'initiation à l'injection formulée par un néophyte : refuser l'initiation, la reporter, proposer des alternatives à l'injection, faire passer les messages de base de la RDR sur les injections... Des techniques d'éducation aux risques liés à l'injection, à l'instar de celles développées par Médecins du Monde ou par Aides dans les CAARUD, ont également tout leur intérêt dans cette dynamique.

C'est dans cette perspective d'accès aux soins de populations très précarisées que les SCMR offrent le plus d'intérêt. Dans la même logique d'« aller vers », il serait d'ailleurs intéressant d'expérimenter également des « salles » de consommation mobiles en bus, comme il en existe à Copenhague, Berlin ou Barcelone [47]. Ces dispositifs mobiles permettent encore mieux de rencontrer des populations peu accessibles et bénéficient d'une meilleure acceptabilité sociale.

Enfin, sur l'accès à la prévention et aux soins, il faut souligner l'intérêt des dispositifs intégrés permettant une meilleure articulation sanitaire et sociale. Il est important de pouvoir intégrer aux équipes médico-sociales de première ligne une offre de soins spécialisés *in situ* (unité de lieu) avec, par exemple, des consultations avancées d'hépatologie ou de psychiatrie.

Les femmes

Les femmes constituent entre 20 et 25 % de la file active des CSAPA et des CAARUD. Elles peuvent être réticentes à fréquenter ces structures par peur de la stigmatisation. En outre, bien souvent, leur besoins spécifiques y sont insuffisamment pris en compte [78] malgré de récentes initiatives locales d'espaces ou de temps dédiés (www.federationaddiction.fr/bases-dexperiences/actions-specifiques-femmes/).

Plusieurs études ont montré des conduites à risques plus importantes chez les femmes vis-à-vis des contaminations liées aux virus des hépatites ou du VIH, que ce soit pour les usages de drogues ou pour la sexualité [79-81]. Les femmes ont plus souvent recours aux rapports sexuels contre de l'argent ou des drogues ; elles sont décrites comme plus fragiles et plus dépendantes de leur partenaire sexuel en particulier pour se procurer des substances psycho-actives [82]. Les femmes prêtent et empruntent plus souvent leur matériel à un partenaire sexuel ; l'initiation à l'injection se fait fréquemment par celui-ci ; elles ont moins accès aux structures de RDR [83]. De plus, les femmes sont plus vulnérables à l'infection par le VIH et aux IST que les hommes ; elles sont notamment plus susceptibles que les hommes d'être infectées par le VIH au cours de rapports sexuels [81]. Elles cumulent donc les facteurs de risque : emprunt de seringues usagées, partage de petit matériel et injection faite par une tierce personne [84].

Les prises de risque sont d'autant plus fréquentes que beaucoup de femmes ayant des problèmes d'addictions ont également des états de stress post-traumatique (suite à des violences subies, notamment sexuelles) qui sont eux-mêmes un facteur de conduites de

risques. Cela doit conduire à proposer une prise en charge spécifique du psychotraumatisme qui peut, secondairement, permettre d'obtenir une réduction des pratiques à risques [74].

Le risque de transmission de la mère à l'enfant est majeur pour l'infection virale B et bien moindre pour l'hépatite C. L'allaitement n'est pas contre-indiqué. Pour l'hépatite B, il est recommandé de traiter la mère à partir du sixième mois de grossesse si le taux de virus est très élevé (> 20 millions UI/ml) afin de diminuer le risque de contamination de l'enfant, d'administrer des immunoglobulines aux nouveau-nés et de les vacciner simultanément dès leur naissance. En raison de la tératogénicité de la ribavirine, la mise sous traitement antiviral C nécessite une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et six mois après (*cf.* thématique « Transmission de la mère à l'enfant »).

Les migrants

La population des migrants est particulièrement exposée aux risques d'hépatites virales. En ce qui concerne l'infection à VHB, le risque est important du fait de pays d'origine qui sont des zones de prévalence élevée (Europe de l'Est, Moyen-Orient, Afrique). Les contaminations verticales « mère-enfant » sont également fréquentes. Les contaminations par le VHC concernent également les migrants car ces populations précarisées sont souvent confrontées à l'usage de drogues par voie intraveineuse ou nasale (Europe de l'Est essentiellement). Chez les patients ayant une infection à VHB, une surinfection par le virus de l'hépatite D (VHD) doit être recherchée, la prévalence de cette infection étant plus élevée dans les populations migrantes originaires du pourtour méditerranéen.

Les patients peuvent ainsi être contaminés par un, voire deux ou trois virus des hépatites virales avec une évolution vers la fibrose plus rapide et des diagnostics plus souvent faits au stade de cirrhose.

L'accès aux soins reste difficile pour ces patients. L'Aide médicale de l'État n'est délivrée qu'au bout de trois mois de séjour sur le territoire.

La barrière de la langue ne permet pas une bonne communication et donc une bonne compréhension de la maladie, des examens ou des traitements. La traduction par téléphone est particulièrement utile.

Enfin, la possibilité d'obtenir un titre de séjour « étranger-malade » constitue un tel enjeu pour nombre de migrants que cela vient parfois influencer l'évaluation de la maladie hépatique sous-jacente (*cf.* thématique « Soins et accompagnement des personnes vulnérables »).

Les personnes détenues

Dès 1993, l'OMS préconisait le respect d'un principe d'équivalence pour les mesures de prévention et de soins entre milieu libre et prison [85]. Ce principe a été adopté en France par la loi de 1994, transférant l'organisation des soins de l'administration pénitentiaire vers le service public hospitalier. Cependant, le texte encadrant la RDR en prison, datant de 1996 [86], est centré sur l'infection à VIH et limite les outils de prévention par rapport au milieu libre. Il prévoit dépistage, information-éducation-communication, préservatifs, TSO, prophylaxie post-exposition et utilisation de l'eau de Javel. De nombreux outils prévus dans le référentiel de la RDR de 2005 ne sont pas autorisés, en particulier l'échange de seringues, aiguilles et autres petits matériels associés à l'injection ou à d'autres pratiques addictives.

La population carcérale est pourtant à haut risque sur le plan infectieux [3] et la littérature met clairement en évidence l'existence de pratiques à risques et des séroconversions

VIH et VHC en milieu pénitentiaire [87]. Les prévalences des infections à VIH et à VHC sont respectivement de 2,0 % et 4,8 % en prison d'après les données de l'étude PREVACAR menée par l'InVS et la DGS [88] ; elle est donc bien plus élevée qu'en milieu libre. La récente étude ANRS-PRI2DE [89] a montré, de plus, la faible disponibilité/accessibilité des outils de RDR autorisés en détention en France. L'eau de Javel ne constitue pas un bon outil de désinfection du matériel d'injection pour prévenir les infections à VIH dans les conditions de l'incarcération et elle est encore moins efficace sur l'infection à VHC. En milieu libre, le modèle de prévention de l'infection à VIH a montré ses limites pour la prévention de celle liée au VHC et de forts arguments plaident, chez les UD, pour une prévention combinant accès au matériel de RDR (PES notamment) et TSO à posologie suffisante [27, 41, 90]. Enfin, toujours dans une perspective de RDR par une réduction de la charge virale chez les personnes détenues, la mise en œuvre du traitement de l'hépatite chronique C en prison devrait être largement renforcée, avec les possibilités offertes aujourd'hui de traitements plus courts, plus efficaces et mieux tolérés [91]. En respect du principe d'équivalence avec le milieu libre, la même palette d'outils de prévention (incluant PES) et de traitement devrait être déployée en prison en France, parallèlement à une mise à niveau des mesures déjà existantes. Le dépistage pourrait être amélioré en reposant sur l'utilisation des TROD et l'accès aux TSO encore facilité. Afin d'évaluer l'incidence de la contamination des personnes en milieu carcéral, il serait important d'effectuer un dépistage à leur arrivée en milieu carcéral et à leur sortie, selon les recommandations actuelles de la circulaire du 30 octobre 2012. Les interventions de RDR portant sur le tatouage, le coiffage, le *piercing*, la disponibilité des objets d'hygiène et les soins dentaires doivent aussi être renforcées [92]. L'intervention des pairs a également montré sa pertinence et il est souhaitable que les professionnels de la RDR puissent être amenés à intervenir davantage en détention, tant dans une perspective pédagogique que technique. Au même titre, la mise à disposition de préservatifs (qui est une obligation pour l'administration pénitentiaire) devrait être améliorée. Un travail de sensibilisation et d'information de l'ensemble des catégories professionnelles impliquées en détention est nécessaire. Ces objectifs, cruciaux sur le plan de la santé publique, relèvent cependant en France de décisions politiques, l'argumentation scientifique n'étant plus à faire.

Les problèmes spécifiques liés au VHB

De réels efforts sont menés pour faire face à la problématique majeure que constitue l'infection par le VHC chez les UD, mais la question de l'infection à VHB reste trop souvent négligée, malgré son impact en santé publique sur ces populations. L'enquête Ena-CAARUD 2010 montre une méconnaissance importante des UD de leur situation sérologique et une couverture vaccinale très insuffisante. Un UD sur huit seulement serait vacciné contre l'hépatite B.

Tout indique une prise de conscience insuffisante alors que s'est achevé le plan « Hépatites » 2009-2012 qui prévoyait la vaccination contre l'hépatite B de manière systématique et gratuite pour tous les consultants en CSAPA. En 2014, des données de l'enquête Coquelicot seront disponibles concernant la séroprévalence de l'AgHBs dans la population des UD.

Les CSAPA et les CAARUD sont des points de rencontre avec les UDIV et notamment les plus précaires. Ils sont un des lieux privilégiés des actions de prévention, mais la disparité de leurs moyens d'action rend souvent difficile une offre visible et homogène en matière de vaccination contre le VHB.

Il est donc essentiel que chaque CSAPA et CAARUD puisse disposer d'une procédure claire et systématisée en la matière. Pour ce faire, trois éléments sont indissociables : un budget dédié, une équipe mobilisée et formée qui adhère à un projet incluant la vaccination contre l'hépatite B et une procédure claire qui définit un mode opératoire qui aille du dépistage à la vaccination.

Face à l'objectif central de réduire la transmission du VHB, la vaccination des UD est un acte essentiel. Les professionnels des centres de soins avaient d'ailleurs lancé des campagnes de vaccination en lien avec la Croix-Rouge française dès les années 1990, mais ces initiatives se sont brutalement interrompues, avec la décision du 1^{er} octobre 1998, de suspendre la vaccination en milieu scolaire. Cela a conforté les inquiétudes sur le lien entre la vaccination et les affections démyélinisantes. Le maintien des recommandations de vaccination des UD n'a pu être mis en œuvre. D'ailleurs, beaucoup d'UD la refusaient. Ces polémiques, malgré les avis répétés du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) et du Comité technique des vaccinations (CTV), n'ont pas facilité l'appropriation de ces recommandations, ni par les UD, ni par les équipes des CSAPA, d'autant que les budgets promis ont pu ne pas être versés, certaines régions optant pour une modalité plus centralisée de vaccination.

De plus, le personnel des CSAPA/CAARUD, souvent plus à dominante psychosociale que sanitaire, est assez éloigné de cette culture de santé publique qui permet d'aborder les questions de vaccination. Cette vaccination des UD devrait pouvoir être proposée en cycle court (*cf.* thématique « Vaccination contre l'hépatite B ») pour limiter le nombre de perdus de vue et éventuellement associée à d'autres vaccinations importantes (hépatite A, tétanos, tuberculose).

Ce sont là des piliers de l'ensemble des mesures de RDR visant à réduire la transmission des hépatites virales. Ces outils doivent s'inscrire dans un rapport à l'UD qui n'aborde pas seulement l'addiction, mais aussi la sexualité, principal mode de transmission de l'hépatite B. C'est cette capacité à aborder l'ensemble des étapes (dépistage, vaccination, RDR et accès aux traitements) qui pourra aider à contrôler cette infection.

Conclusions

La prévention des hépatites virales B et C chez les UD est un enjeu majeur de santé publique. Les actions de RDR sont plus difficiles à mener en ce domaine que dans celui de l'infection à VIH. Néanmoins, de nombreuses initiatives innovantes ont permis de proposer des réponses toujours plus diversifiées et efficaces : amélioration de l'accès aux matériels de RDR, diversification des dispositifs proposés, programmes intégrés TSO-RDR, actions de prévention du passage à l'injection, sécurisation des injections (AERLI, SCMR...), amélioration des techniques de dépistage (TROD), dispositifs facilitant l'accès aux soins, unités intégrées addictologie-hépatologie, démarches pro-actives vers des populations particulièrement à risques...

Tous ces efforts, associés à l'arrivée des nouveaux traitements dans l'hépatite C, doivent permettre d'améliorer l'efficacité des actions de prévention et de RDR. Ces avancées reposeront sur la mobilisation de tous les acteurs et notamment des équipes médico-sociales en addictologie travaillant dans les CSAPA et les CAARUD. Conscientes de l'importance de l'enjeu de la prévention de l'infection virale C, mais parfois démunies pour y faire face, ces équipes se sont impliquées fortement aux côtés des partenaires hépatologues et des associations de patients. C'est la poursuite et l'approfondissement de

cette mobilisation décloisonnée, inter-institutionnelle et transdisciplinaire, qui permettra de faire reculer les hépatites virales par le développement continu d'actions innovantes, pragmatiques et efficaces.

Pour pleinement se déployer, cette dynamique de RDR et de prévention des hépatites chez les UD doit être soutenue par des politiques publiques qui donneront clairement la priorité aux objectifs de santé publique, comme y invite le récent rapport sur l'hépatite C de la « *Global Commission* » [30], en amplifiant ainsi l'effort amorcé par la loi de santé publique de 2004. Cela passe notamment par une remise en cause de la pénalisation des usages qui constitue un frein à l'accès à la prévention et aux soins, et donc par une révision de la loi de 1970 afin de l'adapter aux réalités et aux enjeux actuels.

Réduction des risques et prévention des hépatites B et C chez les usagers de drogues

Points-clés

1. Les usages de drogues par voie injectable sont à l'origine de la majorité des nouvelles contaminations par le VHC.
2. La politique de réduction des risques vis-à-vis de l'infection à VHC est moins efficace que celle vis-à-vis de l'infection à VIH. Une diversification maximale des outils de réduction des risques est requise.
3. Certaines populations d'usagers de drogues sont exposées à un risque de contamination particulièrement élevé, en particulier les personnes en situation de précarité, les jeunes, les femmes, les migrants et les personnes détenues.
4. Les usagers de drogues ignorant leur infection par le VHB ou le VHC exposent les nouveaux injecteurs à un haut risque de contamination par le partage de matériel.
5. Les contaminations par le VHC se produisent le plus souvent au tout début du parcours d'injection.
6. Le renforcement du dépistage et de l'accès aux soins chez les usagers de drogues et la vaccination contre l'hépatite B sont des éléments-clés en matière de prévention.
7. De nouvelles approches de réduction des risques ont fait la preuve de leur efficacité pour diminuer l'incidence des infections virales B et C (nouveaux outils, alternatives à l'injection, sécurisation des injections, unités communes de dépistage et d'accès aux soins).
8. Les traitements actuellement disponibles pour les infections virales B et C sont aussi efficaces chez les usagers de drogues que dans la population générale. Ils permettent de réduire fortement le risque de transmission.

Recommandations

Une offre de soins globale et coordonnée, centrée sur la prévention, doit être proposée aux usagers de drogues. La réduction des risques fait partie intégrante des politiques de santé publique dans le domaine des addictions depuis 2004. Les moyens financiers insuffisants dont elle dispose et la mauvaise acceptation sociétale ne permettent pas son déploiement et son efficacité.

1. **Réorienter la politique générale de lutte contre les drogues issue de la loi de 1970**, en donnant la priorité aux actions de santé publique (réduction des risques

et soins) par rapport aux actions de contrôle légal et de répression des usages de drogues et en accentuant les efforts engagés par la loi de santé publique de 2004.

2. **Déployer sur le terrain les stratégies de réduction des risques chez les usagers de drogues**, en améliorant la qualité, la disponibilité et l'accessibilité des matériels d'injection ainsi qu'en diversifiant et développant les dispositifs de sécurisation des injections : accompagnement et éducation aux risques liés à l'injection (AERLI) et salles de consommation à moindre risque (SCMR).
3. **Proposer une offre de soins globale et coordonnée dans un même lieu fréquenté par les usagers de drogues** (soins médico-sociaux en addictologie, réduction des risques, dépistage, utilisation des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique, traitements antiviraux et suivi spécialisé).
4. **Préconiser un traitement le plus précoce possible des usagers de drogues**, en assurant une prise en charge multidisciplinaire médicale et médico-sociale, le traitement permettant de diminuer le risque de transmission.
5. **Améliorer la formation des acteurs en contact avec les usagers de drogues** sur les risques liés au VHB et au VHC et sur la réalité concrète des pratiques d'injection, afin qu'ils soient mieux à même de conseiller les usagers de drogues sur des techniques efficaces de réduction des risques.
6. **Soutenir et évaluer certaines approches innovantes** : (a) combinaison des traitements de substitution aux opiacés diversifiés et des dispositifs de réduction des risques, (b) promotion des actions de prévention au passage à l'injection et des alternatives à l'usage de la voie injectable, tout particulièrement chez les jeunes usagers de drogues.
7. **Développer les actions de réduction des risques en milieu pénitentiaire**. Compte tenu des caractéristiques de la population carcérale et en respectant le principe d'équivalence des mesures de prévention et de soins avec le milieu libre, il importe de mettre à niveau le dispositif de réduction des risques existant et permettre l'étude de mesures nouvelles : (a) élargissement des interventions associatives et de professionnels exerçant dans le champ des addictions, (b) intervention des pairs et expérimentation des programmes d'échange de seringues (actuellement non autorisés en milieu pénitentiaire) et globalement (c) mise en œuvre effective des mesures du référentiel de la réduction des risques de transmission virale en milieu carcéral.

Prevention of hepatitis B and C in drug users

Key points

1. Intravenous drug use is the source of most new cases of HCV infection in France.
2. The harm reduction programs are less effective for HCV than for HIV. This means that harm reduction tools must be diversified for HCV.
3. Certain specific populations of drug users (DU) have a higher risk of contamination (vulnerable or young individuals, women, migrants, prisoners).
4. Drug users who are unaware of their HBV or HCV status have a high risk of contaminating other intravenous DU by sharing material.

5. HCV contamination usually occurs during the first period of time of injection.
6. Increasing diagnostic testing and access to treatment in DU and HBV vaccination are key elements to prevention.
7. Certain new harm reduction approaches have been shown to be effective in reducing the incidence of HBV and HCV infection (new tools, alternatives to injection, making injections safe, providing “testing/access to treatment” in the same place...).
8. Existing treatment of viral hepatitis infections is as effective in DU as in the general population and significantly reduces the risk of transmission.

Recommendations

Global and coordinated disease management, focused on prevention, should be offered to drug users. Harm reduction has been an integral part of healthcare policies for addictions since 2004, however funding is insufficient resulting in poor acceptance, inadequate implementation and efficacy.

1. **Refocus the general policy of the fight against drugs based on the law of 1970 by favoring public health activities** (harm reduction and care) rather than legal control and repression of drug use and by focusing on the direction taken in the 2004 law on public health.
2. **Increase the scope of the harm reduction approach to maximize effectiveness against hepatitis viruses** by improving the quality, availability and access to needles and diversifying and developing approaches to make injections safe : support and education on the risks associated with injection (“AERLI”) and supervised injecting centers (“SCMR”).
3. **Support approaches that offer global and coordinated care to DU in the same location** (sociomedical treatment of addiction, harm reduction, diagnostic testing, non-invasive testing of liver fibrosis, antiviral treatment and monitoring of liver disease).
4. **Promote earlier treatment of DU** by taking a multidisciplinary medical and sociomedical approach to reduce the risk of transmission.
5. **Improve training of actors in contact with DU** on the risks of HBV and HCV infections as well as on the reality of injection practices so that they can better advise DU about effective harm reduction techniques.
6. **Support and evaluate innovative approaches:** (a) by combining different opioid substitution maintenance therapy and harm reduction approaches and methods; (b) by promoting measures to prevent injection drug use, and alternatives to injection, especially in young DU.
7. **Develop harm reduction activities in prisons.** Existing harm reduction approaches should be updated to adapt to the characteristics of the prison population and to respect the principle of equivalent care and prevention in relation to non-prison populations, and new harm reduction approaches should be evaluated: (a) increased participation of associations and professionals working in the field of addiction, (b) peer interventions, experimentation with syringe exchange programs (which are not allowed at present in prisons), and more generally, (c) actually implementing all the measures set out in the harm reduction reference guidelines concerning the prison environment.

Références

1. InVS. Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives (numéro thématique). *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; 20-21 : 193-220.
2. Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Weill-Barillet L, Léon L, Le Strat Y, Brunet S, *et al.* Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 39-40 : 504-9.
3. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. *Réduction des risques chez les usagers de drogues. Expertises Collectives.* Paris : Inserm, 2010.
4. Jauffret-Roustide M, Emmanuelli J, Desenclos JC. L'impact limité de la réduction des risques sur la transmission du VHC chez les usagers de drogues. L'exemple de l'étude ANRS-Coquelicot. *Rev Epidémiol Santé Publ* 2006 ; 54 (hors-série 1) : 1S53-9.
5. Delile JM, Reiller B, Foucher J, de Lédinghen V, Gachie JP. Hépatite C chez les usagers de drogues. Comment améliorer l'efficacité de la prévention et de la prise en charge ? *Alcoologie et Addictologie* 2008 ; 30 : 385-94.
6. Delile JM. Prévenir l'hépatite C : l'usage de drogues une préoccupation persistante. *Le Concours Médical* 2013 ; 135 : 281-3.
7. Des Jarlais DC. Evaluating national harm reduction programs. *Addiction* 2005 ; 100 : 1575-6.
8. Emmanuelli J, Jauffret-Roustide M, Barin F. Epidémiologie du VHC chez les usagers de drogues, France, 1993-2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2003 ; 16-17 : 97-9.
9. Desenclos JC, Delfraissy JF. Les hépatites virales B et C : un objet de recherche en santé publique. *Rev Epidémiol Santé Publ* 2006 ; 54 (hors-série 1) : 1S-3.
10. Lert F. Peut-on enrayer la transmission de l'hépatite C liée à l'usage de drogue ? *Rev Epidémiol Santé Publ* 2006 ; 54 (hors-série 1) : 1S61-7.
11. Paintsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis* 2010 ; 202 : 984-90.
12. Pouget ER, Hagan H, Des Jarlais DC. Meta-analysis of hepatitis C seroconversion in relation to shared syringes and drug preparation equipment. *Addiction* 2012 ; 107 : 1057-65.
13. Vidal-Trean G, Varescon-Pousson I, Gagnière B, Tcherny-Lessenot S, Madariaga E, Boissonnas A. Association between first injection risk behaviors and hepatitis C seropositivity among injecting drug users. *Ann Med Interne* 2002 ; 153 : 219-25.
14. Roy E, Haley N, Leclerc P, Cédras L, Boivin JF. Drug injection among street youth: the first time. *Addiction* 2002 ; 97 : 1003-9.
15. Jauffret-Roustide M, Couturier E, Le Strat Y, Barin F, Emmanuelli J, Semaille C, *et al.* Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 33 : 244-7.
16. Maher L, Jalaludin B, Chant KG, Jayasuriya R, Sladden T, Kaldor JM, *et al.* Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in injecting drug users in Australia. *Addiction* 2006 ; 101 : 1499-508.
17. Cadet-Taïrou A. *Résultats ENa-CAARUD 2010. Profils et pratiques des usagers.* Saint-Denis : OFDT, 2012.
18. Miller CL, Johnston C, Spittal P, Li K, Laliberte N, Montaner JS, *et al.* Opportunities for prevention: hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injection drug users. *Hepatology* 2002 ; 36 : 737-42.
19. Roy E, Haley N, Leclerc P, Cedras L, Boivin JF. Drug injection among street youth: the first time. *Addiction* 2002 ; 97 : 1003-9.
20. Delile JM. Quels sont les éléments fondamentaux permettant de définir de bonnes pratiques d'utilisation des traitements de substitution aux opiacés ? *Alcoologie et Addictologie* 2004 ; 26 (suppl 4) : S277-84.

21. Crofts N, Nigro L, Oman K, Stevenson E, Sherman J. Methadone maintenance and hepatitis C virus infection among injecting drug users. *Addiction* 1997 ; 92 : 999-1006.
22. Delile JM. Le Léthé (lieu expérimental de traitement avec l'héroïne). *Interventions (Revue de l'ANIT)* 2002 ; 19 : 119-28.
23. Lions C, Carrieri MP, Michel L, Mora M, Marcellin F, Morel A, *et al.* Predictors of non-prescribed opioid use after one year of methadone treatment: an attributable-risk approach (ANRS-Methaville trial). *Drug Alcohol Depend* 2014 ; 135 : 1-8.
24. Roux P, Michel L, Cohen J, Mora M, Morel A, Aubertin JF, *et al.* Methadone induction in primary care (ANRS-Methaville): a phase III randomized intervention trial. *BMC Public Health* 2012 ; 12 : 488
25. Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC. A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs. *J Infect Dis* 2011 ; 204 : 74-83.
26. Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam cohort studies among drug users. *Addiction* 2007 ; 102 : 1454-62.
27. Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, Hope V, Craine N, Palmateer N, *et al.* The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction* 2011 ; 106 : 1978-88.
28. Vickerman P, Martin N, Turner K, Hickman M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings. *Addiction* 2012 ; 107 : 1984-95.
29. Schaefer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction* 2004 ; 99 : 1167-75.
30. Commission mondiale pour la politique des drogues. *L'impact négatif de la guerre contre la drogue sur la santé publique : l'épidémie cachée d'hépatite C*. Global Commission on Drug Policy, mai 2013.
31. Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, Thierry D, Rondy M, Quaglia M, *et al.* A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infect Dis* 2009 ; 9 : 113.
32. Guichard A. Break the Cycle. Un programme pour rompre le cycle de l'injection. *SWAPS* 2012 ; 67 : 21-3.
33. Hunt N, Stillwell G, Taylor C, Griffiths P. Evaluation of a brief intervention to prevent initiation into injecting. *Drugs Educ Prev Policy* 1998 ; 5 : 185-94.
34. Bobashev GV, Zule WA. Modeling the effect of high dead-space syringes on the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic among injecting drug users. *Addiction* 2010 ; 105 : 1439-47.
35. Zule WA, Bobashev G. High dead-space syringes and the risk of HIV and HCV infection among injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 2009 ; 100 : 204-13.
36. Jauffret-Roustide M, Rondy M, Oudaya L, Guibert G, Semaille C, Péquart C, *et al.* Une enquête auprès des consommateurs de crack en Île-de-France. Retour d'expérience sur un outil de réduction des risques pour limiter la transmission du VIH et des hépatites. *BEH Web* 2010 (1).
37. Treloar C. You sort of switch off : exploring mindlessness in injecting drug users accounts of blood. *J Health Psychol* 2005 ; 10 : 137-45.
38. Treloar C, Laybutt B, Jauncey M, van Beek I, Lodge M, Malpas G, *et al.* Broadening discussions of safe in hepatitis C prevention: a close-up of swabbing in an analysis of video recordings of injecting practice. *Int J Drug Policy* 2008 ; 19 : 59-65.

39. Aubisson S, Carrieri P, Lovell AM, Ben Diane MK, Peretti-Watel P, Spire B. Quels nouveaux outils pour prévenir et évaluer les pratiques à risque chez les injecteurs de drogue face au VHC ? Réflexions sur les salles d'injection et les outils de mesure des prises de risques. *Rev Epidemiol Santé Publ* 2006 ; hors-série 1 : 1S69-75.
40. Harris M, Treloar C, Maher L. Staying safe from hepatitis C: engaging with multiple priorities. *Qual Health Res* 2012 ; 22 : 31-42.
41. Page K, Morris MD, Hahn JA, Maher L, Prins M. Injection drug use and hepatitis C virus infection in young adult injectors: using evidence to inform comprehensive prevention. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 (suppl 2) : S32-8.
42. Sirikantraporn S, Mateu-Gelabert P, Friedman SR, Sandoval M, Torruella RA. Resilience among IDUs: planning strategies to help injection drug users to protect themselves and others from HIV/HCV infections. *Substance Use Misuse* 2012 ; 47 : 1125-33.
43. Roy E, Nonn E, Haley N, Cox J. Hepatitis C meanings and preventive strategies among street-involved young injection drug users in Montréal. *Int J Drug Policy* 2007 ; 18 : 397-405.
44. Wood RA, Wood E, Lai C, Tyndall MW, Montaner JSG, Kerr T. Nurse-delivered safer injection education among a cohort of injection drug users: evidence from the evaluation of Vancouver's supervised injection facility. *Int J Drug Policy* 2008 ; 19 : 183-8.
45. McNeil R, Small W, Lampkin H, Shannon K, Kerr T. People knew they could come here to get help: an ethnographic study of assisted injection practices at a peer-run. Unsanctioned supervised drug consumption room in a Canadian setting. *AIDS Behav* 2013 ; 25 juin (online).
46. Chappard P, Couteron JP. *Salle de shoot. Les salles d'injection supervisée à l'heure du débat français*. Paris : La Découverte, 2013.
47. Dietze P, Winter R, Pedrana A. Mobile safe injecting facilities in Barcelona and Berlin. *Int J Drug Policy* 2012 ; 23 : 257-60.
48. Bardsley J, Turvey J, Blatherwick J. Vancouver's needle exchange program. *Can J Public Health* 1990 ; 81 : 39-45.
49. Broadhead RS, Kerr TH, Grund JPC, Altice FL. Safer injection facilities in North America: their place in public policy and health initiatives. *J Drug Issues* 2002 ; 32 : 329-55.
50. Dolan K, Kimber J, Fry C, Fitzgerald J, McDonald D, Frautmann F. Drug consumption facilities in Europe and the establishment of supervised injecting centres in Australia. *Drug Alcohol Rev* 2000 ; 19 : 337-46.
51. Kimber J, Dolan K. Shooting gallery operation in the context of establishing a medically supervised injecting center: Sydney, Australia. *J Urban Health* 2007 ; 84 : 255-66.
52. De Jong W, Wever U. The professional acceptance of drug use: a closer look at drug consumption rooms in the Netherlands, Gemany, and Switzerland. *Int J Drug Policy* 1999 ; 10 : 99-108.
53. Kemmesies UE. *The open drug scene and the safe injection room offers in Frankfurt am Main 1995. Final Report*. European Cities on Drug Policy (ECDP), 1999.
54. Beyrer C. Safe injection facilities save lives. *Lancet* 2011 ; 377 : 1385-6.
55. Stoltz JA, Wood E, Small W, Li K, Tyndall M, Montaner J, *et al*. Changes in injecting practices associated with the use of a medically supervised safer injection facility. *J Public Health* 2007 ; 29 : 35-9.
56. Marshall BDL, Milloy MJ, Wood E, Montaner JSG, Kerr T. Reduction in overdose mortality after the opening of North America's first medically supervised safer injecting facility: a retrospective population-based study. *Lancet* 2011 ; 377 : 1429-37.
57. Van Beek I, Dakin A, Kimber J. *Drug overdoses in a supervised injecting room setting*. 14th International Conference on reduction of drug related harm. Chiang Mai, Thailand : April 6-10, 2003.
58. Wodak A, Crofts N. Once more unto the breach: controlling hepatitis C in injecting drug users. *Addiction* 1996 ; 91 : 181-4.

59. Wood E, Tyndall MW, Li K, Lloyd-Smith E, Small W, Montaner JSG, *et al.* Do supervised injecting facilities attract higher-risk injection drug users? *Am J Prev Med* 2005 ; 29 : 126-30.
60. Wood E, Kerr T, Stoltz JA, Qui Z, Zhang R, Montaner JS, *et al.* Prevalence and correlates of hepatitis C infection among users of North America's first medically supervised safer injection facility. *Public Health* 2005 ; 119 : 1111-5.
61. Wood E, Kerr T, Spittal P, Li K, Small W, Tyndall M, *et al.* The potential public health and community impacts of safer injecting facilities: evidence from a cohort of injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 ; 32 : 2-8.
62. Wood E, Kerr T, Small W, Li K, Marsh D, Montaner J, *et al.* Changes in public order after the opening of a medically supervised safer injecting facility for illicit injection drug users. *CMAJ* 2004 ; 171 : 734.
63. Wood E, Kerr T, Lloyd-Smith E, Buchner C, Marsh D, Montaner J, *et al.* Methodology for evaluating insight: Canada's first medically supervised safer injection facility for injection drug users. *Harm Reduc J* 2004 ; 1 : 9.
64. Wood E, Kerr T, Montaner J, Strathdee S, Wodak A, Hankins C, *et al.* Rationale for evaluating North America's first medically supervised safer injecting facility. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4 : 301-6.
65. Des Jarlais D, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004 ; 94 : 361-6.
66. Petrar S, Kerr T, Tyndall MW, Zhang R, Montaner JSG, Wood E. Injection drug users' perceptions regarding use of a medically supervised safer injecting facility. *Addict Behav* 2007 ; 32 : 1088-93.
67. Jauffret-Roustide M, Pedrono G, Beltzer N. Supervised consumption rooms: the French paradox. *Int J Drug Policy* 2013 ; 24 : 628-30.
68. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Méthodes alternatives au prélèvement sanguin pour le diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C. *BEH Web* 2011 ; 1.
69. Tuaille E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, Nagot N, *et al.* Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. *Hepatology* 2010 ; 51 : 752-8.
70. Jewett A, Smith BD, Garfein RS, Cuevas-Mota J, Teshale EH, Weinbaum CM. Field-based performance of three pre-market rapid hepatitis C virus antibody assays in STARR (study to assess hepatitis C risk) among young adults who inject drugs in San Diego, CA. *J Clin Virol* 2012 ; 54 : 213-7.
71. Foucher J. *Intérêt du Fibroscan pour le dépistage et la prise en charge des hépatites chroniques B et C chez les usagers de drogues.* Projet. Bordeaux : CHU de Bordeaux-CEID, 2005.
72. Foucher J, Reiller B, Julien V, Léal F, Scotto di Cesare E, Merrouche W, *et al.* FibroScan used in street-based outreach for drug users is useful for hepatitis C virus screening and management: a prospective study. *J Viral Hepat* 2009 ; 16 : 121-31.
73. Matser A, Urbanus A, Gekus R, Kretzschmar M, Xiridou M, Buster M, *et al.* The effect of hepatitis C treatment and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on the disease burden of hepatitis C among injecting drug users in Amsterdam. *Addiction* 2012 ; 107 : 614-23.
74. Lucidarme D, Duburque C, Yassine W, Bulois P, Filoche B. Évolution de l'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France. *Hépatogastro* 2012 ; 19 : 105-16.
75. Martin N, Vickerman P, Foster G, Hutchinson S, Goldberg D, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 1137-44.
76. Cheatle MD. Depression, chronic pain, and suicide by overdose: on the edge. *Pain Med* 2011 ; 12 : S43-8.

77. Delile JM, Morales JH, Creyemey A, Chobeaux F. Prévention des addictions et dommages associés en milieu festif et festivalier. In : Plourde C, Laventure M, Landry M, Arseneault C, eds. *Sortir des sentiers battus ; pratiques prometteuses auprès d'adultes dépendants*. Montréal : Presses de l'Université Laval, 2013.
78. Delile JM, Reiller B, Othily E, Perez-Dandieu B, Cassen M. Femmes, stress post-traumatique et addictions. In : Plourde C, Laventure M, Landry M, Arseneault C, eds. *Sortir des sentiers battus ; pratiques prometteuses auprès d'adultes dépendants*. Montréal : Presses de l'Université Laval, 2013.
79. Jauffret-Roustide M, Oudaya L, Rondy M, Le Strat Y, Couturier E, Mougin C, et al. Femmes usagères de drogues et pratiques à risque de transmission du VIH et des hépatites. Complémentarité des approches épidémiologique et socio-anthropologique, Enquête Coquelicot 2004-2007, France. *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; 10-11 : 96-9.
80. Vidal-Trecan G, Coste J, Coeuret M, Delamare N, Varescon-Pousson I, Boissonnas A. Les comportements à risque des usagers de drogues par voie intraveineuse : les femmes prennent-elles plus de risques de transmission des virus VIH et VHC. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1998 ; 46 : 193-204.
81. Vidal-Trecan G, Coste J, Varescon-Pousson I, Reboul-Marty J, Christoforov B, Boissonnas A. Patterns of sexual and injecting risk behaviours in French intravenous drug users not reporting HIV and hepatitis C virus seropositivities. *Addiction* 1998 ; 93 : 1657-68.
82. Jauffret-Roustide M, Oudaya L, Rondy M, Kudawu Y, Le Strat Y, Couturier E, et al. Trajectoires de vie et prises de risques chez les femmes usagères de drogues. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 (hors-série 2) : 111-21.
83. Lot F. Épidémiologie du VIH/sida et des autres infections sexuellement transmissibles chez les femmes. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 (hors-série 2) : 7-19.
84. Evans JL, Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Stein ES, Davidson PJ, et al. Gender differences in sexual and injection risk behavior among active young injection drug users in San Francisco (the UFO Study). *J Urban Health* 2003 ; 80 : 137-46.
85. World Health Organization. *WHO Guidelines on HIV infection and AIDS in prisons*. WHO/GPA/DIR/93.3. Geneve : WHO, 1993.
86. Ministry of Health/Justice. Circulaire n° 739, 5 December 1996. *Measures to fight against AIDS in prison setting*. DGS/DH/DAP, 1996.
87. Jurgens R, Ball A, Verster A. Interventions to reduce HIV transmission related to injecting drug use in prison. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 : 57-66.
88. Semaille C, Le Strat Y, Chiron E, Chemlal K, Valantin M, Serre P, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus among French prison inmates in 2010: a challenge for public health policy. *Euro Surveill* 2013 ; 18 (28). Pii : 20524.
89. Michel L, Jauffret-Roustide M, Blanche J, Maguet O, Calderon C, Cohen J, et al. Limited access to HIV prevention in French prisons (ANRS PRI2DE): implications for public health and drug policy. *BMC Public Health* 2011 ; 11 : 400.
90. Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam cohort studies among drug users. *Addiction* 2007 ; 102 : 1454-62.
91. Post JJ, Arain A, Lloyd AR. Enhancing assessment and treatment of hepatitis C in the custodial setting. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 (suppl 2) : S70-4.
92. United Nations Office on drugs and crime. *HIV prevention, treatment and care in prisons and other closed settings: a comprehensive package of interventions*. Vienna : UNDOC, 2012.

5

Prévention des hépatites virales B et C en dehors de l'usage de drogues

La prévention des hépatites liées au virus de l'hépatite B (VHB) et au virus de l'hépatite C (VHC) vise à éviter la survenue de nouvelles infections par le contrôle de la transmission de ces virus dans les populations exposées. La prévention de l'infection virale B repose principalement sur la vaccination contre l'hépatite B (*cf.* thématique « Vaccination contre l'hépatite B »). Chez les usagers de drogues, la prévention de l'hépatite C repose principalement sur la politique de réduction des risques de transmission (accès aux seringues, traitements de substitution aux opiacés), qui a été mise en place, en France, à la fin des années 1980 (*cf.* thématique « Usagers de drogues »). Pour les autres populations exposées au risque d'hépatites virales B et C, outre les recommandations vaccinales contre l'hépatite B, les mesures de prévention mises en place en France concernent la sécurité transfusionnelle, les patients pris en charge en milieu de soins, les professionnels de santé, les personnes exposées au risque sexuel et la population placée sous main de justice.

Les données utilisées dans ce chapitre proviennent pour une grande part des résultats fournis par les dispositifs de surveillance coordonnés par l'Institut de veille sanitaire (InVS)¹ et ses partenaires².

1. Données accessibles à partir de <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Donneurs-de-sang/La-surveillance-epidemiologique-des-donneurs-de-sang-VIH-VHC-VHB-HTLV-syphilis> ; <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins>

2. Données accessibles à partir de <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Donneurs-de-sang/La-surveillance-epidemiologique-des-donneurs-de-sang-VIH-VHC-VHB-HTLV-syphilis> ; <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins>
Partenaires de surveillance de l'InVS : établissement français du sang (EFS), centre de transfusion sanguine des armées (CTSA), centre national de référence (CNR) du VIH et des virus des hépatites B et C en transfusion sanguine de l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN), Antennes régionales de la lutte contre les infections nosocomiales (ARLIN), Établissements de santé, laboratoires dits Centres nationaux de référence.

Contrôle de la transmission virale liée aux dons de sang et d'organes en France

La sécurité infectieuse transfusionnelle s'appuie sur la sélection des donneurs de sang et d'organes et sur le dépistage des dons de sang.

Le contrôle de la transmission virale liée aux dons de sang et d'organes passe par le dépistage systématique des agents pathogènes transmissibles par le sang, mis en place rapidement après l'élaboration des techniques de détection. Ainsi, après la recherche de l'AgHBs systématique depuis 1971, associée depuis 1988 au dépistage des anticorps (Ac) anti-HBc et à la mesure des ALAT (cette dernière ayant été supprimée depuis 2004), le dépistage des Ac anti-VHC a été possible et systématique sur les dons de sang en France à partir de 1990. Grâce aux progrès réalisés dans le développement d'outils de dépistage plus sensibles, le dépistage génomique viral (DGV) a été mis en place sur les dons de sang pour l'ARN du VHC en 2001 et pour l'ADN du VHB en 2010.

Avant ces mesures, la transfusion de sang et de produits du sang a beaucoup pesé sur la prévalence de l'hépatite C dans la population générale en France, et, en 2004, la prévalence des Ac anti-VHC était estimée six fois plus élevée chez les personnes ayant été transfusées avant 1992 que chez celles n'ayant jamais été transfusées [1]. Dans cette enquête InVS, le fait d'avoir été transfusé était un des facteurs indépendamment associés à la positivité des Ac anti-VHC, avec l'usage de drogues par voie injectable ou nasale, le pays de naissance en zone d'endémicité à VHC modérée ou élevée et l'âge de plus de 29 ans.

Sélection des donneurs et dépistage des dons

Le contrôle de la transmission du VHB et du VHC liée aux dons de sang et d'organes s'appuie sur la sélection des donneurs (auto-questionnaire et entretien confidentiel avant tout don) et sur le dépistage réalisé sur chaque don. Ainsi, entre 2008 et 2010, sur les 8,8 millions de dons de sang prélevés, 512 dons (0,58 pour 10 000 dons) ont été confirmés positifs pour le VHC et 905 (1,03 pour 10 000 dons) pour l'AgHBs, ces taux de positivité tendant à diminuer au cours de cette période chez les nouveaux donneurs [2].

Parmi les 392 donneurs confirmés positifs pour le VHC entre 2008 et 2010 qui ont pu être interrogés sur leurs facteurs de risque, le mode probable de contamination le plus fréquent était l'exposition à des soins incluant les explorations fonctionnelles et la petite chirurgie sans transfusion (28,9 %) et l'usage de drogues par voie veineuse (28,7 %). Parmi les 696 donneurs qui ont été confirmés positifs pour l'AgHBs pendant la même période, le mode de contamination identifié le plus fréquent était le fait d'être originaire d'une zone d'endémie pour le VHB (68 %) ; l'exposition nosocomiale et la transmission de la mère à l'enfant ou intra-familiale étaient plus rarement identifiées (respectivement, dans 7 % et 5 % des cas).

Estimation du risque résiduel de transmission liée à la transfusion

Malgré les tests biologiques réalisés sur chaque don de sang, il existe un risque dit « résiduel » de transmettre une infection virale, lié à la « fenêtre silencieuse ». Cette période correspond au temps de latence entre la contamination et la détection des marqueurs d'infection par les tests biologiques de dépistage. Depuis le DGV, cette « fenêtre silencieuse » est estimée à 10 jours pour le VHC et 20 jours pour le VHB.

Sur la période 2010-2012 et avec l'introduction du DGV, le risque résiduel de transmission par transfusion d'une infection virale par le VHC et le VHB est extrêmement faible, estimé à 1/10 000 000 dons pour le VHC et à 1/2 500 000 dons pour le VHB [2].

Prévention de la transmission virale en milieu de soins

La prévention de la transmission du VHB et du VHC en milieu de soins passe par la vaccination anti-VHB des professionnels de santé (*cf.* thématique « Vaccination contre l'hépatite B ») et par la lutte contre la transmission des infections virales liées aux soins, dite transmission nosocomiale. La prévention de la transmission nosocomiale repose sur l'application des précautions standard et des règles de désinfection et de bonnes pratiques professionnelles.

Le signalement des infections nosocomiales en France

Contexte réglementaire

En application de la loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire, le signalement externe des infections nosocomiales, institué par le décret du 26 juillet 2001, est un dispositif d'alerte. Le signalement est une obligation légale qui s'impose donc à tout établissement public ou privé. Il repose sur un dispositif mis en place dans les établissements de soins dans cinq inter-régions (Centres inter-régionaux de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales [CCLIN]), dans les régions (Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales [ARLIN]) et les Agences régionales de santé (ARS). Il requiert dans chaque établissement de santé une évaluation spécialisée de la situation par le CCLIN et l'équipe opérationnelle d'hygiène (notamment le praticien en hygiène) et une validation par le responsable désigné des signalements. L'ARLIN, au niveau local, et le CCLIN, au niveau interrégional, peuvent apporter leur expertise en termes d'évaluation et de gestion du risque infectieux. L'ARS intervient pour s'assurer que les mesures préconisées ont bien été mises en place et décider si la situation nécessite la mise en œuvre d'une inspection. Le signalement nécessite également l'adhésion et la participation de l'ensemble des services de soins des établissements de santé.

Contexte épidémiologique

Transmission du VHC de patient à patient

La transmission nosocomiale a probablement joué un rôle important dans la diffusion de l'infection à VHC en France avant la mise en place des mesures de désinfection et de l'utilisation de matériels à usage unique, comme l'a montré un travail collaboratif sur l'hépatite C mené en 2003 et qui s'est appuyé sur les données publiées avant 2001 [3]. Dans ces études, ce mode de transmission était évoqué dans environ 15 % des contaminations.

Le caractère nosocomial de la transmission de l'infection virale C a été identifié à l'occasion des investigations réalisées autour de cas de séroconversion ou d'hépatite aiguë diagnostiqués dans des centres d'hémodialyse [4-6], au décours d'actes invasifs (endoscopies digestives notamment) [7], après anesthésie générale (en lien avec le partage de flacons multidoses) [8] ou lors d'une utilisation inadéquate d'auto-piqueurs ou d'analyseurs de glycémie [9].

Ce mode de transmission a été également évoqué comme probable au début des années 2000 parmi les cas diagnostiqués d'hépatite C aiguë en France. Ainsi, parmi les 16 244

patients pris en charge pour une hépatite C dans les services experts en hépatologie entre 2000 et 2004, 61 (0,38 %) présentaient une hépatite C aiguë, définie selon des critères stricts. Parmi les expositions à risque de transmission du VHC survenues dans la période présumée de contamination de ces 61 patients, un acte médical invasif, réalisé en France, était évoqué chez 25 % d'entre eux : une hémodialyse (7 patients), un acte chirurgical (3 patients), une endoscopie digestive (3 patients), un autre acte invasif (4 patients) [10]. Dans une autre étude prospective menée entre 1999 et 2007 dans les hôpitaux généraux français, la notion d'acte invasif était trouvée chez 16 % (20/126) des patients ayant une hépatite C aiguë [11].

Ce mode de transmission a été retenu comme facteur de risque de transmission du VHC sur la période 1995-2001 en France dans une enquête cas-témoins rétrospective [12]. Dans cette étude, étaient définis comme cas incidents d'infection à VHC, les donneurs de sang réguliers chez qui des anticorps anti-VHC étaient apparus entre 1998 et 2001 (séroconversion VHC) et les patients pris en charge pour une hépatite C aiguë dans les services experts entre 2000 et 2001 : 64 cas incidents ont été ainsi inclus, chacun ayant été apparié à quatre témoins sur l'âge, le sexe et la population d'origine. Les facteurs de risque associés à la séroconversion VHC étaient l'usage de drogues par voie injectable (aOR=109,0 [IC95 % : 11,7-1015,8]) et un antécédent d'endoscopie digestive (aOR= 5,7 [IC95 % : 1,4-23,8]) ou d'acte radiologique invasif (aOR= 11,6 [1,7-78,5]). La réalisation de cette étude a été très difficile. En effet, si le repérage des cas incidents a pu être facilité par le choix de la population d'étude, ce choix n'a pas levé la difficulté de l'appariement à des témoins. La population choisie n'était pas plus le reflet de la population générale. De plus, malgré la durée de la période d'étude (six ans), le nombre de cas incidents inclus a pu être insuffisant pour identifier un risque lié à d'autres actes ou pratiques (anesthésie et tatouage par exemple). Cette étude ayant été rétrospective, une enquête systématique sur les gestes ou pratiques invasives autour de chaque cas identifié n'a pu être réalisée pour caractériser plus précisément ces actes et permettre ainsi de corriger des erreurs de pratique.

Cependant, cette étude a mis en évidence la persistance d'un risque de contamination lors de gestes médicaux invasifs effectués entre 1995 et 2001, malgré les nombreuses recommandations émises par la Direction générale de la santé (DGS) durant cette période : utilisation de dispositifs médicaux à usage unique (1994), désinfection des endoscopes (1996), stérilisation des dispositifs médicaux dans les établissements de santé (1997), prévention de la transmission des agents infectieux véhiculés par le sang ou d'autres liquides biologiques lors de soins (1999).

Avec l'application des mesures de prévention de la transmission en milieu de soins, le risque de transmission nosocomial du VHC semble diminuer depuis les années 2000. Seuls deux signalements vis-à-vis du VHC ont été adressés à l'InVS entre 2011 et fin 2013, l'un concernant un centre d'hémodialyse et le second un service d'endoscopie.

Ce risque de transmission nosocomiale persiste cependant, comme le suggère l'analyse des modes de contamination parmi la population très sélectionnée des donneurs de sang réguliers, où ce mode a été évoqué comme probable dans près d'un tiers des cas des séroconversions VHC survenues entre 2008 et 2010 (aussi souvent que l'usage de drogues) [2]. Il pourrait être intéressant de renouveler une étude cas-témoin autour de cas d'hépatites aiguës C pour actualiser les facteurs de risques de transmission en milieu de soins, en élargissant la population d'étude à l'ensemble des centres hospitaliers. Le caractère très laborieux d'une telle étude ne doit pas être méconnu. Mais l'investigation systématique et bien conduite des pratiques de soins autour de chaque cas suspect

d'hépatite C aiguë nosocomiale, mise en œuvre grâce au signalement, peut être suffisante pour instaurer des mesures de prévention ou les adapter.

Transmission du VHB de patient à patient

Le risque de transmission nosocomiale de l'hépatite B a fait l'objet de peu d'études.

Une étude cas-témoins réalisée à partir du registre italien des hépatites virales aiguës A, B et C entre 1994 et 1999 a comparé 3 120 cas d'hépatite aiguë B à 7 158 « témoins » (atteints d'hépatite aiguë A) et a montré l'association entre un antécédent récent de chirurgie digestive, orale ou gynécologique et la survenue de l'infection à VHB [13]. À la suite de 86 cas d'acquisition d'un AgHBs observés dans un centre français de transplantation cardiaque entre 1984 et 1994, une étude rétrospective cas-témoins a montré l'association entre la transmission du VHB de patient à patient et la réalisation de biopsies myocardiques, suggérant une contamination *via* les surfaces inertes ou le matériel utilisés à l'occasion des biopsies [14].

L'exposition à des soins est plus rarement évoquée chez les donneurs de sang positifs pour l'AgHBs en France entre 2008 et 2010 (moins de 10 % des cas) que chez les donneurs positifs vis-à-vis du VHC [2].

Dans le cadre de la déclaration obligatoire (DO) de l'hépatite B aiguë, mise en place en France depuis 2003 pour évaluer l'impact des politiques de prévention vis-à-vis du VHB, une exposition nosocomiale dans les six semaines à six mois précédant le diagnostic de l'hépatite B aiguë est évoquée dans moins de 15 % des cas³. Malheureusement, l'information sur les expositions potentielles dans la période présumée de contamination n'est pas renseignée dans plus de 35 % des cas déclarés d'hépatite B aiguë. En l'absence d'appariement avec des sujets témoins, et du fait d'une sous-notification des cas déclarés, ces données ne permettent pas d'établir une association entre l'hépatite et le facteur présumé de contamination.

Une étude cas-témoins des cas incidents, à l'instar de ce qui a été fait pour le VHC, serait utile pour appréhender les facteurs de risque de transmission résiduels.

En conclusion, la transmission nosocomiale des virus des hépatites B et C en milieu de soins est devenue exceptionnelle en France, mais elle persiste. Des épisodes récents, survenus en dehors du secteur hospitalier, ont montré que tout cadre d'exercice peut être à l'origine de transmissions des virus des hépatites B et C, si les mesures d'hygiène imposées par l'application des précautions standard ne sont pas respectées [15].

Transmission de soignant à soigné

La transmission du VHB ou du VHC d'un soignant infecté à un patient est exceptionnelle et dépend de la nature de l'acte de soins réalisé, du respect des précautions standard et de la charge virale plasmatique du soignant infecté. Cette transmission n'est possible que s'il y a contact (direct ou indirect) entre le sang (ou liquide biologique contaminé par du sang) du soignant atteint d'hépatite B ou C avec une muqueuse, un tissu, le site opératoire ou la peau lésée du patient. Les chirurgiens sont les professionnels de santé les plus exposés aux blessures et les actes chirurgicaux sont donc les plus à risque de contact entre le sang du soignant et celui du patient.

3. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Hepatitis-B-aigue/Declaration-obligatoire>

- Transmission du VHC de soignant à soigné

Une vingtaine de cas de transmission de soignants à soignés ont été rapportés dans la littérature entre 1996 et 2007. La majorité concernait des soignants réalisant des actes chirurgicaux (gynécologues-obstétriciens, chirurgiens cardiovasculaires, orthopédistes...). La contamination d'un patient à partir d'un soignant implique la blessure de ce soignant avec un matériel qui continue d'être utilisé (ce qui est qualifié de « recontact »). Dans un contexte chirurgical, peu de données existent sur la fréquence de contacts entre le matériel contaminé par le sang du soignant après blessure et les tissus du patient. Ce risque a été estimé à 21 % et à 32 % dans deux études [16, 17]. Dans une de ces études, sur les 29 contacts observés, 21 étaient liés à une aiguille à suture qui a continué à être utilisée après la piqûre [16]. Trois facteurs essentiels de risque de « recontact » sont connus : l'absence de visibilité dans le champ opératoire, le caractère confiné du geste chirurgical et la palpation volontaire des aiguilles à suture, comme en chirurgie gynécologique. La blessure du soignant passe alors souvent inaperçue et l'utilisation du matériel souillé par le sang du soignant se poursuit.

La probabilité de transmission du VHC lors d'une intervention par un chirurgien atteint d'une hépatite chronique C a été estimée en 2000 à environ $1,4 \cdot 10^{-4}$, soit une transmission du VHC pour plus de 7 000 interventions [18]. En France, le nombre de transmissions du VHC de soignant à patient a été estimé en 2005 par modélisation mathématique, à moins d'une à 9 transmissions environ par an [19]. Plus de 90 % de ces transmissions seraient imputables à des actes chirurgicaux et 7 % à des actes dentaires. Cependant, ces résultats qui découlent d'un modèle qui ne prenait pas en compte ni l'impact du dépistage et de la prise en charge thérapeutique des soignants infectés, ni la réponse thérapeutique des soignants traités, sont probablement surestimés. Par ailleurs, l'ampleur de l'intervalle de l'estimation s'explique par le faible nombre et l'imprécision des données disponibles en 2005 concernant la transmission nosocomiale du VHC.

- Transmission du VHB de soignant à soigné

Plus de cinquante épisodes de transmission du VHB de soignants infectés à leurs patients ont été publiés depuis les années 1970. La plupart de ces transmissions ont impliqué des professionnels réalisant des actes chirurgicaux : chirurgiens, obstétriciens ou dentistes. Quelques épisodes ont concerné des soignants ne réalisant pas d'actes chirurgicaux. Toutefois, parmi ces huit soignants, quatre (2 techniciens de circulation extra-corporelle, 1 médecin généraliste et 1 médecin pneumologue) avaient un état cutané ayant pu favoriser la transmission virale (dermatite, coupures) et deux autres (1 technicien d'électro-encéphalogramme et 1 infirmière) ne respectaient pas les précautions standard. Aucun facteur explicatif n'a pu être identifié concernant les deux autres soignants (1 étudiant en médecine et 1 infirmière) [20]. Parmi l'ensemble des soignants impliqués dans ces transmissions à soigné, certains avaient été vaccinés contre l'hépatite B alors qu'ils étaient atteints d'une infection chronique liée à ce virus. Ce risque existe particulièrement chez les personnes qui ont été contaminées *in utero* ou dans l'enfance, ou originaires de régions où la prévalence de l'infection chronique par le VHB est élevée [20].

Jusqu'en 1997, les épisodes de transmission documentés du VHB de soignants infectés à leurs patients ont été décrits chez des soignants porteurs de l'antigène HBe. Depuis, les publications ont aussi concerné des soignants négatifs pour ce marqueur, mais dont le niveau d'ADN du VHB était toujours supérieur à 2 000 UI/ml [21, 22].

- Prévention de la transmission soignant-soigné

Dans son rapport de juin 2011 sur la prévention de la transmission, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) [22] rappelle la nécessité du respect des précautions standard en milieu de soins et de la vaccination contre l'hépatite B des soignants pour éviter les contaminations des soignants et le risque d'exposer les soignés. Il préconise également le dépistage des soignants pour permettre un diagnostic, une prise en charge et un suivi précoces des soignants infectés, et la mesure régulière de la charge virale de ces soignants.

Recommandations du rapport du Haut conseil de santé publique

Dépistage des infections virales chez les soignants

Le dépistage obligatoire et régulier des infections virales chez les soignants n'apparaît pas pertinent, tant en raison de la difficulté de définir une périodicité optimale que du caractère illusoire de sa réalisation exhaustive. Il serait, de plus, susceptible de représenter une fausse sécurité. Il est toutefois de la responsabilité de chaque soignant ou futur soignant de connaître son statut sérologique vis-à-vis du VHB, du VHC et du VIH et d'actualiser cette connaissance en cas de pratiques à risque d'exposition, quelles qu'elles soient.

En pratique, il faut distinguer deux catégories de soignants non infectés par les VHB, VHC et VIH :

- ceux qui ont une immunité protectrice vis-à-vis du VHB (définie comme au moins une détermination indiquant un taux ≥ 100 UI/l d'anticorps anti-HBs ou, en l'absence d'anticorps anti-HBc, un taux >10 UI/l d'anticorps anti-HBs) ; chez ces soignants, seul persiste le risque lié au VHC et au VIH. En dehors du contrôle de ces sérologies lors d'un accident d'exposition au sang (AES), il est de la responsabilité du soignant de faire des contrôles sérologiques réguliers dans son intérêt et dans celui de ses patients. La fréquence des contrôles peut varier selon l'implication du soignant dans des gestes invasifs à risque et ses éventuels facteurs de risque extra-professionnels. Pour des professions hautement exposées comme les chirurgiens vasculaires, les gynécologues-obstétriciens, les orthopédistes ou les chirurgiens-dentistes, un contrôle annuel des sérologies VHC et VIH constitue une périodicité raisonnable ;
- ceux qui n'ont pas, selon les critères ci-dessus, d'immunité vis-à-vis du VHB malgré une vaccination bien conduite ; ces soignants doivent avoir une surveillance au moins annuelle de leur sérologie VHB (AgHBs et anticorps anti-HBc) (cf. thématique « Vaccination contre l'hépatite B »).

Mesure et réduction de la charge virale chez les soignants infectés

Les réflexions suivantes peuvent être proposées chez les soignants infectés : (a) le soignant doit tout faire pour ne pas nuire à l'état de santé de son patient, (b) la rareté des infections soignant-soigné va dans le sens d'une attitude mesurée, (c) le soignant a droit à la confidentialité de son état de santé, en évitant toute stigmatisation.

Une double responsabilisation peut ainsi être suggérée :

- responsabilisation du soignant qui doit : (a) s'informer volontairement et régulièrement de son statut sérologique, (b) en cas de diagnostic d'infection chronique virale, faire prendre en charge son affection par un médecin spécialiste et (c) en cas de charge virale détectable et d'activités de soins à risque, d'envisager à la fois l'opportunité d'un traitement antiviral et la saisie d'une commission nationale d'évaluation du risque de contamination soignant-soigné ;

– responsabilisation des institutions (direction des soins, médecine du travail, pôles et services hospitaliers...) pour respecter la confidentialité des soignants infectés vis-à-vis des autres soignants et des patients et laisser à la commission *ad hoc*, composée de spécialistes et étrangère au contexte local, le soin de faire des propositions ; celles-ci devront respecter les intérêts des patients et du soignant infecté ; elles pourront inclure une restriction d'activité de ce dernier.

Exposition professionnelle

Une surveillance des AES est coordonnée au niveau national par le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) et le Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux depuis 2002. Tout AES déclaré au médecin du travail est documenté de manière volontaire, anonyme et standardisée.

Sur les 17 039 AES recensés en 2010, près de 60 % ont été notifiés par les personnels paramédicaux [23]. Le taux d'AES pour 100 équivalent temps plein (ETP) le plus élevé concernait les infirmières de bloc opératoire (14,7 pour 100 ETP). Les accidents percutanés concernaient huit AES documentés sur 10, essentiellement par piqûre. Entre 2004 et 2010, le nombre d'AES a été réduit d'un peu moins d'un quart en France sur l'ensemble des établissements participant à la surveillance. Cette période a été associée à une augmentation de la part des matériels de sécurité commandés par les établissements, quel que soit le dispositif médical considéré, avec une tendance à sécuriser davantage de gestes au fur et à mesure des années. Au total, si au cours du temps il est observé une tendance à la baisse de l'incidence des accidents quel que soit le matériel utilisé (illustrant l'impact positif des campagnes de formation et d'information qui ont lieu années après années), le recours à un matériel de sécurité permet de réduire plus encore ce risque résiduel.

Parallèlement à la surveillance des AES, la surveillance nationale des contaminations professionnelles permet de recenser les contaminations virales chez des soignants à la suite d'un AES et de caractériser ainsi les accidents à haut risque de transmission. Cette surveillance a été initiée en 1991 pour le VIH et en 1997 pour le VHC. En 2005, l'InVS a élargi cette surveillance au VHB [25].

Virus de l'hépatite C

Le taux de transmission du VHC chez des soignants à partir de patients infectés après exposition percutanée a été estimé à environ 1,8 % [24]. De 1997 à 2012⁴, 70 séroconversions VHC ont été recensées chez un personnel de santé, dont 50 survenues à la suite d'un contact avec un patient connu comme infecté par le VHC, au moment ou à la suite de l'AES (patient source). Après un pic en 1996, le nombre annuel de séroconversions VHC est depuis cette date compris entre 0 et 5. Les infirmières sont les plus concernées. Les piqûres sont les plus à risque de transmission du VHC, essentiellement avec des aiguilles intraveineuses, mais parfois aussi avec des aiguilles creuses ne contenant en principe pas de sang (9 aiguilles sous-cutanées et 2 aiguilles intramusculaires) ou avec des aiguilles pleines (2 cas : aiguille de suture et lancette). Deux cas de séroconversions sont survenus à la suite d'un contact sanguin avec une peau lésée. Les actes effectués au moment de

4. Lot F. Risque infectieux et conduite à tenir post AES. CCLin Sud-Ouest, Arcachon, septembre 2012 ; accessible <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Populations/Professionnels-de-sante>

l'AES sont le plus souvent des prélèvements sanguins. Néanmoins, les injections, les activités de rangement, le nettoyage ou le transport de déchets et les poses ou déposes de perfusion sont souvent cités. Parmi les 70 cas de séroconversion recensés entre 1997 et 2012, au moins la moitié aurait pu être évitée si les précautions standard avaient été respectées [25].

Virus de l'hépatite B

Le taux de transmission du VHB à des soignants après exposition percutanée à du sang infecté a été estimé à environ 6 % en l'absence de détection de l'antigène HBe et à 30 % lorsque ce marqueur était détecté [26]. Ces estimations reposent sur des données anciennes, fondées sur la présence ou non de l'antigène HBe et non sur la présence et la quantification de l'ADN du VHB.

Dans le cadre de la surveillance des contaminations professionnelles, aucune infection à VHB n'a été déclarée depuis 2005 [25].

Une enquête réalisée en France en 2009 a évalué la couverture vaccinale contre le VHB chez les professionnels de santé [27]. Cette étude montre des disparités en fonction de la profession et du lieu d'exercice. La couverture vaccinale était de 70,9 % chez les médecins, de 91,0 % chez les infirmières, de 64,6 % chez les sages-femmes et de 93,3 % chez les aides-soignantes. Elle était de 93,4 à 96,4 % dans les établissements publics de santé, de 76,4 % dans les cliniques chirurgicales et seulement de 60,7 % dans les centres d'obstétrique. Cette enquête, réalisée uniquement dans des établissements employant un médecin du travail, peut avoir surestimé la couverture vaccinale. Néanmoins, la disparité de couverture reflète peut-être aussi des inégalités à l'embauche. En effet, alors que les médecins reçoivent leur certificat d'aptitude par un médecin agréé, en ayant rarement un contrôle du titre des anticorps anti-HBs, l'embauche des infirmières dépend d'une visite de médecine du travail, incluant un contrôle systématique du titre de ces anticorps.

Transmission par des procédures invasives non médicales

Les tatouages et les *piercings* sont suspectés de longue date d'être une source de transmission du VHC et du VHB. Pourtant, les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'imputer formellement ces pratiques comme cause d'infection par ces virus. Les résultats des études sont souvent contradictoires. Dans l'étude cas-témoin réalisée sur la période 1995-2001 ayant inclus des cas incidents d'hépatite aiguë C, un antécédent récent de tatouage et/ou de *piercing* n'avait pas été associé au risque de séroconversion récente après une analyse multivariée ; ce résultat négatif est peut-être dû à un manque de puissance de l'étude [12]. Dans l'enquête de prévalence de l'infection à VHC réalisée en 2004 [1], un antécédent de tatouage était indépendamment associé à l'infection par le VHC, mais au seuil $p < 0,07$ et cela après ajustement sur le sexe⁵. Une autre étude réalisée aux Pays-Bas n'a pas mis en évidence une augmentation de la prévalence des anticorps anti-VHC et des anticorps anti-HBc chez les sujets ayant plusieurs tatouages et/ou *piercings* [28]. Plus récemment, une étude multicentrique américaine, après exclusion des patients ayant eu un usage de drogues ou un antécédent de transfusion (465 patients ayant une infection à VHC et 1 421 témoins) a trouvé un antécédent de tatouage comme

5. Rapport d'étude disponible au <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-C/Publications>

un facteur de risque indépendant d'hépatite C après ajustement sur l'âge, le sexe et la race (OR = 5,17 ; IC95 % : 3,75-7,11 ; $p < 0,001$) [29].

En 2000, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a émis des recommandations concernant la pratique « d'actes corporels » sans caractère médical (tatouage, *piercing*, dermatographie, épilation par électrolyse, rasage) : (a) une information et/ou une formation sur le risque infectieux des personnes réalisant ces actes ou s'y soumettant est nécessaire ; (b) des précautions d'hygiène (en adaptant les recommandations existant en milieu de soins) doivent être respectées par toutes les personnes réalisant ces actes ; ces précautions concernent les locaux, le matériel, les produits, les modalités de réalisation des actes, en particulier les désinfections cutanées ou muqueuses, les procédures de nettoyage, de désinfection et de stérilisation et d'élimination des déchets par une filière protégée ; (c) le matériel à usage unique, dès lors qu'il existe, devrait être utilisé ; (d) des guides de procédures (qui pourraient s'inspirer des recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales et pour la désinfection des dispositifs médicaux), réalisés avec la collaboration des personnes qui pratiquent ces actes, seraient très utiles ; (e) des contrôles devraient être effectués sur le respect des précautions d'hygiène dites « standard » dans les locaux des personnes qui pratiquent ces actes (studios de tatouages et de *piercing*, salons d'esthétique ou de coiffure) ; (f) la vaccination contre le virus de l'hépatite B des personnes qui effectuent ces actes est fortement recommandée ; (g) certains actes réglementés, notamment les actes d'épilation par électrolyse, ne peuvent être effectués que par un médecin (code de la santé publique, arrêté du 6 janvier 1962). La plupart de ces recommandations ont été reprises dans le décret n° 2008-149 du 19 février 2008 qui fixe les conditions d'hygiène et de salubrité relatives aux pratiques du tatouage avec effraction cutanée et du *piercing*, et modifie le code de la santé publique. Le décret impose que les activités de tatouage et de *piercing* soient déclarées en préfecture et réalisées par des personnes ayant suivi une formation obligatoire à l'hygiène. Il est donc possible que le risque de transmission virale par tatouage et/ou *piercing*, s'il a existé, ait été considérablement réduit depuis l'application de ces mesures sanitaires. Une inspection devrait être réalisée pour connaître la proportion des professionnels qui respectent strictement cette réglementation.

Transmission sexuelle

Virus de l'hépatite B

La transmission sexuelle est bien connue pour le VHB. Ce virus peut être présent dans les sécrétions sexuelles et de nombreux autres liquides biologiques comme la salive (*cf. infra*). La prévention de cette transmission repose sur la vaccination contre l'hépatite B qui est recommandée pour toute personne ayant des rapports sexuels avec un porteur chronique de l'AgHBs (*cf. thématique « Vaccination contre l'hépatite B »*). Les efforts de sensibilisation sur la diminution des pratiques à risque, l'utilisation des préservatifs et la vaccination contre l'hépatite B doivent être amplifiés.

Virus de l'hépatite C

La transmission sexuelle du VHC est rare. Selon une étude récente, le taux de transmission au sein de couples hétérosexuels se déclarant monogames est de 0,07 % par an, équivalent à 1 transmission pour 190 00 rapports sexuels. On peut recommander pour

réduire la transmission d'éviter les rapports traumatisants et les rapports sexuels sans préservatif pendant les règles [30].

La transmission en contexte sexuel du VHC a principalement été rapportée ces dernières années chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) infectés par le VIH [31, 32]. La transmission du VHC chez ces hommes est généralement observée dans un contexte particulier qui associe un multi-partenariat sexuel, des pratiques sexuelles en groupe, des pénétrations anales sans préservatif et/ou traumatiques, et une consommation de produits psycho-actifs (incluant cocaïne, kétamine, acide gamma-hydroxybutyrique, cathinones). Certaines pratiques d'injection intraveineuse de stimulants dans un contexte sexuel chez des HSH sont regroupées sous le terme de SLAM. Si l'ampleur réelle du SLAM est mal connue, on sait que ces pratiques sont associées à des prises de risque vis-à-vis des hépatites virales, notamment le VHC, et de transmission du VIH. Ces prises de risque justifient des interventions ciblées de prévention, impliquant les communautés, principalement *via* les réseaux internet et éventuellement en milieu festif⁶.

La présence de l'ARN du VHC dans les sécrétions sexuelles a été décrite comme étant associée à la présence de sang dans ces sécrétions [33, 34].

Transmission entre personnes vivant sous le même toit

Virus de l'hépatite B

L'ADN du VHB a été mis en évidence et quantifié dans de nombreux liquides biologiques (autres que le sang et les sécrétions sexuelles) de personnes atteintes d'hépatite chronique B dont la charge virale était élevée. Bien que les mécanismes de transmission soient mal connus, des contacts entre des liquides biologiques (tels que les larmes, la sueur, l'urine ou la salive) de personnes très virémiques pour le VHB et une peau ou des muqueuses lésées ont pu être à l'origine de contaminations intra-familiales [35-38].

En cas d'arrêt de la réplication virale, spontanée ou sous l'effet du traitement, le risque de transmission sexuelle ou autre est *a priori* supprimé, en sachant qu'une réactivation virale est toujours possible.

La prévention de la transmission passe par la vaccination contre l'hépatite B de toute personne proche d'un patient atteint d'hépatite chronique B.

Virus de l'hépatite C

La transmission intra-familiale du VHC a été décrite [39, 40]. Le partage d'objets de toilette (ciseaux, rasoirs, coupe-ongles...) à l'origine de petites plaies ou des conditions d'hygiène défectueuses pourraient être à l'origine de cette transmission en dehors des contacts sexuels. Le partage des objets de toilette avec un porteur chronique du VHC doit donc être évité.

6. Foureur N, *et al.* (2013). Slam. Première enquête qualitative en France. Paris : AIDES. http://www.aides.org/download.php?filepath=/sites/default/files/doc/Rapport_SLAM.pdf

Transmission chez les personnes détenues

Le dépistage des hépatites B et C doit être proposé à toute personne détenue. La prévalence de l'infection par le VHC dans les prisons françaises a été estimée en 2010 à 4,8 %. Parmi les cas infectés, 44 % recevaient ou avaient reçu un traitement anti-VHC [41]. Le risque de contamination pendant l'incarcération est probablement élevé du fait de la fréquence des conduites à risque (usage de drogues, partage de matériel, tatouage artisanal...).

Les efforts d'éducation sur les facteurs de risque de contamination doivent être largement amplifiés dans cette population. Une prise en charge thérapeutique doit être proposée systématiquement, qui, outre l'intérêt pour la personne malade, pourra réduire le réservoir de contamination.

Prévention des hépatites virales B et C en dehors de l'usage de drogues

Points-clés

1. Depuis l'introduction du diagnostic génomique viral chez les donneurs de sang, le risque résiduel de transmission par transfusion d'une infection virale par le VHC et le VHB est extrêmement faible. Il est estimé à 1/10 000 000 dons pour le VHC et à 1/2 500 000 dons pour le VHB.
2. Le risque de transmission lié aux soins du VHB et du VHC est difficile à apprécier, soit parce que son évaluation repose sur des études sans groupe témoin, soit parce que les groupes étudiés ne sont pas représentatifs de la population générale.
3. Un antécédent d'acte médico-chirurgical invasif effectué avant 2001 est considéré comme un facteur de risque indépendant de contamination par le VHB ou le VHC dans la plupart des études publiées.
4. Grâce à l'application des précautions standard et le respect des règles de désinfection et de bonnes pratiques professionnelles, le nombre de signalements d'infections par le VHB et le VHC en milieu de soins hospitaliers a diminué, mais le risque persiste.
5. Une surveillance nationale des contaminations professionnelles a été mise en place par l'InVS depuis 1997 pour le VHC et 2005 pour le VHB. Depuis, le nombre de contamination par le VHC est compris entre 0 et 5 par an et aucun cas n'a été rapporté pour le VHB.
6. Le risque de transmission du VHB d'un soignant à son patient a diminué grâce à la vaccination obligatoire depuis 1991 de tout professionnel de santé. Le taux de couverture vaccinale anti-VHB chez les professionnels de santé varie de 65 à 93 % selon les types de professions.
7. Les actes invasifs (en particulier les actes chirurgicaux ou de radiologie interventionnelle) sont ceux qui exposent au risque de transmission d'un soignant à son patient
8. Le risque de transmission virale après tatouage ou *piercing* est probablement faible en France. Un décret datant de 2008 fixe les conditions d'hygiène et de salubrité relatives aux pratiques de tatouage et de *piercing* et impose que ces pratiques

soient déclarées en préfecture et réalisées par des personnes ayant suivi une formation à l'hygiène.

9. Le risque de transmission sexuelle du VHC existe mais il est faible ; il a été principalement décrit au cours de la dernière décennie chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et séropositifs pour le VIH.
10. La prévalence des anticorps anti-VHC chez les personnes détenues est de l'ordre de 5 %.
11. La prise en charge thérapeutique concerne une proportion insuffisante des personnes détenues atteintes d'hépatite C.

Recommandations

1. **Faire évoluer la déclaration obligatoire de l'hépatite B aiguë** afin de disposer d'un système plus réactif vis-à-vis des modes de contamination et d'adapter les mesures de prévention vis-à-vis du VHB.
2. **Mettre en œuvre une politique de rattrapage vis-à-vis de la vaccination contre le VHB chez les professionnels de santé.**
3. **En cas de suspicion de contamination par le VHC ou le VHB après un acte médical invasif, réaliser systématiquement une investigation incluant un audit des pratiques.**
4. **Prendre en compte les données sérologiques obtenues après un accident d'exposition au sang** pour déterminer la prévalence des infections à VHC et à VHB parmi les différentes professions de santé et mieux évaluer le risque de transmission de soignant à soigné. Diffuser ces informations régulièrement et de façon individuelle aux professionnels de santé.
5. **Faire un audit des pratiques et du respect du décret qui fixe les conditions d'hygiène et de salubrité relatives aux gestes de tatouage et de *piercing*** dans les différentes officines.
6. **Chez les personnes détenues, poursuivre et accroître les efforts de dépistage et d'éducation sur les facteurs de risque de contamination.** Proposer systématiquement un dépistage des infections à VHB, VHC et VIH lors de la visite médicale d'entrée, y compris par TROD. Vacciner contre l'hépatite B en l'absence d'immunisation, en utilisant des schémas accélérés. Proposer systématiquement une prise en charge thérapeutique en cas d'hépatite chronique B ou C, avec notamment pour objectif de réduire le risque de de contamination.
7. **Poursuivre et amplifier les efforts d'éducation des hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes** sur les facteurs de risque de contamination et les moyens de prévention (vaccination contre l'hépatite B en particulier). Proposer un dépistage systématique du VHB (par les trois marqueurs sérologiques), du VHC et du VIH. Proposer une vaccination contre l'hépatite B en l'absence d'immunisation.

Prevention of hepatitis B and C infections in populations except drug users

Key points

1. Since the development of the diagnostic testing for HBV and HCV in blood donors, the risk of transmission of these virus by blood transfusion is extremely low. It is estimated 1/10 000 000 blood donations for HCV and 1/ 2 500 000 for HBV.
2. The risk of transmission of HBV and HCV in healthcare workers is difficult to evaluate either because studies do not include a control group or because the study population is not representative of the general population.
3. A history of an invasive medical act before 2001 was found to be an independent risk factor of contamination of HBV or HCV in most published studies.
4. Thanks to the application of standard precautions and respect for rules of disinfection and good professional practices, the number of reported HBV and HCV infections in healthcare workers has decreased, but there is still a risk.
5. National monitoring of healthcare worker infections has been developed by the "InVS" since 1997 for HCV and 2005 for HBV. Since then the number of HCV contaminations has been between 0 and 5 per year and there have been no reported cases of HBV infection.
6. Since 1991 the risk of healthcare workers to patient HBV infection has decreased thanks to mandatory vaccination of healthcare professionals. The rate of HBV vaccination coverage in healthcare workers varies from 64,6 % to 93,3 %.
7. Invasive medical acts (in particular surgical acts or interventional radiology) are associated with the highest risk of healthcare workers to patient transmission.
8. The risk of tattoo or piercing-induced viral transmission is probably low in France. A 2008 decree set out the conditions for hygiene and cleanliness for tattooing and piercing and requires registration of these activities at the prefecture, and specific training in hygiene for tattoo artists and piercers.
9. The risk of sexual transmission of HCV is low, but it exists: in the past decade it has mainly been reported in men who have sex with men (MSM) and are HIV positive.
10. The prevalence of anti-HCV antibodies in prisoners is 5 %.
11. Treatment coverage of prisoners with HCV infection is insufficient.

Recommendations

1. **Improve the program for mandatory reporting of acute HBV infection** to develop a system that is more sensitive to the modes of transmission and adapt preventive measures of HBV.
2. **Establish a catch-up policy for HBV vaccinations in healthcare workers.**
3. **In case of suspected HBV or HCV contamination following an invasive medical act, systematically perform an investigation which includes an audit of practices.**
4. **Exploit serological results obtained from accidental exposure to blood** to more precisely determine the prevalence of HCV and HBV infections in different types of healthcare workers and better evaluate the risk of healthcare workers-patient

transmission. Regularly and individually report this information to healthcare workers.

5. **Perform controls to make sure that the practices set out in the decree describing the conditions for hygiene and cleanliness in relation to tattooing and piercing are respected** in the different tattoo and piercing parlors.
6. **Continue and expand campaigns to screen and educate prison inmates on the risks of contamination.** Systematically offer testing to prison inmates for HBV, HCV and HIV infection during initial medical visits, including by rapid diagnostic tests. **Vaccinate this population against HBV**, and if necessary use accelerated vaccination schedules. **Systematically offer treatment** in case of chronic hepatitis B or C infection to reduce the risk of contamination.
7. **Continue and expand campaigns to educate MSM on the risks of contamination and re-contamination and preventive measures** (especially HBV vaccination). Propose systematic testing for HBV (with the three serological markers), HCV and HIV. Offer HBV vaccination if the individual is not immunized.

Références

1. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, *et al.* Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 546-55.
2. Pillonel J, Legrand D, Sommen C, Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 39-40 : 438-42.
3. Bronowicki JP, Daurès JP, Deuffic-Burban S, Dhumeaux D, Izopet J, Leplège A, *et al.* *Hépatite C. Transmission nosocomiale. État de santé et devenir des personnes atteintes.* Paris : Inserm, 2003.
4. Delarocque-Astagneau E, Baffoy N, Thiers V, Simon N, de Valk H, Laperche S, *et al.* Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit: potential transmission by the hemodialysis machine? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 ; 23 : 328-34.
5. Savey A, Simon F, Izopet J, Lepoutre A, Fabry J, Desenclos JC. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 ; 26 : 752-60.
6. Lepoutre A, Szego E. *Pratiques d'hygiène et de dépistage du VHC en hémodialyse. Enquête par questionnaire.* Saint-Maurice : InVS, septembre 2006.
7. Gayet AA, Bernet C, Ponchon T, Chayvialle JA, Bibollet MA, Chemorin C, *et al.* Dysfonctionnement d'un laveur-désinfecteur dans une unité d'endoscopie digestive : description de l'investigation épidémiologique, Lyon, 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2004 ; 50 : 235-6.
8. Germain JM, Gros H, Carbonne A, Bouvet E, Astagneau P. Transmission du virus de l'hépatite C potentiellement liée au partage d'un flacon multidoses d'un analgésique central, Eure, 2001. Numéro thématique. Épidémiologie de l'hépatite C : état des lieux. *Bull Epidemiol Hebd* 2003 ; 16-17 : 102-3.
9. Desenclos JC, Bourdiol RM, Rolin B, Garandeau P, Ducos J, Bréchet C, *et al.* Hepatitis C in a ward for cystic fibrosis and diabetic patients: possible transmission by spring-loaded finger-stick devices for self-monitoring of capillary blood glucose. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001 ; 22 : 701-7.

10. Brouard C, Pradat P, Delarocque AE, Silvain C. Epidemiological characteristics and medical follow-up of 61 patients with acute hepatitis C identified through the hepatitis C surveillance system in France. *Epidemiol Infect* 2008 ; 136 : 988-96.
11. Morin T, Pariente AF, Lahmek PF, Rabaud CF, Silvain CF, Cadranel JF. Acute hepatitis C: analysis of a 126-case prospective, multicenter cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 22 : 157-66.
12. Delarocque-Astagneau E, Pillonel J, de Valk H, Perra A, Laperche S, Desenclos JC. An incident case-control study of modes of hepatitis C virus transmission in France. *Ann Epidemiol* 2007 ; 17 : 755-62.
13. Mele A, Spada E, Saggiocca L, Ragni P, Tosti ME, Gallo G, *et al.* Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 284-9.
14. Rosenheim M, Cadranel JF, Stuyver L, Dorent R, Golliot F, Astagneau P, *et al.* Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with endomyocardial biopsy. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30 : 1274-80.
15. Rousseau C, Broche B, Coignard B, Laperche S, Bernet C, Antona D, *et al.* Cas groupés d'infections aiguës par le virus de l'hépatite B liés à des actes d'acupuncture, Languedoc-Roussillon (France), 2008. *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; 12 : 157-60.
16. Centers for Disease Control. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998 ; 47 : 6-7.
17. Tokars JI, Bell DM, Culver DH, Marcus R, Mendelson MH, Sloan EP, *et al.* Percutaneous injuries during surgical procedures. *JAMA* 1992 ; 267 : 2899-904.
18. Gerberding JL, Rose DA, Pamiro NZ, Perlman JL, Schecter WP. Intraoperative provider injuries and potential recontacts at San Francisco general hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994 ; 15 : 344.
19. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients: model-based calculations for surgical settings. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 2313-6.
20. Le Strat Y, Lot F, Delarocque-Astagneau E, Desenclos JC. Estimation du nombre de transmission du VHC de soignants à soignés et évaluation des stratégies de dépistage des soignants en France, 2005-2020. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 2-3 : 26-8.
21. Haut Conseil de Santé Publique. *Prévention de la transmission soignant-soigné des virus hématogènes-VHB, VHC, VIH.* Avis et Rapports, juin 2011.
22. Johnston BL, Conley JM. Nosocomial transmission of bloodborne viruses from infected health care workers to patients. *Can J Infect Dis* 2003 ; 14 : 192-6.
23. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, and the European consensus group. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003 ; 27 : 213-30.
24. Floret N, Ali-Brandemeyer O, et le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). Surveillance des accidents avec exposition au sang dans les établissements de santé français en 2010. Résultats AES-Raisin 2010. 2013 April ; 42. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8851
25. Lot F, Abiteboul D. *Surveillance des contaminations professionnelles par le VIH, le VHC et le VHB chez le personnel de santé. Situation au 31 décembre 2009.* Saint-Maurice : InVS, 2010.
26. Shapiro CN. Occupational risk of infection with hepatitis B and hepatitis C virus. *Surg Clin North Am* 1995 ; 75 : 1047-56.
27. Guthmann JP, Fonteneau L, Ciotti C, *et al.* Vaccination coverage of health care personnel working in health care facilities in France: results of a national survey, 2009. *Vaccine* 2012 ; 30 : 4648-54.

28. Urbanus AT, van den Hoek A, Boonstra A, van Houdt R, de Bruijn LJ, Heijman T, *et al.* People with multiple tattoos and/or piercings are not at increased risk for HBV or HCV in The Netherlands. *PLoS One* 2011 ; 6 : e24736.
29. Carney K, Dhalla S, Aytaman A, Tenner CT, Francois F. Association of tattooing and hepatitis C virus infection: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2013 ; 57 : 2117-23.
30. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, *et al.* Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology* 2013 ; 57 : 881-9.
31. Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Aupérin I, *et al.* Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. *PLoS One* 2011 ; 6 : e29322.
32. Van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, *et al.* Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 1609-17.
33. Fariás A, Ré V, Mengarelli S, Kremer L, Pisano MB, Allende L, *et al.* Detection of hepatitis C virus (HCV) in body fluids from HCV monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients. *Hepatogastroenterology* 2010 ; 57 : 300-4.
34. Wang CC, Cook L, Tapia KA, Holte S, Krows M, Bagabag A, *et al.* Cervicovaginal shedding of hepatitis C viral RNA is associated with the presence of menstrual or other blood in cervicovaginal fluids. *J Clin Virol* 2011 ; 50 : 4-7.
35. Komatsu H, Inui A, Sogo T, Tateno A, Shimokawa R, Fujisawa T. Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission: experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers. *J Infect Dis* 2012 ; 206 : 478-85.
36. Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Blackberg J, Lindqvist B. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect* 2006 ; 64 : 352-7.
37. Van der Eijk AA, Niesters HG, Hansen BE, Pas SD, Richardus JH, Mostert M *et al.* Paired, quantitative measurements of hepatitis B virus DNA in saliva, urine, and serum of chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17 : 1173-9.
38. Heiberg IL, Hoegh M, Ladelund S, Niesters HG, Høgh B. Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection: implications for saliva as a potential mode of horizontal transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2010 ; 29 : 465-7.
39. Paez Jimenez A, Sharaf Eldin N, Rimlinger F, El-Daly M, El-Hariri H, El-Hoseiny M, *et al.* HCV iatrogenic and intrafamilial transmission in greater Cairo, Egypt. *Gut* 2010 ; 59 : 1554-60.
40. De Waure C, Cefalo C, Chiaradia G, Sferrazza A, Miele L, Gasbarrini G, *et al.* Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Italy: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2010 ; 64 : 843-8.
41. Semaille C, Le Strat Y, Chiron E, Chemlal K, Valantin MA, Serre P, *et al.* Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus among French prison inmates in 2010: a challenge for public health policy. *Euro Surveill* 2013 ; 18 (28). doi : pii : 20524.

6

Les tests virologiques pour le diagnostic et le suivi des patients infectés par les virus des hépatites B, C et D

Les tests virologiques sont indispensables à la prise en charge des patients infectés par les virus des hépatites B, C et D, à la fois pour le diagnostic de l'infection, la mise en place du traitement antiviral et le suivi de la réponse virologique au traitement. À côté des tests classiques (tests sérologiques de détection des antigènes viraux et des anticorps dirigés contre les protéines virales et tests de détection et de quantification des acides nucléiques dans le sang périphérique), de nouveaux tests, comme la quantification des antigènes viraux et la caractérisation des profils de résistance aux antiviraux, sont en développement et certains pourraient trouver une application clinique dans le futur.

Outils virologiques

Il existe deux types de marqueurs virologiques des virus des hépatites virales B, C et D : les marqueurs directs et les marqueurs indirects. Les marqueurs directs sont un des constituants du virus, antigènes ou acides nucléiques (acide désoxyribonucléique [ADN] ou acide ribonucléique [ARN]). Les marqueurs indirects sont les anticorps dirigés contre les protéines virales ; ces anticorps témoignent de la mise en place d'une réponse immune spécifique contre l'infection virale.

Antigènes et anticorps viraux

Principes des méthodes de détection et de quantification des antigènes et des anticorps

Tests immuno-enzymatiques

La détection ou la quantification des antigènes viraux et des anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes dans les fluides biologiques est fondée sur l'utilisation de tests immuno-enzymatiques (*enzyme immunosorbent assay*, EIA). L'antigène ou l'anticorps recherché est habituellement pris en « sandwich » entre deux anticorps lorsqu'il s'agit d'un antigène ou entre un antigène et un anti-anticorps lorsqu'il s'agit d'un anticorps. Ces méthodes sont rapides, faciles à utiliser, automatisables et, de ce fait, permettent de traiter un grand nombre d'échantillons. Elles sont en outre peu coûteuses (environ 30 %

du coût d'une mesure de la charge virale). On distingue des techniques qualitatives, qui permettent d'indiquer la présence ou l'absence de l'analyte (antigène ou anticorps) et des techniques quantitatives, qui permettent d'évaluer avec précision la quantité de l'analyte dans le fluide biologique. Les techniques quantitatives sont étalonnées par rapport à des standards internationaux dont les résultats sont idéalement exprimés en unités internationales (UI) par unités de volume. La détection et la quantification des antigènes ou des anticorps s'effectuent sur le sérum et éventuellement sur le plasma à condition que les trousseaux soient validés pour cette matrice biologique. Les performances des trousseaux sur ces deux matrices biologiques sont généralement équivalentes. Les trousseaux sérologiques utilisés pour le diagnostic et le suivi des infections par les virus des hépatites relèvent de la directive européenne 98/79/CE ; elles doivent répondre à ses exigences afin de pouvoir bénéficier du marquage CE et être utilisées dans les laboratoires de biologie médicale. En outre, les réactifs utilisés pour la détection, la confirmation et la quantification des marqueurs des virus d'hépatites B, C et D, au même titre que les dispositifs utilisés pour la détection et la quantification du VIH et de l'HTLV, sont mentionnés à l'annexe II, liste A de la directive. À ce titre, ils doivent être conformes à des spécifications techniques communes (STC, décision 2009/886/CE). Les STC définissent les modalités d'évaluation des performances de sensibilité et de spécificité, ainsi que des critères de sensibilité et de spécificité devant être atteints dans les conditions d'utilisation revendiquées par le fabricant.

Alternatives au prélèvement veineux

- *Point-of-care testing*

Les matrices biologiques alternatives au prélèvement veineux au pli du coude, telles que le liquide cravicaire, prélevé entre le sillon de la gencive et de la lèvre, et le sang total capillaire, prélevé au bout du doigt, permettent une biologie délocalisée auprès du patient ou « *point-of-care testing* (POCT) ». Elles peuvent en effet être utilisées dans des lieux fixes (cabinets médicaux, services d'urgence, centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit [CIDAG], structures de prévention, structures associatives, domicile du patient) ou mobiles (camion ou tente, par exemple). Les POCT en médecine comprennent les tests immunologiques sur carte ou bandelette permettant la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques (tests rapides d'orientation diagnostique [TROD] à partir de liquide cravicaire ou de sang total capillaire) et des tests moléculaires (non immunologiques), en développement, permettant la détection ou la quantification des acides nucléiques. En 2003, le programme de recherche et de formation en maladies tropicales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini les caractéristiques idéales d'un POCT [1] : il doit être bon marché, sensible, spécifique, facile à réaliser en un maximum de trois à quatre étapes à température ambiante par des personnels formés, soignants ou non, directement auprès des personnes exposées et hors des structures classiques de dépistage, et les résultats doivent être disponibles en moins de 30 minutes. Ces tests ne doivent pas nécessiter de matériel spécifique tel que centrifugeuses ou tubes de prélèvement.

- Tests rapides d'orientation diagnostique

Le principe des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) est simple. La plupart permettent la capture d'analytes (antigènes ou anticorps) sur une surface solide. Dans un deuxième temps, l'interaction de ces analytes avec des peptides synthétiques dans le cas de la détection d'anticorps ou des immunoglobulines spécifiques dans le cas de la détection d'antigènes permet une détection à l'œil nu, généralement sous la forme d'un trait de couleur. Une bande contrôle permet de valider le test. Il existe plusieurs technologies. La plus utilisée est l'immunochromatographie sur bandelettes. Un grand nombre

de matrices biologiques sont acceptées comme échantillons (liquide cravculaire, sang total capillaire, sang total veineux, sérum, plasma). Il s'agit de tests simples à utiliser et à interpréter. Lorsque les TROD sont réalisés à partir de matrices non usuelles telles que le liquide cravculaire ou le sang total capillaire, ils permettent éventuellement un diagnostic délocalisé auprès du patient (POCT), sans nécessité de disposer d'un laboratoire de biologie. Les TROD présentent un certain nombre de limites : une moindre sensibilité par rapport aux méthodes EIA réalisées sur sérum ou plasma, une absence d'automatisation, une lecture subjective justifiant la nécessité d'une formation, l'absence de traçabilité et d'archivage du résultat et une difficulté pour l'élimination des déchets infectieux. La moindre sensibilité des TROD est expliquée par la nature des antigènes ou des anticorps utilisés, la liaison des antigènes et des anticorps à température ambiante et non à 37° C comme dans les tests EIA et la nature des matrices biologiques utilisées. Le temps de réaction (maximum 30 minutes) diminue également la sensibilité. La spécificité des TROD est bonne mais tout résultat positif doit être contrôlé par une méthode de référence.

Papier buvard (dried blood spot)

Le papier buvard (*dried blood spot*, DBS) permet de recueillir le sang et de le conserver sous forme desséchée. Une fois séchés à température ambiante, les prélèvements peuvent être acheminés par voie postale, puis conservés rigoureusement à -20° C afin de ne pas altérer la qualité des acides nucléiques en vue des analyses moléculaires. Le papier buvard pourrait donc constituer un support intéressant pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des infections virales. Le buvard permet la détection des anticorps et des antigènes, ainsi que la détection et la quantification des acides nucléiques, voire leur séquençage. Après séchage à température ambiante pendant 4 à 24 heures, les buvards peuvent être stockés à +4° C ou à -20° C et sont habituellement transportés dans des sacs plastiques zippés contenant un dessiccant à température ambiante. Le stockage à température ambiante est déconseillé car il réduirait la spécificité des tests sérologiques et induirait des faux négatifs de détection de l'AgHBs [2, 3]. L'élution du matériel biologique est un facteur limitant qui nécessite une adaptation des tampons aux tests à réaliser. Les buvards permettent des analyses moléculaires. Néanmoins, les charges virales sont sous-estimées par rapport à celles déterminées à partir d'un prélèvement sérique ou plasmatique. De plus, les seuils de sensibilité pour la détection de l'ARN du VHC et de l'ADN du VHB sont respectivement de l'ordre de 500 et 1 000 IU/ml [4, 5]. Des analyses sérologiques (détection d'anticorps) et pharmacologiques sont également possibles.

Matrices biologiques alternatives

- Liquide cravculaire

Le liquide cravculaire est un exsudat sérique (plus riche en IgG et moins riche en IgA que la salive). Il peut être prélevé au moyen d'un tampon imprégné d'un mélange de sels et de gélatine qui crée un environnement hypertonique favorisant le transfert passif des anticorps par gradient osmotique et empêche la liaison irréversible des anticorps au coton du tampon. Néanmoins, la concentration en IgG du liquide cravculaire est inférieure à celle du sérum (au moins d'un facteur 4 à 5) [6] rendant les performances des TROD utilisant cette matrice biologique pour la détection de l'AgHBs ou la détection des anticorps anti-VHC, inférieures à celles obtenues sur sérum ou plasma.

- Sang total capillaire

Le sang total capillaire, obtenu par simple piqûre au bout du doigt, permet d'éviter le matériel et le temps nécessaires à l'étape de centrifugation pour obtenir du sérum, mais présente, du fait de la présence des globules rouges, l'inconvénient d'entraîner une

dilution et une hémolyse du prélèvement qui diminuent les performances des TROD utilisant cette matrice par rapport à celles obtenues sur sérum.

Marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B

Antigène de surface du VHB (AgHBs)

- Détection de l'AgHBs

L'AgHBs est le principal marqueur diagnostique de l'infection par le VHB. La sensibilité des trousse de détection de l'AgHBs a été considérablement améliorée, puisqu'elle est aujourd'hui au moins égale à 0,13 UI/ml d'AgHBs circulant. Cette amélioration a permis une réduction de la « fenêtre sérologique », période de l'infection aiguë au cours de laquelle l'AgHBs n'est pas encore détectable, de neuf jours en moyenne par rapport aux précédentes générations de tests [7]. Par ailleurs, la capacité des trousse à détecter les mutants de l'AgHBs portant des substitutions amino-acidiques pouvant modifier les propriétés antigéniques de l'AgHBs, a été améliorée par rapport aux précédentes générations de tests. La spécificité des trousse de dernière génération est supérieure à 99,5 %. Les résultats faussement positifs sont donc exceptionnels. Ils peuvent être observés chez des femmes enceintes ou des patients atteints de maladies auto-immunes ou d'hépatopathies chroniques d'autres causes. Des résultats faussement négatifs peuvent également être observés lorsque les échantillons sanguins, recueillis sur héparine, sont hémolysés (hémoglobine >1,4 g/dl) ou fortement ictériques (bilirubine > 500 µmol/l).

- Neutralisation de l'AgHBs

Le test de neutralisation est une méthode robuste et indispensable de confirmation de la présence de l'AgHBs. Le principe est de saturer les déterminants antigéniques de l'AgHBs de l'échantillon par les anticorps anti-HBs en excès du réactif. L'AgHBs ne pourra donc plus se lier à l'anticorps immobilisé sur une phase solide. Une diminution d'au moins 50 % du signal est habituellement considérée comme étant nécessaire pour confirmer la présence de l'AgHBs. La neutralisation peut être problématique pour les sérums dont le titre d'AgHBs est faible. Le test est alors considéré comme non valide. Le test de neutralisation n'est pas obligatoire sur un plan légal, mais il est fortement recommandé.

- Quantification des antigènes et des anticorps de l'AgHBs

La quantification de l'AgHBs est aujourd'hui possible à l'aide de trousse commerciales standardisées. Trois trousse sont disponibles en France : (a) HBsAg assay sur l'automate Architect (Abbott), (b) HBsAg II Quant assay sur l'automate Elecsys ou Cobas (Roche), (c) Liaison XL HBsAg Quant assay sur l'automate Liaison XL (Diasorin). Le niveau d'AgHBs semble corrélé au contenu intrahépatique en ADNccc (*covalently closed circular DNA*, forme épisomale de persistance du VHB dans les cellules) transcriptionnellement actif dans le foie. Le niveau d'AgHBs est donc considéré comme un marqueur indirect du réservoir de cellules infectées par le VHB. De nombreuses études ont suggéré un intérêt de la quantification de l'AgHBs dans l'évaluation de la réponse au traitement des hépatites chroniques B et dans l'identification des porteurs inactifs en association à d'autres paramètres tels que la mesure de la charge virale et de l'activité sérique des transaminases [8-11].

Anticorps anti-HBs

Au cours de la résolution d'une infection par le VHB, les anticorps anti-HBs apparaissent, associés aux anticorps anti-HBc. Leur titre augmente de façon concomitante à la diminution de l'AgHBs. Néanmoins, du fait de l'absence de détection des complexes

antigène-anticorps par les tests, les anticorps anti-HBs deviennent détectables seulement deux mois en moyenne après que l'AgHBs est devenu indétectable. Le titre des anticorps anti-HBs peut fluctuer au cours du temps et les anticorps peuvent devenir indétectables plusieurs années après la guérison d'une infection aiguë. Les anticorps anti-HBs apparaissent également dans le sérum des patients vaccinés contre le VHB. Dans ce cas, leur présence n'est pas associée à celle d'anticorps anti-HBc. La réponse vaccinale est définie par un titre d'anticorps anti-HBs >10 UI/l mesuré 1 à 3 mois après la dernière injection [12]. Néanmoins, aucune étude n'a évalué le niveau de protection à un seuil inférieur à 10 UI/l. Une série de trois doses de primovaccination (schéma vaccinal d'après le calendrier vaccinal 2013) induit des concentrations protectrices d'anticorps chez plus de 95 % des nourrissons, enfants et adultes jeunes en bonne santé. Après l'âge de 40 ans, le taux de réponse diminue progressivement (*cf.* thématique « Conséquences cliniques et traitement de l'hépatite B »).

Des études récentes ont montré qu'un peu plus d'un tiers des personnes qui répondaient à la vaccination après trois à quatre injections avaient un niveau d'anticorps inférieur à 10-12 UI/l vingt ans après la vaccination, et ce quel que soit le niveau d'endémicité considéré [13, 14]. Cependant, une grande majorité conservaient un niveau détectable d'anticorps anti-HBs ($\geq 3,3$ UI/l) et la quasi-totalité des sujets ayant un titre d'anticorps inférieur à 100 UI/l avait une réponse anamnétique après l'injection d'une dose supplémentaire [13]. En pratique, cette situation sérologique doit être distinguée de la non réponse à la vaccination (titre d'anticorps qui reste <10 UI/l dans le mois suivant la vaccination), observée chez environ 10 % des adultes et 5 % des enfants recevant le schéma vaccinal standard. La mesure du titre des anticorps anti-HBs peut varier légèrement selon la trousse commerciale utilisée, malgré le calibrage des tests de quantification à l'aide de standards internationaux [15].

Anticorps anti-HBc totaux et IgM anti-HBc

Les anticorps dirigés contre les protéines de capsid du VHB (anticorps anti-HBc) sont le meilleur marqueur sérologique d'un contact avec le VHB. Les anticorps anti-HBc de type IgM sont présents à un titre élevé au cours de l'infection aiguë. Ils peuvent également être présents à un titre faible et fluctuant au cours de la phase d'immuno-élimination de l'hépatite chronique B ou réapparaître en cas de réactivation d'une hépatite chronique B chez un porteur inactif du VHB. Les IgG anti-HBc apparaissent également précocement et sont le témoin du contact avec le VHB. Elles persistent toute la vie. Contrairement aux anticorps anti-HBs, les IgG anti-HBc ne sont pas protectrices. Les résultats faussement négatifs de détection des anticorps anti-HBc sont rares, observés essentiellement chez des patients immunodéprimés.

Dans certains cas, les anticorps anti-HBc sont le seul marqueur virologique présent chez un sujet infecté par le VHB. Cette situation peut être observée : (a) au cours de la phase de l'hépatite aiguë qui suit la disparition de l'AgHBs et précède la guérison sérologique caractérisée par l'apparition des anticorps anti-HBs ; dans ce cas, la présence isolée d'IgM anti-HBc et l'apparition ultérieure des anticorps anti-HBs permettent le diagnostic ; (b) chez des patients « guéris » ayant perdu leurs anticorps anti-HBs ; (c) chez des patients ayant une infection B occulte, définie par la présence d'ADN du VHB dans le foie, alors que l'AgHBs, produit en très faible quantité, est indétectable par les tests commerciaux classiques. Chez ces malades, l'ADN sérique peut être détectable (généralement <200 UI/ml) ou indétectable [16].

Antigène HBe et anticorps anti-HBe

- Détection de l'AgHBe et des anticorps anti-HBe

La protéine HBe, qui porte le déterminant antigénique HBe, est un produit du gène *pré-C/C* (dont le gène *C* code la protéine de capsid du VHB portant le déterminant antigénique HBe). Elle est excrétée dans le sang périphérique. Son rôle dans la physiopathologie de l'infection n'est pas clairement défini. Elle pourrait favoriser la tolérance immunitaire et serait indispensable au passage à la chronicité. La présence d'AgHBe dans le sang indique une réplication active du VHB, associée à une infectiosité élevée du sang. L'AgHBe est détecté précocement au cours de l'infection aiguë, entre 6 et 12 semaines après la contamination. Au cours de l'évolution de l'hépatite B, l'AgHBe peut disparaître et cela est suivi de l'apparition d'anticorps anti-HBe. La disparition de l'AgHBe s'associe à une diminution importante du niveau sérique d'ADN du VHB. La persistance de l'AgHBe dans le sérum, trois à quatre mois après la contamination, indique généralement une évolution vers une infection chronique.

Deux types d'hépatites chroniques B peuvent être observés : les hépatites chroniques à AgHBe positif et les hépatites chroniques à AgHBe négatif. L'infection chronique à AgHBe négatif est aujourd'hui majoritaire en France : elle touche près de 90 % des patients pris en charge pour une hépatite B dans les pôles de référence et réseaux « hépatites » [17]. L'absence de production de la protéine HBe résulte de la présence de substitutions nucléotidiques dans la région précore du gène *pré-C/C* et/ou dans la région promotrice du core. Les mécanismes qui conduisent, après séroconversion HBe spontanée, certains patients vers une résolution de l'hépatite ou un portage chronique inactif et d'autres vers une hépatite chronique active à AgHBe négatif, ne sont pas connus.

- Quantification de l'AgHBe

Des études récentes ont suggéré un intérêt de la quantification de l'AgHBe dans le suivi de la réponse aux traitements antiviraux, en tant que facteur prédictif de la séroconversion HBe. Un titre pré-thérapeutique de l'AgHBe inférieur à 360 U PEI/ml (*Paul Ehrlich Institute Units*) et une diminution précoce de l'AgHBe sont des facteurs prédictifs de séroconversion HBe chez des patients naïfs de traitement traités par entécavir [18, 19]. Des résultats identiques ont été observés chez des patients traités par interféron α pégylé [20]. L'utilisation de ce marqueur en pratique clinique est limitée par l'absence de trousses commerciales standardisées et par l'expression des résultats en unités PEI.

Marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite C*Détection et quantification de l'antigène de capsid du VHC*

L'antigène de capsid du VHC (Ag-HC) peut être détecté et quantifié dans le sang des patients infectés. L'Ag-HC est un marqueur indirect de la réplication virale et, de ce fait, constitue une alternative aux techniques de détection et de quantification de l'ARN du VHC. En effet, le titre de l'Ag-HC est corrélé à la charge virale, comme cela a été montré dans différentes populations de patients infectés par différents génotypes du VHC [21, 22]. La détection de l'Ag-HC peut être utilisée pour réduire la période de la « fenêtre sérologique » dans le cadre du don de sang (mais, en France, un test moléculaire est utilisé dans cet objectif) et pour identifier les sujets répliquants si un test moléculaire n'est pas disponible. La quantification de l'Ag-HC a été proposée pour le suivi de patients sous traitement antiviral [23]. Un test standardisé et automatisé (Architect HCV Core Antigen test, Abbott) est disponible. Son intervalle de quantification est de 3 à 20 000 fmol/l. C'est un test simple, facile d'utilisation et peu coûteux. La sensibilité de ce test pour détecter la réplication est estimée à l'équivalent de 500 à 3 000 UI/ml d'ARN selon le génotype

[23, 24]. Ce manque de sensibilité limite son utilisation, notamment pour le suivi thérapeutique. L'Ag-HC pourrait être une alternative possible à la détection-quantification de l'ARN du VHC dans l'avenir, dans la mesure où la seule présence ou absence de répllication pourrait suffire au diagnostic et au suivi des nouvelles thérapies orales, pour un coût représentant environ un tiers de celui d'une charge virale.

Détection des anticorps totaux anti-VHC

La « fenêtre sérologique » entre la contamination et l'apparition des anticorps anti-VHC est en moyenne de 70 jours avec les tests de troisième génération [25]. Les anticorps anti-VHC apparaissent en moyenne 2 à 8 semaines après la phase aiguë de l'infection et persistent chez les sujets qui développent une hépatite chronique C. Les tests de détection des anticorps anti-VHC sont utilisés à la fois pour le dépistage et pour le diagnostic de l'infection par le VHC. Les tests commerciaux actuellement disponibles détectent des anticorps dirigés contre des protéines structurales (protéine de capside) et non structurales (NS) du virus (protéines NS3, NS4 et NS5). Ces tests sont à la fois très spécifiques et très sensibles. Les résultats faussement positifs sont de fréquence variée selon les trousse de réactifs. Les résultats faussement négatifs peuvent être observés chez des patients hémodialysés ou profondément immunodéprimés comme les transplantés d'organes ou de moelle, certains patients infectés par le VIH et les patients hypo- ou agammaglobulinémiques [26, 27]. Des tests de confirmation de la présence des anticorps anti-VHC fondés sur le principe de l'*immunoblot* ont été utilisés pendant de nombreuses années. Ces tests ne sont plus utiles aujourd'hui car la plupart des laboratoires disposent de techniques de biologie moléculaire pour la détection de l'ARN du VHC. La signification de la présence d'IgM anti-VHC au cours de l'infection par le VHC n'est pas claire. En effet, ces IgM ont été observés chez 50 % à 93 % des patients ayant une hépatite aiguë C et chez 50 % à 70 % de ceux ayant une infection chronique [28, 29]. En conséquence, les IgM anti-VHC ne peuvent être considérées comme un marqueur fiable d'hépatite aiguë et ne sont pas utilisées en pratique clinique. La mesure de l'index d'avidité des IgG anti-VHC n'est pas utilisée car ses résultats sont difficiles à interpréter.

Détection simultanée de l'antigène de capside du VHC et des anticorps anti-VHC (test Combo)

La détection simultanée de l'Ag-HC et des anticorps anti-VHC par un même test permet de réduire la « fenêtre sérologique » de 20 à 30 jours en moyenne [25]. Les tests proposés sont manuels et faciles à utiliser, mais moins sensibles que les tests de troisième génération pour la détection des anticorps anti-VHC. Deux trousse sont disponibles en France (Monalisa HCV antigen-antibody Ultra, Bio-Rad ; Murex HCV Ag/Ab Combination, DiaSorin). Les performances de ces trousse sont satisfaisantes [30]. Néanmoins, ces tests sont un peu moins performants que la recherche de l'ARN viral, leur positivité étant retardée de quelques jours par rapport à celle de l'ARN [30].

Ces tests Combo sont peu utilisés dans les laboratoires de diagnostic dans la mesure où aucune information d'intérêt clinique n'est apportée. Ils pourraient avoir un intérêt chez les patients immunodéprimés, en particulier au cours de l'infection à VIH ou chez les patients transplantés, chez lesquels l'Ag-HC peut être détecté alors que, du fait de l'immunodépression, les anticorps anti-VHC peuvent être absents.

Marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite D

Antigène D (Ag-HD)

L'Ag-HD est exprimé dans le noyau des cellules hépatocytaires où il peut être détecté par des techniques d'immunohistochimie sur biopsie hépatique. Au cours de l'infection

chronique à VHB/VHD, le pourcentage de cellules exprimant l'Ag-HD diminue lors de la progression de la maladie hépatique, ce qui limite l'intérêt de ce marqueur. L'Ag-HD peut être également trouvé dans les particules virales libérées dans le sang circulant. Cependant, les patients immunocompétents infectés par le VHD développent rapidement une réponse anticorps qui masque les Ag-HD circulants dont la présence est habituellement fugace. Les Ag-HD circulants peuvent être trouvés chez des patients immunodéprimés, transplantés ou infectés par le VIH. Il existe des trousse commerciales, mais la place de ce marqueur diagnostique reste limitée.

Anticorps anti-HD totaux

Le diagnostic indirect de l'infection par le VHD repose sur la recherche des anticorps anti-HD totaux dans le sérum à l'aide de techniques EIA. Plusieurs trousse commerciales sont disponibles comme ETI-AB-MAK2 (Diasorin), HDV Ab (Dia.Pro.) ou EIAgen HDV Ab (Adaltis). Les anticorps anti-HD totaux, principalement de type IgG, ne sont pas protecteurs. Ils peuvent être présents au cours d'une infection chronique ou être le témoin d'une infection ancienne chez des patients ayant éliminé le virus D, et ce indépendamment du statut VHB.

IgM anti-HD

Les IgM anti-HD sont détectées par des techniques EIA d'immunocapture. Différentes trousse commerciales sont disponibles comme ETI-DELTA-IgMK2 (Diasorin), HDV IgM (Dia.Pro.) et EIAgen HDV IgM (Adaltis). Au début de l'infection aiguë, les IgM anti-HD sont présents sous forme pentamérique. Elles persistent au cours de l'infection chronique sous une forme monomérique. Les IgM anti-HD ont longtemps été considérées comme un marqueur de réplication du VHD. En effet, leur élimination ou la diminution de leur titre au cours de l'infection chronique seraient prédictifs de la clairance du VHD spontanée ou induite par les traitements antiviraux [31, 32]. Cependant, les IgM anti-HD peuvent être absentes chez certains patients d'origine africaine en dépit d'une réplication active [33].

Génomés viraux

Détection et quantification des génomes

Les génomes viraux sont détectés et quantifiés à l'aide de méthodes d'amplification de la cible : PCR (*polymerase chain reaction*) ou TMA (*transcription-mediated amplification*).

Principes des méthodes de détection et de quantification des génomes viraux

Les méthodes d'amplification de la cible de première génération utilisaient une détection des produits d'amplification à la fin de la réaction à l'aide de sondes oligonucléotidiques. Les amplicons étaient détectés par une réaction enzymatique. Un des inconvénients majeurs de ces méthodes était un intervalle de quantification étroit. De ce fait, les fortes charges virales n'étaient pas correctement quantifiées et nécessitaient des dilutions manuelles, tandis que les faibles charges virales n'étaient pas détectées. Ces problèmes ont été résolus par le développement des méthodes dites d'amplification en temps réel, désormais disponibles dans tous les laboratoires de biologie en France.

- PCR en temps réel

Le principe de la PCR en temps réel est de détecter la synthèse des produits d'amplification au cours de la réaction de PCR et d'en déduire la quantité de génome viral présente initialement dans l'échantillon grâce à l'utilisation d'une sonde fluorescente. La quantité

de fluorescence libérée est directement proportionnelle à la quantité de produits d'amplification synthétisés à chaque cycle de PCR, qui dépend de la quantité initiale. Les valeurs obtenues (exprimées en Ct, cycle *threshold* ou cycle seuil) sont converties en résultats quantitatifs par comparaison à une courbe de calibration mémorisée ou à la quantification d'un standard ajouté en concentration connue qui est amplifié en parallèle. Les valeurs obtenues doivent être exprimées en UI/ml, idéalement en Log UI/ml, afin de pouvoir comparer les résultats émanant de différents laboratoires et utilisant des techniques de détection et de quantification différentes. Ces techniques bénéficient d'un large intervalle de quantification linéaire, adapté à la mesure des valeurs observées en pratique clinique, en l'absence comme au cours des traitements antiviraux. Elles sont plus sensibles que les techniques de PCR classiques, n'exposent pas au risque de faux-positifs liés à des contaminations et peuvent être entièrement automatisées, ce qui réduit le temps d'analyse.

- TMA en temps réel

Contrairement à la PCR qui utilise plusieurs températures et une ADN polymérase thermostable, la TMA en temps réel est isothermique et utilise deux enzymes, une transcriptase inverse et une T7 ARN polymérase. Sur le même principe que la PCR en temps réel, il est possible de quantifier le génome viral présent initialement dans l'échantillon grâce à une sonde fluorescente. Les trousseaux de TMA en temps réel sont en développement.

Détection et quantification de l'ADN du VHB

La détection et la quantification de l'ADN du VHB sont indispensables en pratique clinique afin de poser le diagnostic d'hépatite chronique B, d'évaluer le pronostic de l'atteinte hépatique et le risque d'évolution vers la cirrhose ou le cancer primitif du foie, d'identifier les patients qui ont une indication de traitement, d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux et de détecter l'émergence de variants viraux résistants [34]. Plusieurs trousseaux commerciaux de PCR en temps réel sont disponibles comme COBAS TaqMan HBV test v2.0, COBAS Ampliprep-COBAS TaqMan (CAP/CTM) HBV test v2.0 (Roche), RealTime HBV (Abbott) et Artus HBV QS-RGQ assay (Qiagen). Les performances analytiques de ces tests de quantification sont satisfaisantes [35, 36].

Détection et quantification de l'ARN du VHC

La détection et la quantification de l'ARN du VHC sont indispensables en pratique clinique afin de poser le diagnostic d'hépatite C, d'identifier les patients qui ont une indication de traitement, d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux et de détecter l'émergence de variants viraux résistants au cours des traitements sans interféron [37, 38]. Plusieurs trousseaux commerciaux de PCR en temps réel sont disponibles comme COBAS TaqMan HCV test v2.0, COBAS Ampliprep-COBAS TaqMan (CAP/CTM) HCV test v2.0 (Roche), RealTime HCV (Abbott), Artus HCV QS-RGQ assay (Qiagen) et VERSANT HCV RNA 1.0 assay (kPCR, Siemens). Les performances analytiques de ces tests de quantification sont satisfaisantes [39-42].

Détection et quantification de l'ARN du VHD

La détection et la quantification de l'ARN du VHD sont indispensables en pratique clinique afin de poser le diagnostic d'infection aiguë ou chronique et d'évaluer la réponse au traitement antiviral. Le premier test de quantification de l'ARN du VHD a été développé en 2005 [43]. Depuis, d'autres techniques artisanales et des trousseaux commerciaux de PCR en temps réel ont été développées [44, 45]. Leurs performances varient en fonction du génotype du VHD. La plupart des méthodes quantifient de façon équivalente les souches de génotype 1 d'origine européenne ou asiatique. En revanche, les souches de génotype 1 d'origine africaine et les souches de génotypes 3 à 8 sont généralement

sous-quantifiées et certaines d'entre elles ne sont pas détectées [46]. La mise à disposition d'un standard international devrait permettre la standardisation des techniques.

Analyse des séquences nucléotidiques du génome viral

L'analyse des séquences du génome viral est indispensable pour la détermination du génotype du VHC avant la mise sous traitement, pour l'identification des substitutions amino-acidiques responsables d'une diminution de sensibilité aux analogues nucléos(t)idiques utilisés dans le traitement de l'infection chronique B et pour l'identification de résistances du VHC aux traitements antiviraux sans interféron. L'analyse des séquences nucléotidiques a longtemps été fondée sur la méthode des terminateurs de chaîne, décrite par Sanger *et al.* [47]. Désormais, de nouvelles méthodes de séquençage (séquençage à haut débit, dit de nouvelle génération) sont disponibles. Elles génèrent un nombre très important de séquences (plusieurs millions) ; le principal souci est le traitement des données obtenues, qui nécessite des outils bio-informatiques puissants.

Principes des méthodes d'analyse des séquences nucléotidiques du génome viral

Le séquençage consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment donné du génome viral.

- Séquençage classique

La méthode de Sanger *et al.* [47] repose sur une synthèse enzymatique qui consiste à initier la polymérisation de la séquence virale d'intérêt à l'aide d'un oligonucléotide de petite taille (amorce) complémentaire de la séquence devant être déterminée. L'élongation de l'amorce est réalisée par une enzyme (ADN polymérase) en présence d'un mélange de désoxyribonucléotides et de didésoxynucléotides associés à un marqueur fluorescent. Les fragments d'ADN de tailles croissantes synthétisés sont ensuite séparés par électrophorèse capillaire. Le traitement informatique des données permet la reconstruction de la séquence nucléotidique.

- Hybridation inverse

Le principe des méthodes d'hybridation inverse (LiPA ou *Line Probe Assay*) est fondé sur l'hybridation spécifique de l'ADN amplifié biotinylé à des sondes oligonucléotidiques spécifiques, immobilisées en lignes parallèles sur une bandelette de nitrocellulose. Après hybridation, les hybrides biotinylés sont détectés à l'aide de la phosphatase alcaline dont l'addition du substrat spécifique, la streptavidine, permet la visualisation de bandes colorées. Ces méthodes sont plus rapides et sensibles que les méthodes de séquençage classique. En effet, alors que le séquençage direct permet de détecter les variants viraux s'ils représentent 20 % à 25 % de l'ensemble des virus circulants, les méthodes LiPA permettent la détection de variants minoritaires, représentant moins de 5 % des variants présents dans la population virale. Néanmoins, ces méthodes ne permettent d'appréhender qu'un nombre limité de polymorphismes déjà connus, contrairement aux méthodes de séquençage classique qui fournissent une cartographie complète du gène d'intérêt.

- Séquençage de nouvelle génération

Le séquençage dit de nouvelle génération regroupe un ensemble de techniques (pyroséquençage, séquençage à l'aide de terminateurs réversibles, séquençage par ligation) dont les principes sont proches et comprennent trois étapes. La première étape consiste en la préparation et l'amplification des molécules d'ADN à analyser. La seconde étape permet l'incorporation des bases complémentaires du fragment à séquencer. La dernière étape comprend la lecture de la séquence nucléotidique proprement dite. Le champ d'application de ces nouvelles méthodes est vaste. Dans le cadre des hépatites virales, le principal avantage de ces techniques est leur capacité à détecter les populations virales

minoritaires, dont la signification clinique reste cependant à déterminer. Disposer d'outils bioinformatiques d'analyse des données puissants est essentiel, afin de traduire les millions de séquences générées en un message clinique simple.

Détermination du génotype viral

La méthode de référence pour la détermination du génotype viral est l'analyse phylogénique de la séquence nucléotidique d'une portion du génome viral. Cela permet de comparer les séquences obtenues avec les séquences de souches prototypes disponibles dans les banques. C'est la seule méthode qui permette l'identification de nouveaux génotypes ou de souches recombinantes entre des virus de génotypes différents. Néanmoins les méthodes fondées sur l'hybridation inverse (plus rapides et plus sensibles que les méthodes de séquençage) sont largement utilisées dans les laboratoires de biologie.

- Détermination du génotype du VHB

Il existe huit génotypes du VHB (A à H). Bien que de nombreuses études aient montré que le génotype C était associé à une évolution plus rapide de la maladie hépatique vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire et que le génotype A était associé à une meilleure réponse au traitement par l'interféron α que les autres génotypes, l'utilité de la détermination du génotype du VHB pour orienter le choix thérapeutique est actuellement discutée. En effet, la valeur prédictive individuelle du génotype sur la réponse au traitement est faible du fait, entre autres, d'une relation très étroite entre génotype, ethnie et zone géographique de diffusion, qui sont d'importants facteurs confondants [48, 49].

- Détermination du génotype du VHC

Les souches de VHC se répartissent en sept génotypes, susceptibles de répondre différemment aux traitements antiviraux. La détermination du génotype est essentielle avant mise sous traitement afin de choisir le traitement le plus approprié. Différentes trousse commerciales sont disponibles : Trugene HCV 5'NC Genotyping (Siemens) fondée sur le séquençage direct d'une portion de la région 5' non codante (NC) ; INNO-LiPA HCV 2.0 (Siemens), technique d'hybridation inverse qui utilise des sondes dirigées contre la région 5'NC et contre la région codant la protéine de capsid du VHC, permettant une bonne différenciation des sous-types 1a et 1b d'une part, des génotypes 6 et 1 d'autre part ; Abbott RealTime HCV Genotype II (Abbott), méthode fondée sur la PCR en temps réel utilisant des amorces spécifiques de génotype dirigées contre la région 5'NC et celle codant la protéine NS5B.

- Détermination du génotype du VHD

Il existe huit génotypes, 1 à 8, du VHD. La détermination du génotype du VHD repose sur le séquençage de la totalité du génome viral ou de la région R0 codant la partie terminale de l'Ag-HD, suivi d'une analyse phylogénique par rapport à des séquences de référence [50]. Cependant, la détermination du génotype du VHD n'a pas à ce jour d'indication en pratique clinique.

Identification des mutations de résistance aux traitements antiviraux

La méthode de référence pour l'identification des mutations de résistance aux traitements antiviraux est le séquençage du gène codant la protéine ciblée par l'agent antiviral. La comparaison des séquences obtenues avec celles de souches sauvages sensibles au médicament disponibles dans les banques permet d'identifier des substitutions non décrites dans la littérature. La comparaison de la séquence pré-thérapeutique avec celle obtenue au moment de la suspicion de résistance doit être réalisée pour mettre en évidence le changement amino-acidique. D'autres méthodes sont utilisées en pratique clinique,

comme celles fondées sur l'hybridation inverse, qui ne permettent d'identifier que des substitutions connues pour conférer la résistance.

- Résistance du VHB aux antiviraux

Les profils mutationnels pouvant être sélectionnés au cours du traitement par les différents analogues nucléos(t)idiques sont connus. Plusieurs trousseaux commerciaux sont disponibles, comme Trugene® HBV Genotyping Kit (Siemens) et HBV Sequencing Assay (Abbott), toutes deux fondées sur le séquençage direct de la phase ouverte de lecture chevauchante d'une portion du domaine de la transcriptase inverse de l'ADN polymérase et la région centrale de l'AgHBs et la trousse INNO-LiPA HBV DR v3 (Siemens), fondée sur l'hybridation inverse à l'aide de sondes permettant de détecter la présence de mutations associées à la résistance aux analogues nucléos(t)idiques.

- Résistance du VHC aux antiviraux

De nombreux inhibiteurs directs du VHC ciblant différentes protéines virales (protéase, polymérase, protéine NS5A) sont en développement. Avec la trithérapie associant interféron pégylé, ribavirine et télaprévir ou bocéprévir, le succès du traitement dépendait essentiellement de la capacité de l'interféron et de la ribavirine à induire un fort effet antiviral chez le patient. En pratique clinique, il n'y pas d'indication des tests de résistance génotypique (ni avant l'instauration du traitement ni en cas d'échec thérapeutique). Cela restera vrai pour toutes les options thérapeutiques incluant l'interféron α . Les indications des tests de résistance du VHC aux antiviraux vont sans doute évoluer avec l'arrivée des traitements sans interféron.

Utilisation pratique des tests sérologiques standard pour le dépistage des hépatites virales B et C

Dépistage des infections par le VHB

Plusieurs stratégies de dépistage biologique de l'hépatite B ont été proposées par la Haute autorité de santé (HAS) en 2011. La première stratégie est la recherche d'emblée de trois marqueurs : AgHBs, anticorps anti-HBs et anticorps anti-HBc totaux. Cette stratégie a l'avantage de définir précisément le statut immunitaire du sujet. La seconde stratégie correspond au contrôle avant vaccination inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), avec la recherche des anticorps anti-HBc et anti-HBs. La troisième stratégie consiste à rechercher l'AgHBs et les anticorps anti-HBs. C'est la recherche d'emblée des trois marqueurs qui a eu la faveur du groupe de travail et du groupe de lecture de la HAS, car c'est la stratégie la plus simple, la plus efficace et la plus documentée en terme d'orientation. En cas de positivité de l'AgHBs, la HAS recommande une nouvelle détermination sur un deuxième prélèvement, comme le prévoit la NABM.

Dépistage des infections par le VHC

Le dépistage de l'hépatite C implique la détection des anticorps anti-VHC à l'aide d'un test EIA de troisième génération. Selon le résultat, deux situations sont à envisager.

- En cas de résultat négatif et en l'absence de contexte d'exposition récente ou d'immunodépression sévère, il est conclu à l'absence de contact avec le VHC. Dans un contexte de suspicion d'infection récente, la HAS recommande de réaliser à nouveau la détection des anticorps anti-VHC après une période de trois mois. Chez une personne

immunodéprimée, la recherche de l'ARN du VHC par une méthode sensible de biologie moléculaire sur le premier prélèvement est recommandée.

- En cas de résultat positif, le contrôle de la sérologie est recommandé par un nouveau test EIA à l'aide d'un autre réactif sur un deuxième prélèvement (acte 3785 de la NABM). En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, le contact avec le VHC est avéré. Dans cette situation, la HAS recommande la recherche de l'ARN du VHC sur le deuxième prélèvement (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c).

Contrairement à ce qui a été recommandé pour le VIH, les tests de détection combinée de l'antigène de capsid et des anticorps anti-VHC n'ont pas fait l'objet de recommandations particulières. Ainsi, leur emploi, qui peut être justifié si le recrutement du laboratoire comprend des sujets à risque, est laissé à l'initiative du biologiste.

Utilisation pratique des TROD pour le dépistage des infections virales B et C

Performances des TROD disponibles pour le dépistage des infections par le VHB

De nombreux TROD ont été développés pour la détection des marqueurs du VHB tels que l'AgHBs, les anticorps anti-HBc et les anticorps anti-HBs. La plupart utilisent des matrices biologiques telles que le sérum, le plasma ou le sang total prélevé au pli du coude. À ce jour, trois TROD disposent d'un marquage CE pour la détection de l'AgHBs : les tests VIKIA[®] HBsAg (Biomérieux), DRW-HBsAg v2.0 assay (Diagnostics for the Real World[™]) et TOYO HBsAg test (Türklab). Deux de ces trois dispositifs acceptent le sérum, le plasma et le sang total comme matrices biologiques. Le TROD DRW-HBsAg n'est pas validé pour le sang total.

Les performances analytiques de ces tests varient selon la matrice biologique [51]. Deux études récentes ont montré que le test VIKIA[®] avait des valeurs prédictives positive et négative très satisfaisantes (97,6 % et 99,9 %) à partir de sang total veineux prélevé au pli du coude, tandis que le test DRW-HBsAg v2.0 réalisé à partir de sérum ou plasma pouvait être utilisé avec confiance pour la détection de l'AgHBs dans les populations de forte ou faible endémicité pour le VHB (spécificité : 97,8 % à 98,8 % ; sensibilité : 95,2 % à 100 %) [52, 53].

Performances des TROD disponibles pour le dépistage des infections par le VHC

À ce jour, trois TROD disposent d'un marquage CE pour la détection des anticorps totaux anti-VHC : les tests OraQuick[®] HCV Rapid Antibody Test (OraSure Technologies), TOYO[®] anti-HCV test (Türklab) et Labmen HCV test (Türklab).

Les performances analytiques de ces tests pour la détection des anticorps anti-VHC sont variées [54, 55]. L'étude du Centre national de référence des hépatites virales B, C et D, soutenue par l'ANRS et le ministère de la Santé, a permis d'évaluer les performances des trois TROD (OraQuick[®] HCV rapid antibody test, TOYO[®] anti-HCV test et Labmen HCV test) chez plus de 500 personnes séropositives ou séronégatives pour le VHC à partir de sang total prélevé au bout du doigt par auto-piqûre et de liquide cravculaire. Les résultats intermédiaires ont montré une spécificité satisfaisante (98,3 % à 100 %) et ce, quels que soient le TROD et la matrice biologique considérés. En terme de sensibilité, les performances étaient globalement satisfaisantes sur sang total capillaire (95,9 % à

99,1 %) et liquide cravculaire (97,8 %), excepté pour le test Labmen HCV effectué à partir du sang total (sensibilité de 63,1 %) [56]. Ces résultats sont en accord avec une méta-analyse récente [55]. Les TROD VHC sont moins performants dans certaines populations, en particulier les patients co-infectés par le VIH [57].

Utilisation des TROD pour le dépistage des infections par le VHB et le VHC

Bien qu'il n'existe pas, à ce jour, de recommandations quant à l'utilisation des TROD pour le dépistage des infections virales B ou C, ces tests pourraient constituer un outil complémentaire des méthodes sérologiques classiques, permettant d'atteindre des populations particulièrement exposées au risque de transmission du VHB ou du VHC et/ou ayant des difficultés d'accès aux soins, en particulier grâce à l'utilisation de matrices biologiques non usuelles (liquide cravculaire et sang total capillaire). Un avis de la HAS sur la place de ces tests dans la stratégie de dépistage des hépatites B et C sur ce sujet sera rendu très prochainement en vue d'un arrêté fixant les conditions de réalisation de ces tests. À ce jour, les tests rapides effectués à partir de sérum ou plasma sont seulement utilisés par les biologistes dans les laboratoires.

Utilisation pratique des outils virologiques pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite virale B

Diagnostic de l'hépatite aiguë B

Seuls deux marqueurs sont recommandés pour le diagnostic de l'hépatite aiguë. Il s'agit de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc de type IgM. La présence simultanée d'AgHBs et d'IgM anti-HBc dans un contexte d'hépatite aiguë signe le diagnostic d'hépatite aiguë B. Toutefois, des IgM anti-HBc sont parfois décelables, le plus souvent à un faible titre, chez les patients ayant une infection chronique. Le diagnostic différentiel se fera alors sur les signes cliniques. La disparition de l'AgHBs est le critère sérologique de guérison d'une hépatite aiguë B. Elle est habituellement suivie, 2 à 4 mois plus tard, par l'apparition des anticorps anti-HBs. La présence d'IgM anti-HBc en l'absence d'AgHBs et d'anticorps anti-HBs peut être observée pendant la période qui suit la disparition de l'AgHBs. Dans ce cas, la présence des IgM anti-HBc permet de poser le diagnostic, qui est confirmé par l'apparition ultérieure des anticorps anti-HBs. La persistance de l'AgHBs au-delà de 6 mois caractérise l'évolution vers l'infection chronique. En cas de contamination récente (moins d'un mois environ), ces marqueurs sérologiques peuvent être absents (« fenêtre silencieuse »). En cas de suspicion d'hépatite aiguë, il conviendra alors de rechercher l'ADN viral. L'infection sera attestée par la mise en évidence ultérieure de l'AgHBs et/ou des anticorps anti-HBc.

Diagnostic de l'hépatite chronique B

Le portage chronique du VHB est défini par la persistance pendant plus de 6 mois de l'AgHBs. L'hépatite chronique B associée au portage de l'AgHBs implique une répllication virale élevée (>2 000 UI/ml), une augmentation permanente ou intermittente de l'activité sérique des aminotransférases et une activité nécrotico-inflammatoire à l'examen histologique du foie. Chez un porteur chronique du VHB, le niveau de la répllication virale doit être systématiquement mesuré. C'est un déterminant majeur de la progression de l'hépatopathie chronique vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire (CHC) et un élément très important de la décision thérapeutique. Au cours de l'infection chronique,

l'AgHBs et les anticorps anti-HBc totaux sont présents, associés ou non à l'AgHBe. La présence de l'AgHBe dans le sérum est généralement associée à un niveau de réplication élevé et à une forte infectiosité des fluides. L'hépatite chronique à AgHBe négatif est la plus fréquente en France. Elle est caractérisée par la présence habituelle d'anticorps anti-HBe et une réplication virale généralement plus faible que l'hépatite chronique à AgHBe positif. Au cours de l'infection chronique par le VHB, l'AgHBs peut ne pas être détecté. C'est le cas de porteurs inactifs du VHB ayant un très faible niveau de réplication virale, de patients infectés par des souches virales portant des substitutions amino-acidiques de l'AgHBs, de patients ayant une infection B occulte, de patients ayant une hépatite chronique B recevant un traitement antiviral efficace ou de patients co-infectés par le VHB et le VHD.

Évaluation de la sévérité et du pronostic de l'infection chronique par le VHB

Le niveau de la charge virale et l'activité sérique des aminotransférases sont des critères importants d'évaluation de l'atteinte hépatique. Il n'existe pas de corrélation entre le niveau de la charge virale et la sévérité de la maladie. Néanmoins, une charge virale élevée est associée à un pronostic à long terme plus sévère. La concentration circulante d'AgHBs n'est pas corrélée à l'atteinte hépatique.

Suivi des infections par le VHB ne nécessitant pas de traitement antiviral

Le traitement n'est habituellement pas recommandé chez les porteurs inactifs du VHB, les sujets immunotolérants et les patients ayant une hépatite chronique B minime (score METAVIR <A2F2) (*cf.* thématique « Conséquences cliniques et traitement de l'hépatite B »). Néanmoins, la surveillance régulière est conseillée. Elle comprend une surveillance virologique, biochimique (activité sérique des transaminases) et histologique lorsque l'activité sérique des aminotransférases est augmentée, de façon intermittente ou permanente. Chez les porteurs chroniques inactifs du VHB, la quantification de l'ADN du VHB est utile tous les six mois afin de détecter une augmentation de la réplication virale et de reconsidérer l'indication thérapeutique. La détermination de la concentration d'AgHBs circulant peut constituer un outil supplémentaire afin de différencier les personnes AgHBe-négatif ayant une hépatite chronique active des porteurs inactifs. En effet, l'association : (a) d'un titre d'AgHBs inférieur à 100 UI/ml lorsqu'il s'agit de génotypes B ou C ou à 1 000 UI/ml lorsqu'il s'agit du génotype D et (b) d'une charge virale inférieure à 2 000 IU/ml permettrait de distinguer avec une exactitude de plus de 90 % les porteurs inactifs des patients ayant une hépatite chronique active à AgHBe négatif [8, 58]. De nouvelles études prospectives seront toutefois nécessaires pour affiner les « seuils » en fonction du génotype.

Prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique B

Décision de traiter

Chez les malades non cirrhotiques ayant une hépatite chronique B, la décision thérapeutique est fondée sur l'évaluation de multiples paramètres cliniques, biologiques et pronostiques, dont les plus importants sont le niveau de la charge virale, le niveau d'activité sérique des aminotransférases et la sévérité de l'atteinte hépatique (*cf.* thématique « Conséquences cliniques et traitement de l'hépatite B »). *L'European association for the study of the liver* (EASL) recommande d'initier le traitement chez tous les patients non cirrhotiques ayant une charge virale >2 000 UI/ml, une augmentation de l'activité sérique des transaminases au-dessus de la limite supérieure de la normale et une évaluation de la sévérité de la maladie hépatique montrant une activité et/ou une fibrose (METAVIR

$\geq A2$ et/ou $\geq F2$) [34]. Le traitement antiviral doit être considéré chez tous les patients ayant une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose modérée à sévère à l'examen histologique du foie, même si le niveau de répllication virale est faible. Il est également important de déterminer le statut vis-à-vis du VHD, qui lorsqu'il est présent est un facteur d'aggravation de la maladie hépatique.

Choix du schéma thérapeutique

Deux stratégies thérapeutiques sont disponibles. L'une repose sur un traitement par interféron α pégylé pour une durée déterminée et l'autre sur l'utilisation d'analogues nucléos(t)idiques pour une durée longue, probablement à vie dans la plupart des cas. Le choix du schéma thérapeutique est fonction de l'appréciation de nombreux critères dont les plus importants sont le statut HBe, le niveau de la charge virale, l'activité sérique des transaminases et d'autres marqueurs biologiques (taux de prothrombine, plaquettes), ainsi que des critères démographiques (âge, sexe, index de masse corporelle) et de l'existence ou non de contre-indications (*cf.* thématique « Conséquences et traitement de l'hépatite B »).

Suivi du traitement antiviral anti-VHB

Quels que soient le statut sérologique HBe et le traitement entrepris, l'évaluation de l'efficacité du traitement antiviral est fondée sur des mesures répétées de la charge virale et de l'activité sérique des aminotransférases, en principe tous les trois à six mois. Chez les patients AgHBe-positif, la détermination du statut HBe sera réalisée tous les six mois. La détermination du statut HBs sera réalisée tous les 12 mois après séroconversion HBe ou un ADN du VHB devenu indétectable.

Chez les patients traités par interféron α pégylé, le titre de l'AgHBs pourrait être un facteur de réponse au traitement, en association ou non avec la valeur de la charge virale. En effet, chez les patients AgHBe-positif, un arrêt du traitement peut être considéré si le titre de l'AgHBs reste $>20\ 000$ UI/ml 24 semaines après le début du traitement car les patients n'ont pratiquement aucune chance de répondre au traitement [11]. Chez les patients AgHBe-négatif, l'évaluation du niveau d'AgHBs et de l'ADN du VHB à la semaine 12, par comparaison aux valeurs préthérapeutiques, pourrait constituer une règle d'arrêt [8-10].

Chez les patients sous analogues nucléos(t)idiques, le suivi du titre de l'AgHBs pourrait être utile pour identifier les patients susceptibles d'éliminer leur AgHBs à long terme, car aucun facteur prédictif de réponse au traitement n'a été clairement identifié. Chez les patients ayant une bonne observance et qui répondent au traitement, la sélection de variants résistants doit être suspectée devant tout échappement virologique, défini comme une réascension de la répllication virale (>1 Log ou plus au-dessus du nadir) ou une charge virale détectable chez un patient devenu indétectable (confirmée sur un deuxième prélèvement) [59]. Les tests de résistance génotypique sont indiqués chez les patients compliants sous traitement ayant une réponse virologique partielle ou suboptimale (charge virale en plateau) ou un échappement virologique confirmé [34, 60] (*Tableau 1*).

Prise en charge de la réactivation virale B

La réactivation de l'hépatite B est définie par la reprise de la répllication du VHB chez un patient dont l'infection était auparavant contrôlée. Cette situation peut survenir chez un patient immunodéprimé ayant ou non perdu l'AgHBs, que l'immunodépression soit modérée ou sévère. Chez un patient AgHBs-positif, la réactivation est caractérisée par une augmentation significative de la charge virale (≥ 1 Log UI/ml). Le suivi est fondé

Tableau 1. Suivi virologique des patients traités par interféron α pégylé ou analogues nucléos(t)idiques d'après les recommandations de l'EASL [34].

| Monitoring virologique | |
|---|--------------------------------|
| Traitement par interféron α pégylé | |
| <i>Pendant le traitement</i> | |
| Toutes les 24 semaines (pré-thérapeutique, S24, S48) | ADN du VHB AgHBe/Anti-HBe |
| Préthérapeutique, S12 et S24 | HBsAg quantitatif ¹ |
| <i>Après le traitement</i> | |
| Toutes les 24 semaines | ADN du VHB AgHBe/anti-HBe |
| Toutes les 48 semaines après séroconversion HBe ou ADN du VHB devenu indétectable | AgHBs/anti-HBs ² |
| Traitement par analogues nucléos(t)idiques | |
| Toutes les 12-24 semaines | ADN du VHB |
| Toutes les 24 semaines | AgHBe/anti/HBe |
| Toutes les 48 semaines après séroconversion HBe | AgHBs |

¹ Quantification de l'AgHBs en UI/ml.² Les patients devenus AgHBs-négatif doivent être testés vis-à-vis des anticorps anti-HBs.

sur des mesures répétées de la charge virale du VHB. Chez un sujet AgHBs-négatif avec des anticorps anti-HBc et des anticorps anti-HBs, la réactivation virale B est caractérisée par un ADN du VHB qui devient détectable et une séroréversion de l'AgHBs. La détection de marqueurs du VHB doit faire discuter la mise en route d'un traitement préemptif avant la survenue de la cytolysé hépatique (*cf.* thématique « Conséquences cliniques et traitement de l'hépatite B »). Le suivi virologique est fondé sur des mesures de la charge virale répétées, mensuelles jusqu'à l'indétectabilité de l'ADN viral, puis trimestrielle ou semestrielle.

Utilisation pratique des outils virologiques pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite virale C

Diagnostic de l'hépatite aiguë C

La recherche des anticorps anti-VHC à l'aide d'une trousse EIA de troisième génération et celle de l'ARN du VHC doivent être réalisées pour le diagnostic d'une hépatite aiguë. Si la sérologie anti-VHC est positive, la nomenclature des actes biologiques recommande que le résultat soit confirmé sur un second prélèvement en utilisant une technique différente. La recherche de l'ARN du VHC doit être également réalisée sur le second prélèvement par une méthode sensible ayant un seuil de détection de l'ordre de 10-15 UI/ml. La présence simultanée des anticorps anti-VHC et de l'ARN viral permet d'affirmer l'existence d'une contamination par le VHC, mais ne permet pas de distinguer l'infection aiguë de l'infection chronique. Lorsque les anticorps sont absents mais l'ARN

du VHC présent, le diagnostic d'hépatite aiguë C est certain et sera confirmé par l'apparition des anticorps anti-VHC sur un prélèvement réalisé quelques semaines plus tard. En l'absence des deux marqueurs et en dehors d'une suspicion d'infection très récente, le diagnostic d'hépatite aiguë C peut être éliminé avec certitude.

Diagnostic de l'hépatite chronique C

La persistance de l'ARN du VHC au-delà de six mois définit l'infection chronique par le VHC. L'hépatite chronique C est caractérisée par la présence simultanée d'anticorps anti-VHC et de l'ARN viral (recherché par une technique sensible avec un seuil de détection de 10-15 IU/ml) chez des sujets ayant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatopathie chronique. Les anticorps anti-VHC peuvent, rarement, être indétectables chez des sujets hémodialysés ou des malades ayant une immunodépression sévère.

Prise en charge de l'infection par le VHC

Suivi des infections par le VHC ne nécessitant pas de traitement antiviral

Lorsqu'il n'y a pas d'indication de traitement ou lorsqu'il y a une contre-indication à un traitement antiviral, aucun examen virologique n'est nécessaire. Une évaluation annuelle de la sévérité de l'atteinte hépatique est recommandée.

Décision de traiter et indication de traitement

Hépatite aiguë C

Les méta-analyses publiées confirment le bénéfice du traitement antiviral. Le traitement par interféron α administré en monothérapie induit un taux de réponse virologique prolongée élevé (>90 %), et ce quel que soit le génotype. La ribavirine ne semble pas avoir d'impact sur le taux de guérison. Compte tenu d'une clairance virale spontanée possible dans un délai de 8 à 12 semaines après la contamination (10 %-50 % des cas), un délai d'attente de trois mois en moyenne semble raisonnable avant de débiter le traitement antiviral. L'EASL recommande un suivi virologique toutes les quatre semaines après le diagnostic de l'infection aiguë et seuls les patients ayant un ARN détectable à la semaine 12 sont éligibles au traitement. L'efficacité et la tolérance des nouveaux agents antiviraux disponibles et en développement devront être évalués dans cette situation.

Hépatite chronique C

L'indication du traitement est posée en fonction du degré de fibrose hépatique et non sur des critères virologiques. Le traitement doit être débuté rapidement chez les patients ayant des lésions de fibrose classées $\geq F2$. En revanche, chez les patients ayant une fibrose classée F0-F1, la décision est prise au cas par cas, en fonction de l'existence ou non de cofacteurs d'aggravation (*cf.* thématique « Conséquences cliniques et traitement de l'infection virale C »).

Suivi du traitement antiviral anti-VHC

Monitoring de l'efficacité du traitement

Le monitoring de l'efficacité du traitement est fondé sur des mesures répétées de la charge virale (ARN du VHC), à l'aide d'une méthode moléculaire sensible ayant un large intervalle de quantification linéaire. Les patients doivent être suivis avec le même test réalisé dans le même laboratoire. La mesure de la charge virale doit être faite à différents temps afin d'évaluer l'adhésion au traitement (mesure de la charge virale à la semaine 2), un arrêt prématuré du traitement (règles d'arrêt), de modifier la durée du traitement

(traitement adapté à la réponse) ou encore d'évaluer le succès du traitement (réponse à la fin du traitement ou réponse virologique soutenue).

Pour les patients recevant le sofosbuvir en combinaison avec l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 12 semaines, la mesure de la charge virale doit être réalisée avant la mise sous traitement, et aux semaines 4, 12 (fin de traitement) et aux semaines 12 et 24 après l'arrêt du traitement.

Pour les patients recevant le siméprévir en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 12 semaines suivies de 12 ou 36 semaines supplémentaires de bithérapie pégylée, la mesure de la charge virale doit être réalisée avant la mise sous traitement, aux semaines 4, 12, 24 (fin de traitement pour les patients naïfs et rechuteurs), 48 (fin de traitement pour les répondeurs partiels et les répondeurs nuls) et aux semaines 12 et 24 après l'arrêt du traitement.

Pour les patients recevant le daclatasvir en combinaison avec l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 24 semaines (12 semaines de trithérapie suivie de 12 semaines supplémentaires de bithérapie pégylée ou 24 semaines de trithérapie), la mesure de la charge virale doit être réalisée avant la mise sous traitement, aux semaines 4, 10, 24 (fin de traitement) et aux semaines 12 et 24 après l'arrêt du traitement.

Pour les patients recevant un traitement sans interféron (sofosbuvir plus siméprévir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines ou sofosbuvir plus daclatasvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines ou sofosbuvir plus ribavirine pendant 12 ou 24 semaines), la mesure de la charge virale doit être réalisée avant la mise sous traitement, aux semaines 2 (évaluation de l'adhérence), 12 ou 24 (fin de traitement) et aux semaines 12 et 24 après l'arrêt du traitement.

Règles d'arrêt

Les règles d'arrêt ont été définies uniquement pour les patients recevant du siméprévir en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine. Le traitement devra être arrêté si l'ARN est supérieur ou égal à 25 UI/ml à partir de la fin de la 4^e, de la 12^e ou de la 24^e semaine.

Traitement adapté à la réponse virologique

Le traitement adapté à la réponse virologique est utilisé uniquement pour les patients recevant le daclatasvir en combinaison avec l'interféron pégylé et la ribavirine. La trithérapie sera administrée pendant 24 semaines si la charge virale reste détectable (ARN du VHC > 25 UI/ml) à la semaine 4 et devient indétectable à la semaine 10. En revanche le daclatasvir sera administré en combinaison à l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 12 semaines suivies de 12 semaines de bithérapie pégylée chez les patients dont la charge virale est indétectable à la semaine 4 et 10.

Utilisation pratique des outils virologiques pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite virale D

Diagnostic de l'hépatite D aiguë

Par définition, l'infection ne survient que chez des patients infectés par le VHB. On distingue deux situations : l'infection simultanée par les deux virus (dite co-infection) et l'infection par le VHD chez un sujet déjà porteur du VHB (dite surinfection). La

distinction entre les deux situations est importante pour le pronostic et pour la prise en charge [61].

Co-infection VHB-VHD

La co-infection B-D est responsable d'une hépatite modérée évoluant le plus souvent vers l'élimination du VHB et du VHD. La présence des acides nucléiques (ADN du VHB, ARN du VHD) et celle des antigènes (AgHBs et Ag-HD) sont contemporaines du pic de transaminases. Il s'ensuit une augmentation rapide du titre des anticorps anti-HD totaux et de type IgM, les anticorps IgM anti-HBc associés à l'ADN du VHB témoignant de l'infection aiguë B. En cas de co-infection peu sévère, la virémie VHD est faible et la réponse anticorps IgM et IgG est rapide mais de faible ampleur, suggérant la résolution de l'infection VHB-VHD. Les anticorps IgG anti-HD peuvent persister, témoignant d'une infection ancienne résolutive.

Surinfection VHB-VHD

La surinfection par le VHD est caractérisée par une hépatite aiguë sévère avec des niveaux de virémie VHD et de transaminases (suivant le pic de virémie) très élevés. Elle est caractérisée par une augmentation rapide et importante des taux des anticorps anti-HD IgM et IgG. En revanche, les anticorps IgM anti-HBc et l'ADN du VHB sont habituellement indétectables. Plus de 70 % des cas de surinfection aiguë évoluent vers une hépatite D chronique dont le pronostic est sévère.

Diagnostic de l'hépatite chronique D

L'hépatite chronique D se caractérise par la persistance de la virémie ainsi que des anticorps IgM et IgG anti-HD. On observe en général une inhibition de la réplication du VHB [62].

Traitement de l'hépatite chronique D

Décision de traiter et indication du traitement

Chez les malades ayant une hépatite chronique à virus B et D, le traitement antiviral doit être envisagé s'il existe une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose hépatique modérée à sévère, en sachant que la surinfection par le VHD est un facteur d'aggravation de l'hépatopathie chronique B.

Suivi du traitement anti-VHD

Le suivi du traitement par interféron α est fondé sur la mesure de la charge virale D. Cette quantification n'est actuellement disponible que dans quelques laboratoires spécialisés et sa standardisation est en cours. La négativation ou la diminution d'au moins 3 Log de l'ARN du VHD au sixième mois de traitement serait un facteur prédictif de réponse virologique prolongée [63]. La cinétique de décroissance de l'AgHBs au cours du traitement de l'hépatite chronique B-D pourrait permettre de définir la durée optimale du traitement. En pratique, il est recommandé de quantifier tous les trois mois l'ARN du VHD, l'ADN du VHB et l'AgHBs. À la semaine 48, le traitement peut être interrompu si l'ARN du VHD est devenu indétectable (réponse virologique) ou si l'ARN du VHD n'a pas diminué (échec thérapeutique). Si l'ARN du VHD a diminué mais est resté détectable, le traitement doit être poursuivi jusqu'à la semaine 72 ou 96.

Perspectives

Le diagnostic des hépatites virales B, C et D a évolué de façon spectaculaire au cours des vingt dernières années, en particulier grâce à l'essor des techniques fondées sur la biologie moléculaire et en parallèle aux développements thérapeutiques qui révolutionnent la prise en charge. Dans l'avenir, plusieurs défis sont à relever. Le plus important est certainement l'accès de tous au dépistage, au diagnostic et au traitement. À cet égard, l'extension des campagnes de dépistage, l'utilisation des TROD et celle de matrices biologiques alternatives représentent un progrès considérable, qu'il faudra savoir utiliser en pratique quotidienne. La simplification de la prise en charge et l'accès large au traitement pourraient bénéficier de l'arrivée de nouveaux marqueurs, dans le cadre de nouvelles approches thérapeutiques, en particulier sans interféron. On pourra demain traiter sans détermination préalable du génotype, avec des schémas thérapeutiques efficaces sur tous les génotypes. On peut aussi imaginer que la recherche d'antigène de capsid du VHC puisse, à terme, remplacer le suivi de la charge virale dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique : détectable en début de traitement, indétectable 12 ou 24 semaines après son arrêt.

À l'autre extrême du spectre, l'arrivée des techniques de séquençage de nouvelle génération permet de générer des quantités impressionnantes d'informations sur les séquences virales, qu'elles soient majoritaires ou minoritaires. Elle se heurte cependant au manque d'outils informatiques permettant d'analyser facilement les millions de séquences générées et de transcrire l'information brute en une information utile au clinicien. Le défi est donc à la fois de développer de tels outils et de définir, à travers des études cliniques de qualité, le niveau d'information nécessaire et suffisant à la prise de décision thérapeutique. Le problème de la résistance aux antiviraux semble assez bien contrôlé dans le domaine du VHB avec les analogues nucléos(t)idiques utilisés aujourd'hui. On ne peut cependant préjuger de problèmes qui pourraient survenir au-delà de dix à vingt ans d'administration d'une même molécule, la vigilance devant rester de mise. L'arrivée massive et éventuellement désordonnée de nouveaux traitements de l'hépatite C sans interféron, permettra de guérir une majorité de patients, mais risquera d'ouvrir un nouveau front dans le domaine de la résistance aux antiviraux pour une minorité qui pourrait se trouver infectée par des souches virales multirésistantes. Des études cliniques et la mise en place de stratégies de détection des variants viraux avant le début du traitement et/ou en cas d'échec pourront être nécessaires.

À côté du VHB et du VHC, objets de toutes les attentions des développeurs de médicaments et de tests virologiques, le VHD fait figure de parent pauvre : aucun traitement spécifique vraiment efficace, des tests moléculaires artisanaux non standardisés. Le développement prochain d'un standard OMS devrait permettre l'arrivée de trousse de détection et de quantification de l'ARN du VHD sensibles, précises, quantifiant de façon égale l'ensemble des génotypes du virus. Aucun développement thérapeutique ne pourra être envisagé dans le domaine de l'hépatite chronique D sans un outil fiable et reproductible de mesure de l'efficacité thérapeutique.

Les tests virologiques pour le diagnostic et le suivi des patients infectés par les virus des hépatites B, C et D

Points-clés

1. Des outils sérologiques et moléculaires sont disponibles pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des infections par les virus des hépatites B, C et D.
2. Des techniques sensibles de biologie moléculaire fondées sur la PCR en temps réel sont disponibles pour la détection et la quantification des génomes des virus des hépatites.
3. De nouveaux outils sérologiques tels que les quantifications de l'AgHBs et de l'AgHBe (pour le VHB) et de l'Ag-HC (pour le VHC) pourraient être utiles dans le diagnostic et le suivi des patients atteints d'hépatite virale B et C.
4. Des matrices biologiques alternatives au prélèvement veineux au pli du coude, telles que le liquide cravculaire (prélevé entre le sillon antérieur de la gencive et la lèvre) et le sang total capillaire (prélevé au bout du doigt), permettent la réalisation de tests biologiques en allant au-devant du patient (*point-of-care testing*).
5. Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) utilisant des matrices biologiques alternatives au prélèvement veineux au pli du coude sont en plein essor dans le champ des hépatites virales et pourraient avoir rapidement une place majeure dans l'offre de dépistage.
6. Un avis de la HAS sur la place des TROD dans la stratégie de dépistage des hépatites B et C sur ce sujet sera rendu en 2014 en vue d'un arrêté fixant les conditions de réalisation de ces tests.
7. Le buvard (*dried blood spot*) pourrait représenter un support de prélèvement alternatif pour le diagnostic des hépatites virales, en particulier pour les populations n'ayant pas accès aux structures classiques de soins et les pays en développement.

Recommandations

1. **Finaliser l'évaluation des méthodes alternatives au prélèvement veineux classique, telles que les TROD sur liquide cravculaire, ou du prélèvement sur buvard**, pour le dépistage et le diagnostic des hépatites virales, y compris la détection de marqueurs moléculaires.
2. **Finaliser le développement des TROD « multiplex »** permettant la détection des anticorps anti-VIH, des anticorps anti-VHC, de l'AgHBs, voire de la syphilis.
3. **Respecter les conditions techniques de réalisation des tests alternatifs** pour ne pas perdre en sensibilité et spécificité, en accompagnant leur mise en place et en formant de façon spécifique les intervenants non médicaux impliqués.
4. **Confirmer les résultats positifs des TROD par un test de référence ELISA** à partir d'un prélèvement de sang veineux.
5. **Mobiliser les structures de dépistage et d'accueil des personnes exposées (CDAG et CARUD) et les associations de patients** pour une information et une diffusion appropriées des méthodes de dépistage alternatives auprès des populations qui ne vont pas spontanément se faire dépister.

6. **Évaluer l'intérêt des tests de résistance génotypique dans l'infection à VHC** en fonction de l'arrivée de nouveaux antiviraux directs et des schémas thérapeutiques sans interféron.
7. **Réaliser des tests de résistance génotypique pour le VHB** chez les patients dont l'observance au traitement a été vérifiée et qui ont une réponse virologique partielle ou suboptimale ou un échappement virologique confirmé.
8. **Garantir la qualité des trousse de détection et de quantification de l'ARN du VHD**, avec le développement d'un standard OMS.

Virological tests for the diagnosis and follow-up of patients infected with HBV and HCV

Key points

1. Serological and molecular tools are available to the clinician for the diagnosis and treatment of hepatitis B, C and D virus infections.
2. Sensitive molecular biology techniques based on real time PCR are now available for the detection and quantification of the viral hepatitis genomes.
3. New serological tools such as HBsAg, HBeAg and HCAg quantification could play a role in the diagnosis and follow-up of viral hepatitis.
4. Alternative biological matrices to venous blood samples such as gingival crevicular fluid (taken from the lip and gum) and total capillary blood (taken from the finger) allow biological testing of the patient in his/her own environment (point of care testing).
5. Rapid diagnostic tests using non-traditional biological matrices are rapidly evolving and could become an option for diagnostic testing in the field of viral hepatitis.
6. The French national health authority ("HAS") will publish its opinion on the role of rapid diagnostic tests for the diagnostic screening of HBV and HCV to describe the conditions for performing these tests.
7. The dried blood spot technique could be an alternative option for the diagnosis of viral hepatitis, especially in populations in the developing countries that do not have access to healthcare facilities.

Recommendations

1. **Finalize evaluation of alternative blood testing methods**, including rapid diagnostic tests on gingival crevicular fluid, or the dried blood spot test, for the diagnosis of viral hepatitis including the detection of molecular markers.
2. **Finalize development of "multiplex" rapid diagnostic tests** for the detection of anti-HIV and anti-HCV antibodies, HBsAg, and even syphilis.
3. **Respect technical conditions when performing alternative testing methods to ensure specificity and sensitivity**, by supporting implementation of these techniques and providing specific training to non-medical personnel.
4. **Confirm rapid diagnostic tests with a reference ELISA test from a venous blood sample.**

5. **Mobilize diagnostic testing facilities for exposed individuals** (“CDAG” and “CARUD”) **and patient associations** to provide appropriate information on alternative testing methods to populations that would not normally consult for testing.
6. **Determine the indication for tests for HCV resistance-mutations** in relation to new direct acting antivirals and future therapeutic protocols without interferon.
7. **Determine HBV antiviral drug resistance** in compliant patients receiving treatment who have a partial or suboptimal virological response or with confirmed virological escape.
8. **Develop WHO norms to standardize HDV RNA detection kits and quantification kits.**

Références

1. Kettler H, White K, Hawkes S. *Mapping the landscape of diagnostics for sexually transmitted infections*. Geneva : WHO/TDR, 2004.
2. Villar LM, de Oliveira JC, Cruz HM, Yoshida CF, Lampe E, Lewis-Ximenez LL. Assessment of dried blood spot samples as a simple method for detection of hepatitis B virus markers. *J Med Virol* 2011 ; 83 : 1522-9.
3. Larrat S, Bourdon C, Baccard M, Garnaud C, Mathieu S, Quesada JL, *et al.* Performance of an antigen-antibody combined assay for hepatitis C virus testing without venipuncture. *J Clin Virol* 2012 ; 55 : 220-5.
4. Mohamed S, Raimondo A, Penaranda G, Camus C, Ouzan D, Ravet S, *et al.* Dried blood spot sampling for hepatitis B virus serology and molecular testing. *PLoS One* 2013 ; 8 : e61077.
5. Tuaillon E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, Nagot N, *et al.* Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. *Hepatology* 2010 ; 51 : 752-8.
6. McKie A, Vyse A, Maple C. Novel methods for the detection of microbial antibodies in oral fluid. *Lancet Infect Dis* 2002 ; 2 : 18-24.
7. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, *et al.* Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003 ; 43 : 788-98.
8. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, *et al.* Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011. A core group report. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 1121-31.
9. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, *et al.* Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatology* 2013 ; 7 : 88-97.
10. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, *et al.* Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 1006-11.
11. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, *et al.* Response-guided peginterferon therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013 ; 58 : 872-80.
12. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999 ; 179 : 489-92.

13. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Crasta PD, Messier M, Hardt K. Long-term anti-HBs antibody persistence following infant vaccination against hepatitis B and evaluation of anamnestic response: a 20-year follow-up study in Thailand. *Hum Vaccin Immunother* 2013 ; 9 : 1679-84.
14. Werner JM, Abdalla A, Gara N, Ghany MG, Rehermann B. The hepatitis B vaccine protects re-exposed health care workers, but does not provide sterilizing immunity. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 1026-34.
15. Huzly D, Schenk T, Jilg W, Neumann-Haefelin D. Comparison of nine commercially available assays for quantification of antibody response to hepatitis B virus surface antigen. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 1298-306.
16. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, *et al.* Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 652-7.
17. InVS. Surveillance nationale de l'hépatite B chronique à partir des pôles de référence et réseaux hépatites volontaires. 2013 [cited ; Available from : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Surveillance-nationale-de-l-hepatite-B-chronique-a-partir-des-poles-de-reference-et-reseaux-hepatites-volontaires/Donnees-epidemiologiques-2008-2011>].
18. Kwon JH, Jang JW, Lee S, Lee J, Chung KW, Lee YS, *et al.* Pretreatment HBeAg level and an early decrease in HBeAg level predict virologic response to entecavir treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2012 ; 19 : e41-7.
19. Zhang X, Lin SM, Ye F, Chen TY, Liu M, Chen YR, *et al.* An early decrease in serum HBeAg titre is a strong predictor of virological response to entecavir in HBeAg-positive patients. *J Viral Hepat* 2011 ; 18 : e184-90.
20. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, *et al.* HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008 ; 47 : 428-34.
21. Mederacke I, Potthoff A, Meyer-Olson D, Meier M, Raupach R, Manns MP, *et al.* HCV core antigen testing in HIV- and HBV-coinfected patients, and in HCV-infected patients on hemodialysis. *J Clin Virol* 2012 ; 53 : 110-5.
22. Ottiger C, Gygli N, Huber AR. Detection limit of architect hepatitis C core antigen assay in correlation with HCV RNA, and renewed confirmation algorithm for reactive anti-HCV samples. *J Clin Virol* 2013 ; 58 : 535-40.
23. Ross RS, Viazov S, Salloum S, Hilgard P, Gerken G, Roggendorf M. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification. *J Clin Microbiol* 2010 ; 48 : 1161-8.
24. Medici MC, Furlini G, Rodella A, Fuertes A, Monachetti A, Calderaro A, *et al.* Hepatitis C virus core antigen: analytical performances, correlation with viremia and potential applications of a quantitative, automated immunoassay. *J Clin Virol* 2011 ; 51 : 264-9.
25. Humar A, Morris M, Blumberg E, Freeman R, Preiksaitis J, Kiberd B, *et al.* Nucleic acid testing (NAT) of organ donors: is the best test the right test ? A consensus conference report. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 889-99.
26. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 290-300.
27. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 575-7.

28. Hellstrom UB, Sylvan SP, Decker RH, Sonnerborg A. Immunoglobulin M reactivity towards the immunologically active region sp75 of the core protein of hepatitis C virus (HCV) in chronic HCV infection. *J Med Virol* 1993 ; 39 : 325-32.
29. Negro F, Troonen H, Michel G, Giostra E, Albrecht M, Perrin L, *et al.* Lack of monomeric IgM anti-hepatitis C virus (HCV) core antibodies in patients with chronic HCV infection. *J Virol Methods* 1996 ; 60 : 179-82.
30. Laperche S, Elghouzzi MH, Morel P, Asso-Bonnet M, Le Marrec N, Girault A, *et al.* Is an assay for simultaneous detection of hepatitis C virus core antigen and antibody a valuable alternative to nucleic acid testing? *Transfusion* 2005 ; 45 : 1965-72.
31. Mederacke I, Yurdaydin C, Dalekos GN, Bremer B, Erhardt A, Cakaloglu Y, *et al.* Anti-HDV immunoglobulin M testing in hepatitis delta revisited: correlations with disease activity and response to pegylated interferon-alpha2a treatment. *Antivir Ther* 2012 ; 17 : 305-12.
32. Poggio PD, Colombo S, Zaccanelli M, Rosti A. Immunoglobulin M anti-hepatitis D virus in monitoring chronic hepatitis delta. *Liver Int* 2011 ; 31 : 1598.
33. Lunel-Fabiani F, Mansour W, Amar AO, Aye M, Le Gal F, Malick FZ, *et al.* Impact of hepatitis B and delta virus co-infection on liver disease in Mauritania: a cross sectional study. *J Infect* 2013 ; 67 : 448-57.
34. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
35. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Hezode C, Pawlotsky JM. Performance of version 2.0 of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2010 ; 48 : 3641-7.
36. Thibault V, Pichoud C, Mullen C, Rhoads J, Smith JB, Bitbol A, *et al.* Characterization of a new sensitive PCR assay for quantification of viral DNA isolated from patients with hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol* 2007 ; 45 : 3948-53.
37. EASL clinical practice guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 245-64.
38. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011 ; 54 : 1433-44.
39. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Performance of the Abbott real-time PCR assay using m2000sp and m2000rt for hepatitis C virus RNA quantification. *J Clin Microbiol* 2009 ; 47 : 1726-32.
40. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Rodriguez C, Soulier A, Poveda JD, Pawlotsky JM. The Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV test, version 2.0, real-time PCR assay accurately quantifies hepatitis C virus genotype 4 RNA. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 1078-82.
41. Drexler JF, Reber U, Wuttkopf A, Eis-Hubinger AM, Drosten C. Performance of the novel Qiagen artus QS-RGQ viral load assays compared to that of the Abbott real-time system with genetically diversified HIV and hepatitis C virus plasma specimens. *J Clin Microbiol* 2012 ; 50 : 2114-7.
42. Zitzer H, Heilek G, Truchon K, Susser S, Vermehren J, Sizmann D, *et al.* Second-generation Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV quantitative test for viral load monitoring: a novel dual-probe assay design. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 571-7.
43. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P, *et al.* Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 2363-9.
44. Katsoulidou A, Manesis E, Rokka C, Issaris C, Pagoni A, Sypsa V, *et al.* Development and assessment of a novel real-time PCR assay for quantitation of hepatitis D virus RNA to study viral kinetics in chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2013 ; 20 : 256-62.

45. Kodani M, Martin A, Mixson-Hayden T, Drobeniuc J, Gish RR, Kamili S. One-step real-time PCR assay for detection and quantitation of hepatitis D virus RNA. *J Virol Methods* 2013 ; 193 : 531-5.
46. Brichler S, Le Gal F, Butt A, Chevret S, Gordien E. Commercial real-time reverse transcriptase PCR assays can underestimate or fail to quantify hepatitis delta virus viremia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 734-40.
47. Sanger F, Air GM, Barrell BG, Brown NL, Coulson AR, Fiddes CA, *et al.* Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature* 1977 ; 265 : 687-95.
48. Buster EH, Janssen HL. The importance of HBV genotype in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients in whom sustained response is pursued. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 395-6.
49. Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, Mondelli MU. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol* 2010 ; 52 : 441-9.
50. Le Gal F, Gault E, Ripault MP, Serpaggi J, Trinchet JC, Gordien E, *et al.* Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 1447-50.
51. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pai NP. Rapid point-of-care first-line screening tests for hepatitis B infection: a meta-analysis of diagnostic accuracy (1980-2010). *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1306-13.
52. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Carrat F, Collignon A, *et al.* Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 473-8.
53. Chevaliez S, Challine D, Naija H, Luu T, Laperche S, Nadala L, *et al.* Performance of a new rapid test for the detection of hepatitis B surface antigen in various patient populations. *J Clin Virol* 2014 ; 59 : 89-93.
54. Kant J, Moller B, Heyne R, Herber A, Bohm S, Maier M, *et al.* Evaluation of a rapid on-site anti-HCV test as a screening tool for hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 25 : 416-20.
55. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 ; 157 : 558-66.
56. Chevaliez S, Poiteau L, Rosa I, Soulier A, Roudot-Thoraval F, Hézode C, *et al.* Performance of rapid diagnostic tests (RDT) for broad-scale HCV screening. *Hepatology* 2014 (sous presse).
57. Smith BD, Drobeniuc J, Jewett A, Branson BM, Garfein RS, Teshale E, *et al.* Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2011 ; 204 : 825-31.
58. Liaw YF. Utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2011 ; 53 : 2121-9.
59. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, *et al.* Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 405-15.
60. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, *et al.* Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011 ; 54 : 443-51.
61. Olivero A, Smedile A. Hepatitis delta virus diagnosis. *Semin Liver Dis* 2012 ; 32 : 220-7.
62. Williams V, Brichler S, Radjef N, Lebon P, Goffard A, Hober D, *et al.* Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J Gen Virol* 2009 ; 90 : 2759-67.
63. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, *et al.* Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006 ; 44 : 728-35.

7

Évaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatites B et C

L'évaluation de la fibrose hépatique est d'une importance cruciale pour estimer le pronostic des hépatites virales chroniques B et C, en termes de morbidité et de mortalité [1] et décider ou non de la mise en route d'un traitement. Si l'examen de référence est la biopsie hépatique, de nouvelles méthodes, non invasives, d'évaluation de la fibrose ont pris une importance croissante dans la prise en charge des patients.

L'objectif de ce chapitre est de synthétiser les connaissances actuelles sur la performance diagnostique de ces tests et leur applicabilité clinique et de faire des propositions sur leur utilisation et sur la nécessité de développements futurs.

Physiopathologie de la fibrogenèse hépatique

La fibrose hépatique accompagnant les infections virales B ou C est la conséquence d'un processus inflammatoire chronique lié à la persistance du virus dans l'organisme et à l'activation du système immunitaire. Elle se caractérise par l'accumulation d'une matrice extracellulaire de composition anormale, principalement constituée par du collagène, au détriment du contingent parenchymateux (les hépatocytes). Cette accumulation résulte d'un double mécanisme, associant une production accrue de molécules matricielles et une faillite des mécanismes physiologiques assurant le *turnover* de ces molécules. L'effet délétère de la fibrose hépatique est multifactoriel. Il est lié aux modifications phénotypiques des cellules parenchymateuses et non parenchymateuses, aux perturbations des échanges entre les compartiments sanguin et hépatocytaire, à la transformation progressive d'une architecture lobulaire en une architecture nodulaire et aux conséquences de cette transformation sur le flux vasculaire intra-hépatique et la pression portale.

Méthodes d'évaluation histologique de la fibrose

Intérêts de la biopsie hépatique

L'examen histologique d'un fragment de tissu hépatique obtenu par une biopsie est le seul moyen d'apprécier directement les lésions anatomiques occasionnées à la fois par

le virus et l'activation du système immunitaire induite par l'infection. Dans ce contexte, les lésions histologiques se répartissent en deux catégories principales : (a) les lésions de nécrose et d'inflammation qui définissent l'activité d'une hépatite (ou grade) et (b) les dépôts de tissu fibreux associé aux remaniements architecturaux (ou stade) qui sont les conséquences des lésions nécrotico-inflammatoires. Ces lésions sont de sévérités variées et peu prévisibles par l'examen clinique ou les examens de biologie ou d'imagerie usuels (à l'exception des stades avancés de cirrhose). De ce fait, l'évaluation de la fibrose par la biopsie hépatique a été pendant longtemps la règle dans le bilan lésionnel d'une hépatite chronique.

L'examen histopathologique du foie permet d'apprécier non seulement l'abondance du dépôt fibreux, mais également les perturbations de la micro-anatomie hépatique qui font la gravité de la maladie. Après coloration spécifique pour assurer un contraste optimal (rouge Sirius, trichrome de Masson), la fibrose est généralement évaluée selon des scores semi-quantitatifs non linéaires. Plusieurs scores sont utilisés couramment dans les hépatites virales, les principaux étant le score METAVIR et le score d'Ishak. Ces scores intègrent tous les deux l'abondance de tissu fibreux et les modifications architecturales associées. Le score METAVIR comporte 5 stades (F0 : foie normal ; F1 : fibrose périportale sans *septa* ; F2 : fibrose périportale avec quelques *septa* ; F3 : fibrose septale sans cirrhose ; F4 : cirrhose) [2]. Le score d'Ishak comporte 7 stades [3]. Le score METAVIR, plus robuste, est approprié à une évaluation de routine. Le score d'Ishak est plus précis, mais a une moins bonne reproductibilité entre observateurs que le score METAVIR. Il est généralement réservé aux évaluations réalisées dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

Une stratification complémentaire des cirrhoses en 3 stades histologiques (stades 4a, 4b et 4c) a été proposée plus récemment (score de Laennec). Cette stratification est corrélée à la sévérité clinique, à la mesure du gradient de pression porto-sus-hépatique et au pronostic [4]. L'évaluation de l'aire de fibrose par analyse d'image (morphométrie) est une méthode automatisée très précise et hautement reproductible qui permet une quantification objective de la fibrose, mais qui n'évalue pas les modifications architecturales qui lui sont associées. Il n'y a pas de relation proportionnelle entre l'aire de fibrose et le stade de fibrose, la quantité de fibrose n'augmentant significativement qu'à partir du stade de fibrose septale (F3 dans le score METAVIR).

Dans les maladies chroniques du foie, la fibrose est rarement une lésion isolée. Elle est associée à d'autres anomalies qui sont la cause ou la conséquence de la fibrose, et seule la biopsie permet l'intégration de la fibrose dans son contexte anatomo-pathologique. Outre le stade de fibrose, la biopsie permet de mettre en évidence les lésions associées (nécrotico-inflammation, stéatose, stéato-hépatite, dépôt de fer...) susceptibles d'influer sur la prise en charge du patient. Dans des maladies dont la prévalence est importante, comme l'hépatite C, la biopsie permet également de révéler des lésions d'autre origine que les examens cliniques ou biologiques n'avaient pas permis d'évoquer (granulomes, dilatation sinusoidale...) et qui sont également susceptibles d'influer sur la prise en charge. La fibrose, même évoluée, peut régresser et la biopsie reste actuellement l'examen de référence pour juger de la régression de la fibrose. La biopsie est particulièrement indiquée dans les situations où la décision thérapeutique est difficile, en cas de comorbidité avérée ou possible, en cas de discordances entre les résultats des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose ou lorsque le tableau clinique est atypique.

La biopsie hépatique : *gold standard* ou examen de référence ?

La biopsie a été longtemps considérée comme le *gold standard* pour l'évaluation de la fibrose hépatique. C'est effectivement le seul examen qui permet d'évaluer directement

l'atteinte anatomique du foie, les autres outils (biologiques, radiologiques ou physiques) étant des méthodes indirectes, et d'apprécier les modifications architecturales. Il faut noter que les stades histologiques ont été utilisés pour étalonner la plupart des tests non invasifs de fibrose. De ce fait, leur performance est très étroitement liée (et ne peut être théoriquement qu'égale ou inférieure) à la performance de la biopsie hépatique et on peut comprendre les difficultés des tests non invasifs à distinguer les stades histologiques adjacents où la quantité de fibrose est peu différente.

La biopsie hépatique a toutefois ses limites et ses propres difficultés. Pour l'évaluation de la fibrose, elle ne donc pas être qualifiée de *gold standard*, mais plutôt d'examen de référence.

Limites de la biopsie hépatique

Afin de permettre une évaluation optimale, la biopsie doit respecter certaines contraintes techniques. Habituellement réalisée par voie trans-pariétale, elle doit idéalement être précédée par un guidage échographique. La biopsie hépatique est un geste invasif dont le taux de complication grave (hématome intra-hépatique ou sous-capsulaire, hémorragie intra-péritonéale) se situe autour de 0,5 % [5]. Elle doit permettre l'obtention d'un fragment tissulaire dont la taille idéale est évaluée à 20 mm au moins et le diamètre d'environ 1 mm (aiguille de 14-16 gauge). Il n'y a pas de seuil limite, mais il est démontré qu'une taille ou un diamètre inférieurs exposent à une erreur d'échantillonnage, liée à l'hétérogénéité de la distribution de la fibrose dans le parenchyme hépatique qui fait, notamment, que les stades proches de fibrose puissent être difficiles à différencier [6]. L'évaluation des lésions histologiques peut varier entre différents observateurs et cette variabilité est un écueil potentiel de la biopsie. Si cette variabilité est significative dans l'évaluation des lésions nécrotiques et inflammatoires, différents travaux soulignent la bonne concordance dans l'évaluation semi-quantitative du stade de fibrose entre différents anatomo-pathologistes. Cette concordance est d'autant plus grande que les biopsies sont de taille suffisante et qu'elles sont lues par des anatomo-pathologistes spécialisés [7].

Le développement des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose, mais aussi la mise au point de puissants traitements antiviraux, ont limité significativement les indications de la biopsie dans les hépatites virales chroniques.

Principales méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose

Les tests sanguins

Depuis plus de vingt ans, de très nombreux travaux, souvent menés par des chercheurs français, ont conduit à proposer, puis à valider, des tests biologiques sanguins susceptibles de se substituer à la biopsie hépatique pour l'estimation du stade de fibrose [8-12]. Le marqueur biologique idéal doit être corrélé au contenu matriciel et peu influencé par des facteurs extra-hépatiques. Il doit être suffisamment sensible pour discriminer les différents stades de fibrose et apprécier la progression ou la régression de la fibrose. Enfin, il doit pouvoir être facilement mesuré par des techniques reproductibles et disponibles dans tous les laboratoires.

Certains examens biologiques usuels tels que l'activité des transaminases, le taux de prothrombine ou la numération des plaquettes apportent des indications sur la présence

d'une fibrose, surtout si elle est sévère, mais ne sont pas corrélés au contenu matriciel. Le dosage sérique de composants ou de métabolites matriciels (acide hyaluronique, peptide aminoterminal du procollagène III [PIIINP], collagène de type IV) ou enzymes impliquées dans le métabolisme de la matrice extracellulaire (métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs) n'a pas non plus de performance diagnostique suffisante.

La mise au point de marqueurs sériques de fibrose a connu une avancée majeure avec le développement de scores combinant plusieurs paramètres indépendamment associés au stade de fibrose et dont le taux sérique augmente ou diminue avec le stade de fibrose. Certains comportent également des paramètres cliniques (âge, sexe). Tous ont été bâtis par rapport au score histologique de fibrose pris comme référence et le plus souvent chez des patients ayant une hépatite chronique C.

L'élastométrie hépatique (FibroScan®)

L'élastométrie hépatique (FibroScan®, Echosens, Paris, France) est une technique de mesure de l'élasticité du foie corrélée au stade de fibrose [13]. Le principe est le suivant : une onde ultrasonore est produite à la surface de la peau, au niveau d'une zone intercostale, en regard du lobe droit du foie, et se propage à travers le foie. L'élasticité hépatique est estimée à partir de mesures de la vitesse de l'onde. L'examen dure moins de 5 minutes. Il consiste à prendre 10 mesures valides. Le résultat final correspond à la médiane de ces 10 mesures. Les valeurs obtenues sont comprises entre 2 et 75 kPa (kilopascals).

Les résultats du FibroScan® doivent toujours être interprétés en fonction du contexte clinique et en prenant en compte les facteurs confondants qui peuvent être source de sur-estimation comme l'hypertransaminémie [14-16], la cholestase [17, 18] et l'insuffisance cardiaque [19]. Le rôle de la stéatose reste débattu car les résultats sont contradictoires [20-23]. L'examen doit être effectué à jeun car la prise alimentaire expose à des risques de faux positifs [24-26]. La principale limite du FibroScan® est son applicabilité qui est beaucoup moins bonne que celle des marqueurs sanguins (80 % *versus* 95 %). En effet, on observe un taux d'échec (aucune mesure n'est possible) de l'ordre de 3 à 4 % et de résultats non fiables (c'est-à-dire ne respectant pas les critères de qualité recommandés par le constructeur : moins de 10 mesures valides ou *interquartile range* [IQR]/médiane >0,30 ou taux de réussite <60 %) de 15 à 16 % [27]. L'applicabilité est moins bonne en cas d'obésité, d'ascite et de manque d'expérience de l'opérateur. La qualité des mesures influence les performances diagnostiques [28-30].

L'intérêt de l'élastométrie est sa simplicité, sa rapidité, sa reproductibilité et son acceptabilité par les patients [13]. L'élastométrie peut également être facilement répétée pour le suivi des patients, ce que ne permet pas la biopsie hépatique. La mesure analyse l'équivalent d'un cylindre de 4 cm de long et 1 cm de diamètre, situé de 25 à 65 mm sous la peau, soit 1/500^e du foie (alors que la biopsie du foie évalue la fibrose d'environ 1/50 000^e du foie). On suppose que l'élasticité de ce cylindre est représentative de l'état du foie dans sa globalité, et de nombreux travaux à visée diagnostique ont eu pour but de confronter les résultats de cette technique à ceux d'autres méthodes diagnostiques disponibles (biopsies du foie, tests et scores biologiques) [31, 32].

Nouvelles techniques d'élastométrie

De nouvelles techniques de mesure de l'élasticité hépatique sont actuellement développées, ayant comme avantage d'être un simple module d'un échographe et de pouvoir être ainsi utilisées au cours d'une échographie abdominale. Deux de ces techniques, dites

d'élastographie, ont été particulièrement étudiées : l'*Acoustic radiation force impulse* (ARFI) qui peut être considérée comme validée et le *Supersonic shearwave imaging* (SSI) pour lequel les résultats sont préliminaires [33, 34]. Leur utilisation permettrait d'envisager la détection de la fibrose à large échelle avant le stade des complications. Il a été estimé que dans la population générale, 0,3 à 2 % des personnes ont une fibrose hépatique asymptomatique.

Parallèlement, la mesure de l'élasticité hépatique par imagerie par résonance magnétique (IRM) apparaît comme plus performante que la mesure ultrasonore, mais sa faisabilité en réduit l'application à des situations cliniques précises. L'évolution des techniques d'élastographie par IRM vers la mesure différenciée de l'élasticité et de la viscosité devrait permettre l'amélioration de ces performances. Les techniques de mesure de la perfusion hépatique ou de la diffusion en IRM, malgré quelques résultats encourageants, ne sont pas encore validées et leur faisabilité ne semble pas devoir s'améliorer dans les années à venir.

L'analyse morphologique et fonctionnelle hépatique en échographie-Doppler a des performances inférieures aux méthodes actuelles, mais elle garde un intérêt important dans le dépistage. Le couplage de l'échographie simple et de l'élastographie type ARFI ou SSI pourrait devenir un outil de dépistage performant. L'analyse morphologique et l'analyse de structure automatisée en échographie ou en scanner et IRM sont encore en cours de mise au point.

Quelles sont les cibles diagnostiques pertinentes ?

La cible diagnostique peut correspondre soit à un stade de fibrose qui doit être identifié en fonction de la valeur d'un test non invasif, soit à un groupe de stades de fibrose, lorsque la valeur d'un test suggère que le score de fibrose est inférieur ou supérieur à un stade de fibrose donné (par exemple $F \geq 2$).

Les cibles diagnostiques pertinentes sont celles qui guideront la prise en charge des patients, que ce soit pour la mise en place du traitement antiviral, la prise en charge des comorbidités et le dépistage des complications hépatiques.

Fibrose modérée (F2)

La fibrose modérée, correspondant au score F2 selon METAVIR, a depuis longtemps été considérée comme pertinente, car c'est à partir de ce stade qu'il existe un risque d'évolution vers les stades ultérieurs de fibrose et que, de ce fait, l'indication du traitement antiviral est souvent retenue.

L'utilisation de ce seuil a toutefois plusieurs inconvénients. Le principal est que ce seuil ne prend pas en compte la dynamique de progression de la fibrose, qui dépend de nombreux paramètres (âge, activité nécrotico-inflammatoire, stéato-hépatite et charge virale et statut HBe dans l'hépatite B). De plus, la quantité de fibrose hépatique est assez proche entre les stades F1 et F2 (les modifications architecturales étant les principaux facteurs discriminants en histologie), ce qui explique les erreurs de classification entre ces stades par les tests non invasifs. Enfin, ce critère de traitement a été retenu pour l'hépatite C à l'époque où le traitement reposait sur la bithérapie pégylée associée à de nombreux effets indésirables et à une efficacité inconstante. On ne peut exclure que la disponibilité de traitements mieux tolérés et plus efficaces puisse diminuer la pertinence de cette cible diagnostique.

Fibrose sévère (F3)

La fibrose sévère (ou extensive) correspond à un score de fibrose F3 selon METAVIR. À ce stade, la probabilité d'évoluer vers la cirrhose est considérée comme élevée à court terme, une cirrhose survenant dans un délais de l'ordre de 5 ans dans une étude longitudinale chez des patients ayant eu des biopsies répétées [35]. De plus, l'étude HALT-C a démontré que le risque de CHC était présent dès le stade F3 en cas d'hépatite chronique C [36].

Cirrhose (F4)

Le diagnostic de cirrhose (score de fibrose F4 selon METAVIR) a une importance cruciale dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique B et C. La cirrhose est associée à des risques de complications graves (hypertension portale et insuffisance hépatocellulaire) et est le principal facteur de risque de CHC. Ces risques rendent urgente l'indication du traitement antiviral. De plus, le risque de CHC, s'il diminue, persiste après traitement efficace de l'hépatite B ou C, ce qui justifie de poursuivre la surveillance du CHC après traitement [37, 38].

De manière très intéressante, les tests non invasifs pourront servir à définir de nouvelles cibles permettant d'évaluer la gravité de la cirrhose à un stade précoce où les marqueurs usuels (Child-Pugh ou MELD) ne sont pas encore discriminants. Il a par exemple été montré que l'élasticité du foie était corrélée au gradient de pression porto-sus-hépatique et au risque de survenue de complications hépatiques et de décès [39, 40].

Performances diagnostiques des tests non invasifs dans l'hépatite C

Aspects méthodologiques

Les tests sanguins de fibrose sont des modèles mathématiques construits pour identifier de façon binaire (présence ou absence) une cible diagnostique donnée ($F \geq 2$, $F \geq 3$ ou F4). Les tests sanguins de fibrose peuvent être distingués en deux catégories : (a) les tests de première génération qui combinent des marqueurs indirects de fibrose selon une formule arithmétique simple et (b) les tests sanguins de seconde génération qui associent des marqueurs directs et/ou indirects dans des formules complexes (*Tableau 1*).

Tableau 1. Tests sanguins les plus étudiés dans l'hépatite chronique C (en italique : tests sanguins de première génération ; autres : tests sanguins de seconde génération).

| Test sanguin | Marqueurs |
|------------------|--|
| <i>APRI</i> [41] | ASAT, plaquettes |
| <i>Fib4</i> [42] | Âge, ASAT, ALAT, plaquettes |
| FibroTest® [10] | Âge, sexe, GGT, bilirubine, apolipoprotéine A1, haptoglobine, α 2-macroglobuline |
| Forns index [43] | Âge, plaquettes, GGT, cholestérol |
| Fibrospect [44] | Acide hyaluronique, TIMP-1, α 2-macroglobuline |
| ELF [45] | Âge, acide hyaluronique, PIIINP, TIMP-1 |
| FibroMètre® [46] | Âge, sexe, ASAT, urée, taux de prothrombine, plaquettes, acide hyaluronique, α 2-macroglobuline |
| Hépascore [8] | Âge, sexe, GGT, bilirubine, α 2-macroglobuline, acide hyaluronique |

GGT : gamma-glutamyl-transpeptidase, TIMP : *tissue inhibitor of metalloproteinases*, PIIINP : peptide amino-terminal du procollagène III.

Les tests sanguins de seconde génération ont été élaborés à l'aide de la formule de régression d'une analyse multivariée : la régression logistique binaire a identifié les variables indépendamment liées à la fibrose dite significative ($F \geq 2$) et les a combinées dans une formule complexe dont le résultat s'échelonne de 0 à 1. La fiabilité des tests sanguins pour le diagnostic de fibrose significative est la plus élevée lorsque leur valeur est proche de 0 ou de 1 ; leur performance est moins bonne pour les valeurs intermédiaires, avec un pic de discordance par rapport à la biopsie hépatique de l'ordre de 50 % pour une valeur à 0,5.

La performance diagnostique globale d'un test est évaluée par l'aire sous la courbe (*area under the receiver operating characteristic* [AUROC]) obtenue pour chaque cible diagnostique, qui permet de définir les sensibilités, spécificités, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) de chaque seuil.

Il est facile de comprendre que la prévalence des stades de fibrose a un impact sur la performance des tests. La situation idéale correspond à une population qui comprendrait uniquement des patients F0 ou F4 qui seront faciles à discriminer par un test. À l'inverse, dans une population qui serait composée uniquement de malades F1 et F2, les sujets seront plus difficiles à discriminer et la performance du test sera plus faible. Des méthodes statistiques ont été proposées pour ajuster la performance diagnostique à la prévalence des stades de fibrose dans la population étudiée.

Le résultat des tests sanguins de fibrose doit être interprété en prenant en compte le fait qu'une pathologie extra-hépatique peut modifier la valeur d'un ou plusieurs marqueurs de fibrose inclus dans le test sanguin et ainsi induire un risque de résultat faux-positif ou faux-négatif. Une hyperhémolyse, un syndrome de Gilbert ou un syndrome inflammatoire peuvent ainsi être responsables de faux-positifs ou faux-négatifs avec le FibroTest® [47].

Performance diagnostique globale

De nombreuses études ont évalué la performance des tests sanguins et de l'élastométrie pour le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique dans l'hépatite chronique C.

Cependant, la portée des résultats de beaucoup de ces travaux a été limitée par de faibles effectifs, l'évaluation d'un seul ou de seulement quelques tests de fibrose et l'absence d'indépendance vis-à-vis des concepteurs des tests.

Deux études multicentriques françaises, FibroStic [48] et FibroStar [49], ont directement comparé de façon indépendante les performances du FibroScan et d'un large panel de tests sanguins pour le diagnostic non invasif de la fibrose significative (METAVIR F \geq 2) et de la cirrhose (METAVIR F4) dans de grandes séries de patients ayant une hépatite chronique C. En utilisant des indices globaux de performance diagnostique (aire sous la courbe [AUROC] et index d'Obuchowski [50]), ces deux travaux montrent que les tests complexes, de seconde génération sont plus performants que les tests simples, de première génération. La comparaison des tests sanguins de seconde génération entre eux n'a pas montré de différence significative, que ce soit pour le diagnostic de fibrose \geq 2 ou celui de cirrhose. Le FibroScan[®] n'était pas plus performant que les tests sanguins de seconde génération pour le diagnostic de fibrose significative, mais il était significativement supérieur pour celui de cirrhose, excepté lorsqu'il était comparé au FibroMètre[®].

Diagnostic binaire

Les indices globaux de performance diagnostique sont utiles pour évaluer et comparer les tests dans les études scientifiques, mais ne donnent pas d'information sur la performance du test tel qu'il est réellement utilisé en pratique clinique. Un clinicien s'intéresse surtout aux valeurs prédictives, c'est-à-dire à la probabilité que son patient soit vraiment sain lorsque le test est négatif (valeur prédictive négative, VPN) et la probabilité qu'il soit vraiment malade en cas de test positif (valeur prédictive positive, VPP). Les études FibroStic et FibroStar ont évalué la performance des seuils diagnostiques publiés pour chaque test de fibrose. Pour le diagnostic de fibrose significative, les performances diagnostiques (sensibilité, sensibilité, VPN et VPP) étaient hétérogènes entre les tests, variant de 60 % à 85 %. Pour le diagnostic de cirrhose, les sensibilités étaient de 60 à 75 % et les spécificités de 80 à 90 % ; la VPN était excellente (>90 %), mais la VPP était de l'ordre de 40 % (50 à 55 % pour le FibroMètre[®] et le FibroScan[®]).

L'analyse des patients mal classés est par ailleurs très intéressante. Par exemple, les patients classés à tort par les tests non invasifs dans le groupe F0-F1 (faux-négatifs) ont généralement un stade de fibrose F2 sur la biopsie, et très rarement F3 ou F4, qu'il s'agisse d'un test sanguin ou du FibroScan[®]. De la même façon, les patients classés à tort F4 ont le plus souvent une fibrose F2 ou F3.

Intervalles de diagnostic fiable

Un simple seuil diagnostique ne semble pas approprié pour évaluer la réelle utilité des tests de fibrose en pratique clinique. En effet, si on considère un seuil diagnostique de test sanguin à 0,50, un test à 0,49 sera considéré comme négatif et un test à 0,51 comme positif, alors que la probabilité diagnostique est quasiment la même. La performance diagnostique étant maximale aux valeurs extrêmes, il semble donc plus approprié de déterminer les « intervalles de diagnostic fiable » où la probabilité diagnostique est considérée comme acceptable pour la pratique clinique. L'étude FibroStar a déterminé les seuils pour lesquels la VPN est de 90 % et ceux pour lesquels la VPP est de 90 %. Entre ces deux seuils, se situe une « zone grise » qui correspond aux valeurs intermédiaires du test où les valeurs prédictives sont insuffisantes (<90 %) et où une autre méthode diagnostique est nécessaire, par exemple un autre test non invasif de fibrose (de préférence une élastométrie lorsque le test initial est sanguin, et inversement), ou une biopsie hépatique. Pour le diagnostic de fibrose \geq F2, le FibroScan[®] avait le plus faible taux de patients dans la zone

grise (54 %). Suivaient les tests sanguins de seconde génération (FibroMètre[®], FibroTest[®] et Hépascore : 63-69 %), puis les tests sanguins de première génération (FIB4 et APRI : 77-84 %). Les seuils utilisés étaient respectivement pour les VPN et les VPP : FibroTest[®] : 0,27 et 0,84, FibroMètre[®] : 0,33 et 0,95, Hépascore : 0,13 et 0,88 et FibroScan[®] : 5,6 et 13,8. Ces résultats sont très informatifs et peuvent être directement appliqués en pratique clinique. Un seul test non invasif rassurant, c'est-à-dire ayant une forte VPN, en utilisant ces seuils ci-dessus (qu'il faut bien sûr confronter au contexte clinique), permet ainsi de conclure à l'absence de fibrose significative sans nécessiter d'autres tests.

Le résultat des tests de fibrose est bien corrélé aux stades histologiques de fibrose [11]. C'est pourquoi certains concepteurs de tests proposent des classifications de fibrose qui donnent une estimation du stade histologique de fibrose à partir du résultat du test non invasif. Cette information, particulièrement utile en pratique clinique, doit cependant être prise avec beaucoup de précaution puisque les erreurs de classement sont plus fréquentes que lors d'une discrimination binaire. En effet, lorsqu'elles sont comparées au résultat de la biopsie hépatique, ces classifications ont une performance diagnostique qui varie de 40 à 75 % [51].

Combinaison des tests non invasifs

Combinaison de l'élastométrie et d'un test sanguin

La première stratégie combinant deux tests non invasifs a été proposée en 2005. Il a été montré, chez 183 patients atteints d'hépatite chronique C, que la combinaison du FibroScan[®] et du FibroTest[®] aurait permis d'éviter la pratique de la biopsie hépatique pour le diagnostic de fibrose significative chez 140 patients (77 %) [31]. L'utilisation de cet algorithme aurait conduit à effectuer un suivi chez 19 patients (10 %) au lieu de leur proposer un traitement selon les résultats de la biopsie et à traiter 3 patients (1,5 %) au lieu de leur proposer un suivi. Cet algorithme a aussi été étudié chez des patients atteints d'hépatite chronique C à transaminases normales [52] et validé de façon indépendante dans d'autres populations de patients atteints de maladie chronique du foie [53] ou d'hépatite chronique C [49, 54]. L'intérêt de la combinaison de l'élastométrie avec d'autres tests sanguins, comme le FibroMètre[®] [53, 55] ou l'Hépascore [49] a été confirmé dans l'hépatite chronique C pour le diagnostic de fibrose significative, mais pas pour le diagnostic de cirrhose, peut-être par manque de puissance des études [49, 55, 56].

L'utilisation de la combinaison de l'élastométrie avec un test sanguin (FibroTest[®], FibroMètre[®] ou Hépascore) a été recommandée en première intention chez les patients atteints d'hépatite C naïfs de traitement et sans comorbidité dans les *Guidelines* de l'EASL [57].

Combinaison de deux tests sanguins

Sebastiani *et al.* [58], dans une première étude, ont proposé chez les patients atteints d'hépatite chronique C un algorithme (*SAFE Biopsy*) combinant de façon séquentielle deux tests sanguins : APRI en première intention et FibroTest[®] chez les patients non classés par l'APRI, afin d'améliorer les performances diagnostiques des scores pris séparément. L'utilisation de cet algorithme aurait permis d'éviter une biopsie hépatique dans 50 % des cas pour le diagnostic de fibrose significative et dans plus de 80 % des cas pour celui de cirrhose. Ces résultats ont été confirmés dans une cohorte internationale multicentrique de 2 035 patients atteints d'hépatite chronique C [59] ainsi que chez 110 patients atteints d'hépatite B [60]. Le principal inconvénient de l'algorithme *SAFE Biopsy*

est qu'il conduit à proposer une biopsie hépatique aux malades ayant la fibrose la moins sévère, ce qui réduit considérablement son intérêt pratique.

D'autres algorithmes ont été proposés chez les patients atteints d'hépatite C, comme le FibroPaca [61], combinant le FibroTest[®], l'APRI et l'index de Forns, et celui de Leroy [12] combinant le FibroTest[®] et l'APRI.

Comparaison des algorithmes

Dans une étude comparant ces différents algorithmes dans une population de 1 013 patients atteints d'hépatite chronique C, Sebastiani *et al.* [62] ont montré que les algorithmes *SAFE Biopsy* et FibroPaca avaient des performances similaires pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose, mais permettaient d'éviter plus de biopsies hépatiques que l'algorithme de Leroy (respectivement 51,7 %, 43,8 % et 29,2 % pour la fibrose significative). Enfin, il a été suggéré, dans une population de 302 patients atteints d'hépatite C, que la combinaison du FibroScan[®] et du FibroTest[®] était plus performante que celle de l'algorithme *SAFE Biopsy* pour la détection de la fibrose significative (nombre de biopsies hépatiques évitées respectivement 72 % *versus* 48 % ; $p < 0,0001$), mais pas pour celle de la cirrhose (78,8 % *versus* 74,8 %) [63]. Les avantages de combiner deux approches différentes, comme l'élastométrie et un test sanguin sont, d'une part, que l'élastométrie mesure l'élasticité hépatique qui est une propriété physique intrinsèque du foie et, d'autre part, que les facteurs pouvant négativement influencer les résultats des deux méthodes sont indépendants [64]. Enfin, si la combinaison des algorithmes est bien validée dans l'hépatite C, ils restent à valider dans l'hépatite B [60].

Performances diagnostiques des tests non invasifs dans l'hépatite B

Malgré leur absence de validation actuelle par la Haute autorité de santé (HAS) (et l'absence de remboursement), les tests non invasifs de fibrose sont largement entrés dans la pratique clinique chez les patients atteints d'hépatite B et sont utilisés de la même façon que dans l'hépatite C. Plusieurs études ont récemment confirmé l'intérêt des tests dans cette indication [60, 65-74]. Certaines spécificités doivent toutefois être prises en compte.

Performance diagnostique globale

Élastométrie

Les performances diagnostiques globales du FibroScan ont été étudiées pour les différentes cibles diagnostiques [67-69]. Les AUROC obtenues variaient entre 0,81 et 0,87 pour la cible $\geq F2$ et entre 0,85 et 0,93 pour la cible F4. Ces résultats sont similaires à ceux habituellement rapportés dans l'hépatite C. Une méta-analyse asiatique portant sur 2 772 patients atteints d'hépatite B a récemment confirmé ces résultats [75]. Deux études ayant inclus un total de 327 et 476 patients atteints d'hépatite B ou C ont directement comparé la performance diagnostique du FibroScan[®] dans les deux indications [67, 70]. Les AUROC n'étaient pas différentes pour les différentes cibles thérapeutiques. Il faut toutefois noter que la prévalence des stades de fibrose n'était pas strictement identique dans les groupes de patients, ce qui a pu entraîner un biais de spectre et qu'il n'y a pas eu dans ces études de mesure statistique corrective. Néanmoins, l'ensemble de ces données est cohérent et montre avec un niveau de preuve élevé que la performance diagnostique globale du FibroScan[®] est similaire dans les deux types d'hépatite.

Tests sanguins

Le FibroTest® a été le test sanguin le plus étudié dans l'hépatite B. Plusieurs études ont rapporté des AUROC variant entre 0,78 et 0,83 pour le diagnostic de fibrose significative et de 0,87 pour le diagnostic de cirrhose [69, 71]. Plusieurs études ont suggéré que les performances pouvaient être plus faibles en cas d'hépatite B que d'hépatite C [72, 73]. Dans une étude récente, la performance diagnostique du FibroTest®, du FibroMètre® et de l'Hépascore a été évaluée chez 510 malades atteints d'hépatite B ou C strictement appariés sur le stade de fibrose pour éviter le biais de spectre [74]. Les AUROC étaient similaires entre les tests pour chacune des cibles thérapeutiques, variant selon les tests entre 0,75 et 0,85 pour $\geq F2$, 0,82 et 0,91 pour $\geq F3$ et 0,83 et 0,92 pour F4. Il est donc possible de conclure que les performances diagnostiques globales des tests sanguins sont voisines dans l'hépatite B et dans l'hépatite C.

Particularités liées à l'hépatite B

Prévalence des stades de fibrose

À la différence de l'hépatite C, il est possible dans l'hépatite B de constituer des groupes de patients à risque faible ou à risque élevé de fibrose significative ou sévère, en utilisant des critères biologiques simples, en particulier la charge virale B et les transaminases.

Chez les patients ayant une activité de l'ALAT normale et un ADN du VHB $< 20\,000$ UI/ml, la probabilité de fibrose significative est très faible, inférieure à 10 % [76]. Dans ce contexte de prévalence très faible, la VPN sera donc excellente pour un test dont la sensibilité est autour de 80 %. Pour cette raison, l'EASL recommande d'utiliser un test non invasif pour s'assurer de l'absence de fibrose chez les patients ayant un profil de porteurs inactifs [77]. En cas de test non invasif en faveur d'une fibrose significative ($F \geq 2$) trouvée chez les patients ayant ce profil, la VPP est en revanche plus faible. Castéra *et al.* [66] ont suggéré que la meilleure stratégie était de répéter le même test non invasif et d'effectuer une biopsie en cas de valeurs à nouveau élevées. Avec cette stratégie, le FibroScan® avait une meilleure performance que le FibroTest®. Le FibroTest® paraît toutefois très intéressant pour identifier les porteurs inactifs ayant un excellent pronostic à long terme.

Chez les malades ayant des ALAT > 2 N et une charge virale $> 20\,000$ UI/ml, la prévalence de la fibrose significative est de l'ordre de 70 %. La VPP d'un test non invasif sera dans ce contexte excellente. L'EASL recommande d'utiliser un test non invasif uniquement pour le diagnostic de cirrhose chez ces patients qui ont, indépendamment du score de fibrose, une indication de traitement antiviral [77].

Ces deux groupes de malades correspondent donc à des situations favorables à l'utilisation des tests.

Impact de l'élévation des transaminases

Il a été montré qu'une forte élévation des transaminases majorait très significativement les valeurs d'élasticité du foie. Des pics d'hypertransaminasémie sont plus fréquemment observés dans l'hépatite B que dans l'hépatite C et pourraient donc être responsables, surtout dans l'hépatite B, d'une surestimation de la fibrose évaluée par le FibroScan®. Toutefois, le seuil de transaminases à partir duquel l'impact est significatif n'est pas connu. Chan *et al.* [78] ont suggéré que les seuils d'élasticité hépatique devaient être ajustés à partir d'une élévation de l'ALAT supérieure à 1,5 N, mais ces données n'ont pas été confirmées dans une étude récente [67]. Il est possible que cet impact existe également pour certains tests sanguins.

Faut-il utiliser les mêmes seuils dans l'hépatite B que dans l'hépatite C ?

Dans l'hépatite B, les seuils optimaux pour les différentes cibles thérapeutiques ont été bien étudiés pour le FibroScan. Ces seuils sont globalement plus bas que dans l'hépatite C. Dans la méta-analyse de Chon *et al.* [75], les seuils d'élasticité étaient ainsi de 7,9 kPa pour la cible $\geq F2$, 8,8 kPa pour $\geq F3$ et 11,7 kPa pour F4. Ces résultats sont probablement liés au fait qu'à stade de fibrose identique, la quantité de fibrose (septale et sinusoïdale) est moins importante dans l'hépatite B que dans l'hépatite C, comme cela a été récemment montré dans une étude de morphométrie [79]. Le même phénomène est observé pour les tests sanguins. Sebastiani *et al.* [73] ont montré que l'utilisation des seuils de FibroTest® habituellement recommandés s'accompagnait d'une diminution des VPN et d'une augmentation des VPP dans l'hépatite B par comparaison avec l'hépatite C. Récemment, Leroy *et al.* [74] ont confirmé que le risque de sous-estimation de la fibrose extensive et de la cirrhose était plus élevé dans l'hépatite B que dans l'hépatite C. L'utilisation de seuils plus bas de FibroTest®, FibroMètre® et Hépascore permettrait de réduire ce risque de sous-estimation.

Populations particulières

Co-infection VIH

Co-infection VIH-VHC

La performance diagnostique des tests sanguins et de l'élastométrie hépatique a été évaluée dans plusieurs études chez les patients ayant une co-infection VIH-VHC ; ces études portent toutefois sur un nombre assez limité de cas. La principale étude ayant évalué les tests sanguins dans cette co-infection a porté sur 272 patients inclus dans l'étude Fibrovic [80]. La performance diagnostique des tests était inférieure à celle habituellement rapportée chez les patients mono-infectés, avec des AUROC pour les cibles thérapeutiques $F \geq 2$ et F4 de 0,64 et 0,81 pour le FibroTest®, 0,70 et 0,84 pour le FibroMètre® et 0,69 et 0,83 pour l'Hépascore. Plus récemment, Castéra *et al.* [81] ont montré chez 116 malades des résultats plus satisfaisants avec le FibroTest® pour la fibrose significative, avec une AUROC à 0,85. Les résultats étaient inférieurs pour le diagnostic de cirrhose, avec une AUROC à 0,78. En l'absence d'études comparatives, il est difficile de conclure à une moindre performance des tests sanguins chez les co-infectés, mais une explication pourrait être la présence plus fréquente de facteurs d'erreur d'interprétations chez les co-infectés. Des déviations fortes d'un seul marqueur (du fait d'une hyperbilirubinémie médicamenteuse liée à l'atazanavir, d'une hyperhémolyse quelle qu'en soit la cause ou d'un syndrome inflammatoire) peuvent ainsi conduire à ces erreurs d'interprétation. Certains de ces scores n'ont aucune valeur en cas d'hépatite virale aiguë, de cytolysse médicamenteuse importante ou de forte augmentation de la gamma-glutamyl-transpeptidase.

Le FibroScan® a également été évalué dans plusieurs études, avec une excellente performance diagnostique, les AUROC étant entre 0,87 et 0,93 pour le diagnostic de fibrose significative et entre 0,92 et 0,97 pour le diagnostic de cirrhose [82]. Dans l'étude réalisée par de Lédinghen *et al.* [83], les seuils d'élasticité hépatique optimaux étaient ainsi de 5,9 kPa pour la fibrose significative et de 9,4 kPa pour la cirrhose, avec une VPP de 91 % et 79 %, et une VPN de 74 % et 98 %, respectivement. Dans l'étude de Castéra *et al.* [81], la performance du FibroScan® était supérieure à celle du FibroTest® pour le diagnostic de cirrhose. Dans cette même étude, la combinaison du FibroTest® et du FibroScan®

n'améliorait pas la performance diagnostique. La recommandation dans le rapport VIH 2013 de combiner un test sanguin et l'élastométrie repose donc sur une extrapolation des données connues dans la mono-infection VHC et non sur des données spécifiques à la population des co-infectés.

Co-infection VIH-VHB

Chez les patients co-infectés VIH-VHB, l'évaluation de l'atteinte hépatique repose aussi en pratique clinique sur l'étude histologique du foie et les tests non invasifs (bien que non validés par la HAS) : marqueurs sériques de fibrose (FibroTest®, FibroMètre®, Hépascore) et élastométrie [84]. L'évaluation de leur performance doit se poursuivre et les seuils à utiliser dans cette indication doivent être précisés.

Stéatopathie métabolique et alcoolique

L'association d'une hépatite C chronique et d'un facteur de risque de stéatopathie est fréquente, qu'il s'agisse d'un syndrome métabolique ou d'une consommation excessive d'alcool [85]. Cette stéatopathie est importante à prendre en compte car il s'agit d'un facteur de progression de la fibrose hépatique. Elle peut en outre nécessiter une prise en charge thérapeutique spécifique [86].

Les performances des méthodes non invasives de fibrose chez les patients ayant à la fois une hépatite chronique C et une stéatopathie sont difficiles à évaluer, en l'absence de données suffisantes. L'impact de la comorbidité que représente la stéatohépatite sur les résultats des tests non invasifs est donc mal connu. Des valeurs plus élevées d'élasticité du foie ont été observées chez les patients ayant une fibrose périsinusoidale, une lésion assez spécifiquement associée aux stéatopathies métaboliques [87]. L'interprétation des résultats des tests devra aussi tenir compte de l'augmentation des transaminases et de l'inflammation, fréquentes dans ces stéatopathies. Des études portant sur de larges effectifs sont nécessaires pour savoir s'il convient ou non d'ajuster les seuils en cas de stéatopathie associée.

Intérêt pronostique des tests non invasifs

Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique permettent de prédire la survie et la survenue de complications hépatiques chez les patients atteints de cirrhose. Ce sont d'ailleurs ces critères de jugement qui devraient être préférentiellement étudiés lors des évaluations médico-économiques de ces méthodes.

Prédiction de la survie

Les résultats de plusieurs scores sanguins (FibroTest®, ELF, APRI, FIB-4) et du FibroScan® ont été utilisés pour tenter de prédire la survie des patients suivis pour une hépatite chronique virale B ou C. La prédiction de survie est bonne et les résultats significatifs, même après ajustement sur l'âge ou la réponse au traitement [88, 89]. Cela montre que les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose peuvent être utilisés, à visée pronostique, seuls et indépendamment des autres paramètres cliniques ou paracliniques. De plus, cette prédiction est significativement meilleure que celle de la ponction-biopsie hépatique [88, 89]. Il serait intéressant de comparer la valeur pronostique de ces tests à celle des nouveaux scores histologiques, tels que le score de Laennec qui permet d'estimer la sévérité de la cirrhose.

La valeur prédictive des tests non invasifs (APRI, FIB-4, Fibroscan®) pour la survie a aussi été montrée au cours de la co-infection virale VIH-VHC [90].

Prédiction des événements hépatiques

Plusieurs études de cohortes ont montré que l'élasticité hépatique (mesurée par FibroScan® ou ARFI) était associée au risque de survenue d'un CHC. Dans la plupart de ces études, la valeur seuil d'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® pour prédire la survenue d'un CHC était de 20 kPa.

L'élasticité hépatique est associée au gradient de pression porto-sus-hépatique et donc à la sévérité de l'hypertension portale (taille des varices œsophagiennes) et à la survenue des complications de l'hypertension portale (rupture de varices œsophagiennes). Là encore, la valeur seuil de 20 kPa est fréquemment rapportée comme valeur associée à l'apparition de l'hypertension portale.

La survenue de complications de la cirrhose peut être aussi prédite par les tests sanguins. Cette prédiction semble particulièrement importante en cas de cirrhose au stade précoce [91].

La mesure de l'élasticité splénique pourrait être également utile pour évaluer la prédiction des événements hépatiques. Les résultats de cette mesure pourraient être corrélés à la survenue des complications liées à l'hypertension portale [92].

Intérêt des tests non invasifs pour le suivi des patients

L'intérêt des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose est qu'elles sont quantitatives, contrairement aux scores semi-quantitatifs histologiques. La gravité des cirrhoses ne peut pas être évaluée par la biopsie, contrairement aux méthodes non invasives. Au cours de la cirrhose, les valeurs d'élasticité hépatique peuvent être très variées, allant de 12 à 75 kPa et correspondre à des maladies de sévérités très différentes.

Si une valeur en tant que telle fournit déjà une bonne indication, son évolution dans le temps pourrait aussi être importante pour apprécier l'aggravation (ou l'amélioration) de la fibrose hépatique ou de la cirrhose. La valeur prédictive de l'évolution des valeurs des tests dans la survenue de complications de la maladie hépatique a été montrée pour les tests sanguins (FIB-4). Pour le FibroScan®, l'évolution des valeurs d'élasticité sur une période de trois ans est prédictive de la survie à six ans au cours de l'hépatite C, notamment chez les patients qui ont une valeur initiale d'élasticité hépatique supérieure à 7 kPa [93].

Suivi per et post-thérapeutique

L'éradication du VHC ou le contrôle du VHB s'accompagnent de manière fréquente mais inconstante d'une régression au moins partielle de la fibrose. L'évaluation de la fibrose après traitement est donc importante pour confirmer son amélioration ; identifier les patients ayant une régression de la cirrhose, mais aussi pour vérifier l'absence de progression de la fibrose s'il persiste des cofacteurs de fibrogenèse (consommation excessive d'alcool et/ou syndrome métabolique). La réversibilité de la fibrose a été démontrée pour tous les niveaux de fibrose, y compris en cas de cirrhose, à partir de l'examen de ponction-biopsies du foie réalisées jusqu'à dix ans après l'éradication virale C.

Hépatite chronique C

Évolution des tests non invasifs au cours du traitement

Lors du traitement par interféron et ribavirine, une augmentation initiale des valeurs de FibroTest® est fréquemment observée, liée à la fois à l'augmentation de la bilirubine et

à la diminution de l'haptoglobine induites par la ribavirine. Sous traitement, une régression modérée et inconstante des valeurs d'élasticité hépatique est observée, essentiellement chez les patients ayant une réponse virologique [94]. À court terme, la pente de régression de la fibrose évaluée par le FibroScan® semble supérieure à celle du FibroTest®. Cette différence pourrait s'expliquer par l'amélioration initiale de l'inflammation hépatique (qui modifie les valeurs de l'élasticité du foie). Compte tenu de la cinétique très lente de décroissance de la fibrose, il n'apparaît pas pertinent d'utiliser ces tests durant le traitement. L'ensemble des tests sanguins non invasifs ont été comparés entre eux et leurs résultats semblent concordants. Cependant, les tests incluant dans leur formule les valeurs des transaminases (APRI, FIB4, FibroMètre®) présentent un risque de surestimation de l'effet anti-fibrosant du traitement antiviral.

Évolution des tests non invasifs après la fin du traitement

Plusieurs études ont évalué l'évolution des tests non invasifs de fibrose à distance du traitement et en fonction du type de réponse virologique [95, 96]. Une diminution des valeurs des tests est globalement constatée chez les malades ayant une réponse virologique soutenue (RVS), ce qui est cohérent avec les données histologiques montrant qu'il existe une régression au moins partielle de la fibrose chez la majorité des malades. Poynard *et al.* [95] ont colligé les données de 8 études portant sur 1 413 patients analysant l'évolution du FibroTest® et du FibroScan® après la fin du traitement. Une diminution de ces deux tests était observée chez les malades ayant eu une RVS, quantitativement plus importante pour le FibroScan® que pour le FibroTest®. Cela pourrait suggérer que le FibroScan® a tendance à surestimer l'amélioration de la fibrose (puisque les lésions nécrotico-inflammatoires et de stéato-hépatite susceptibles de jouer sur les valeurs de l'élasticité du foie s'améliorent également en cas de RVS). En fait, peu d'études ont évalué de manière concomitante les tests non invasifs et la biopsie hépatique après traitement. Poynard *et al.* [97] ont étudié l'évolution du FibroTest® chez 352 malades inclus dans un essai clinique de bithérapie par interféron pégylé et ribavirine ayant eu une biopsie hépatique avant et 24 semaines après la fin du traitement. Chez les répondeurs, il existait une bonne corrélation entre la diminution des valeurs du Fibrotest® et le degré de régression de la fibrose à l'examen histologique. Ces données n'ont toutefois pas été confirmées de manière indépendante.

Peu de données sont disponibles pour le FibroScan®. D'Ambrosio *et al.* [98] ont évalué, chez 33 cirrhotiques, l'évolution des valeurs d'élasticité hépatique au moins quatre ans après la RVS, avec l'objectif d'identifier les patients ayant eu une régression de la cirrhose. Sur le plan histologique, une régression de la cirrhose était constatée dans 61 % des cas. Parmi les patients ayant des valeurs d'élasticité hépatique inférieures à 12 kPa, 21 % avaient encore des lésions de cirrhose sur la biopsie. Sur ce faible effectif, la performance diagnostique globale du FibroScan®, évaluée par l'AUROC, était de 0,77. Au seuil de 12 kPa, la sensibilité pour le diagnostic de cirrhose n'était que de 61 %.

Intérêt du suivi longitudinal des tests pour le pronostic

L'obtention d'une RVS chez les malades ayant une fibrose F3 ou F4 est associée à une diminution du risque de complications hépatiques et à une amélioration de la survie globale. Au cours d'un suivi moyen de huit ans après l'obtention d'une RVS, Bruno *et al.* [99] ont rapporté, chez des patients cirrhotiques Child-Pugh A, l'absence d'épisode de décompensation et la diminution, respectivement par 3 et 7, de l'incidence du CHC et des décès de cause hépatique. Un CHC peut donc apparaître après RVS, y compris en l'absence de cirrhose initiale. Mallet *et al.* [100] ont montré chez 96 malades que

la constatation histologique d'une régression de la cirrhose, observée chez 18 malades répondeurs, était associée à l'absence de risque résiduel de CHC à long terme.

L'étude la plus informative, récemment publiée, a estimé l'évolution à long terme (jusqu'à dix ans) des valeurs du FibroTest® et du FibroScan® chez 171 patients chez qui une éradication virale C avait été obtenue [96]. Les taux estimés de régression ou de progression de la fibrose ont été analysés chez les patients avec un FibroTest® initial $\geq 0,48$ ($\geq F2$). Sur une période moyenne de 6,3 ans après traitement, 49 % des patients ayant une RVS ont eu une régression de leur FibroTest® d'au moins un stade. Chez les patients qui avaient initialement une cirrhose, une disparition de la cirrhose, selon le FibroTest®, a été notée dans 56 % des cas. Des résultats voisins ont été trouvés avec le FibroScan® (31 % de régression de la fibrose). Les facteurs prédictifs de régression de fibrose étaient la présence d'une cirrhose initiale et un âge < 50 ans lors du traitement. Malgré une régression de la fibrose suggérée par les tests non invasifs, 4 patients initialement cirrhotiques ont développé au cours du suivi un CHC, soit une incidence cumulée de 4,6 % à 10 ans. Il n'est donc aujourd'hui pas possible d'identifier, à l'aide des tests non invasifs, les patients cirrhotiques sans risque résiduel de CHC. Malgré l'éradication virale, une progression des tests non invasifs jusqu'au stade de cirrhose a été observé chez 12 % des patients initialement non cirrhotiques, probablement exposés à d'autres facteurs de progression de la fibrose. Ces données nécessitent confirmation, mais justifient la poursuite d'une surveillance de la fibrose, au moins chez les patients ayant des facteurs associés de progression.

Hépatite chronique B

Plusieurs études récentes ont montré qu'il existait une amélioration histologique de la fibrose à cinq ans chez la majorité des patients traités par entécavir ou ténofovir. Cette constatation a été faite chez les patients cirrhotiques, la régression de la cirrhose survenant chez plus de la moitié des patients traités [101]. Malgré cette régression de la cirrhose, il persiste un risque de CHC.

Comme dans l'hépatite C, l'utilisation des tests non invasifs pourrait être intéressante pour suivre l'évolution de la fibrose après traitement, mais peu de données sont disponibles. Le FibroScan® a été évalué chez des patients ayant une hépatite chronique B et sous traitement antiviral efficace. Comme dans l'hépatite chronique C, les valeurs du FibroScan® tendent à diminuer sous traitement. Ainsi, 58 % des patients F3-F4 ont eu une diminution de leur niveau de fibrose de deux stades après deux ans de traitement par analogues [102].

Analyse coût-efficacité des tests non invasifs

Peu d'études ont évalué le rapport coût-efficacité de l'utilisation des tests non invasifs de fibrose hépatique, et aucune n'a été menée en France. Canavan *et al.* [103] ont évalué le rapport coût-efficacité du FibroScan® pour le diagnostic de la cirrhose chez des patients atteints d'hépatite chronique C au Royaume-Uni. Le modèle a comparé sept stratégies de surveillance : (a) pas de surveillance, (b) biopsie hépatique en pratique courante, (c) FibroScan® en pratique courante avec la biopsie pour confirmer la cirrhose, (d) FibroScan® seul en pratique courante, (e) biopsie annuelle, (f) FibroScan® annuel avec biopsie pour confirmer la cirrhose, (g) FibroScan® annuel seul. Les résultats montrent que, sur toute une vie, le FibroScan® annuel seul est la stratégie optimale pour

diagnostiquer la cirrhose. Cette stratégie permet de diagnostiquer 20 % de cas de cirrhose supplémentaires par rapport à la biopsie, pour un coût de 6 600 £ par année de vie gagnée, ajustée sur la qualité de vie par patient, et permet de gagner 1,72 année de vie par patient, par rapport à la stratégie de la biopsie hépatique. Les auteurs concluent en faveur d'un bénéfice du FibroScan® annuel pour diagnostiquer la cirrhose chez les patients ayant une hépatite chronique C.

Aux États-Unis, Liu *et al.* [104] se sont intéressés aux stratégies d'évaluation de la fibrose par le FibroTest® chez les patients atteints d'hépatite chronique C avant l'initiation d'un traitement. Les auteurs ont comparé l'utilisation du FibroTest®, seul ou combiné à la biopsie hépatique, à la pratique de la biopsie hépatique seule. Pour l'évaluation de la fibrose, le FibroTest® seul est toujours plus efficace et moins cher que la biopsie hépatique. Ces résultats étaient robustes en analyse de sensibilité.

Enfin, Garcia-Jurado *et al.* [105] ont évalué le coût-efficacité du FibroScan® pour le diagnostic et le suivi de patients atteints d'hépatite chronique C co-infectés par le VIH en Espagne. Ils ont comparé une stratégie qui consiste à réaliser un FibroScan® tous les ans à une stratégie où la biopsie seule est réalisée tous les 7 ans. L'analyse de base et les analyses de sensibilité ont montré que la stratégie avec le FibroScan® était moins chère et plus efficace que la stratégie avec biopsie.

Règles actuelles d'utilisation des tests

La HAS a émis des recommandations sur l'utilisation des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique en 2006 qui ont été actualisées en 2008. L'évaluation de 2008 a portée sur la mesure de l'élasticité du foie (Fibroscan®) et sur les trois tests sanguins, le FibroTest®, le FibroMètre® et l'Hépascore. La HAS a émis un avis favorable à l'utilisation de ces méthodes non invasives pour la seule indication de l'hépatite C, avec un service attendu considéré comme suffisant. L'avis de la HAS sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est favorable. Les indications des tests étaient toutefois restreintes à l'évaluation de la fibrose dans l'hépatite C non traitée et sans comorbidité, un autre test pouvant être réalisé, en deuxième intention, en cas de discordance entre le test initial et la situation clinique ou en cas d'échec du premier test. Il était précisé que ces tests non invasifs devaient être réalisés dans le cadre d'une consultation spécialisée dans la prise en charge de la fibrose/cirrhose liée à l'hépatite chronique virale C, et ne pas être répétés plus d'une fois par an, sauf s'il existait un facteur de risque d'évolution rapide vers la cirrhose et si cette nouvelle mesure était susceptible d'avoir un impact sur la prise en charge thérapeutique. Chez les patients co-infectés VIH-VHC, seul le FibroScan® était préconisé. L'utilisation des tests dans l'hépatite C n'était pas retenue en cas de comorbidité ou de traitement antiviral. Elle n'était pas retenue dans le cas de l'hépatite B. On constate qu'il existe un décalage entre les recommandations de la HAS, l'existence de nouvelles données scientifiques et l'utilisation pratique des tests en pratique clinique.

Évaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatites B et C

Points-clés

1. Chez les patients ayant une hépatite virale B ou C, la fibrose hépatique est un facteur pronostique majeur de l'évolution. Son évaluation doit faire partie de la prise en charge de ces patients.
2. Le score METAVIR est le score histologique utilisé en pratique courante pour évaluer la fibrose. On distingue la fibrose absente ou minimale (F0 et F1), la fibrose modérée (F2), la fibrose sévère (F3), et la cirrhose (F4). La fibrose est dite significative lorsque le score est \geq F2.
3. La biopsie hépatique reste l'examen de référence pour évaluer quantitativement et surtout qualitativement la fibrose hépatique. Elle a toutefois des inconvénients et des limites et ne peut être considérée comme un *gold standard*.
4. Dans l'hépatite chronique C, plusieurs tests sanguins (FibroTest[®], FibroMètre[®], Hépascore) et une méthode physique, la mesure de l'élasticité du foie (FibroScan[®]) ont été validés en 2008 par la HAS pour estimer le degré de fibrose et la présence d'une cirrhose.
 - Ces méthodes non invasives sont remboursées par l'Assurance Maladie depuis 2012, uniquement s'il s'agit d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidités et à un rythme annuel au maximum.
 - Les performances diagnostiques des différents tests sanguins sont globalement similaires pour le diagnostic de fibrose modérée, de fibrose sévère et de cirrhose.
 - Lorsque les valeurs d'un test sanguin indiquent l'absence de fibrose significative, le risque d'un faux-négatif est d'environ 20 %.
 - Les tests non invasifs, en particulier le FibroScan[®], sont très performants pour exclure le diagnostic de cirrhose, avec le risque d'un faux-négatif inférieur à 10 %. En revanche, la valeur prédictive positive n'est que d'environ 50 %.
 - La combinaison d'un test sanguin et d'une mesure de l'élasticité augmente les performances diagnostiques pour la fibrose significative, mais non pour la cirrhose. En cas de discordance, une biopsie du foie est indiquée.
 - Les tests non invasifs ont une valeur prédictive élevée pour le risque d'événements hépatiques et la survie des patients, notamment ceux au stade de cirrhose compensée. L'évolution du résultat des tests dans le temps pourrait être encore plus informative, sous réserve de validation, pour prédire les complications.
5. Dans l'hépatite chronique B, malgré l'absence de validation par la HAS et de remboursement par l'Assurance maladie, les tests non invasifs sont utilisés dans la pratique clinique pour le diagnostic de la fibrose. La DGS a saisi la HAS en vue d'évaluer les tests non invasifs de mesure de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite chronique B.
6. Dans l'hépatite chronique B, certaines spécificités compliquent l'interprétation des tests non invasifs : plus grande fréquence d'exacerbation de l'activité que dans l'hépatite chronique C (l'augmentation des transaminases peut interférer avec les résultats) et sous-estimation de la fibrose en utilisant les seuils validés dans l'hépatite C.

- Après viro-suppression en cas d'hépatite B ou d'éradication virale en cas d'hépatite C, les résultats des tests non invasifs s'améliorent chez la majorité des patients.

Recommandations

- Faire que l'interprétation des tests non invasifs de fibrose soit réalisée par des médecins experts**, prenant en compte les critères qualité du test, les caractéristiques cliniques du patient et les résultats des autres explorations (biologiques, radiologiques et endoscopiques).
- Obtenir de la HAS ces recommandations sur l'utilisation des tests non invasifs dans le diagnostic de la fibrose dans les hépatites virales B et C.**
 - Dans l'hépatite chronique C :
 - poursuivre l'évaluation de la combinaison de tests de nature différente, afin d'affiner la performance diagnostique,
 - évaluer l'intérêt des tests non invasifs dans la surveillance après traitement,
 - élargir les critères du remboursement de ces tests,
 - préciser les indications de la biopsie du foie.
 - Dans l'hépatite chronique B :
 - définir rapidement la place des tests non invasifs dans l'évaluation de la fibrose,
 - proposer une stratégie diagnostique non invasive remboursée par l'Assurance maladie,
 - évaluer la place des tests non invasifs dans la surveillance des patients après suppression de la multiplication virale.
- Évaluer l'intérêt de l'utilisation des tests non invasifs dans le pronostic** des hépatites chroniques B et C, que les patients soient traités ou non, en les intégrant dans des modèles multiparamétriques.
- Compte tenu de la capacité des tests à prédire le risque de complication hépatique, **exprimer désormais les résultats des tests non invasifs selon des valeurs quantitatives** et non plus uniquement en traduction « F » selon le score METAVIR.
- Soutenir le développement de nouvelles techniques radiologiques et de nouveaux marqueurs biologiques** prenant en compte les dynamiques de fibrogenèse et de fibrolyse et les comorbidités.

Evaluation of liver fibrosis in hepatitis B and C virus infections

Key points

- Liver fibrosis must be assessed in patients with HBV and HCV infections because it is an important prognostic factor for the natural history of the disease that must be taken into account when determining the treatment strategy.
- The METAVIR score is the histological score used in clinical practice to evaluate fibrosis. It is graded as absent or minimal fibrosis (F0 and F1), moderate fibrosis (F2), severe fibrosis (F3) and cirrhosis (F4). Fibrosis is considered to be significant when the score is \geq F2.

3. Liver biopsy is the reference method for the quantitative and qualitative assessment of liver fibrosis. Nevertheless it has certain limitations and cannot be considered a gold standard.
4. Several non-invasive blood tests (FibroTest[®], FibroMeter[®] and Hepascore) as well as liver stiffness by FibroScan[®] were validated in 2008 by the French national authority for health ("HAS") for the assessment of the extent liver fibrosis and the presence of cirrhosis due to HCV.
5. These non-invasive tests have been reimbursed by French national health insurance since 2012, but only once a year in untreated chronic hepatitis C without co-morbidities.
6. The diagnostic accuracy of these different tests is basically similar for the diagnosis of moderate and severe fibrosis as well as cirrhosis.
7. When tests results show that there is no significant fibrosis, the risk of a false negative is approximately 20%.
8. Non-invasive tests, in particular FibroScan[®], reliably exclude a diagnosis of cirrhosis (the risk of false negatives is less than 10%). On the other hand the positive predictive value is approximately 50%.
9. The combination of a blood test and liver stiffness measurement increases the diagnostic accuracy of the results for significant fibrosis, but not cirrhosis. A biopsy is indicated in case of disagreement between the two methods.
10. The predictive value of non-invasive tests for the risk of hepatic events and survival is high and seems to be better especially for compensated cirrhosis. Although changes in test results over time may be have an even stronger predictive value for the risk of complications, this approach is being validated.
11. Although it has not been validated by the French national authority for health ("HAS") and it is not reimbursed by French national health insurance, non-invasive tests are used in clinical practice for the evaluation of fibrosis in patients with chronic HBV. The "Direction générale de la santé" (DGS) requested that the use of these non-invasive tests in clinical practice for the diagnosis of HBV be evaluated by the French national authority for health ("HAS") to measure liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B.
12. Certain specificities of chronic HBV make interpretation of non-invasive tests more difficult: (a) a greater frequency of exacerbation of chronic HBV (increased transaminases that can interfere with results) and (b) an underestimation of fibrosis if the HCV thresholds are used.
13. After viral suppression of HBV or viral eradication of HCV, the results of non-invasive tests improve in most patients.

Recommendations

1. **Make sure that non-invasive tests are interpreted by specialists in liver disease**, taking into consideration the quality of the test, the patients' clinical characteristics, and the results of other tests (biochemical, radiological and endoscopic).
2. **Obtain French national authority for health ("HAS") guidelines on the use of non-invasive tests in the diagnosis of fibrosis in HCV and HBV infection:**

- a. in chronic HCV infection:
 - continue evaluating the combination of different tests, to improve diagnostic accuracy,
 - evaluate the role of non-invasive tests in post-treatment monitoring,
 - extend the criteria for reimbursement of these tests,
 - define the indications for liver biopsy.
 - b. in chronic HBV infection:
 - rapidly define the role of non-invasive tests in the diagnosis of fibrosis,
 - propose a non-invasive diagnostic strategy reimbursed by French national health insurance,
 - evaluate the role of non-invasive tests in the monitoring of patients after suppression of viral replication.
3. **Evaluate the interest of using non-invasive tests in the prognosis** of chronic HBV and HCV infections in both treated and untreated patients, by integrating them into multiparametric models.
 4. Considering their ability to predict the risk of liver complications, **express the results of non-invasive tests in quantitative values**, and not simply by the “F” value of the METAVIR score.
 5. **Support the development of new radiological techniques and new biological markers** that take into account the dynamics of fibrogenesis, fibrolysis and co-morbidities.

Références

1. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, *et al.* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1334-40.
2. Bédossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology* 1996 ; 24 : 289-93.
3. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995 ; 22 : 696-9.
4. Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, Lee S, Han KH, Park YN. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 556-63.
5. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the group of epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology* 2000 ; 32 : 477-81.
6. Bédossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003 ; 38 : 1449-57.
7. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bédossa P, Saint-Andre JP, *et al.* Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005 ; 41 : 257-64.
8. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, *et al.* Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 1867-73.

9. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, *et al.* A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005 ; 42 : 1373-81.
10. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001 ; 357 : 1069-75.
11. Leroy V, Halfon P, Bacq Y, Boursier J, Rousselet MC, Bourlière M, *et al.* Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data. *Clin Biochem* 2008 ; 41 : 1368-76.
12. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, *et al.* Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 775-82.
13. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003 ; 29 : 1705-13.
14. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008 ; 47 : 380-4.
15. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Cicciorossi P, Sacco R, Colombatto P, *et al.* Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007 ; 14 : 360-9.
16. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008 ; 47 : 592-5.
17. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, *et al.* Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008 ; 48 : 1718-23.
18. Yashima Y, Tsujino T, Masuzaki R, Nakai Y, Hirano K, Tateishi R, *et al.* Increased liver elasticity in patients with biliary obstruction. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 86-91.
19. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, *et al.* Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 206-10.
20. Boursier J, de Lédinghen V, Sturm N, Amrani L, Bacq Y, Sandrini J, *et al.* Precise evaluation of liver histology by computerized morphometry shows that steatosis influences liver stiffness measured by transient elastography in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2013 ; 17 mai (*online*).
21. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, *et al.* Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 621-8.
22. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, *et al.* Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008 ; 57 : 1288-93.
23. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, *et al.* Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non- alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 64-71.
24. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, *et al.* Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009 ; 29 : 1500-6.
25. Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, *et al.* Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic HCV hepatitis at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology* 2013 ; 58 : 65-72 .
26. Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abraldes JG, García-Pagan JC, Bosch. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One* 2013 ; 8 : e58742.

27. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, *et al.* Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010 ; 51 : 828-35.
28. Boursier J, Zarski JP, de Lédinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebaill B, *et al.* Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013 ; 57 : 1182-91.
29. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castéra L, Duburque C, *et al.* Factors of accuracy of transient elastography (FibroScan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009 ; 49 : 1083-9.
30. Myers RP, Crotty P, Pomier-Layrargues G, Ma M, Urbanski SJ, Elkashab M. Prevalence, risk factors and causes of discordance in fibrosis staging by transient elastography and liver biopsy. *Liver Int* 2010 ; 30 : 1471-80.
31. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 343-50.
32. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005 ; 41 : 48-54.
33. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012 ; 56 : 2125-33.
34. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, *et al.* Acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012 ; 81 : 4112-8.
35. Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N, Garcia-Kennedy R, Hodaj E, *et al.* Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003 ; 38 : 307-14.
36. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 138-48.
37. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giully N, Castelnaud C, *et al.* Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 652-7.
38. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 348-56.
39. Bureau C, Metivier S, Péron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, *et al.* Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27 : 1261-8.
40. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, *et al.* Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006 ; 55 : 403-8.
41. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003 ; 38 : 518-26.
42. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006 ; 43 : 1317-25.
43. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002 ; 36 : 986-92.

44. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hézode C, Oh E, Smith KM, *et al.* Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004 ; 41 : 935-42.
45. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, *et al.* Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 1704-13.
46. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, *et al.* A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005 ; 42 : 1373-81.
47. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, *et al.* Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 1344-55.
48. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, *et al.* Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010 ; 53 : 1013-21.
49. Zarski JP, Sturm N, Guéchet J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, *et al.* Comparison of 9 blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 55-62.
50. Lambert J, Halfon P, Penaranda G, Bédossa P, Cacoub P, Carrat F. How to measure the diagnostic accuracy of noninvasive liver fibrosis indices: the area under the ROC curve revisited. *Clin Chem* 2008 ; 54 : 1372-8.
51. Boursier J, Bertrais S, Oberti F, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, Rousselet MC, *et al.* Comparison of accuracy of fibrosis degree classifications by liver biopsy and non invasive tests in chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterol* 2011 ; 30 : 132.
52. Castéra L, Foucher J, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology* 2006 ; 43 : 373-4.
53. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, *et al.* The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int* 2009 ; 29 : 1507-15.
54. Boursier J, de Lédinghen V, Zarski JP, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, *et al.* Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology* 2012 ; 55 : 58-67.
55. Boursier J, de Lédinghen V, Zarski JP, Rousselet MC, Sturm N, Foucher J, *et al.* A new combination of blood test and FibroScan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 1255-63.
56. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, *et al.* Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 59-68.
57. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 245-64.
58. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, *et al.* Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006 ; 44 : 686-93.
59. Sebastiani G, Halfon P, Castéra L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, *et al.* SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009 ; 49 : 1821-7.
60. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 : 525-31.

61. Bourlière M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, *et al.* Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat* 2006 ; 13 : 659-70.
62. Sebastiani G, Halfon P, Castéra L, Mangia A, Di Marco V, Pirisi M, *et al.* Comparison of three algorithms of non-invasive markers of fibrosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 35 : 92-104.
63. Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B, de Lédinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 191-8.
64. Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, Munteanu M, Lebray P, Morra R, *et al.* Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS One* 2008 ; 3 : e3857.
65. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chan HL. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 1095-103.
66. Castéra L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 1293-302.
67. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, *et al.* Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012 ; 32 : 612-21.
68. Marcellin P, Ziolkowski M, Bédossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, *et al.* Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009 ; 29 : 242-7.
69. Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, *et al.* Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012 ; 7 : e35825.
70. Verveer C, Zondervan PE, ten Kate FJ, Hansen BE, Janssen HL, de Knegt RJ. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C. *Liver Int* 2012 ; 32 : 622-8.
71. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castéra L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, *et al.* Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007 ; 7 : 40.
72. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, *et al.* Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 621-8.
73. Sebastiani G, Castéra L, Halfon P, Pol S, Mangia A, Di Marco V, *et al.* The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 1202-16.
74. Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret MN, *et al.* Prospective evaluation of Fibrotest®, Fibrometer® and Hepascore® for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *J Hepatol* 2014 (sous presse).
75. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 196-202.
76. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
77. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al.* Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009 ; 16 : 36-44.

78. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012 ; 7 : e44930.
79. Sturm N, Marlu A, Arvers P, Zarski JP, Leroy V. Comparative assessment of liver fibrosis by computerized morphometry in naive patients with chronic hepatitis B and C. *Liver Int* 2013 ;33 :428-38.
80. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, *et al.* Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the Fibrovic study-ANRS HC02. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 765-73.
81. Castéra L, Winnock M, Pambrun E, Paradis V, Perez P, Loko MA, *et al.* Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Med* 2014 ; 15 : 30-9.
82. Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M, *et al.* Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010 ; 17 : 280-6.
83. De Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, *et al.* Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 ; 41 : 175-9.
84. Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miaillhes P, Rami A, Rey D, *et al.* Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 1006-12.
85. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D, the study group for the prevalence and the epidemiology of hepatitis C virus. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients.. *Hepatology* 1997 ; 26 : 485-90.
86. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997 ; 349 : 825-32.
87. Ganne-Carrie N, Zioli M, de Lédinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castéra L, *et al.* Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006 ; 44 : 1511-7.
88. De Lédinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, *et al.* Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ;37 :979-88.
89. Vergniol J, Foucher J, Terrebbonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, *et al.* Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1970-9.
90. Nunes D, Fleming C, Offner G, Craven D, Fix O, Heeren T, *et al.* Noninvasive markers of liver fibrosis are highly predictive of liver-related death in a cohort of HCV-infected individuals with and without HIV infection. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 1346-53.
91. Pérez-Latorre L, Sánchez-Conde M, Rincón D, Miralles P, Aldámiz-Echevarría T, Carrero A, *et al.* Prediction of liver complications in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis with and without HIV coinfection: comparison of hepatic venous pressure gradient and transient elastography. *Clin Infect Dis* 2014 ; 58 : 713-8.
92. Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, Bansal N, Singla V, Kumar A, *et al.* Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 1101-7.

93. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, *et al.* The evolution of non-invasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014 ; 12 février (*online*). Doi : 10.1002/hep.27069
94. Hézode C, Castéra L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, *et al.* Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 656-63.
95. Poynard T, Afdhal NH. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an a la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *Antivir Ther* 2010 ; 15 : 281-91.
96. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, *et al.* Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 675-83.
97. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003 ; 38 : 481-92.
98. D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, *et al.* The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 251-6.
99. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, Manzin A, Maggioni M, Crosignani A, *et al.* Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 748-55.
100. Mallet V, Nicand E, Sultanik P, Chakvetadze C, Tesse S, Thervet E, *et al.* Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 2010 ; 153 : 85-9.
101. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013 ; 381 : 468-75.
102. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al.* On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antivir Ther* 2011 ; 16 : 165-72.
103. Canavan C, Eisenburg J, Meng L, Corey K, Hur C. Ultrasound elastography for fibrosis surveillance is cost effective in patients with chronic hepatitis C virus in the UK. *Dig Dis Sci* 2013 ; 58 : 2691-704.
104. Liu S, Schwarzingler M, Carrat F, Goldhaber-Fiebert JD. Cost effectiveness of fibrosis assessment prior to treatment for chronic hepatitis C patients. *PLoS One* 2011 ; 6 : e26783.
105. Garcia-Jurado L, Oyaguez I, Casado MA, Tural C, Gonzalez-Garcia J, Ortega E, *et al.* Evaluation of the costs of transient elastography (FibroScan®) in the diagnosis of liver fibrosis in HIV patients with hepatitis C virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012 ; 30 : 294-9.

8

Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) a été découvert à la fin des années 1960, à la suite de l'identification par Baruch Blumberg de l'antigène HBs (AgHBs), initialement appelé antigène Australia. Dix ans après cette découverte, les progrès de la biologie moléculaire ont permis de cloner le génome viral. Cela a conduit au développement d'un vaccin d'origine plasmatisque, puis d'un vaccin recombinant.

Malgré la disponibilité d'un vaccin efficace, les infections chroniques par le VHB demeurent un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial avec environ 250 millions de porteurs chroniques. L'histoire naturelle de l'hépatite B chronique est marquée par des complications graves, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC), dont le VHB est la première cause à l'échelon mondial.

Le développement de tests moléculaires pour le diagnostic et le suivi des hépatites B a permis de préciser les différentes phases de l'histoire naturelle de l'infection et les indications thérapeutiques. Les premiers traitements utilisés pour contrôler l'hépatite chronique B reposaient sur l'interféron α standard et sur des antiviraux non spécifiques du VHB et d'importants progrès ont été réalisés par la suite, avec le développement de l'interféron pégylé et de plusieurs antiviraux oraux plus spécifiques du VHB, appartenant à la famille des analogues de nucléosides ou de nucléotides. Ces traitements ont un impact clinique majeur sur l'évolution de l'hépatite B.

Histoire naturelle de l'hépatite chronique B

L'histoire naturelle de l'hépatite chronique B est un processus dynamique qui peut être schématiquement divisé en cinq phases, non nécessairement séquentielles.

1. La phase « d'immunotolérance » est caractérisée par une forte réplication du VHB, la positivité de l'antigène HBe (AgHBe), une activité normale des transaminases, l'absence de lésions histologiques ou, rarement, une activité nécrotico-inflammatoire minime et une lente progression de la fibrose hépatique [1, 2]. Cette phase survient plus fréquemment et dure plus longtemps chez des personnes infectées durant la période néonatale ou dans les premières années de la vie. En raison d'une forte virémie, ces patients sont très contagieux, notamment pour leur entourage.

2. La phase de « clairance immune » chez les patients positifs pour l'AgHBe est caractérisée par un taux plus faible de réplication du VHB, une élévation ou une fluctuation de

l'activité des transaminases, une activité nécrotico-inflammatoire hépatique modérée ou sévère et une progression de la fibrose hépatique [1, 2]. Cette phase correspond à la mise en place d'une réaction immune à l'origine d'une lyse des hépatocytes infectés. Elle peut survenir après plusieurs années d'immunotolérance. Elle survient plus fréquemment et plus rapidement chez les personnes infectées à l'âge adulte. Elle peut durer plusieurs semaines à plusieurs années. Cette phase est associée à la perte d'AgHBe et peut se terminer par l'arrêt de la réplication virale et l'apparition des anticorps anti-HBe (séroconversion HBe). Elle peut être suivie par la disparition de l'AgHBs et l'apparition des anticorps anti-HBs, qui sont le témoin de la guérison clinique et qui surviennent plus fréquemment chez les patients infectés à l'âge adulte.

3. La phase de « portage inactif » du VHB peut suivre la séroconversion HBe. Elle est caractérisée par un taux faible, voire indétectable, d'ADN du VHB et une activité normale des transaminases. Selon la définition du portage inactif, les transaminases doivent être toujours normales et l'ADN du VHB doit être $< 2\ 000$ UI/ml. Toutefois, certains porteurs inactifs peuvent avoir un ADN du VHB $> 2\ 000$ UI/ml (mais $< 20\ 000$ UI/ml) et des transaminases strictement normales ; les risques de progression de la fibrose et de survenue d'un CHC semblent augmentés dans ce sous-groupe. En cas de portage inactif, la biopsie hépatique n'est pas nécessaire. Elle doit être réalisée chez les patients ayant un ADN du VHB $< 2\ 000$ UI/ml mais des transaminases élevées, pour évaluer la cause de cette anomalie.

Le pronostic à long terme du portage inactif du VHB, du fait d'un contrôle immunologique du virus, est favorable avec un très faible risque de cirrhose et de CHC [3]. La perte de l'AgHBs avec séroconversion HBs peut survenir spontanément dans 1 à 3 % des cas par an, habituellement après plusieurs années d'ADN du VHB indétectable. À l'inverse, la progression vers une hépatite chronique active AgHBe-négatif est possible. Ainsi, le suivi d'un porteur inactif du VHB doit comporter un dosage des transaminases et de l'ADN du VHB tous les 3 à 4 mois pendant au minimum un an et au moins tous les 6 mois après la première année du diagnostic. Le suivi sera plus rapproché chez les patients dont le taux d'ADN du VHB est $> 2\ 000$ UI/ml. L'évaluation de la fibrose hépatique par les méthodes non invasives est utile pour différencier un portage chronique inactif d'une hépatite chronique active à AgHBe négatif. En cas de résultats discordants des méthodes non invasives, la réalisation d'une biopsie hépatique doit être proposée. En cas de portage inactif du VHB, la quantification de l'AgHBs montre un titre en général $< 1\ 000$ UI/ml, ce qui peut constituer un argument supplémentaire pour le diagnostic [4].

4. La phase d'« hépatite chronique active B à AgHBe négatif » suit la séroconversion HBe de la phase de clairance immune, mais peut survenir après plusieurs années de portage inactif. Elle est caractérisée par des périodes de réactivation, avec un profil fluctuant des transaminases et de l'ADN du VHB et, à l'histologie du foie, une hépatite chronique active. Ces patients sont négatifs pour l'AgHBe du fait de la présence d'une prédominance de virions ayant des substitutions nucléotidiques dans la région pré C/C ou du promoteur du core, rendant le VHB incapable d'exprimer, totalement ou en partie, l'AgHBe. L'hépatite chronique B à AgHBe négatif est associée à un faible taux de rémission spontanée. Les patients sont à risque de développer à long terme une fibrose sévère, une cirrhose ou un CHC.

5. La phase d'« hépatite B occulte » correspond à des patients négatifs pour l'AgHBs. Après la perte de l'AgHBs, une faible réplication du VHB peut persister avec un ADN du VHB détectable dans le foie. Généralement, l'ADN du VHB n'est plus détectable dans le sérum, tandis que les anticorps anti-HBe sont présents avec ou sans anticorps anti-HBs.

Avant la survenue de la cirrhose, la perte de l'AgHBs est associée à un bon pronostic, avec un faible risque de développement d'une cirrhose et d'un CHC. La signification clinique de l'hépatite B occulte n'est pas claire. Une immunosuppression acquise ou thérapeutique peut entraîner une réactivation virale chez ces patients. Si une cirrhose s'est développée avant la perte de l'AgHBs, ces patients sont à risque de complications de cette cirrhose et notamment de CHC.

Objectifs thérapeutiques

L'objectif du traitement de l'hépatite chronique B est d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose ou le CHC et le décès. Cet objectif peut être atteint si une virosuppression est obtenue de façon prolongée. La diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire histologique obtenue grâce à la virosuppression diminue la progression vers la cirrhose et le risque de CHC [1]. Cependant, il est impossible d'éradiquer complètement l'infection par le VHB, en raison de la persistance d'ADNccc (ADN circulaire, clos de façon covalente, équivalent d'un minichromosome viral) dans le noyau des hépatocytes infectés [2]. De plus, le VHB peut s'intégrer dans le génome de l'hôte ce qui peut favoriser l'oncogenèse et le développement d'un CHC [3].

Le traitement doit permettre d'obtenir un degré de virosuppression qui conduit à une réponse biochimique, une amélioration histologique [4, 5]. L'obtention d'une réponse biochimique (normalisation des transaminases) et d'une réponse virologique (ADN du VHB indétectable par PCR) persistant dans le temps est un objectif de traitement satisfaisant, ces réponses étant associées à une amélioration du pronostic. L'idéal est l'obtention de la perte de l'AgHBs, avec séroconversion HBs. Celle-ci est associée à une rémission définitive de l'hépatite chronique B, mais elle est rarement obtenue avec les thérapeutiques actuellement disponibles.

Évaluation pré-thérapeutique

L'évaluation pré-thérapeutique implique d'établir la relation entre l'infection par le VHB et la maladie hépatique et de déterminer la sévérité de la maladie.

- L'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique doit comprendre des dosages biochimiques, comme les transaminases (ASAT et ALAT), la gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT), les phosphatases alcalines, la bilirubine, l'albumine et les immunoglobulines, une numération-formule sanguine, une mesure du taux de prothrombine et une échographie hépatique.
- La détection et la quantification de l'ADN du VHB sont indispensables pour faire le diagnostic, prendre une décision thérapeutique et assurer le suivi du traitement (*cf.* thématique « Tests virologiques »). Un suivi par des mesures de la PCR quantitative est recommandé en raison de la spécificité, sensibilité et performance diagnostique de ce test [6]. Les dosages d'ADN du VHB doivent être exprimés en UI/ml. La même méthode doit être utilisée pour chaque patient au cours du suivi thérapeutique.
- Les autres causes d'hépatopathie chronique, ainsi qu'une co-infection par les virus VIH, VHC et VHD doivent être systématiquement recherchées. Une recherche

des anticorps anti-VHA doit être faite et les patients séronégatifs doivent être vaccinés. Il convient aussi de rechercher une consommation excessive d'alcool et une maladie alcoolique du foie, un usage de drogues et un syndrome métabolique, éventuellement associé à une stéato-hépatite.

- Il est souvent recommandé d'effectuer une biopsie hépatique pour déterminer le degré d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose, car ces éléments peuvent être nécessaires pour prendre une décision thérapeutique. La biopsie permet également d'évaluer la participation d'autres lésions chroniques du foie, comme une stéato-hépatite. Il n'est pas nécessaire d'effectuer une biopsie hépatique chez les patients chez lesquels le traitement sera de toute façon prescrit et chez les patients ayant une cirrhose évidente. Les performances des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose dans l'hépatite chronique B sont voisines de celles rapportées dans l'hépatite C [7-9] (*cf.* thématique « Évaluation de la fibrose »).

Il faut également conseiller le dépistage à tous les parents au premier degré du patient, ainsi qu'à ses partenaires sexuels. Ce dépistage comporte la recherche de l'AgHBs, des anticorps anti-HBs et des anticorps anti-HBc. Tous les parents au premier degré et les partenaires sexuels qui ont une sérologie B négative doivent être vaccinés (en attente de validation par la Haute autorité de santé [HAS]).

Molécules antivirales : différentes classes et modes d'action

Le traitement de l'hépatite B repose sur deux classes de médicaments : l'interféron α (IFN α) et les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (NUC) (*Tableau 1*).

Le premier traitement disponible a été l'IFN α 2-b standard administré à raison de 3 injections sous-cutanées par semaine. Il a été remplacé par l'IFN pégylé administré à raison d'une injection par semaine. Seul l'IFN pégylé α -2a (Pegasys[®]) a été approuvé dans le traitement de l'hépatite B. L'IFN α , par ses propriétés immunomodulatrices et antivirales, stimule les réponses immunitaires spécifiques du VHB et inhibe la réplication virale. Les mécanismes précis des effets de l'IFN ne sont pas clairement établis. Après s'être lié à son récepteur, l'IFN α active la voie Jak/Stat aboutissant à la modulation de la transcription de gènes appelés (*interferon-stimulated genes* [ISG]) impliqués dans la réponse antivirale. Cela permet de diminuer à la fois la réplication du virus et sa diffusion à d'autres cellules. L'inhibition de la réplication du VHB pourrait se faire par le biais de l'élément de réponse stimulé par l'IFN identifié dans le génome du virus. Il a également montré que l'IFN diminuait la transcription de l'ADNccc [10].

Le premier NUC disponible a été la lamivudine, analogue nucléosidique, suivi de l'adéfovir, analogue nucléotidique. En raison de leur faible barrière génétique de résistance, ils ont été remplacés par des NUC à barrière génétique de résistance élevée, l'entécavir et le ténofovir. Le mode d'action des NUC est l'inhibition de la polymérase (ou reverse transcriptase) du VHB, qui permet une virosuppression complète dans l'immense majorité des cas. Cependant, l'absence d'action directe sur l'ADNccc ne permet pas l'éradication virale. Ainsi, la rechute à l'arrêt du traitement est quasi constante tant que l'AgHBs reste présent dans le sérum. L'utilisation au long cours des NUC de première génération était fréquemment associée à l'émergence de mutants sur le motif YMDD ou dans d'autres domaines de la polymérase du VHB, résistants au traitement antiviral et source d'échappement virologique. L'émergence de ces variants résistants a quasiment disparu avec l'utilisation des NUC de dernière génération. Les résistances sont croisées

entre les analogues nucléosidiques (lamivudine, telbivudine et entécavir). Cela explique que l'entécavir doit être prioritairement utilisée chez des patients n'ayant pas développé une résistance à la lamivudine. Le ténofovir a une efficacité virologique, plus ou moins importante, pour tous les mutants de résistance décrits à ce jour [11].

Tableau 1. Molécules ayant une activité anti-virale B et une autorisation de mise sur le marché (AMM).

| | Nom | Date de l'AMM européenne |
|-----|----------------------------|--------------------------|
| IFN | Interféron α -2b | 1999 |
| | Peginterféron α -2a | 2002 |
| NUC | Lamivudine | 1998 |
| | Adéfovir | 2002 |
| | Entécavir | 2006 |
| | Telbivudine | 2006 |
| | Ténofovir | 2008 |

Indications. Qui traiter et qui ne pas traiter ?

Le traitement de l'infection par le VHB est indiqué lorsque l'infection est associée à une hépatite chronique caractérisée par des lésions d'activité et de fibrose significatives (*cf. infra*). L'indication du traitement de l'hépatite chronique B doit prendre en considération que les traitements actuels ne permettent pas une élimination virale complète, mais seulement une inhibition de la réplication virale. Trois critères sont essentiels pour poser l'indication du traitement : le taux sérique de l'ADN du VHB, le taux sérique de l'ALAT et la sévérité de la maladie hépatique.

Un traitement doit être envisagé si le taux d'ADN du VHB est supérieur à 2 000 UI/ml, si le taux de l'ALAT est plus élevé que la limite supérieure de la normale et si la sévérité de la maladie hépatique, évaluée par une biopsie hépatique, montre une activité de modérée à sévère ($A \geq 2$) et/ou une fibrose au moins modérée ($F \geq 2$) (score METAVIR). Si les patients remplissent ces critères pour le taux d'ADN du VHB et pour la sévérité des lésions histologiques, le traitement pourra être débuté même si le taux de l'ALAT est normal [4].

Situation générale

Les indications du traitement sont généralement les mêmes chez les patients ayant une hépatite chronique à AgHBe positif ou négatif. Les patients ayant une hépatite chronique active définie par un taux de l'ALAT > 2 fois la limite supérieure de la normale et un taux d'ADN du VHB $> 20\,000$ UI/ml pourront débuter un traitement antiviral sans faire de biopsie du foie. Une biopsie du foie ou un test non invasif d'évaluation de la fibrose pourront être réalisés avant le traitement pour rechercher une cirrhose. L'indication du traitement doit aussi tenir compte de l'âge, du sexe, de l'état général, des antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC, des capacités d'observance, de la probabilité de réponse au traitement et des éventuelles manifestations extra-hépatiques associées.

Les traitements de première intention sont soit l'IFN α pégylé, soit l'entécavir et le ténofovir pour les NUC [4, 12]. Le choix du traitement de première intention dépend de considérations variées, telles que la tolérance, l'efficacité du traitement, les risques de résistance, les choix du patient et un éventuel désir de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Le traitement n'est pas indiqué si le risque de morbidité ou de mortalité est nul ou faible. En raison de l'évolution fluctuante de l'infection chronique par le VHB, notamment en cas d'infection à AgHBe négatif, le risque de morbidité et de mortalité est susceptible de se modifier au cours de l'évolution. En conséquence, chez les patients non traités, un suivi est indiqué de façon à évaluer régulièrement l'indication d'un traitement antiviral [4, 12].

Indications particulières de traitement

- *Porteurs inactifs du VHB.* Dans cette situation, un traitement n'est pas indiqué en raison du faible risque d'évolution vers la cirrhose ou le CHC mais une surveillance rigoureuse et prolongée est indiquée. Cependant, en cas d'administration d'un traitement immunomodulateur ou d'une chimiothérapie, un traitement antiviral (dit préemptif) est indiqué, en raison d'un risque de réactivation qui peut être sévère [4, 13, 14].

- *Patients immunotolérants.* Dans cette situation, une biopsie hépatique et/ou un traitement ne sont pas indiqués, sauf après l'âge de 30 ans ou si il existe des antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC [4, 12].

- *Patients ayant une réactivation virale.* Les patients ayant une hépatite chronique B jusqu'ici non traitée et développant une réactivation, caractérisée par une cytolyse hépatique et un ictère, doivent être traités rapidement.

- *Patients ayant une cirrhose compensée.* Les patients ayant une cirrhose compensée et l'ADN du VHB détectable relèvent d'un traitement antiviral, même si le taux sérique de l'ALAT est normal.

- *Patients ayant une cirrhose décompensée.* Les patients ayant une cirrhose décompensée nécessitent un traitement antiviral par NUC de façon urgente. Avec l'inhibition de la réplication virale, l'amélioration peut être telle que certains malades inscrits sur liste d'attente de transplantation hépatique peuvent sortir de cette liste. Chez les patients ayant une maladie du foie très évoluée, une transplantation hépatique doit être rapidement envisagée. Un traitement par IFN α pégylé est contre-indiqué chez ces patients [4].

Surveillance des patients non traités

Tout porteur chronique du VHB doit avoir une surveillance régulière clinique, biologique et éventuellement échographique, tout au long de la vie. Un certain nombre de patients ne nécessitent pas de traitement.

– Le porteur inactif du VHB nécessite une surveillance afin de dépister une éventuelle réactivation. Un dosage de l'ALAT et de l'ADN du VHB (qui doit rester inférieur à 2 000 UI/ml) sont indiqués tous les 6 mois. L'évolution peut se faire, après plusieurs années, vers la perte de l'AgHBs ou, à l'inverse, vers une réactivation virale, associée à une aggravation des lésions histologiques et notamment de la fibrose. En fait, le plus souvent, l'état reste stable avec un risque faible, mais non nul, de survenue de cirrhose ou de CHC [4].

– Les patients ayant un taux d'ADN du VHB > 2 000 UI/ml, mais une hépatite chronique avec une activité et une fibrose minimales, jugées sur la détermination des transaminases, les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose et la biopsie du foie ne nécessitent *a priori* pas de traitement. Dans cette situation, un suivi du taux de l'ALAT est indiqué tous les 3 mois ainsi qu'une détermination de l'ADN du VHB sérique tous les 6 à 12 mois. Après un suivi de trois ans, les contrôles pourront éventuellement être espacés [4].

– Le patient immunotolérant ayant moins de 30 ans et sans antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC ne nécessite ni biopsie hépatique, ni traitement. Il doit être surveillé par un dosage de l'ALAT tous les 3 à 6 mois [4, 12].

– Le patient cirrhotique compensé positif pour l'AgHBs, mais sans ADN du VHB détectable, nécessite une surveillance régulière tous les 3 à 6 mois de l'ALAT et de l'ADN du VHB, ainsi qu'un dépistage du CHC par échographie [4, 12].

Le dépistage du CHC, par échographie tous les 6 mois, est indiqué chez tous les patients atteints de cirrhose, mais également chez les porteurs chronique du VHB d'origine africaine ayant plus de 20 ans ou d'origine asiatique ayant plus de 40 ans et chez les patients ayant un antécédent familial de CHC [4, 15].

Modalités et résultats des traitements

Les molécules disponibles en France pour le traitement de l'hépatite B ont toutes été évaluées dans des essais thérapeutiques randomisés (*Tableaux 2 et 3*). Les résultats d'efficacité à court terme ont été complétés par des résultats à plus long terme, issus du suivi des patients traités dans les essais et de plusieurs cohortes [16-27]. Des schémas thérapeutiques le plus souvent identiques ont été utilisés pour les patients AgHBe-positif ou AgHBe-négatif, avec cependant des critères de jugement différents selon les deux types de patients.

Patients positifs pour l'AgHBe (*Tableau 2*)

Interféron pégylé

Les différents essais ont évalué la réponse 6 mois après un traitement de 12 mois d'IFN pégylé. L'IFN pégylé α -2a administré à la dose de 180 μ g par semaine pendant 48 semaines permet d'obtenir une séroconversion HBe chez environ 30 % des patients et un ADN du VHB indétectable chez 7 à 14 % des patients, 6 mois après la fin du traitement [16, 17]. Ces résultats ont été confirmés par la cohorte S-Collate qui a inclus 1 233 malades, traités par IFN pégylé pendant 48 semaines et a montré un taux de séroconversion HBe de 28 % chez les patients européens et de 20 % chez les patients asiatiques [28].

Dans ces études, une charge virale pré-thérapeutique basse (< 2.10⁸ UI/ml), un taux de transaminases élevé (2 à 5 fois la limite supérieure de la normale) et une infection par un virus de génotype A ou B sont associés à un taux de séroconversion HBe plus élevé [19, 29]. La séroconversion HBe observée sous IFN pégylé se maintient après l'arrêt du traitement [30-33]. Le taux de séroconversion HBs est de 3 à 7 % après 48 semaines de traitement par IFN pégylé [16]. Ce taux augmente avec le temps, pour atteindre 11 % 5 ans après l'arrêt du traitement [32].

Analogues de nucléos(t)ides

Comme pour l'IFN, les essais ont évalué la réponse virologique et sérologique après une période de 12 mois. Cependant, la plupart des grands essais, en particulier avec les

NUC de dernière génération, ont été prolongés avec un suivi à long terme des patients sous traitement qui atteint maintenant 6 ans pour le ténofovir et l'entécavir. Ce suivi est essentiel en raison de la nécessité d'un traitement au long cours dans la plupart des cas. Il permet de juger de la réponse au cours du temps et de l'émergence des résistances. Après 12 mois de traitement par des analogues de dernière génération, entécavir ou ténofovir, l'ADN du VHB est indétectable dans environ 70 % des cas et une séroconversion HBe est observée dans environ 20 % des cas. Le taux de séroconversion HBe augmente avec la durée du traitement [17-23]. Ce taux atteint, à 5 ans, 53 % dans une cohorte asiatique [34] et 56 % dans une cohorte italienne [35] pour l'entécavir. Le taux cumulé est d'environ 40 % à 3 ans pour le ténofovir [36]. La réponse virologique progresse avec la poursuite du traitement et plus de 90 % des patients traités par entécavir ou ténofovir ont un ADN indétectable après 5 ans de traitement [34-36]. La stabilité de la séroconversion HBe obtenue par les analogues de dernière génération reste à définir. Le taux de séroconversion HBs est très faible sous analogues.

Patients négatifs pour l'AgHBe (Tableau 3)

Ces patients représentent actuellement près de 90 % des patients atteints d'hépatite chronique B en France (cf. thématique « Épidémiologie »).

Interféron pégylé

Le taux de réponse virologique soutenue, caractérisé par un ADN du VHB <2 000 UI/ml 6 mois après un traitement par IFN pégylé α -2a de 48 semaines à la dose hebdomadaire de 180 μ g est d'environ 20 % [24]. Il atteint 29 % après 96 semaines de traitement chez des malades de génotype D [37]. Cinq ans après la fin du traitement, seuls 17 % des patients ont un ADN du VHB indétectable. Le taux de séroconversion HBs est de 3 à 7 % après 48 semaines de traitement. La perte de l'AgHBs progresse à distance du traitement pour atteindre 9 % 3 ans et 12 % 5 ans après l'arrêt du traitement. Le taux de perte de l'AgHBs atteint 61 % à 5 ans dans le sous-groupe des patients ayant un ADN du VHB indétectable [38, 39]. Il n'existe pas de facteurs pré-thérapeutiques de réponse. Les seuls facteurs prédictifs de réponse sont la cinétique de décroissance de l'AgHBs sous traitement et la durée du traitement [37, 40]. La durée optimale du traitement par IFN pégylé reste incertaine et le suivi du titre de l'AgHBs sous IFN pourrait aider à définir la durée optimale du traitement (cf. *infra*).

Analogues de nucléos(t)ides

Après 12 mois de traitement par NUC de dernière génération (entécavir ou ténofovir), environ 90 % des patients ont un ADN du VHB indétectable et la poursuite du traitement permet d'obtenir un ADN du VHB indétectable chez pratiquement tous les malades. L'arrêt du traitement par NUC est le plus souvent associé à une rechute virologique plus ou moins rapide. Moins de 5 % des patients restent répondeurs virologiques 6 mois après l'arrêt du traitement. Des échappements virologiques secondaires à l'apparition de mutations associées à une résistance aux antiviraux étaient fréquemment observés avec la lamivudine et l'adéfovir et survenaient dans respectivement 70 et 29 % des cas au cours des 5 premières années. Aucune résistance n'a été signalée avec le ténofovir à 6 ans et des taux très faibles (1,2 %) ont été observés avec l'entécavir à 6 ans (Tableau 4). La perte de l'AgHBs est exceptionnelle sous analogues au cours des 5 premières années de traitement. Dans une étude, un taux de perte de l'AgHBs de 5 % a été rapporté avec l'adéfovir à 5 ans [41].

Tableau 2. Résultats des principales études de traitement de l'hépatite chronique à AgHBe positif pendant 48 à 52 semaines par IFN pégylé (IFN pégylé α -2a, IFN pégylé α -2b) ou par NUC. Les résultats sont fournis 6 mois après l'arrêt de l'IFN pégylé et à 48 ou 52 semaines de traitement par les NUC.

| | IFN pégylé α -2a | IFN pégylé α -2b | Lamivudine | Telbivudine | Entécavir | Adéfovir | Ténofovir |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|-------------|-----------|----------|-----------|
| Dose | 180 μ g/sem | 100 μ g/sem | 100 mg/j | 600 mg/j | 0,5 mg/j | 10 mg | 245 mg |
| Référence | [16] | [17] | [16-21] | [21] | [20] | [22, 23] | [23] |
| Séroconversion HBe (%) | 32 | 29 | 16-18 | 22 | 21 | 12-18 | 21 |
| ADN du VHB < 60-80 UI/ml (%) | 14 | 7 | 36-44 | 60 | 67 | 13-21 | 76 |
| Normalisation des ALAT (%) | 41 | 32 | 41-72 | 77 | 68 | 48-54 | 68 |
| Perte de l'AgHBs (%) | 3 | 7 | 0-1 | 0,5 | 2 | 0 | 3 |

Tableau 3. Résultats des principales études de traitement de l'hépatite chronique à AgHBe négatif pendant 48 à 52 semaines par IFN pégylé (IFN pégylé α -2a) ou par NUC. Les résultats sont fournis 6 mois après l'arrêt de l'IFN pégylé et à 48 ou 52 semaines de traitement par les NUC.

| | IFN pégylé- α -2a | Lamivudine | Telbivudine | Entécavir | Adéfovir | Ténofovir |
|------------------------------|--------------------------|-------------|-------------|-----------|----------|-----------|
| Dose | 180 μ g/sem | 100 mg/j | 600 mg/j | 0,5 mg/j | 10 mg | 245 mg |
| Référence | [24] | [21, 24-26] | [21] | [26] | [23, 27] | [23] |
| ADN du VHB < 60-80 UI/ml (%) | 19 | 72-73 | 88 | 90 | 51-63 | 93 |
| Normalisation des ALAT (%) | 59 | 71-79 | 74 | 78 | 72-77 | 76 |
| Perte de l'AgHBs (%) | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tableau 4. Incidence cumulée des résistances chez les patients ayant une hépatite chronique B traités par NUC [11, 43] (adapté de [11]).

| NUC (et populations particulières) | Résistances par année de traitement (% de patients) | | | | | |
|------------------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 an | 2 ans | 3 ans | 4 ans | 5 ans | 6 ans |
| Lamivudine | 23 | 46 | 55 | 71 | 80 | - |
| Telbivudine | 5 | 25 | - | - | - | - |
| Adéfovir (naïf) | 0 | 3 | 11 | 18 | 29 | - |
| Adéfovir (lamivudine-résistant) | > 20 % | - | - | - | - | - |
| Entécavir (naïf) | 0,2 | 0,5 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 |
| Entécavir (lamivudine-résistant) | 6 | 15 | 36 | 46 | 51 | 57 |
| Ténofovir | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Lamivudine-résistant : résistance à la lamivudine antérieure.

L'efficacité virologique à long terme de l'entécavir s'est accompagnée d'une amélioration histologique. Ainsi, parmi 57 patients traités par entécavir au moins 3 ans (3 à 7 ans) et pour lesquels deux biopsies était disponibles, 96 % ont eu une amélioration de deux points du score d'activité de Knodell et 88 % une amélioration d'un point du score de fibrose d'Ishak [42]. Cette efficacité à long terme a été confirmée par les résultats de la cohorte italienne [35]. Un bénéfice histologique est aussi constaté avec le ténofovir. Chez les malades traités par le ténofovir, la prolongation du traitement pendant 5 ans a permis d'obtenir un ADN du VHB indétectable chez 97 % des patients AgHBe-positif et 99 % des patients AgHBe-négatif [43]. Parmi les 348 patients qui avaient eu une biopsie avant et après 5 ans de ténofovir, 87 % avaient une amélioration de deux points du score de Knodell et aucun n'avait d'aggravation du score de fibrose. Parmi les 96 patients qui avaient une cirrhose lors de la biopsie initiale, la cirrhose a régressé dans 74 % des cas [43].

Comment traiter ?

Les deux modalités de traitement de première intention de l'hépatite chronique B font appel soit à l'IFN pégylé, soit à l'un des deux NUC de dernière génération (entécavir ou ténofovir) [4].

L'interféron pégylé

Le traitement utilisant l'IFN pégylé est de durée limitée, n'expose pas à un risque de résistance et offre la possibilité d'un contrôle immunologique de la maladie, qui peut se traduire par une séroconversion HBe, une réponse durable et une perte de l'AgHBs [16, 17, 24]. La perte de l'AgHBs ne survient que lorsque l'IFN a permis d'obtenir une virémie indétectable. Les inconvénients de ce traitement sont représentés par son mode d'administration par voie sous-cutanée, ses effets indésirables et une efficacité complète

dans un nombre limité de cas [16, 17, 24]. L'IFN est contre-indiqué lorsque il existe une cirrhose décompensée. Il est également contre-indiqué chez la femme enceinte. L'INF est administré à raison de 180 µg par semaine [4]. La durée habituelle du traitement est de 48 semaines. Cette durée peut être modulée en fonction de la réponse virologique et du suivi du titre de l'AgHBs. Ce traitement peut être proposé chez les patients AgHBe-positif et AgHBe-négatif (*cf. supra*). Une information complète doit être fournie aux patients sur les avantages et les inconvénients de ce traitement par rapport à ceux du traitement par les NUC, le patient participant à la décision du choix thérapeutique [4].

Les analogues nucléos(t)idiques

L'entécavir ou le ténofovir sont de puissants antiviraux, qui permettent d'obtenir une inhibition de la réplication virale complète et durable sous traitement chez pratiquement tous les patients. Ils ont tous les deux une forte barrière génétique qui fait que l'apparition de mutations de résistance est exceptionnelle. Ces agents sont donc maintenant recommandés en monothérapie dans le traitement de première ligne de l'hépatite chronique B [4]. Ils représentent la seule option chez les malades en échec de traitement par IFN pégylé. Le traitement par NUC est poursuivi plusieurs années, voire de façon indéfinie. La posologie est d'un comprimé par jour (à 0,5 mg pour l'entécavir et à 245 mg pour le ténofovir). Les échecs ou les échappements sont exceptionnels lors des traitements par ces deux molécules. Lorsqu'ils surviennent, il faut commencer par vérifier l'observance thérapeutique du patient [4].

La réponse virologique partielle est définie pour l'entécavir ou le ténofovir, par une diminution de la charge virale supérieure à 1 log₁₀ sans négativation complète. Dans cette situation, s'il existe une décroissance continue de la charge virale, il est recommandé de poursuivre l'entécavir ou le ténofovir en monothérapie. Cela permet d'augmenter progressivement le taux d'indélectabilité de l'ADN du VHB, sans exposer le patient à un risque d'émergence de mutants de résistance. En l'absence de négativation de la charge virale, l'ajout d'un autre analogue (entécavir ou ténofovir selon les cas) peut être proposé, après s'être assuré de l'observance du patient [4].

L'échappement est défini par une remontée supérieure à 1 log₁₀ de la charge virale par rapport à la valeur la plus basse. Il est très rare avec l'entécavir et le ténofovir (<1,5 % avec l'entécavir et 0 % avec le ténofovir). La constatation d'une remontée de la charge virale évoque avant tout un problème d'observance thérapeutique. Les échappements étaient en revanche fréquemment observés sous lamivudine ou adéfovir et témoignaient de la sélection de mutants résistants. Actuellement, en cas de résistance à la lamivudine, il est recommandé soit de remplacer la lamivudine par le ténofovir, soit d'associer la lamivudine et le ténofovir (l'association du ténofovir et de l'emtricitabine, réunis en un seul comprimé, peut aussi être proposée). En cas de résistance à l'adéfovir, il convient de remplacer l'adéfovir par l'entécavir ou le ténofovir, en fonction de la nature des mutations [44-46]. Lorsque l'entécavir doit être utilisé chez les patients ayant des virus résistants à la lamivudine (du fait d'une intolérance au ténofovir), il doit être prescrit à la posologie de 1 mg par jour, mais cela expose à un risque de résistance secondaire à l'entécavir compte tenu des résistances croisées et le taux d'échec thérapeutique par résistance atteint 60 % à 5 ans [45].

L'arrêt des NUC est théoriquement possible chez les malades AgHBe-positif qui, sous traitement, présentent une séroconversion HBe. Néanmoins, cette séroconversion n'est pas constante dans le temps : la persistance de la séroconversion HBe après arrêt d'un traitement par NUC varie selon les études entre 40 à 80 % des cas [4]. Il est donc

recommandé de poursuivre l'entécavir ou le ténofovir au moins 12 mois après l'obtention d'une séroconversion HBe avant d'en discuter l'arrêt. L'arrêt des NUC chez les malades AgHBe-négatif après un traitement de 2 à 5 ans s'est accompagné d'une rechute virologique dans 60 à 80 % des cas [47]. La perte de l'AgHBs, très rare sous NUC, est le seul élément qui permettrait d'arrêter le NUC en toute sécurité.

Comment surveiller le traitement ?

Interféron pégylé

Les patients traités par IFN doivent avoir une surveillance mensuelle de la numération-formule sanguine et du taux des transaminases et trimestrielle des hormones thyroïdiennes (TSH). Chez les patients AgHBe-positif, la détermination de la charge virale, du statut HBe et du titre de l'AgHBs sera réalisée avant le traitement, à 12, 24 et 48 semaines de traitement, puis 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement. La cinétique de décroissance du titre de l'AgHBs pendant le traitement par IFN pégylé permet de prédire la réponse au traitement [48-50]. La perte durable de l'AgHBe, associée à un taux de transaminases normal et à un ADN du VHB <2 000 UI/ml, définit une bonne réponse. L'obtention d'un titre d'AgHBs inférieur à 1 500 UI/ml à 12 ou 24 semaines de traitement permet d'espérer une séroconversion HBe dans plus de 50 % des cas. À l'inverse, l'absence de diminution du titre de l'AgHBs ou un titre supérieur à 20 000 UI/ml à 12 semaines de traitement ne sont associés à une séroconversion HBe que dans 0 à 16 % des cas [48-50]. Les patients qui ont, à 12 et 24 semaines de traitement, un titre d'AgHBs inférieur à 1 500 UI/ml sont invités à poursuivre l'INF. En revanche, ceux qui ont un titre supérieur à 20 000 UI/ml à la semaine 24 peuvent l'interrompre [4].

Chez les patients AgHBe-négatif, l'obtention 6 à 12 mois après la fin du traitement d'un taux d'ADN du VHB < 2 000 UI/ml, associé à un taux de transaminases normal, définit une bonne réponse. Une diminution du titre de l'AgHBs de plus de 10 % (présente dans la moitié des cas) à la douzième semaine du traitement permet de prédire une réponse durable dans un cas sur deux [40]. À l'inverse, l'absence de diminution du titre de l'AgHBs associé à une diminution de l'ADN du VHB de moins de 2 log₁₀ ne s'accompagne jamais d'une réponse durable [51, 52]. Dans ce cas, l'IFN pégylé peut être arrêté [4]. L'évolution du titre de l'AgHBs sous interféron pourrait permettre de définir, chez ces patients, la durée optimale du traitement par IFN.

Analogues nucléos(t)idiques

Chez les patients AgHBe-positif, le statut HBe doit être évalué tous les 6 mois et le taux de transaminases et d'ADN du VHB doivent être déterminés tous les 3 mois au cours de la première année du traitement, puis tous les 3 à 6 mois. Très peu d'études se sont intéressées à l'évolution du titre de l'AgHBs chez les patients traités par NUC. Dans l'étude d'enregistrement de la telbivudine chez les patients AgHBe-positif, les patients qui ont perdu l'AgHBs avaient une diminution plus rapide du titre de l'AgHBs que ceux qui n'ont pas perdu l'AgHBs [53]. Même si cela ne modifie pas la conduite du traitement, le suivi du titre de l'AgHBs chez les patients AgHBe-positif traités par NUC peut être proposé dans un but pronostique.

Chez les malades AgHBe-négatif, le taux de transaminases et la charge virale doivent être déterminés tous les 3 mois pendant la première année du traitement puis tous les 3 à 6 mois. Malgré la survenue d'une virosuppression complète et prolongée, la perte de l'AgHBs est rare, voire exceptionnelle, sous NUC, et particulièrement chez ces patients AgHBe-négatif. Pratiquement toutes les tentatives d'arrêt des NUC se sont soldées par

des rechutes. Malgré un traitement prolongé de 3 à 5 ans, une rechute est survenue à l'arrêt dans 60 à 80 % des cas [47, 54]. Les rares patients qui n'ont pas rechuté avaient au moment de l'arrêt du traitement des titres les plus bas d'AgHBs (inférieurs à 100 UI/ml) [55]. L'intérêt du titrage de l'AgHBs pour identifier les patients susceptibles de ne pas rechuter après l'arrêt des analogues reste cependant à démontrer [55].

Quel que soit le statut HBe, une surveillance rénale doit être effectuée et tout particulièrement chez les malades traités par NUC [4] (*cf.* thématique « Insuffisance rénale »). Les NUC sont éliminés par le rein et la posologie doit être adaptée à la fonction rénale. Une mesure de la créatininémie et de la clairance de la créatinine seront réalisées avant tout traitement par NUC. Les patients à haut risque rénal sont ceux qui sont atteints de cirrhose décompensée, de diabète ou d'hypertension artérielle, de glomérulonéphrite ou de protéinurie et qui ont eu une transplantation [4]. La surveillance rénale sera réalisée tous les trois mois chez les patients à haut risque rénal quel que soit le NUC utilisé. Le plus fort potentiel de néphrotoxicité est observé avec les analogues nucléotidiques [56]. La surveillance de la fonction glomérulaire (créatininémie, clairance de la créatinine) et de la fonction tubulaire (phosphatémie) doit donc être réalisée, selon l'AMM, tous les mois pendant la première année, puis tous les trois mois chez tous les patients traités par adéfovir ou ténofovir [4]. Des anomalies de la densité osseuse ont été signalées chez les patients ayant une infection à VIH traités par le ténofovir ; le risque osseux de cette molécule et ses modalités de surveillance restent à définir chez les patients atteints d'hépatite B [4].

Nouvelles perspectives : traitement associant les analogues nucléos(t)idiques et l'interféron

L'association d'emblée d'IFN pégylé et de lamivudine n'a pas fourni de meilleurs résultats que l'IFN pégylé utilisé seul [16, 24]. Cette association d'emblée n'est donc pas recommandée. Une séroconversion HBe ou la perte de l'AgHBs n'ont été observées chez les patients traités par l'IFN qu'après l'obtention d'une virémie indétectable [40]. Ainsi, une nouvelle stratégie consiste à obtenir une charge virale indétectable grâce à l'efficacité antivirale des NUC avant d'introduire l'IFN pour bénéficier, dans de meilleures conditions, de son effet immunomodulateur [57-59]. Des études pilotes réalisées dans plusieurs centres semblent conforter cette hypothèse. Des essais cliniques multicentriques internationaux randomisés utilisant soit le ténofovir soit l'entécavir sont en cours. Cette stratégie qui pourrait permettre d'arrêter les NUC ne peut actuellement être recommandée avant d'avoir été validée par les essais.

Formes particulières

Les formes de l'enfant

Histoire naturelle

L'hépatite B est, chez la plupart des enfants, une maladie chronique asymptomatique. En France, la majorité des patients sont originaires de pays de forte ou moyenne endémie et ont été contaminés à la naissance. L'infection peut aussi être liée à une absence ou à un échec de sérovaccination.

Chez les enfants contaminés très tôt, une situation de tolérance s'installe vis-à-vis du virus, peut-être favorisée par le passage *in utero* de l'AgHBe. Une petite proportion

d'enfants sont contaminés plus tard, par voie horizontale. L'hépatite fulminante est très rare. Elle peut être observée soit chez le nourrisson après 45 jours de vie (correspondant à la période d'incubation de l'infection), soit à l'adolescence (du fait de conduites à risque). Plus la contamination est tardive, moins le risque de chronicité est élevé [60].

La phase d'immunotolérance dure le plus souvent plusieurs années, avec une réplication virale importante, un AgHBe positif, des transaminases normales et peu de lésions hépatiques. Lors de la séroconversion HBe, les transaminases s'élèvent (les taux sont souvent fluctuants) et l'ADN du VHB diminue. La séroconversion HBe est observée avant 20 ans chez 60 à 95 % des patients. Avec un recul de 25 à 30 ans, la maladie ne progresse pas chez les patients qui n'avaient pas de cirrhose au moment de la séroconversion et chez qui la réplication virale reste nulle ou très faible (ADN du VHB < 2 000 UI/ml). La séroconversion HBs est rare (0,6-1 % par an). Environ 10 % des enfants ayant une infection virale B développent une hépatite chronique à AgHBe-négatif, avec des transaminases élevées et des lésions histologiques. Le risque de cirrhose, clinique ou histologique, est de 1 à 5 %, et celui de CHC de 0,01 à 0,03 % avant 18 ans. Le risque de CHC est plus élevé chez les garçons et lorsqu'il existe une cirrhose [60].

Surveillance

Au cours de la phase d'immunotolérance, une analyse sérologique du statut HBe et une détermination du taux des transaminases et de l'ADN du VHB seront faites deux fois par an. En cas d'élévation des transaminases, le même bilan sera répété tous les trois mois, notamment pour rechercher une séroconversion HBe. Le dépistage du CHC repose sur l'échographie et le dosage de l'alpha-fœtoprotéine, une fois par an, chez tous les enfants infectés par le VHB, quel que soit le niveau de réplication virale [60, 61]. L'enfant ayant une hépatite B doit être vacciné contre l'hépatite A. À l'adolescence, des informations doivent être régulièrement fournies s'agissant notamment de toxicité de l'alcool et des risques de transmission du VHB. En l'absence d'immunoprotection, l'entourage de l'enfant doit être vacciné contre l'hépatite B.

Traitement

Les indications du traitement doivent tenir compte de l'âge de l'enfant, du mode de la contamination, du fait que, chez l'enfant, l'évolution est le plus souvent bénigne, avec un risque faible de complications sévères, de l'efficacité et des effets indésirables des traitements, du nombre limité de médicaments autorisés et des problèmes d'observance à un traitement prolongé, avec le risque d'émergence de résistance chez l'adolescent.

Seul le ténofovir, à partir de 12 ans (et 35 kg), a une AMM en France. L'adéfovir et le ténofovir sont autorisés aux États-Unis après 12 ans et l'entécavir après 16 ans.

Un traitement n'est discuté que lorsque les transaminases sont élevées (au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale ou 60 UI/l), depuis au moins 6 à 12 mois, et l'ADN du VHB > 2 000 UI/ml. Une biopsie hépatique est recommandée pour guider la décision. Les tests biologiques d'évaluation de la fibrose et l'élastométrie ne sont pas encore validés. Avec l'IFN standard (5-10 millions d'unités/m², 3 fois par semaine pendant 6 mois), la séroconversion HBe est obtenue chez 30 % des patients. La réponse est corrélée au degré d'élévation des transaminases et à un taux d'ADN du VHB peu élevé avant traitement. Un des effets indésirables est le blocage de la croissance. L'IFN doit donc être évité à la puberté où, de plus, des troubles majeurs du caractère peuvent être observés. Compte tenu de l'asthénie induite, il faut éviter les périodes-clés de la scolarité. La lamivudine

(3 mg/kg) est associée à une séroconversion HBe chez 23 % des patients. Mais le risque de sélection de variants résistants est très élevé, observé dans deux tiers des cas après deux ans. Une étude pilote combinant lamivudine et IFN chez des enfants immunotolérants a donné des résultats intéressants. L'adéfovir est associé à une séroconversion HBe chez 32 % des patients après 4 ans [60-62].

Le ténofovir, administré à raison de 245 mg par jour *per os*, est indiqué dans le traitement des patients âgés de plus de 12 ans atteints d'hépatite B associée à une répllication virale, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une activité et/ou fibrose significatives à l'histologie du foie. Le ténofovir entraîne, chez ces adolescents, une négativation de l'ADN du VHB dans 90 % des cas, après 18 mois de traitement. La surveillance rénale (clairance de la créatinine et phosphatémie) est recommandée tous les mois la première année du traitement, puis tous les 3 mois [60-62].

Les hépatites aiguës

Un traitement antiviral n'est généralement pas indiqué en cas d'hépatite aiguë B symptomatique car plus de 95 à 99 % des patients évoluent vers la guérison spontanée, avec disparition de l'AgHBs et apparition des anticorps anti-HBs. Bien qu'il n'ait pas été montré de bénéfice dans des études cliniques, les patients ayant une hépatite B fulminante doivent être traités par un NUC, en même temps qu'une transplantation hépatique est envisagée. De même, les patients ayant une hépatite aiguë B sévère, caractérisée par une baisse du taux de prothrombine et un ictère prononcé et prolongé, nécessitent un traitement antiviral. Le traitement peut comporter soit de l'entécavir, soit du ténofovir. L'IFN α est contre-indiqué en raison du risque d'aggravation et des effets indésirables. La durée optimale de traitement n'est pas connue, mais il est recommandé de poursuivre le traitement au moins trois mois après la séroconversion anti-HBs et au moins douze mois après la séroconversion HBe si l'AgHBs reste détectable. Dans certains cas, il est difficile de faire la part entre une hépatite aiguë fulminante ou sévère et une réactivation virale sévère survenant au cours d'une hépatite chronique ; une biopsie hépatique peut alors être nécessaire. Néanmoins, dans ces deux situations, un traitement par NUC est indiqué [4].

Les co-infections VHB-VHD

Histoire naturelle

Parmi les 250 millions de personnes infectées par le VHB dans le monde, 15 à 20 millions seraient co-infectés par le VHD [63]. Le taux d'infection par le VHD est généralement plus élevé dans les régions où le VHB est endémique. Les plus fortes prévalences ont été rapportées en Afrique Centrale et dans la corne de l'Afrique, dans le bassin amazonien, l'Europe de l'Est et l'Europe méditerranéenne, le Moyen-Orient et certaines régions d'Asie. Depuis 1990, grâce à la vaccination contre l'hépatite B et au dépistage systématique de l'AgHBs lors de dons du sang dans les pays développés, l'infection à VHD est devenue moins fréquente chez les hémophiles et chez les transfusés [64]. Cette infection persiste en Europe en raison de l'immigration de patients co-infectés VHB-VHD en provenance des zones de fortes endémies [65]. En France, la prévalence de la co-infection varie de 3 à 5 % ; les patients co-infectés sont majoritairement des migrants originaires d'Afrique (70 %) et des migrants originaires d'Europe de l'Est (12 %) [66].

La symptomatologie et le pronostic de l'infection à VHD diffèrent selon qu'il s'agisse d'une infection simultanée par les deux virus ou d'une surinfection par le VHD d'un porteur chronique du VHB. L'infection simultanée par les deux virus se traduit, après un

délai d'incubation de 2 à 6 semaines, par un tableau d'hépatite aiguë, parfois biphasique avec deux pics de cytolysse traduisant la réplication du VHB puis du VHD. Ces hépatites aiguës peuvent être sévères, voire fulminantes (5 à 10 % des cas). Elles évoluent rarement vers la chronicité (10 à 30 % des cas), car l'infection par le VHD réprime la réplication du VHB. La surinfection est caractérisée par une hépatite aiguë chez un porteur chronique de l'AgHBs. Le passage à la chronicité est fréquent (60 à 90 % des cas).

Les patients co-infectés VHB-VHD évoluent plus rapidement vers la cirrhose et la décompensation hépatique par rapport aux patients infectés uniquement par le VHB [67]. Le profil clinique des malades co-infectés s'est modifié, les formes qui évoluaient rapidement vers une insuffisance hépatique sévère ont été remplacées par des cirrhoses, d'évolution plus lente et pour lesquelles une transplantation hépatique peut être prévue. Cette sévérité initiale plus grande pourrait être due à l'émergence dans les années 1970 de souches de VHD plus pathogènes s'étant rapidement propagées dans la communauté des usagers de drogues intraveineuses [68]. Le pronostic global de la co-infection VHB-VHD reste sévère, avec un risque élevé de décompensation hépatique et, probablement, un risque accru de CHC. Dans une étude italienne, 30 % des malades co-infectés, suivis sur une période moyenne de 28 ans, évoluaient vers la cirrhose, 25 % développaient un CHC, la décompensation hépatique étant responsable du décès dans plus de 60 % des cas [69]. À Taiwan, le taux de survie cumulé des patients co-infectés avec un VHD de génotype 1 est de seulement 50 % à 15 ans [70].

Les mécanismes responsables d'une progression plus rapide vers la fibrose en cas de co-infection VHB-VHD sont mal connus. La sévérité de l'hépatopathie ne semble pas être associée à l'importance de la charge virale VHD. En revanche, des études récentes ont montré que les génotypes viraux pouvaient influencer l'histoire naturelle de l'infection à VHD. Dans l'étude taïwanaise précédemment citée [70], l'évolution était plus souvent défavorable chez les patients infectés par un VHD de génotype 1 que chez ceux infectés par un VHD de génotype 2. Une étude japonaise a pu identifier un variant du génotype 4 associé à une évolution plus rapide vers la cirrhose. Le génotype 3 a été associé à des épidémies sévères, parfois mortelles. Des épidémies d'hépatite sévère liées au génotype 1 ont également été observées. La relation entre le génotype du VHD et l'évolution de la maladie repose sur un nombre limité d'études et de patients et doit être précisée.

Traitement

Malgré les progrès importants et récents dans le traitement des hépatites virales, le traitement des hépatites à VHD reste décevant. Les NUC utilisés contre le VHB (lamivudine et adéfovir notamment) sont inefficaces contre le VHD. Plusieurs études ont analysé les effets de l'IFN, mais leurs résultats sont difficiles à comparer car les critères de jugement sont différents et peu d'études se sont intéressées à l'évolution de la virémie VHD sous traitement. Une étude randomisée italienne a montré une efficacité de l'IFN à fortes doses (9 millions *versus* 3 millions d'unités 3 fois par semaine) pendant 48 semaines [71]. Plus récemment, l'IFN pégylé α -2b a été utilisé pendant 48 à 72 semaines dans trois études incluant un faible nombre de patients. Les résultats encourageants de l'étude française chez 14 patients, avec 45 % d'éradication virologique 6 mois après l'arrêt du traitement [72] n'ont pas été confirmés par une étude allemande chez 12 patients, avec seulement 17 % de réponse virologique soutenue, et dans une étude italienne rapportant 21 % de réponse [73]. Dans l'étude de Wedemeyer *et al.* [74], un traitement par l'IFN pégylé α -2a pendant 48 semaines avec ou sans adéfovir a permis d'obtenir une éradication virologique 6 mois après l'arrêt du traitement chez 25 % à 30 % des patients. La même équipe a évalué un traitement par IFN pégylé α -2a avec ou sans ténofovir pendant 96 semaines.

Le taux de réponse virologique était de 47 % dans le groupe recevant l'association, mais avec une diminution de ce taux à 36 %, six mois après l'arrêt du traitement [75].

En pratique, les recommandations actuelles sont de traiter les patients par l'IFN pégylé α -2a à raison de 180 μ g/semaine pendant au moins 48 semaines en quantifiant tous les 3 mois l'ARN du VHD, l'ADN du VHB et l'AgHBs et un NUC sera ajouté à l'IFN si l'ADN du VHB devient positif. Après 48 semaines, le traitement peut être interrompu si l'ARN du VHD est indétectable (réponse) ou si l'ARN du VHD n'a pas diminué (échec). Si l'ARN du VHD a diminué d'au moins 2 \log_{10} , l'interféron pégylé doit être continué pendant 24 ou 48 semaines. Les efforts doivent être poursuivis pour améliorer le traitement de cette infection qui reste un problème majeur de santé publique dans certaines régions. D'autres options thérapeutiques doivent aussi être explorées, comme par les inhibiteurs de prénylation de l'Ag-HD ou les inhibiteurs d'entrée du VHB.

Les co-infections VHB/VHC

La co-infection par le VHB et le VHC n'est pas rare chez les personnes ayant un risque élevé d'infection parentérale, comme les usagers de drogues. Cependant la prévalence exacte de la co-infection VHB-VHC n'est pas connue en France. Une sous-estimation est probable du fait de la possibilité d'une infection occulte par le VHB. Les études suggèrent une interaction entre les deux virus avec le plus souvent une inhibition du VHB par le VHC. Cependant, les études longitudinales ont montré des profils différents d'interaction entre les deux virus (dominance VHC, dominance VHB ou aucune dominance) et ces profils peuvent se modifier au cours du temps chez le même patient. Par rapport aux patients mono-infectés, les patients co-infectés VHB-VHC ont une atteinte hépatique plus sévère, avec un risque plus élevé de progression vers la cirrhose et le CHC. L'évaluation du statut sérologique et virologique complet des deux virus est nécessaire avant de débiter un traitement antiviral. En cas d'infection à VHC dominant, situation la plus fréquente, il est recommandé de traiter les patients par l'association IFN pégylé-ribavirine, l'IFN pouvant être actif sur les deux virus. Il convient néanmoins de surveiller régulièrement l'ADN du VHB durant et après le traitement, le VHB pouvant être réactivé par la levée de l'inhibition du VHC traité, (l'IFN ayant une faible efficacité sur le VHB). En cas de réactivation virale B, afin d'éviter un pic de cytolysse potentiellement délétère (notamment en cas de cirrhose), il est nécessaire de prescrire un traitement par un NUC de dernière génération, entécavir ou ténofovir. La co-infection par le VHB ne semble pas diminuer l'efficacité de la bithérapie pégylée sur l'infection à VHC. Dans les autres profils de co-infection VHB-VHC, il n'existe pas de consensus de traitement, mais il semble raisonnable d'associer d'emblée un NUC à la bithérapie pégylée [76]. Les effets des nouveaux agents antiviraux directs anti-VHC devront être testés chez ces malades co-infectés.

Le traitement prophylactique en cas de traitement immunosuppresseur et/ou de chimiothérapie

Les patients infectés par le VHB ou ayant eu une infection à VHB résolutive présentent un risque de réactivation virale lorsqu'ils reçoivent un traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie. La réactivation se caractérise par une augmentation rapide de la charge virale, de plus d'un \log_{10} par rapport à la valeur initiale, qui peut être suivie par une cytolysse parfois sévère. Sur le plan sérologique, elle est fréquemment associée à la présence d'un AgHBe et à celle des anticorps anti-HBc de type IgM. Il peut aussi s'agir d'une réactivation d'un mutant pré-C, l'AgHBe étant alors négatif [77-79].

Le risque de réactivation apparaît particulièrement important lors des chimiothérapies pour hémopathies malignes, les greffes de moelle osseuse et les traitements par rituximab

[80]. Il justifie le dépistage des infections à VHB par la recherche de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc chez tout patient devant recevoir une chimiothérapie, une greffe de moelle ou un traitement immunosuppresseur. Une vaccination contre l'hépatite B peut être proposée aux patients séronégatifs lorsque la situation clinique le permet (*cf.* thématique « Vaccination contre l'hépatite B »). La réponse vaccinale est moins bonne lorsqu'il existe une immunodépression et des schémas vaccinaux avec des doses plus fortes ont montré leur efficacité dans de telle situation (hémodialyses, infection à VIH).

Chez les patients porteurs d'un AgHBs devant recevoir une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur, la prescription d'un NUC doit être envisagée avant le début du traitement ou au moment de son initiation, quel que soit le niveau de répllication virale. Ce traitement sera poursuivi pendant toute la durée de la chimiothérapie ou du traitement immunosuppresseur et au moins 12 mois après l'arrêt de ces traitements. Une évaluation de l'atteinte hépatique est souhaitable avant l'interruption du traitement préemptif. La poursuite du traitement par NUC pourra être proposée s'il existe des lésions hépatiques significatives ou si le traitement antiviral a été introduit au cours d'une réactivation virale. L'agent antiviral évalué dans la plupart des études disponibles a été la lamivudine [81, 82]. Lorsque le traitement est introduit avant la réactivation chez des patients ayant une charge virale faible (< 2 000 UI/ml), la lamivudine paraît suffisante pour réduire le risque de réactivation sans exposer à un risque important de mutation de résistance. Cependant, lorsqu'il existe une répllication virale significative avant l'initiation du traitement ou lorsque l'immunosuppression est importante et prolongée il est recommandé d'utiliser un antiviral puissant ayant une action rapide et une plus forte barrière génétique de résistance (entécavir ou ténofovir) [83]. En fait, ces situations pouvant être difficiles à analyser avant l'initiation du traitement préemptif, l'utilisation en première intention d'un traitement par NUC de dernière génération peut aujourd'hui être recommandée. Cette stratégie assure une sécurité optimale chez des patients souvent fragiles, pour lesquels une réactivation virale peut avoir des conséquences graves.

Chez les patients négatifs pour l'AgHBs mais positifs pour les anticorps anti-HBc, deux situations peuvent être distinguées en fonction de la présence ou non de l'ADN du VHB et du caractère plus ou moins immunodépresseur du traitement reçu [84-86].

- Si l'ADN du VHB est détectable, quel que soit le niveau de répllication, un traitement préemptif doit être proposé comme dans le cas où l'AgHBs était positif.
- Si l'ADN du VHB n'est pas détectable, deux stratégies peuvent être discutées, indépendamment de la présence ou non d'anticorps anti-HBs. La première stratégie est une surveillance mensuelle des transaminases et de l'ADN du VHB, avec introduction rapide d'un traitement par NUC si l'ADN du VHB devient détectable, sans attendre l'apparition de l'AgHBs ou un rebond cytolytique. La seconde stratégie est de systématiquement introduire un traitement par NUC. Cette seconde stratégie, plus sûre, sera préférée en cas de traitements par rituximab, de polychimiothérapies pour hémopathie maligne ou de greffes de moelle, situations au cours desquelles il existe une forte immunodépression. Elle sera aussi préférée dans les cas où la surveillance virologique régulière des patients est incertaine [86].

Les patients transplantés hépatiques AgHBs-négatif, ayant reçu un greffon issu d'un donneur positif pour les anticorps anti-HBc (greffon dérogoaire), doivent recevoir un traitement antiviral par NUC auquel seront éventuellement associées des immunoglobulines anti-HBs en fonction du titrage des anticorps anti-HBs [87].

Les manifestations extra-hépatiques

Les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite B sont d'origine immunologique, associées à un dépôt de complexes immuns.

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GNEM) est plus fréquente en pays de forte endémie, dans le sexe masculin et chez l'enfant. Avant la vaccination généralisée à Taïwan, 12 % des syndromes néphrotiques de l'enfant étaient associés à une hépatite B chronique. La GNEM se manifeste par une protéinurie et une hématurie, souvent un syndrome néphrotique corticorésistant. Histologiquement, l'immunofluorescence met en évidence dans les capillaires glomérulaires des dépôts d'immunoglobulines associées à de l'AgHBe. Chez l'enfant, la GNEM évolue souvent vers la rémission spontanée, mais elle peut être plus sévère chez l'adulte, 30 % développant une insuffisance rénale. Le traitement est celui de l'infection virale B. La protéinurie disparaît avec l'inhibition de la réplication virale [88, 89].

La péri-artérite noueuse (PAN) est une artérite des petites et moyennes artères. Elle est plus fréquente chez les patients occidentaux que chez les patients asiatiques. Dans des séries anciennes, 30 % des cas de PAN étaient secondaires à une hépatite B aiguë. Des complexes immuns circulants contenant des protéines virales sont impliqués dans la pathogénie. L'arrêt de la réplication virale accompagne la rémission de la maladie systémique. Le traitement antiviral est initialement associé à des plasmaphèreses. Il convient d'éviter au maximum les corticoïdes [90].

La responsabilité du VHB dans l'acrodermatite de Gianotti-Crosti chez l'enfant n'est pas démontrée.

Le personnel de santé

Vaccination contre l'hépatite B

Il existe en France un défaut de protection anti-VHB du personnel de santé (*cf.* thématique « Vaccination contre l'hépatite B »). Les taux de protection étaient estimés en 2009 pour les médecins, infirmières, sages-femmes et aides-soignantes à 77, 91, 78 et 96 %, respectivement [91].

L'arrêté du 2 août 2013 fixe les conditions d'immunisation contre le VHB des personnes mentionnées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique [92]. Est concerné le personnel permanent ou temporaire soit en contact avec les patients soit en contact avec les produits biologiques (directement ou par projection), les dispositifs médicaux, les linges et les déchets d'activité de soins.

Le rôle du médecin du travail consiste à évaluer le risque d'exposition professionnelle selon l'activité, récupérer le document relatif à la vaccination (considéré comme complet si la spécialité vaccinale, le numéro des lots, les doses et dates d'injections sont précisés) et déterminer une éventuelle contre-indication vaccinale temporaire ou définitive.

En présence du document complet, une personne ayant un taux d'anticorps anti-HBs > 100 UI/l, même ancien, est considérée comme définitivement immunisée. En l'absence de ce document complet, une sérologie de l'hépatite B est réalisée (*Tableaux 5 et 6*).

Le défaut d'immunisation des personnes concernées a comme conséquence le risque de ne pouvoir exercer une activité exposée. Les élèves ou les étudiants doivent apporter la preuve de leur immunisation au moment de leur inscription ou avant de commencer leur premier stage, sous peine de ne pouvoir l'effectuer.

Tableau 5. Conduite recommandée pour le personnel de santé en l'absence du document complet prouvant la vaccination anti-VHB.

| Anticorps anti-HBc | Anticorps anti-HBs | Recommandations |
|--|---|---|
| Négatif et vaccination complète | ≥ 10 UI/l | La personne est considérée comme immunisée sans qu'il y ait lieu de réaliser un contrôle ultérieur |
| | < 10 UI/l | <i>cf. Tableau 6</i> |
| Négatif et vaccination incomplète ou sans preuve | > 100 UI/l | La personne est considérée comme immunisée sans qu'il y ait lieu de réaliser un contrôle ultérieur |
| | 10 – 100 UI/l | Compléter la vaccination et à l'issue, la personne est considérée comme immunisée sans qu'il y ait lieu de réaliser un contrôle ultérieur |
| | < 10 UI/l | Compléter la vaccination et faire un dosage des anti-HBs 1 à 2 mois après la vaccination : – Anti-HBs ≥ 10 UI/l : la personne est considérée comme immunisée sans qu'il y ait lieu de réaliser un contrôle ultérieur – Anti-HBs < 10 UI/l : <i>cf. Tableau 6</i> |
| Positif : vérifier AgHBs et ADN du VHB | ≥ 10 UI/l et AgHBs (-) et ADN du VHB (-) | La personne est considérée comme immunisée sans qu'il y ait lieu de réaliser un contrôle ultérieur |
| | < 10 UI/l et AgHBs (-) et ADN du VHB (-) | Avis spécialisé pour évaluer si la personne est immunisée ou non |
| | et AgHBs (+) ou ADN du VHB (+) | La personne est infectée par le VHB et doit être prise en charge |

Tableau 6. Conduite recommandée pour le personnel de santé en cas d'anticorps anti-HBs < 10 UI/l après une vaccination anti-VHB complète.

| | Anticorps anti-HBs | Recommandations |
|--|--------------------|---|
| Faire une dose additionnelle de vaccin et un dosage d'anticorps anti-HBs 1 à 2 mois après* | ≥ 10 UI/l | La personne est considérée comme immunisée sans qu'il y ait lieu de réaliser un contrôle ultérieur |
| | < 10 UI/l | Une dose additionnelle de vaccin est injectée et un dosage d'anticorps anti-HBs est effectué 1 à 2 mois après. Les injections vaccinales pourront être répétées jusqu'à l'obtention d'un taux d'anticorps anti-HBs > 10 UI/l sans dépasser un total de 6 injections |

* Dans le cas où la personne aurait déjà reçu 6 doses ou plus selon un schéma précédemment en vigueur, le médecin du travail ou le médecin traitant détermine s'il y a lieu de prescrire l'injection d'une dose supplémentaire.

Personnel de santé porteur chronique de l'AgHBs

La généralisation des précautions universelles d'hygiène ainsi que l'obligation de vaccination et d'immunisation des personnels de santé (*cf.* thématique « Vaccination contre l'hépatite B ») a permis de réduire considérablement le risque de transmission du VHB des soignants aux soignés. En cas de soignant ayant une infection chronique par le VHB, le risque de transmission dépend essentiellement du type d'acte réalisé et de la charge virale chez le soignant. Ce dernier élément apparaît comme un facteur majeur de risque. Des données anciennes rapportaient un taux de transmission plus élevé en cas d'AgHBe positif qu'en cas d'AgHBe négatif. Ces publications ne tenaient pas compte du taux d'ADN du VHB. Du fait de l'amélioration des outils virologiques, des publications ont rapporté des cas de contaminations essentiellement lorsque l'ADN du VHB était supérieur à 2 000 UI/l chez le soignant, même si celui-ci était AgHBe négatif [93-96].

Compte tenu de ces progrès virologiques, un rapport a été remis par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en juin 2011 qui préconise une double responsabilisation : (a) du soignant (prise en charge par un médecin spécialiste et, en cas de charge virale détectable associée à des activités de soins à risque, discussion de l'opportunité d'un traitement antiviral et un avis auprès d'une commission spécialisée) et (b) des institutions permettant au mieux de préserver l'intérêt du soignant et du soigné. Ce rapport préconise également qu'en cas d'ADN du VHB indétectable chez le soignant, il n'y a pas lieu de limiter son activité. Il indique enfin qu'un traitement doit être envisagé en cas d'ADN du VHB positif, sans cependant définir de seuil. Le seuil de 2 000 UI/ml pourrait être suggéré comme valeur à partir de laquelle un traitement doit être prescrit pour des raisons professionnelles. Les NUC de dernière génération seront alors utilisés.

Perspectives. Vers la prévention des complications hépatiques de l'hépatite B et la guérison virologique de l'infection

Les traitements antiviraux utilisés actuellement sont particulièrement efficaces, permettant d'obtenir une virosuppression chez la majorité des patients traités, avec une tolérance globalement excellente. Ces traitements bien que n'induisant qu'une virosuppression sans éradication virale complète, permettent d'améliorer très significativement l'évolution de la maladie hépatique et de diminuer l'incidence du CHC. Les antiviraux prescrits aujourd'hui sont par ailleurs associés à des taux de résistance nuls ou minimes du fait d'une barrière génétique de résistance élevée.

Tous ces éléments sont des arguments forts pour recommander un dépistage plus large de l'hépatite B dans la population afin de pouvoir vacciner les personnes séronégatives et de proposer un traitement antiviral chez les porteurs chroniques de VHB qui en ont une indication. Par ailleurs, se pose la question d'un traitement antiviral plus précoce, avant la constitution de lésions d'activité de fibrose, pour limiter les phénomènes d'intégration du génome viral dans le génome de l'hôte, réduire le risque d'oncogenèse viro-induite et diminuer encore l'incidence du CHC. Cela pourrait être particulièrement pertinent dans les populations exposées au VHB dès l'enfance et ayant donc des infections de longue durée.

Enfin, la recherche thérapeutique dans le domaine de l'hépatite B est en passe de voir un nouveau jour avec l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et le

développement de nouvelles combinaisons thérapeutiques pour l'obtention d'une véritable guérison, caractérisée par la perte de l'antigène HBs et de l'ADNccc, permettant l'arrêt des antiviraux [97]. Plusieurs types d'approches sont en cours d'étude notamment pour venir en complément de l'IFN et des NUC. Ces approches incluent, entre autres, des stratégies d'immunothérapie stimulant les réponses immunitaires innées *via* des ligands de TLR7 ou les réponses immunitaires adaptatives *via* des vaccins thérapeutiques, et de nouvelles stratégies, avec des inhibiteurs de l'entrée virale, des inhibiteurs de la formation des nucléocapsides virales ou des prodrogues d'analogues de nucleos(t)ides. D'autres recherches « d'amont » concernent la caractérisation des interactions virus-cellule hôte pour découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques (*cf.* thématique « recherche »). De par leurs implications cliniques et de santé publique, les résultats de ces recherches sont particulièrement attendus.

Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B

Points-clés

1. En 2001, le nombre de décès directement imputable au VHB a été estimé à 1 300 cas, soit un taux de mortalité de 2,2 pour 100 000 habitants. Ce chiffre n'a pas été réactualisé.
2. L'histoire naturelle de l'hépatite B chronique est caractérisée par différentes phases qui ne sont pas forcément successives, obligeant à une surveillance continue des patients. Les co-infections par le VHD, le VHC et sans doute à un moindre degré aujourd'hui le VIH accélèrent la progression de la maladie hépatique.
3. Les patients AgHBe-négatif représentent actuellement en France près de 90% des patients atteints d'hépatite chronique B.
4. L'hépatite B chronique active nécessite un traitement antiviral pour prévenir la progression vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire.
5. Le portage inactif du VHB est assimilé à une phase de rémission, mais nécessite une surveillance du fait du risque de réactivation virale.
6. Une réactivation de l'hépatite B peut survenir en cas d'immunosuppression même chez les patients ayant perdu l'AgHBs.
7. Le traitement antiviral par l'interféron administré durant un an permet d'obtenir une réponse virologique soutenue (négativation de l'ADN du VHB 24 semaines après l'arrêt du traitement) chez environ 25 % des patients.
8. Le traitement antiviral par les analogues de nucléos(t)idiques permet d'obtenir une négativation de l'ADN du VHB chez la majorité des patients, mais nécessite une administration prolongée, voire indéfinie.
9. Les traitements antiviraux actuels ne permettent la négativation de l'AgHBs que chez une minorité de patients.
10. Le traitement par interféron est le seul traitement efficace en cas de co-infection VHB-VHD.
11. La réactivation virale en cas d'immunosuppression peut être prévenue par un traitement antiviral dit préemptif.

12. Il est possible de traiter les enfants qui ont été contaminés à la naissance ou pendant la petite enfance. Ces enfants doivent être pris en charge par des hépatologues pédiatres.

Recommandations

1. **Dépister le VHB chez tous les parents au premier degré et les partenaires sexuels** des patients infectés et vacciner les personnes indemnes et non immunisées contre le VHB.
2. **Évaluer l'atteinte hépatique avant toute décision thérapeutique** en raison des effets indésirables et/ou de la durée des traitements actuellement disponibles. Le choix des techniques disponibles dépend du profil des patients et de la stratégie envisagée vis-à-vis du traitement :
 - les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose sont essentiellement proposés pour identifier, d'une part, les porteurs chroniques asymptomatiques à ne pas traiter et à surveiller et, d'autre part, les patients cirrhotiques à traiter, quel que soit le niveau de la charge virale ;
 - la biopsie du foie est proposée chez les patients ayant une hépatite chronique pour apprécier l'activité nécrotico-inflammatoire et le degré de fibrose, et pour guider la décision thérapeutique.
3. **Informers les médecins généralistes et tous les médecins prescripteurs de traitements immunosuppresseurs sur le risque de réactivation** chez tout patient ayant un marqueur sérologique de l'hépatite B (AgHBs ou anticorps anti-HBc isolé), par des informations nationales (sociétés scientifiques) et loco-régionales (réunions de réseaux).
4. **Préciser la place de la quantification de l'AgHBs** dans l'évaluation de la maladie et le suivi du traitement.
5. **Promouvoir des recherches cliniques ayant pour objectif de limiter la durée de traitement par les analogues nucléos(t)idiques**, notamment par la combinaison séquentielle de ces analogues à l'interféron.
6. **Préciser les modalités de prise en charge et de suivi des patients immunotolérants.**
7. Du fait de l'absence d'éradication du génome viral (ADNccc) et du taux très faible d'élimination de l'AgHBs sous traitement, **poursuivre la recherche fondamentale et la recherche clinique avec l'objectif de trouver des traitements curatifs de l'hépatite B (HBV cure).**

Clinical consequences and treatment of hepatitis B infection

Key points

1. In 2001, the estimated number of deaths directly due HBV was 1 300 cases, for a mortality rate of 2.2 per 100 000 inhabitants. This figure has not been updated since then.

2. The natural history of chronic HBV is characterized by different phases that are not necessarily sequential and that require constant monitoring of patients. HDV or HCV or HIV co-infections accelerate the progression of liver disease.
3. HBeAg-negative patients represent 90% of the patients in France with chronic HBV infection today.
4. Chronic active HBV infection requires antiviral treatment to prevent progression to cirrhosis or hepatocellular carcinoma.
5. Although the inactive HBV carrier state is assimilated with remission, it requires monitoring because of the risk of viral reactivation.
6. HBV reactivation may occur in patients with HBsAg loss in case of immunosuppressive treatment.
7. Antiviral treatment with interferon for one year results in a sustained virological response in approximately 25% of patients.
8. Antiviral treatment with nucleos(t)ide analogues results in HBV-DNA negativity in most patients but requires long-term, even permanent treatment.
9. Interferon is the only effective treatment against HBV-HDV infection.
10. Viral reactivation in case of immunosuppressive treatment can be prevented by prophylactic antiviral treatment.
11. Children who were infected at birth or in early childhood can be treated. These patients should be treated by pediatric hepatologists.

Recommendations

1. **Perform HBV serological testing in all direct family members and sexual partners of patients with HBV infection** and vaccinate them against HBV if they are HBV negative.
2. **Evaluate the severity of liver disease before making any therapeutic decision** because of the adverse affects and/or the duration of existing treatments. The choice of available techniques depends on the patient's profile and the treatment strategy being considered:
 - non-invasive tests may be indicated to identify asymptomatic chronic carriers who should not be treated but should be monitored, and patients with cirrhosis who need to be treated, whatever the viral load,
 - liver biopsy which should be offered to patients with chronic hepatitis to evaluate necroinflammatory activity, the degree of fibrosis and to make therapeutic choices.
3. **Inform general practitioners and all doctors that prescribe immunosuppressants about the risk of reactivation in patients with HBV markers** (HBsAg or anti-HBc antibodies alone, by national (scientific societies) and regional (regional networks) circulation of information.
4. **Define the role of HBsAg quantification** in the evaluation of disease and treatment follow-up.

5. **Promote clinical research to limit the duration of treatment by nucleos(t)ide analogues**, in particular be a sequential combination of these analogues with interféron.
6. **Define the types of management and follow-up of immune tolerant HBV patients.**
7. **Perform basic and clinical research to develop new strategies** because of the very low rate of HBsAg loss and the absence of eradication of the viral genome (cccDNA) with existing treatments.

Références

1. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1521-31.
2. Bréchet C, Hadchouel M, Scotto J, Fonck M, Potet F, Vyas GN, *et al.* State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and -negative liver diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 3906-10.
3. Bréchet C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : S56-61.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
5. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003 ; 39 : S50-8.
6. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, *et al.* Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 405-15.
7. Castéra L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, *et al.* Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 : 455-65.
8. Marcellin P, Ziolkowski M, Bédossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, *et al.* Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009 ; 29 : 242-7.
9. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, *et al.* Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003 ; 39 : 222-30.
10. Gish R, Jia JD, Locarnini S, Zoulim F. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12 : 341-53.
11. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1593-608.
12. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 : 539-54.
13. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012 ; 9 : 156-66.
14. Pol S. Management of HBV in immunocompromised patients. *Liver Int* 2013 ; 33 : 182-7.
15. Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed ? *Liver Int* 2012 ; 32 : 1333-41.
16. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, *et al.* Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2682-95.

17. Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, *et al.* Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 123-9.
18. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, *et al.* A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 61-8.
19. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, *et al.* Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1256-63.
20. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, *et al.* A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1001-10.
21. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, *et al.* Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2576-88.
22. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 808-16.
23. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2442-55.
24. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, *et al.* Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1206-17.
25. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, *et al.* Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999 ; 29 : 889-96.
26. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, *et al.* Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1011-20.
27. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 800-7.
28. Marcellin P, Xie Q, Piratvisuth T, Foster GR, Flisiak R, Chen XY, *et al.* 41 S-Collate cohort real-life study: efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40kd) in 1233 patients with chronic hepatitis B according to Asian and Caucasian race. *J Hepatol* 2013 ; 58 : S18.
29. Liaw YF, Jia JD, Chan HLY, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, *et al.* Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011 ; 54 : 1591-9.
30. Reijnders JGP, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HLA. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 491-8.
31. Van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Löhr HF, Chemello L, Fontaine H, *et al.* Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003 ; 52 : 420-4.
32. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, *et al.* Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 459-67.
33. Wong VWS, Wong GLH, Yan KKL, Chim AML, Chan HY, Tse CH, *et al.* Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010 ; 51 : 1945-53.

34. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DKH, Lai CL, Yuen MF. 772 Serum hepatitis B surface antigen levels during five years entecavir therapy in Asian chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2013 ; 58 : S314.
35. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Minola E, Cologni G, Rizzi M, *et al.* 755 5-year entecavir treatment in nuc-naïve, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhotics. *J Hepatol* 2013 ; 58 : S306-7.
36. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, *et al.* Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 132-43.
37. Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, *et al.* Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon α -2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013 ; 62 : 290-8.
38. Marcellin P, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, *et al.* Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 2169-79.
39. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, *et al.* Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 2013 ; 7 : 88-97.
40. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, *et al.* Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009 ; 49 : 1141-50.
41. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, *et al.* Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2673-281.
42. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, *et al.* Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010 ; 52 : 886-93.
43. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013 ; 381 : 468-75.
44. Van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, *et al.* Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010 ; 51 : 73-80.
45. Reijnders JGP, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, *et al.* Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 493-500.
46. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, *et al.* Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1207-17.
47. Petersen J, Buggisch P, Stoehr A, Sabranski M, Hinrichsen H, Mauss S, *et al.* 745 stopping long-term nucleos(t)ide analogue therapy before HBSAG loss or sero-conversion in HBeAg negative CHB patients: experience from four referral centers in Germany. *J Hepatol* 2011 ; 54 : S299-300.
48. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2011 (*online*).
49. Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Marcellin P, *et al.* 69 Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg- positive patients. *J Hepatol* 2011 ; 54 : S31.

50. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CAB, Hansen BE, Janssen HLA. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010 ; 52 : 1251-7.
51. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, *et al.* Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010 ; 52 : 454-61.
52. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, *et al.* Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 1006-11.
53. Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, *et al.* Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010 ; 52 : 1611-20.
54. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 629-36.
55. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, *et al.* Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 344-52.
56. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, *et al.* Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009 ; 50 : 727-34.
57. Kittner JM, Sprinzl MF, Grambihler A, Weinmann A, Schattenberg JM, Galle PR, *et al.* Adding pegylated interferon to a current nucleos(t)ide therapy leads to HBsAg seroconversion in a subgroup of patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2012 ; 54 : 93-5.
58. Lampertico P, Invernizzi F, Soffredini R, Facchetti F, Lunghi G, Viganò M, *et al.* 523 add-on peg-IFN improves HBSAG kinetics in patients long-term fully suppressed by nucleos(t)ide analogs. *J Hepatol* 2012 ; 56 : S207.
59. Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Khiri H, Pironi A, Halfon P. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013 ; 58 : 713-7.
60. Paganelli M, Stephenne X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 885-96.
61. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, *et al.* Management of chronic hepatitis B in childhood : ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 814-29.
62. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, *et al.* Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010 ; 52 : 2192-205.
63. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003 ; 39 : S212-9.
64. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011 ; 378 : 73-85.
65. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection-not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007 ; 45 : 1331-2.
66. Le Gal F, Gault E, Ripault MP, Serpaggi J, Trinchet JC, Gordien E, *et al.* Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 1447-50.
67. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, *et al.* Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European concerted action on viral hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000 ; 46 : 420-6.
68. Rosina F, Conoscitore P, Cuppone R, Rocca G, Giuliani A, Cozzolongo R, *et al.* Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 161-6.

69. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, *et al.* A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 1629-38.
70. Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, Sheen IJ, Chen SW, *et al.* Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1625-35.
71. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, *et al.* Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1740-9.
72. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, *et al.* Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006 ; 44 : 728-35.
73. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, *et al.* Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006 ; 44 : 713-20.
74. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, *et al.* Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 322-31.
75. The 64th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. The liver meeting 2013. *Hepatology* 2013 ; 58 (special issue) : A36-91.
76. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 23 : 512-20.
77. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 182-8.
78. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004 ; 53 : 1363-5.
79. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy : the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 1076-81.
80. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, *et al.* Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1170-80.
81. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, *et al.* A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008 ; 47 : 844-53.
82. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, *et al.* Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 519-28.
83. Chen FW, Coyle L, Jones BE, Pattullo V. Entecavir versus lamivudine for hepatitis B prophylaxis in patients with haematological disease. *Liver Int* 2013 ; 33 : 1203-10.
84. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007 ; 136 : 699-712.
85. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P, *et al.* Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007 ; 39 : 397-408.
86. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, *et al.* Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection: the German guideline. *Z Für Gastroenterol* 2011 ; 49 : 871-930.

87. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis against and prevention of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012 ; 18 : 514-23.
88. Li P, Wei RB, Tang L, Wu J, Zhang XG, Chen XM. Clinical and pathological analysis of hepatitis B virus-related membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2012 ; 78 : 456-64.
89. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 2004 ; 24 : 198-211.
90. Trépo C, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun* 2001 ; 16 : 269-74.
91. Vaccinations chez les soignants des établissements de soins de France, 2009/2011/Maladies infectieuses/Rapports et synthèses/Publications et outils/Accueil [Internet]. [cité 2013 déc. 12] ; Available from : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2011/Vaccinations-chez-les-soignants-des-etablissements-de-soins-de-France-2009>.
92. Code de la santé publique - Article L3111-4 Legifrance [Internet]. [cité 2013 déc. 12] ; Available from : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000021709132>
93. Bhat M, Ghali P, Deschenes M, Wong P. Hepatitis B and the infected health care worker: public safety at what cost ? *Can J Gastroenterol* 2012 ; 26 : 257-60.
94. Corden S, Ballard AL, Ijaz S, Barbara JAJ, Gilbert N, Gilson RJC, *et al.* HBV DNA levels and transmission of hepatitis B by health care workers. *J Clin Virol* 2003 ; 27 : 52-8.
95. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, *et al.* Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003 ; 27 : 213-30.
96. Johnston BL, Conley JM. Nosocomial transmission of bloodborne viruses from infected health care workers to patients. *Can J Infect Dis* 2003 ; 14 : 192-6.
97. Zoulim F. Are novel combination therapies needed for chronic hepatitis B ? *Antiviral Res* 2012 ; 96 : 256-9.

9

Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C

L'hépatite chronique liée au virus de l'hépatite C (VHC) est une maladie fréquente : environ 200 000 personnes sont infectées par ce virus en France. Cette maladie est généralement silencieuse et à ce jour, dans notre pays, environ un tiers des personnes infectées n'ont pas encore été dépistées (*cf.* thématiques « Épidémiologie » et « Dépistage »). Elle est potentiellement grave car elle représente en France la deuxième cause de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC) et la deuxième indication de transplantation hépatique. Le traitement de l'hépatite C a fait des progrès considérables au cours de ces dernières années et l'infection est désormais curable chez la plupart des patients. Avec la disponibilité de nouvelles combinaisons thérapeutiques, on peut envisager dans un futur proche que le VHC pourra être éradiqué chez plus de 90 % des patients [1].

Histoire naturelle

Hépatite aiguë

L'hépatite aiguë C est asymptomatique chez la majorité des patients. L'absence d'éradication virale spontanée survient dans 50 à 90 % des cas et dépend du mode de transmission virale, de la présence de symptômes lors de l'hépatite aiguë, de l'âge du patient et du génotype de l'IL28B [2-4]. L'incidence des hépatites aiguës C n'est pas précisément connue en France. Contrairement à l'hépatite B, on ne dispose pas de système de déclaration obligatoire des cas d'hépatite aiguë C. En Europe, l'infection par le VHC est responsable d'environ 10 % des cas d'hépatite aiguë [3].

Hépatite chronique

L'infection virale C chronique est associée, à des degrés divers, à une activité nécrotico-inflammatoire et à une fibrose hépatique. L'évolution de la maladie hépatique s'échelonne sur plusieurs décennies. La vitesse de progression de la fibrose varie beaucoup d'un patient à l'autre et au cours du temps. Elle peut être stable ou très lente durant des décennies ou progresser rapidement vers une fibrose extensive puis une cirrhose [3].

La progression de la fibrose est accélérée par des cofacteurs essentiellement liés à l'hôte ou environnementaux (*cf. infra*) et on estime que 10 à 20 % des patients ayant une hépatite chronique C développeront une cirrhose selon la présence ou non de ces cofacteurs [2-5].

Cirrhose

Chez les patients atteints de cirrhose, des complications liées à l'hypertension portale ou à l'insuffisance hépatocellulaire et un CHC peuvent survenir et sont responsables de plus de 3 000 décès par an en France [6]. La mortalité a été trouvée par le passé fortement augmentée chez les patients ayant une co-infection par le VIH. L'impact sur cette mortalité de l'infection à VIH, aujourd'hui contrôlée par le traitement antirétroviral, est maintenant très réduit.

Chez les patients atteints de cirrhose, la fréquence des complications liées à l'insuffisance hépatocellulaire et à l'hypertension portale est de 15 à 20 % à 4 ans [7]. Cette fréquence devrait augmenter dans les années à venir, du fait de l'augmentation du nombre de patients atteints d'une cirrhose virale C.

Carcinome hépatocellulaire

La cirrhose virale C est la première cause de CHC en Europe et la deuxième en France (*cf.* thématique « Carcinome hépatocellulaire »). L'incidence annuelle de survenue d'un CHC chez les patients qui ont une cirrhose virale est estimée entre 1 et 5 % [3]. Un tiers des patients qui développent un CHC décèdent dans la première année suivant le diagnostic.

Selon les modèles mathématiques [8-10], les traitements antiviraux actuels auraient un impact positif sur le taux de mortalité du CHC. Plusieurs facteurs associés au risque de survenue d'un CHC ont été clairement identifiés : l'âge supérieur à 50 ans ou l'âge lors de la contamination supérieur à 50 ans, le sexe masculin, la consommation excessive d'alcool, le surpoids ou le diabète, la gravité de la cirrhose ou un taux élevé d'alpha-fœtoprotéine. D'autres facteurs ont également été suggérés : la stéatose, le génotype 1b du VHC, une co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le VIH, et peut-être le tabac (*cf.* thématiques « Comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique » et « Co-infections VHB-VHC-VIH »).

Manifestations extra-hépatiques

De nombreuses manifestations extra-hépatiques ont été rapportées au cours de l'hépatite chronique C. Une relation claire a été démontrée entre l'hépatite chronique C et la vascularite liée à une cryoglobulinémie, responsable d'atteintes cutanées (purpura), rénales (glomérulonéphrite), rhumatologiques (polyarthrite) ou neurologiques (neuropathie périphérique) [11].

De nombreuses autres associations à des maladies ont été décrites (atteintes thyroïdiennes, syndrome sec, lichen plan, porphyrie cutanée tardive, sialodénite lymphocytaire, lymphomes non hodgkiniens), mais le lien de causalité entre l'infection à VHC et ces maladies n'est pas clairement établi [12].

Plus récemment, il a été suggéré que d'autres manifestations extra-hépatiques comme le diabète, l'insulinorésistance, certaines pathologies cardio-vasculaires, l'asthénie et des troubles cognitifs étaient plus fréquemment observées chez les patients ayant une hépatite chronique C que chez les personnes non infectées par le VHC [13].

Les mécanismes impliqués dans ces manifestations sont probablement divers et mal documentés.

Facteurs influençant l'évolution

Les facteurs influençant l'évolution de l'hépatite chronique C ont été étudiés pour le passage de l'hépatite aiguë à la chronicité et la progression de la fibrose hépatique. On peut distinguer les facteurs liés à l'hôte et ceux liés au virus.

Facteurs liés à l'hôte

Les facteurs immunologiques sont déterminants au cours de l'infection aiguë par le VHC pour l'éradication spontanée du virus, qui survient dans 10 à 50 % des cas. Parmi ces facteurs, la vigueur et le caractère multi-spécifique de la réponse cellulaire CD8 intra-hépatique sont les mieux associés à l'élimination spontanée du VHC, chez l'animal comme chez l'homme [14]. L'élimination immuno-médiée des hépatocytes infectés est à l'origine des formes symptomatiques d'hépatite aiguë C, en particulier ictériques, qui sont en fait rares. Le polymorphisme de l'interleukine 28B (IL28B) qui code l'interféron- λ 3 (IFN- λ 3, IFNL3) impliqué dans la réponse innée antivirale joue un rôle primordial dans la clairance virale chez les patients ayant une hépatite aiguë C [15]. Les patients qui ont un génotype défavorable (allèles rs12979860 CT ou TT) de l'IL28B ont une probabilité plus élevée de passage à la chronicité, comparée à celle observée chez les patients IL28B CC. En revanche, l'impact des facteurs immunologiques sur la vitesse de progression de la fibrose est moins clair. Il ne semble pas y avoir d'association entre le polymorphisme de l'IL28B et l'évolution de la fibrose [16].

Le rôle délétère d'un âge supérieur à 40 ans au moment de la contamination sur la vitesse de progression de la fibrose et ses complications a été montré dès 1997 [17]. L'âge par lui-même a également un impact important, puisque la cirrhose et ses complications sont plus fréquemment observées après 60 ans, indépendamment de l'âge à la contamination. Ces deux variables semblent influencer de façon indépendante la vitesse de progression de la fibrose en analyse multivariée. Toutefois, les patients les plus âgés pourraient avoir des comorbidités qui favoriseraient la progression de la fibrose hépatique (*cf.* thématique « Comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique »).

Dans de nombreuses maladies du foie, le sexe féminin apparaît comme un facteur protecteur, avec une vitesse de progression de la fibrose et un risque le CHC moindres. Cette constatation a été faite dans l'hépatite chronique C [17, 18]. Une explication pourrait être une fréquence de consommation excessive d'alcool, de surcharge en fer et de syndrome métabolique plus faible chez la femme que chez l'homme. Une autre hypothèse repose sur les propriétés antifibrosantes des œstrogènes. La fibrose semble progresser plus lentement chez les femmes ayant eu plusieurs grossesses et plus rapidement après la ménopause. Cet effet défavorable de la ménopause pourrait être corrigé par l'utilisation d'un traitement substitutif, ces femmes ayant alors une vitesse de progression de la fibrose voisine de celle des femmes non ménopausées [19]. La prise d'une contraception orale n'a pas d'influence sur la progression de la fibrose [19]. L'infection par le VHC ne contre-indique donc ni le traitement substitutif de la ménopause, ni la contraception orale par les œstroprogestatifs.

Le rôle délétère de la consommation d'alcool sur vitesse de progression de la fibrose a été clairement démontré [16] (*cf.* thématique « Comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique »). Cet effet n'est pas la simple conséquence de l'ajout de la toxicité hépatique de l'alcool à celle de l'infection à VHC : les lésions histologiques sont le plus souvent attribuables au VHC et l'augmentation marquée du risque de cirrhose virale C chez les consommateurs excessifs d'alcool suggère un effet synergique entre

l'alcool et le VHC pour la fibrogenèse [20]. Une méta-analyse incluant plus de 15 000 patients infectés par le VHC [21] a montré que la consommation d'alcool, définie par une consommation de 210 et 560 g par semaine, était associée à un risque de 2,33 de développer une cirrhose. La consommation d'alcool était aussi corrélée à un risque plus élevé de complications de la cirrhose. Le risque de survenue d'un CHC est multiplié par 5 en cas de consommation d'alcool supérieure à 80 g/j. En cas de consommation d'alcool modérée, le risque de cirrhose est également augmenté, quoique l'augmentation soit plus faible [22]. Une fibrose significative ($\geq F2$) a été observée chez 29 % des patients qui ne consommaient pas d'alcool *versus* 34 % chez ceux qui avaient une consommation minimale, 39 % chez ceux qui avaient une consommation modérée et 68 % chez ceux qui avaient une consommation excessive. Le seuil de consommation d'alcool associé à la présence d'une fibrose significative était de 20 g/j chez la femme et de 30 g/j chez l'homme, suggérant qu'une consommation de 10 g/j pourrait être tolérée chez un patient non alcoolodépendant [22]. En revanche, chez les patients ayant une fibrose sévère (F3) ou une cirrhose, l'abstinence totale est recommandée.

Le syndrome métabolique (*cf.* thématique « Comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique ») est en constante augmentation dans les pays occidentaux. Il associe une adiposité viscérale à au moins deux facteurs métaboliques parmi les suivants : hypertension artérielle, diabète de type 2 ou baisse du HDL cholestérol. Il est étroitement lié au syndrome d'insulinorésistance. Le syndrome métabolique est source de stéatopathie, dont le spectre lésionnel va d'une simple stéatose à une stéato-hépatite pouvant se compliquer de cirrhose et de CHC. La prévalence du syndrome métabolique est estimée à 18 % chez les patients atteints d'hépatite chronique C [23], plus élevée que chez ceux atteints d'hépatite chronique B [24]. Alors que l'influence directe de la stéatose sur la fibrose est controversée [25], des études ont montré que l'existence d'une insulinorésistance et/ou d'une stéatopathie non alcoolique augmentaient la vitesse de progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C [24-27]. Une étude effectuée à partir de 296 biopsies hépatiques a montré que la prévalence de la stéato-hépatite était de 9 % et qu'elle était associée à une fibrose plus sévère [28]. L'association d'une stéatopathie métabolique à une hépatite chronique C augmente aussi le risque de CHC [29]. L'ensemble de ces données suggère que le surpoids doit être évité ou corrigé chez les patients ayant une hépatite chronique C.

La co-infection par le VIH (*cf.* thématique « Co-infections VHB-VHC-VIH ») a initialement été trouvée associée à une progression plus rapide de la fibrose chez les patients infectés par le VHC [30, 31], majorant le risque de cirrhose et de CHC [32]. Cette évolution rapide était en grande partie liée à l'immunodépression induite par l'infection chronique par le VIH [30, 31, 33]. Actuellement, chez les patients co-infectés VIH-VHC traités qui ont une charge virale VIH indétectable et un taux de CD4 élevé, la progression de la fibrose hépatique semble être voisine de celle observée chez les patients mono-infectés par le VHC [30-34].

La progression de la fibrose a également été trouvée plus rapide chez les patients co-infectés VHB-VHC comparés à ceux infectés uniquement par le VHC [35]. Par ailleurs, les études soulignent une incidence plus élevée de CHC chez les patients co-infectés VHB-VHC [36].

Le cannabis consommé quotidiennement est associé à une vitesse de progression de la fibrose plus rapide que chez les non fumeurs ou les fumeurs occasionnels. Il n'est donc pas recommandé de fumer quotidiennement du cannabis en cas d'hépatite chronique C [37]. La consommation de tabac pourrait aussi avoir un effet délétère sur les lésions

nécrotico-inflammatoires et la fibrose [38]. À l'inverse, une consommation de café de plus de trois tasses par jour pourrait avoir un effet protecteur sur les lésions nécrotico-inflammatoires au cours de l'hépatite chronique C [39].

Facteurs liés au virus

Deux caractéristiques virales susceptibles de modifier l'histoire naturelle de l'hépatite C ont été largement étudiées : la charge virale et le génotype.

Contrairement à ce qui est observé au cours d'autres infections virales chroniques, notamment l'infection par le VHB, il n'y a pas de relation entre la charge virale mesurée dans le sérum et le degré d'activité ou de fibrose hépatique au cours de l'hépatite chronique C [3-5]. Cette relation n'est pas non plus observée lorsqu'on mesure la charge virale intra-hépatique. En cas d'infection chronique par le VHC, l'indication thérapeutique ne repose donc pas sur la mesure quantitative de la charge virale. Il est fréquent d'observer des patients atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases normales ou discrètement élevées et une charge virale élevée et, inversement, une charge virale faible au stade de cirrhose. La seule exception concerne les patients transplantés hépatiques. Au cours certaines formes rares de réinfection du greffon hépatique les charges virales peuvent être très élevées et s'associer à une maladie hépatique sévère et évolutive, de très mauvais pronostic (hépatite fibrosante cholestatique) (*cf.* thématique « Transplantation hépatique »). Chez le transplanté hépatique, les études longitudinales ont par ailleurs montré un lien entre d'une part la charge virale sérique ou intra-hépatique mesurée avant transplantation [40] ou précocement après la transplantation hépatique [41] et d'autre part l'intensité des lésions histologiques ultérieures.

Le génotype du VHC n'influence pas la sévérité et l'évolutivité de l'hépatite chronique C [17, 18]. Certaines études avaient suggéré une plus grande sévérité de la maladie hépatique liée au génotype 1. Mais l'influence de ce génotype n'a pas été confirmée dans des études qui prenaient en compte d'autres facteurs liés à la progression de la fibrose, comme l'âge, l'âge lors de la contamination, le sexe masculin ou le syndrome métabolique. Le génotype 3 a la particularité d'être associé à la présence d'une stéatose significative plus fréquente que les autres génotypes. Les effets de cette stéatose « viro-induite » sur la progression de la fibrose semblent moindres que ceux liés à la stéatose métabolique.

Objectifs du traitement

Inhibition de la réplication virale et éradication virale

Contrairement à d'autres infections virales chroniques (à VHB ou à VIH), l'infection chronique par le VHC est curable. En effet, à aucun moment de son cycle de réplication, le VHC n'est capable de synthétiser de l'ADN, susceptible de s'intégrer dans le génome de l'hôte. De plus, tous les sites de réplication sont accessibles aux traitements. La réplication du virus est rapide et sa demi-vie est courte (2,7 h). On estime qu'en trois jours, l'intégralité de la charge virale a été renouvelée. Cela permet d'une part d'observer rapidement l'efficacité d'un traitement antiviral puissant et d'autre part l'émergence rapide d'éventuelles souches virales résistantes.

Le but du traitement est d'obtenir une inhibition rapide et persistante de la réplication virale pendant une durée suffisamment longue pour permettre l'éradication du virus sans rechute [42]. À l'issue du traitement, la réponse virologique soutenue (RVS) est définie par l'indéteçtabilité de l'ARN du VHC à douze semaines (RVS12) ou mieux, à

vingt-quatre semaines (RVS24) après la fin du traitement [43]. La RVS est synonyme d'éradication virale, car le risque de réactivation après ce délai de douze ou vingt-quatre semaines est infime, n'excédant pas 1 % à cinq ans [44-46].

Les modélisations mathématiques de cinétique virale lors du traitement par interféron pégylé-ribavirine ont identifié deux phases, avec deux pentes successives. La première pente qui dure quelques jours reflète l'impact direct du traitement sur l'inhibition de la réplication virale. L'éradication du VHC exige une inhibition puissante et rapide de la réplication virale. La seconde pente est plus lente et reflète l'élimination des cellules infectées. Le maintien de l'inhibition de la réplication virale pendant la seconde pente est essentiel afin d'éviter les échappements qui sont associés soit à une mauvaise observance, soit à la sélection de variants viraux résistants. L'élimination progressive des virus dans les cellules hépatocytaires au cours des premières semaines de traitement doit aboutir à une indétectabilité de la charge virale, traduisant l'absence de résistance. La réplication virale C est de ce fait à l'origine d'une baisse de l'immunité innée. La phase d'élimination des cellules infectées est associée à la restauration de l'immunité innée qui réduit les capacités d'échappement du virus, en particulier à l'interféron [47].

Les profils de cinétique virale observés avec les combinaisons des nouveaux agents antiviraux directs diffèrent de ceux antérieurement décrits, ces combinaisons entraînant en quelques heures une profonde inhibition de la réplication virale.

Régression de la fibrose et réversibilité de la cirrhose

Dès les premières études expérimentales et cliniques, il a été observé qu'après traitement, on observait une régression de la fibrose et dans certains cas de la cirrhose [48-51]. Le traitement antiviral ralentit, arrête et peut permettre la régression de la fibrose. Les études cliniques ont ainsi montré une amélioration de l'activité histologique définie par une diminution d'au moins deux points de l'index d'activité histologique du score de Knodell modifié. Chez les patients traités par interféron pégylé-ribavirine ayant une RVS, cette amélioration a été observée dans 90 % des cas. Chez les patients n'ayant pas de RVS, elle a été observée dans 44 % des cas. Une diminution du score de fibrose était moins souvent observée : elle était notée dans 26 % des cas chez les patients ayant une RVS et dans 14 % des cas chez les patients n'ayant pas de RVS [51]. La régression de la fibrose est probablement lente, comme le suggère une étude récente ayant utilisé les tests non invasifs de fibrose (FibroTest® et FibroScan®). Ainsi, à 10 ans, une régression de la fibrose était observée chez 49 % des patients qui avaient une fibrose initiale sévère et une RVS et chez 23 % des non répondants [52].

La réversibilité de la cirrhose a été documentée dans plusieurs études cliniques et confirmée de façon formelle par des biopsies chirurgicales. De plus, il a été montré que la RVS était associée à une incidence moindre de complications, en particulier de décompensation et/ou de CHC [53]. Les études effectuées en morphométrie et immuno-histochimie ont confirmé ces résultats, en montrant une régression de la fibrose avec une diminution du contenu en collagène dans la grande majorité des cas [48]. Malgré l'éradication virale, la régression de la fibrose peut être incomplète et des lésions de fibrose persistante ont pu être observées à l'examen histologique [45]. Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose (*cf.* thématique « Évaluation de la fibrose hépatique ») confirment ces résultats [52].

Diminution de l'incidence des complications, du carcinome hépatocellulaire et de la mortalité

En cas de RVS, le traitement antiviral est associé à une réduction des complications de la maladie (en particulier de la survenue d'un CHC) et une amélioration de la survie. Deux méta-analyses récentes ont ainsi confirmé que l'éradication virale réduisait d'un facteur 3 à 5 le risque de développer un CHC [54, 55]. Le bénéfice sur la mortalité globale (liée ou non à la maladie du foie) obtenu par l'éradication du VHC a aussi été montré par une étude internationale multicentrique décrivant le suivi à long terme de 530 patients issus de 5 centres européens et canadiens [56]. L'incidence cumulée à 10 ans de la mortalité secondaire à la maladie du foie était de 1,9 % chez les patients ayant une RVS *versus* 27,4 % chez ceux n'ayant pas eu d'éradication virale. Chez patients ayant une RVS, seulement 5,1 % développaient à 10 ans un CHC et 2,1 % une insuffisance hépatique. Au total, le traitement antiviral diminue l'incidence des complications, surtout en cas de RVS.

Traitement de l'hépatite chronique C

Le traitement de l'hépatite chronique C est actuellement en plein bouleversement. Après dix ans de bithérapie pégylée (interféron pégylée et ribavirine), les premiers antiviraux directs (inhibiteurs de la protéase NS3-4A [bocéprévir et télaprévir] et un inhibiteur de la polymérase NS5B [sofosbuvir]) ont eu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne et plusieurs dizaines de nouveaux antiviraux directs sont en cours de développement (*Tableau 1*), avec pour certains une AMM prévue dans les prochaines semaines (siméprévir) ou les prochains mois (daclatasvir) [1, 57].

Ces antiviraux sont : (a) des antiviraux à action directe et (b) des antiviraux dirigés contre l'hôte et ciblant des composants cellulaires intervenant dans le cycle du VHC [1, 57].

Antiviraux à action directe

Nouveaux inhibiteurs de la protéase du VHC

Les nouveaux inhibiteurs de la protéase du VHC [58-66] (*Tableau 1*) ont une meilleure puissance antivirale, une activité pluri- (excluant le génotype 3) ou pan-génotypique, un meilleur profil de résistance, une meilleure tolérance et un mode d'administration moins contraignant, par rapport aux premiers inhibiteurs.

Ces inhibiteurs de protéase ont été développés, d'une part, en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine et, d'autre part, dans des combinaisons sans interféron pégylé. Ils ont alors été associés soit à un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B, soit à un inhibiteur nucléotidique ou nucléosidique de la polymérase NS5B, soit à un inhibiteur du complexe NS5A, avec ou sans ribavirine.

Inhibiteurs de la polymérase NS5B du VHC

Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B sont actuellement représentés par deux molécules, un inhibiteur nucléotidique, le sofosbuvir, qui a une forte activité antivirale pan-génotypique et un excellente barrière génétique de résistance [67-72] et un inhibiteur nucléosidique, la méricitabine, qui a une activité antivirale intermédiaire, mais pan-génotypique et avec un bon profil de résistance [57].

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B peuvent se lier à différents sites présents à la surface de la polymérase et bloquent son activité catalytique en

Tableau 1. Agents disponibles ou en cours de développement dans le traitement de l'hépatite C dont les résultats ont été publiés ou présentés dans des congrès scientifiques internationaux. Adapté de [1] et [57].

| Classes | Génération | Agent | Compagnie pharmaceutique | Phase de développement |
|--|--------------------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Inhibiteurs de la protéase NS3-4A | Première-génération, première vague | Télaprévir | Vertex, Janssen, Mitsubichi | AMM européenne |
| | | Bocéprévir | Merck | AMM européenne |
| | Première generation, deuxième vague | Siméprévir | Janssen | III (AMM européenne mai 2014) |
| | | Faldaprévir | Boehringer-Ingelheim | III |
| | | Asunaprévir | Bristol-Myers Squibb | III |
| | | ABT-450/r | Abbvie | III |
| | | Danoprévir/r | Roche | II |
| | | Sovaprévir | Achillion | II ¹ |
| | | Védoprévir | Gilead | II |
| | | IDX320 | Idenix | II |
| | | Vaniprévir | Merck | III (Japon) |
| | | Deuxième génération | MK-5172 | Merck |
| | ACH-2684 | | Achillion | II |
| Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B | Analogues nucléotidiques | Sofosbuvir | Gilead | AMM européenne |
| | | VX-135 | Vertex | II ² |
| | Analogue nucléosidique | Méricitabine | Roche | II |
| Inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B | Inhibiteurs du domaine du pouce I | BMS-791325 | Bristol-Myers Squibb | III |
| | | TMC647055 | Janssen | II |
| | Inhibiteurs du domaine du pouce II | Lomibuvir | Vertex | II |
| | | GS-9669 | Gilead | II |
| | Inhibiteurs du domaine de la paume I | Dasabuvir | Abbvie | III |
| | | ABT-072 | Abbvie | II |
| | | Sétrobuvir | Roche | II |

Tableau 1 (suite).

| Classes | Génération | Agent | Compagnie pharmaceutique | Phase de développement |
|--------------------------------|---------------------|-------------|--------------------------|------------------------|
| Inhibiteurs du complexe NS5A | Première génération | Daclatasvir | Bristol-Myers Squibb | III |
| | | Lédipasvir | Gilead | III |
| | | Ombitasvir | Abbvie | III |
| | | PPI-668 | Presidio | II |
| | | PPI-461 | Presidio | II |
| | | ACH-2928 | Achillion | II |
| | | GSK2336805 | GlaxoSmithKline | II |
| | | BMS824393 | Bristol-Myers Squibb | II |
| | | Samatasvir | Idenix | II |
| | Deuxième génération | MK-8742 | Merck | II |
| | | ACH-3102 | Achillion | II |
| GS-5816 | | Gilead | II | |
| Inhibiteurs de la ciclophiline | Première génération | Alisporivir | Novartis | II ³ |
| | | SCY-635 | Scynexis | II |
| Antagoniste du miRNA-122 | Première génération | Miravirsén | Santaris | II |

/r : « boosté » par le ritonavir.

¹Arrêt du développement en raison d'une augmentation des transaminases et de concentrations élevées de l'atazanavir chez les patients ayant une co-infection VIH-VHC.

²Arrêt partiel du développement en raison d'une augmentation des transaminases observée avec des doses élevées.

³Arrêt du développement en cas d'association à l'interféron et à la ribavirine ; maintien du développement en association avec des agents antiviraux directs.

Tableau 2. Schémas thérapeutiques recommandés (mai 2014) en fonction des différents génotypes et tenant compte des antiviraux actuellement disponibles en France chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose [114]¹.

| Combinaisons | Durée du traitement |
|---|-------------------------|
| Génotype 1 | |
| Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine | 12 semaines |
| Sofosbuvir+siméprévir (génotype 1b uniquement) | 12 semaines |
| Sofosbuvir+daclatasvir | 12 semaines |
| Génotype 2 | |
| Sofosbuvir+ribavirine | 12 semaines |
| Génotype 3 | |
| Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine | 12 semaines |
| Sofosbuvir+ribavirine | 24 semaines |
| Sofosbuvir+daclatasvir | 24 semaines |
| Génotype 4 | |
| Siméprévir+interféron pégylé+ribavirine | 12 semaines |
| Sofosbuvir+ribavirine | 24 semaines |
| Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine, puis interféron pégylé+ribavirine | 12 semaines/12 semaines |
| Génotypes 5-6 | |
| Sofosbuvir+interféron pégylé+ ribavirine ² | 12 semaines |

¹Ces recommandations concernent les patients naïfs. Des schémas différents peuvent être proposées chez les patients en échec de traitement antérieur [114] (*cf.supra*).

²Cette recommandation ne repose que sur l'étude d'un très petit nombre de patients (*cf.supra*).

modifiant sa conformation. Les inhibiteurs de première génération sont essentiellement actifs vis-à-vis du génotype 1 et ont une faible barrière génétique de résistance.

Inhibiteurs du complexe NS5A du VHC

Les inhibiteurs du complexe NS5A ont une activité antivirale puissante soit pluri-génotypique (à l'exception du génotype 3), soit pan-génotypique [61, 73]. Ces molécules ont été développées essentiellement dans des associations sans interféron avec soit un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B, soit un inhibiteur de la protéase NS3-4A, avec ou sans ribavirine.

Antiviraux dirigés contre l'hôte

Ces antiviraux agissent sur des composants cellulaires intervenant dans le cycle du VHC. Ils ont de ce fait une activité pan-génotypique et une barrière de résistance élevée. Ils sont représentés par des inhibiteurs de la cyclophiline et un antagoniste du microARN 122 [1, 57] (*Tableau 2*).

Effets selon les génotypes

Les résultats de l'efficacité et de la tolérance des antiviraux et de leur combinaison (avec l'interféron et la ribavirine ou entre eux) sont généralement rapportés en fonction du génotype viral.

Génotype 1

Le VHC de génotype 1 est le plus répandu en France où il est à l'origine d'environ 60 % des infections virales C (cf. thématique « Épidémiologie »).

Les deux premiers inhibiteurs de la protéase du VHC, le *bocéprévir* et le *télaprévir*, sont essentiellement efficaces vis-à-vis du génotype 1. Leur AMM a été délivrée courant 2011. L'Association française pour l'étude du foie (AFEF) a publié des recommandations d'utilisation de ces deux molécules, administrées en combinaison avec l'interféron pégylé et la ribavirine (trithérapie), chez les patients naïfs et chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur [74], ces recommandations étant fondées sur les résultats des essais de phase III [75-79].

Chez les patients naïfs, la trithérapie avec le bocéprévir ou le télaprévir a été associée à des taux de RVS de 66 à 75 % (30 % de plus par rapport aux taux observés chez les patients traités par interféron pégylé-ribavirine) [76-78, 81], avec des durées de traitement variant de 24 à 48 semaines selon l'inhibiteur de protéase utilisé et le taux de réponse initiale au traitement [80, 81].

Chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur, le type de réponse au traitement antérieur était l'un des facteurs les plus importants d'efficacité de la trithérapie. Les taux de RVS étaient de l'ordre de 75 à 85 % chez les rechuteurs, de 40 à 59 % chez les répondeurs partiels et de 35 % chez les répondeurs nuls (14 % en cas de cirrhose) [75, 79, 81, 82].

En raison du profil de tolérance souvent médiocre de cette trithérapie (notamment chez les patients ayant une cirrhose et n'ayant pas répondu à un traitement antérieur (cohorte CUPIC) [83] et de ses difficultés d'utilisation (notamment chez les patients ayant des comorbidités), ses prescriptions ont été fortement réduites dans l'attente de nouveaux traitements.

Une AMM européenne a été accordée en janvier 2014 à un nouvel antiviral dirigé direct, le *sofosbuvir*, qui est donc disponible en France. Le sofosbuvir est un analogue nucléotidique de la polymérase NS5B du VHC. Il est administré par voie orale à la dose de 400 mg par jour en une prise.

L'efficacité et la tolérance d'une trithérapie combinant le sofosbuvir à l'interféron pégylé et à la ribavirine ont été étudiées dans un essai de phase III qui a inclus 327 malades naïfs, principalement infectés par le génotype 1 [67]. Le traitement n'était pas guidé par la réponse et sa durée était de 12 semaines, même en cas de cirrhose. L'étude n'était pas contrôlée et le taux de RVS a été comparé à un taux « historique » de 60 % observé avec la bithérapie pégylée. Une virosuppression a été obtenue chez tous les patients, plus de 90 % ayant un ARN du VHC indétectable dès la deuxième semaine de traitement. Une RVS a été obtenue chez 89 % de l'ensemble des patients, chez 93 % des patients non cirrhotiques et chez 80 % des patients cirrhotiques [67].

Indépendamment de la cirrhose, la réponse était influencée par le génotype de l'IL28B. Le taux de RVS était supérieur chez les patients de génotype 1a (92 %) comparés à ceux de génotype 1b (82 %), mais cette différence pouvait être due à une proportion de patients ayant un génotype non CC de l'IL28B et ayant une cirrhose plus élevée chez les patients

de génotype 1b. Aucun échappement thérapeutique n'a été rapporté en cours de traitement et tous les échecs virologiques étaient liés à la survenue d'une rechute, sans émergence de variants résistants [68]. Le fait que les échecs du traitement soient liés à une rechute et non à un échappement suggère que pour certains patients, notamment ceux ayant une cirrhose, la prolongation du traitement pourrait augmenter le taux de RVS. La tolérance de cette trithérapie était identique à celle de la bithérapie pégylée, sans effet indésirable nouveau. Le pourcentage d'arrêt prématuré de traitement en raison de la survenue d'effets indésirables était de 2 %. Chez les patients en échec de traitement antérieur par différentes classes d'antiviraux directs associées à l'interféron pégylé et à la ribavirine, une RVS était observée dans 74 % des cas¹, aucun résultat n'est disponible avec cette trithérapie.

Une étude pilote a testé l'association de sofosbuvir et de ribavirine chez des patients de génotype 1 naïfs dont 80 % d'afro-américains, considérés comme plus difficiles à guérir que les caucasiens [68]. Chez les 25 patients ayant reçu 24 semaines de sofosbuvir et de ribavirine adaptée au poids, le taux de RVS était de 68 %. Dans une autre étude, également réalisée chez un petit nombre de patients, la RVS était de 84 % chez des patients naïfs et de seulement 10 % chez des patients en échec de traitement antérieur [84].

L'association sofosbuvir-ribavirine a également été testée chez des patients en attente de transplantation hépatique et ayant une récurrence virale C post-transplantation hépatique, avec de bons résultats (*cf.* thématique « Transplantation hépatique »). Elle a également été utilisée avec succès chez des patients ayant une co-infection VIH/VHC (*cf.* thématique « Co-infections VHB-VHC-VIH »).

Le *siméprévir* a été mis sur le marché en 2013 aux États-Unis, au Canada, au Japon et en Russie pour le traitement de l'hépatite chronique C de génotype 1 [1, 57]. Une AMM européenne est prévue fin mai 2014. Le *siméprévir* est un inhibiteur de la protéase de première génération (deuxième vague). Il est administré par voie orale à la dose de 150 mg par jour en une prise.

L'efficacité et la tolérance d'une trithérapie combinant le *siméprévir* à l'interféron pégylé et la ribavirine ont été évaluées dans deux essais de phase III chez des patients naïfs infectés par un génotype 1 [85, 86].

Chez les patients naïfs, les RVS étaient de 80 et 81 % dans les deux essais et étaient influencés par le degré de fibrose : F0-F2 : 83 et 85 %, F3 : 78 et 67 % ; F4 : 58 et 65 %, respectivement.

La proportion de patients éligibles pour un traitement de 24 semaines (au lieu de 48 semaines) était de 88 %, avec une éradication du VHC chez 88 % d'entre eux. La présence de la mutation Q80K sur la protéase du VHC avant l'instauration du traitement, en cas de génotype 1a, était associé à un taux plus faible de guérison : 58 % (génotype 1a avec mutation Q80K), *versus* 84 % (génotype 1a sans mutation Q80K), *versus* 85 % (génotype 1b).

Dans une autre étude de phase III, chez des patients ayant rechuté après une bithérapie pégylée [87], la trithérapie interféron pégylé-ribavirine-*siméprévir* a été associée à des taux élevés de RVS quel que soit le stade de fibrose (F0-F2 : 82 %, F3 : 73 %, F4 : 74 %). Environ 90 % des patients recevaient un traitement court, de 24 semaines, avec un taux de RVS de 83 %. Chez les patients infectés par le génotype 1a, la présence de la mutation Q80K diminuait significativement l'efficacité de la trithérapie : une éradication

1. Pol S, Sulkowski M, Hassanein T, Gane E, Liyun N, Ho H, *et al.* Successful retreatment with sofosbuvir of HCV genotype-1 infected patients who failed prior therapy with peginterferon+ribavirin plus 1 or 2 additional direct-acting antiviral agents. London: 49th meeting of EASL, April 2014: OC 055.

étant obtenue chez 47 % des patients en cas de mutation *versus* 78 %, en l'absence de mutation. Chez les patients infectés par un génotype 1b, la RVS était de 86 % [87]. La mutation Q80K doit donc être cherchée chez les patients de génotype 1a et sa présence chez eux peut remettre en cause l'utilisation de cette trithérapie. Le profil de tolérance était identique à celui de la bithérapie pégylée.

L'efficacité et la tolérance de l'association de sofosbuvir et de siméprevir, administrée pendant 12 ou 24 semaines, ont été étudiées chez des patients naïfs et répondeurs nuls à un traitement antérieur par interféron pégylé-ribavirine. Chez les patients naïfs, les taux de RVS étaient supérieurs à 90 %, que les patients aient ou non une cirrhose [88, 89]. Chez les patients répondeurs nuls, des taux de RVS très élevés ont également été trouvés : 95 % chez les patients F0-F2 [90] et 91 % chez les patients F3-F4 [89].

Dans l'ensemble de ces études, les résultats ont été identiques que la durée du traitement ait été de 12 ou 24 semaines et que les patients aient reçu ou non de la ribavirine.

Le *daclatasvir* est un inhibiteur du complexe NS5A. Son efficacité a été étudiée en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine chez des patients naïfs. Pour des durées de traitement de 24 et de 48 semaines, les taux de RVS étaient respectivement de 59 et 58 % en cas de génotype 1a et de 78 et 87 % en cas de génotype 1b [91].

La combinaison du *daclatasvir* avec le sofosbuvir, administrée pendant 12 ou 24 semaines chez des patients naïfs, a été associée à des RVS égales à ou proches de 100 %, le traitement comportant ou non de la ribavirine [92]. Cette combinaison s'est également révélée très efficace chez des patients en échec de trithérapie par interféron pégylé-ribavirin-antiprotéase de première génération [92]. Elle a également été testée avec succès dans le traitement de la récurrence virale C après transplantation [93] (*cf.* thématique « Transplantation hépatique »).

Le *lédipasvir* est un autre inhibiteur du complexe NS5A. Chez des patients naïfs, la combinaison de *lédipasvir* au sofosbuvir (les deux molécules étant incluses dans un seul comprimé), administrée pendant 12 semaines, a été associée à des taux de RVS de plus de 95 %, le traitement comportant ou non de la ribavirine [72, 94]. Des taux de réponse similaires ont été obtenus avec des durées de traitement de seulement 8 semaines chez des patients ayant un score de fibrose F0-F1 [94]. Chez les patients en échec de traitement par l'association interféron pégylé-ribavirine-antiprotéase de première génération, les taux de RVS étaient de 95 % et de 99 % après, respectivement, 12 et 24 semaines de traitement [72].

D'autres agents ou combinaisons ont été testés chez ces patients de génotype 1.

Des résultats préliminaires ont été rapportés avec l'association d'un inhibiteur de la protéase (*ABT-450*) « boosté » par le ritonavir, d'un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase (*dasabuvir*) et d'un inhibiteur du complexe NS5A (*ombitasvir*), avec ou sans ribavirine [95-98]. Le traitement était administré pendant 12 à 24 semaines. Chez les patients naïfs, cirrhotiques ou non cirrhotiques, les taux de RVS étaient toujours supérieurs à 95 %. Ils étaient voisins pour les génotypes 1a et 1b et que les patients aient reçu ou non de la ribavirine. Chez des patients non cirrhotiques en échec de bithérapie pégylée, les taux de RVS étaient également supérieurs à 95 %. La durée optimale du traitement (12 ou 24 semaines), qui pourra varier selon le profil des patients, reste à préciser [95-98].

La combinaison d'*asunaprevir* (inhibiteur de la protéase), de *BMS-791325* (inhibiteur non nucléosidique de la polymérase) et de *daclatasvir* (inhibiteur du complexe NS5A), bien qu'étudiée sur un nombre relativement limité de patients, a été associée à des taux de RVS de 94 % après 12 semaines d'administration [99]. L'association d'*asunaprevir* et

de daclatasvir été récemment testée chez des patients de génotype 1b, naïfs et en échec de traitement par bithérapie pégylée. Après 24 semaines de cette bithérapie, les taux de RVS étaient de 90 % et supérieurs à 80 %, respectivement [100].

La *méricitabine* (analogue nucléosidique de la polymérase) a été administrée avec le danoprévir chez des patients en échec de traitement antérieur. Les RVS étaient très satisfaisantes en cas de génotype 1b (95 à 100 %), mais plus faibles en cas de génotype 1a (75 %) [101].

Génotype 2

Depuis de nombreuses années, le traitement de référence de l'hépatite C de génotype 2 est la bithérapie interféron pégylé-ribavirine. Après un traitement de 24 semaines, le taux de RVS est voisin de 85 % en cas de RVR et de 50 % en l'absence de RVR [102]. En cas de RVR, il a été suggéré qu'une durée de 16 semaines pouvait être suffisante, à condition que l'administration de ribavirine soit adaptée au poids [103]. En l'absence de RVR, il a été proposé d'allonger la durée du traitement à 48 semaines, bien que l'intérêt de cette prolongation n'ait pas été clairement démontré.

L'efficacité et la tolérance du *sofosbuvir* associé à la ribavirine pendant 12 semaines ont été évaluées et comparées à celles de 24 semaines d'interféron pégylé et de ribavirine chez des patients naïfs. Le taux de RVS était plus élevé chez les patients traités par l'association sofosbuvir-ribavirine que chez les patients ayant reçu la bithérapie pégylée, quel que soit le stade de fibrose : 98 % *versus* 82 % en l'absence de cirrhose et 91 % *versus* 62 % en cas de cirrhose, respectivement [67, 104, 105].

Dans une autre étude, la combinaison sofosbuvir-ribavirine administrée pendant 12 semaines chez des patients naïfs ou en échec de traitement antérieur a été associée à des taux de RVS de 96,9 % et 90,2 %, respectivement [106].

Deux durées d'administration, 12 ou 16 semaines, ont été évaluées chez des patients en échec de traitement par une bithérapie pégylée. Chez les patients n'ayant pas de cirrhose, la durée de 12 semaines de traitement semblait optimale, avec une éradication du VHC dans 96 % des cas. En revanche, chez les patients cirrhotiques, la prolongation du traitement jusqu'à 16 semaines était associée à un gain d'efficacité, le taux de RVS passant de 60 % (12 semaines) à 78 % (16 semaines) [69].

Chez un petit nombre de patients naïfs et en échec de traitement par interféron pégylé-ribavirine-antiprotéase de première génération, des taux de RVS de 100 % ont été observés avec l'association de *sofosbuvir* et de *daclatasvir* administrée pendant 24 semaines [107].

Génotype 3

Le traitement par interféron pégylé et ribavirine chez les patients naïfs infectés par un VHC de génotype 3, administré pendant 24 semaines, est associé à une RVS d'environ 70 % [102, 108]. En cas de RVR, il a été suggéré qu'une durée de 16 semaines pouvait être suffisante à condition que la posologie de la ribavirine soit adaptée au poids [103]. En l'absence de RVR, le gain d'efficacité de la prolongation du traitement n'est pas démontré.

L'efficacité de 12 semaines de l'association de *sofosbuvir* et de ribavirine chez des patients naïfs est voisine de celle de 24 semaines de bithérapie pégylée : 61 % *versus* 71 % (en l'absence de cirrhose) et 34 % *versus* 30 % (en cas de cirrhose), respectivement [67]. L'échec virologique avec le sofosbuvir est lié à une rechute. Chez les patients en échec de bithérapie pégylée, la prolongation de la durée du traitement par l'association sofosbuvir-ribavirine de 12 à 16 semaines a été associée à une augmentation du taux de

RVS, passant de 37 à 63 % chez les patients non cirrhotiques et de 19 à 61 % chez les patients cirrhotiques [69].

Les stratégies fondées sur l'administration du sofosbuvir et de la ribavirine pendant 12 à 16 semaines n'ont pas permis d'obtenir des taux d'éradication virale supérieurs à 63 %. Une étude de phase III européenne a montré le bénéfice de la prolongation du traitement à 24 semaines, avec une éradication virale chez 94,3 % des patients naïfs et 78,6 % des patients en échec de bithérapie antérieure. Chez les patients cirrhotiques en échec de traitement antérieur, le taux de RVS n'était que de 62 % [106].

Une autre stratégie possible est une trithérapie de 12 semaines combinant sofosbuvir, interféron pégylé et ribavirine [108]. Elle a été testée chez un petit nombre de patients en échec de traitement. Une RVS a été observée chez 83 % des patients, avec ou sans cirrhose [109].

Chez 18 patients naïfs, la combinaison de *sofosbuvir* et de *daclatasvir* administrée pendant 24 semaines a été associée à une RVS de 89 % [107].

Avec la combinaison de *sofosbuvir* et de *lédipasvir*, des taux de RVS de 64 % (16/25 patients) en l'absence de ribavirine et de 100 % (26/26 patients) en présence de ribavirine ont été récemment observés².

Génotype 4

Le traitement de l'hépatite C de génotype 4 repose depuis de nombreuses années sur l'administration d'interféron pégylé et de ribavirine pendant 48 semaines [3, 57]. Bien que le nombre d'études soit limité, un traitement plus court, de 24 semaines, peut être proposé chez les patients qui ont une RVR. De nombreux facteurs viraux ou liés à l'hôte influencent l'efficacité du traitement qui reste médiocre, avec seulement 50 % d'éradication virale chez des patients naïfs.

L'efficacité et la tolérance de 12 semaines de sofosbuvir en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine ont été étudiées chez 28 patients naïfs de génotype 4 dans un essai de phase III. Le taux de RVS était de 96 %. Seul un patient avait rechuté après l'arrêt du traitement [70].

La prise de 24 semaines de *sofosbuvir* en combinaison à la ribavirine chez des patients égyptiens était associée à un taux de RVS de 93 % et pourrait représenter une alternative thérapeutique à la trithérapie chez les patients intolérants ou inéligibles à l'interféron [110-112].

Chez des patients naïfs et en échec de traitement antérieur, l'association *siméprévir*-interféron pégylé-ribavirine a été administrée pendant 12 semaines, suivies de l'association interféron pégylé-ribavirine pendant 12 ou 36 semaines. Les taux de RVS chez les patients naïfs, rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs « nuls » ont été, respectivement, de 82,9 %, 86,4 %, 60,0 % et 40,0 %. Les effets indésirables n'étaient pas différents de ceux observés avec la bithérapie pégylée [113].

Chez des patients naïfs ou non répondeurs à une bithérapie antérieure, la combinaison d'*ABT450/r*, d'*ombitasvir* et de ribavirine administrée pendant 12 semaines a été associée à des réponses virologiques soutenues de 100 %³.

2. Gane EJ, Hyland RH, An D, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, *et al.* Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience. London: 49th meeting of EASL, April 2014: OC 06.

3. Hézode C, Marcellin P, Pol S, Hassanein T, Fleischer-Stepniewska K, Baykal T, *et al.* Results from the phase 2 pearl-I study: interferon-free regimens of ABT-450/R + ABT-267 with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection. London: 49th meeting of EASL, April 2014: OC-058.

D'autres options sont en cours d'évaluation, car le faldaprévir, le daclatasvir et le lédirasvir ont également une efficacité antivirale vis-à-vis du génotype 4 [57].

Génotypes 5 et 6

La bithérapie pégylée reste à ce jour le traitement de référence pour les génotypes 5 et 6. Dans une étude récente, une trithérapie incluant *sofosbuvir*-interféron pégylé-ribavirine pendant 12 semaines chez 7 malades naïfs (1 patient de génotype 5 et 6 patients de génotype 6) a conduit à une éradication virale chez tous les patients [109].

Chez 9 patients non cirrhotiques infectés par un génotype 6, une réponse RVS a été observée dans tous les cas avec la combinaison *sofosbuvir-GS-5816*, un nouvel inhibiteur du complexe NS5A⁴.

Les données relatives à la tolérance de ces antiviraux et de leurs combinaisons ont été colligées dans toutes les études. En l'absence d'administration d'interféron, des effets indésirables ont pu être identifiés, mais presque toujours discrets ou modérés et sans commune mesure avec ceux antérieurement décrits avec l'interféron [57].

Selon les données d'efficacité et de tolérance et un avis récemment émis par l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) [114], le *Tableau 2* résume les schémas thérapeutiques aujourd'hui (mai 2014) les mieux adaptés aux différents génotypes chez les patients ayant une fibrose sévère (F3) ou une cirrhose (F4).

Compte tenu des avancées rapides, ces recommandations devront être régulièrement actualisées. Une actualisation est d'ores et déjà prévue par l'AFEF en mai 2015.

L'ensemble de ces résultats suggèrent, si ces molécules sont disponibles à un coût abordable, que le traitement de l'hépatite chronique C reposera dans les cinq prochaines années sur des associations de plusieurs antiviraux directs avec ou sans ribavirine et sans interféron pégylé. Plusieurs approches seront possibles avec, schématiquement, soit la combinaison d'un antiviral à haute barrière génétique de résistance (analogue nucléotidique de la polymérase NS5B) avec la ribavirine ou un, voire deux, antiviraux directs, soit la combinaison de deux, voire trois, antiviraux à faible barrière génétique de résistance. Les schémas thérapeutiques et les durées de traitement pourront varier selon différents paramètres parmi lesquels le statut du malade (naïfs ou en échec de traitement antérieur) et l'existence ou non d'une cirrhose.

Autorisations temporaires d'utilisation des nouveaux agents antiviraux

La France a mis en place depuis plusieurs années un système d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) des médicaments qui permet de traiter les patients les plus sévères, avant que l'AMM ne soit accordée.

S'agissant des nouveaux agents anti-VHC, la première ATU a concerné la trithérapie interféron pégylé-ribavirine-bocéprévir ou télaprévir. Cette ATU a été couplée à une évaluation scientifique (cohorte ANRS CO 20 CUPIC) [83]. La deuxième ATU a concerné le sofosbuvir en association avec la ribavirine chez les patients : (a) ayant une maladie à un stade avancé (F3-F4) et pour lesquels il n'existait pas d'alternative thérapeutique, (b) qui étaient sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou (c) qui avaient eu une transplantation hépatique et avaient une récurrence virale C sur le greffon. Cette ATU a pris fin en janvier 2014, avec l'obtention de l'AMM du sofosbuvir.

4. Everson GT, Tran TT, Towner WJ, Davis MN, Wyles D, Nahass R, *et al.* Safety and efficacy of treatment with the interferon-free, ribavirin-free combination of sofosbuvir + GS-5816 for 12 weeks in treatment naïve patients with genotype 1-6 HCV infection. London: 49th meeting of EASL, April 2014; OC: 0111.

Les ATU actuelles concernent : (1) le siméprévir en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine, chez des patients ayant une cirrhose compensée de génotype 4, avec ou sans co-infection VIH, et en échec de traitement par interféron pégylé-ribavirine ; un élargissement de l'ATU du siméprévir a été récemment notifié (avril 2014), le siméprévir étant associé au sofosbuvir chez des patients infectés par un génotype 1 ou 4, ayant une maladie hépatique sévère (F3-F4) ou ayant des manifestations extra-hépatiques du VHC, en l'absence d'alternative thérapeutique ; (2) le daclatasvir en association avec le sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) pendant 24 semaines chez des patients : (a) ayant une maladie à un stade avancé (F3-F4) ou ayant des manifestations extra-hépatiques du VHC et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique, (b) qui sont sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou rénale ou (c) qui ont eu une transplantation hépatique et ont une récurrence de l'infection virale C sur le greffon.

Bien que le sofosbuvir bénéficie d'une AMM, ses conditions d'utilisation restent, comme pour les deux autres antiviraux, celles définies par l'ATU, jusqu'à la fixation du prix et des conditions de remboursement. Les détails concernant ces ATU peuvent être trouvés sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (www.ansm.fr).

Traitement de l'hépatite aiguë C

Le traitement de l'hépatite aiguë C a pour objectif de réduire le risque de passage à la chronicité, observé dans 50 à 90 % des cas. Le moment optimal pour débiter le traitement reste débattu. Certains proposent d'initier le traitement dès le début de l'infection, qu'il y ait ou non des manifestations cliniques, tandis que d'autres suggèrent de le différer de quelques semaines pour laisser au patient une chance de guérison spontanée. Lorsque cette seconde option est retenue, un dosage de l'ARN du VHC est proposé toutes les 4 semaines et le traitement initié si l'ARN du VHC est toujours présent à la semaine 12 [115].

Le traitement repose sur l'administration d'interféron pégylé pendant 24 semaines, qui est associé à des taux de réponse supérieurs à 90 % [1]. En cas d'échec, un nouveau traitement incluant de la ribavirine peut être proposé [3]. L'efficacité et la tolérance des nouveaux agents anti-VHC devront être testées dans l'hépatite aiguë C.

Traitement de l'enfant

L'hépatite chronique C est rare chez l'enfant (*cf.* thématique « Transmission de la mère à l'enfant ») [116]. La transmission verticale de la mère à l'enfant survient dans 3 à 5 % des cas. Elle semble être favorisée par la charge virale élevée et le caractère hémorragique de l'accouchement. La co-infection par le VIH a initialement été associée à une augmentation du risque de transmission du VHC de la mère à l'enfant, sans doute en raison de charges virales C plus élevées [117]. Ce risque est aujourd'hui fortement réduit par contrôle thérapeutique de l'infection à VIH.

Chez les enfants contaminés, la guérison spontanée semble fréquente. Chez ceux atteints d'hépatite chronique C, la maladie est généralement asymptomatique et peu ou pas évolutive. Il est habituellement conseillé de se limiter à une simple surveillance clinique et biochimique tous les 6 ou 12 mois. De rares cas de maladie hépatique sévère ont été décrits chez les enfants ayant un déficit immunitaire ou un traitement immunosuppresseur.

Ainsi, chez l'enfant, il y a rarement une urgence thérapeutique et un simple suivi, en rassurant la famille et l'entourage, est recommandé. Cette attitude est favorisée par le caractère bénin de la maladie hépatique et le caractère limité des informations sur l'efficacité, la tolérance et surtout les effets à long terme des traitements antiviraux (interféron pégylé/ribavirine ou nouveaux antiviraux directs) [118].

Traitement des patients âgés

Les données provenant d'une importante étude monocentrique française publiée en 2006 montrent que parmi les 4 182 patients, 881 (21 %) avaient un âge supérieur à 65 ans [119]. En analyse multivariée, l'âge au moment de la biopsie hépatique, la consommation d'alcool, le statut VIH, l'index de masse corporelle et la présence d'un diabète étaient significativement associés à un score de fibrose plus élevé. Dans une autre cohorte portant sur 33 731 patients ayant eu un FibroTest-FibroSure®, 5 472 (16,2 %) avaient un âge supérieur à 65 ans et la prévalence d'un score de fibrose F4 était de 14 % chez des patients âgés de moins de 65 ans, 37 % chez ceux âgés de 65 à 79 ans et de 48 % chez ceux de plus de 80 ans [119]. La prévalence de l'infection à VHC chez les personnes âgées n'est pas connue et pourrait se situer autour de 4,5 % chez des personnes vivant en institution [120].

Les patients âgés de plus de 65 ans sont généralement exclus des essais d'enregistrement des antiviraux. Ces patients sont considérés comme plus difficiles à traiter, sans doute du fait de comorbidités plus fréquentes. Le traitement par interféron pégylé et ribavirine est possible, mais, analysée en intention de traiter, la RVS est plus faible que chez les personnes plus jeunes. Dans la cohorte Hépatys, qui est un observatoire dans la « vraie vie » du traitement par interféron pégylé α -2a associé à la ribavirine, la RVS était deux fois plus faible chez les patients âgés de plus de 60 ans par rapport à ceux de moins de 30 ans [121]. La tolérance du traitement était également moins bonne, avec des arrêts pour mauvaise tolérance pouvant aller jusqu'à 20 %. Toutefois, lorsque l'adhésion au traitement est bonne et le traitement maintenu jusqu'à son terme, la RVS est identique à celle de patients plus jeunes [122].

L'étude américaine *HCV-Target* est une étude dans la « vraie vie » qui a comparé l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie avec bocéprévir ou télaprévir dans 103 centres [123]. L'efficacité virologique était voisine entre les deux groupes d'âge ($<$ ou \geq 65 ans), à la fois avec le bocéprévir et le télaprévir et aussi bien chez les patients naïfs qu'en échec de traitement antérieur. Globalement, la fréquence des arrêts de traitement n'était pas différente entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence pour les effets indésirables graves, les décompensations hépatiques et les infections, mais une anémie était plus fréquemment observée chez les patients de plus de 65 ans.

Ces études montrent que le traitement des patients âgés avec des schémas thérapeutiques incluant l'interféron est possible et que la RVS est similaire à celle des patients plus jeunes, à condition d'obtenir une bonne observance. L'efficacité et la tolérance des nouveaux agents antiviraux directs sont à évaluer dans cette population.

Facteurs prévisionnels de réponse

Les principaux facteurs prédictifs de réponse au traitement sont bien connus pour la bithérapie pégylée et la trithérapie avec le bocéprévir ou le télaprévir [124-131]. L'impact

de ces facteurs liés au virus et à l'hôte est moins important avec les nouveaux traitements antiviraux du fait des taux de RVS très élevés. Cela suggère que ces facteurs sont probablement moins utiles à prendre en compte pour la décision thérapeutique.

Pour la trithérapie sofosbuvir-interféron pégylé-ribavirine, il n'existe que des données chez des patients naïfs et la cirrhose a toujours un impact négatif sur le taux de RVS. Pour les combinaisons sans interféron, les critères de réponse sont mal connus. La cirrhose pourrait jouer un rôle, ainsi que le sous-type viral en particulier pour le génotype 1, ainsi que la présence de mutations de résistance, comme la mutation Q80K en cas de génotype 1a pour le siméprevir.

Surveillance pendant le traitement et prise en charge des effets secondaires

Surveillance clinique

Des informations doivent être apportées au patient et à son entourage dès l'annonce du diagnostic. Des explications sur l'hépatite chronique C et ses conséquences hépatiques et extra-hépatiques permettent notamment au patient de se projeter vers un éventuel traitement. Faire du patient un acteur de sa santé est une priorité. Le patient ne doit plus être considéré comme une personne atteinte par un virus qu'il faut supprimer, mais comme une personne malade dont il convient de prendre en compte le contexte socio-économique et les facteurs qui détermineront sa capacité et sa motivation à se soigner (*cf.* thématique « Représentations sociales des infections virales B et C »). La participation du patient à sa propre prise en charge, avec l'objectif d'une guérison, est un point-clé de la réussite du traitement. La survenue d'effets indésirables doit être anticipée. Lorsque l'interféron et la ribavirine sont utilisés, les plus fréquents sont le syndrome pseudo-grippal, la fatigue, l'anémie, les troubles du sommeil et les troubles de l'humeur, notamment la dépression. Une prise en charge pluridisciplinaire est souvent nécessaire pour la gestion des effets indésirables. Un avis psychiatrique peut être demandé qui permettra de mieux cerner la personnalité du patient et de discuter de l'opportunité d'initier un traitement antidépresseur (*cf.* thématique « Comorbidités : usage de drogues, manifestations psychiatriques »). L'équipe soignante interviendra, à côté du médecin. Il faudra s'assurer de la bonne information du patient, en y associant son entourage, sur son traitement et les possibles interactions médicamenteuses. Il faudra aussi être constamment attentif au vécu de la maladie et à ses répercussions sur la situation personnelle et professionnelle du patient. La consommation d'alcool et/ou de produits psycho-actifs doit être réduite et au mieux stoppée, dans le cadre d'un accompagnement psychologique et addictologique rapproché. Le dialogue avec le médecin généraliste, le psychologue, l'infirmière et les associations de patients est primordial pour aider à la gestion du traitement et éviter des échappements thérapeutiques en cas de défaut d'adhésion. L'éducation thérapeutique offre un meilleur repérage des difficultés rencontrées par le patient et favorise son autonomie. Cette approche permet de répondre au mieux aux exigences du patient et favorise l'adhésion au traitement et ses chances de succès (*cf.* thématique « Éducation thérapeutique du patient »). Une collaboration étroite entre les différents partenaires hospitaliers et de ville ou hospitaliers est nécessaire.

À l'avenir, avec le développement des stratégies thérapeutiques permettant de s'affranchir de l'interféron et de la ribavirine, la fréquence des effets indésirables des traitements devraient être fortement réduite et la surveillance des patients sous traitement simplifiée.

Surveillance biologique

Un traitement comportant l'administration d'interféron pégylé et de ribavirine a un retentissement sur des paramètres biologiques qu'il faut surveiller attentivement.

Lorsque ces agents sont utilisés, l'anémie est fréquente. Elle peut survenir précocement après instauration du traitement. Une numération globulaire doit être réalisée une fois par semaine pendant les quatre premières semaines du traitement, puis au minimum une fois par mois.

La fréquence de l'anémie, son impact clinique et le bénéfice de sa correction en termes de réponse virologique [132] ont justifié des études spécifiques [133] et des recommandations ont été émises [74].

L'interféron est seul responsable de la neutropénie. Il est conseillé de réduire la posologie d'interféron pégylé lorsque les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont inférieurs à 750/ μ l. Le risque infectieux est moins corrélé au taux de PNN qu'à l'âge du patient traité. La thrombopénie est aussi uniquement liée à l'interféron. Elle est rarement sévère et n'a pas de conséquence sauf chez les patients cirrhotiques car le taux de plaquettes avant traitement peut être déjà diminué.

L'action de l'interféron sur la thyroïde est connue depuis longtemps. Cet événement indésirable doit être anticipé en dépistant les sujets susceptibles de déclencher une dysthyroïdie par la recherche d'anticorps anti-thyropéroxydase [134]. La présence de ces anticorps ne contre-indique pas le traitement par l'interféron, mais augmente les risques de dysthyroïdie et implique à une surveillance rapprochée. Un dosage trimestriel de la TSH est conseillé durant le traitement et jusqu'à un an après son interruption en raison de cas tardifs de dysthyroïdie.

Surveillance virologique

L'étude de la cinétique de la charge virale est essentielle pour suivre le traitement de l'hépatite chronique C dont l'objectif principal est l'éradication du VHC (*cf.* thématique « Tests virologiques »). Elle s'effectue actuellement par la quantification de l'ARN du VHC dans le plasma ou le sérum par les dernières versions des techniques d'amplification génomique en temps réel (Abbott et Roche). L'amplification dans une région très conservée, la région 5' non-codante, permet de quantifier tous les génotypes du VHC malgré une grande variabilité génétique. L'utilisation de la même technique dans le même laboratoire doit être recommandée pour interpréter correctement le suivi d'un même patient.

Dans un but de standardisation, la charge virale est exprimée en UI/ml ou en log UI/ml par rapport à des étalons en unités internationales (UI) établis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La reproductibilité inter-essai est bonne, les différences entre les résultats ne dépassant pas 0,25 log UI/ml. Les limites de quantification sont actuellement de l'ordre de 10 UI/ml jusqu'à une centaine de millions d'UI/ml. Une indétectabilité au cours du traitement ne permet pas de conclure à une éradication virale au niveau des réservoirs. Il faudra attendre de confirmer cette indétectabilité 12 semaines après l'arrêt du traitement (96 % de probabilité de RVS) et surtout 24 semaines après la fin du traitement (99 % des cas de probabilité de RVS). Les rechutes après l'arrêt du traitement sont d'autant plus précoces que la réponse au traitement est lente et surviennent généralement avant le troisième mois après l'arrêt du traitement [43, 135].

L'étude de ces cinétiques virales a permis de préconiser des modifications dans la durée du traitement selon la réponse virologique et des règles d'arrêt quand le traitement est inefficace [74]. La recherche de mutations de résistance virale aux inhibiteurs de protéase

autres que le siméprévir n'est pas indiquée en pré-thérapeutique. Durant le traitement, les faibles modifications de charge virale ou surtout les échappements (ré-ascension de la charge virale) sont des indicateurs importants de l'apparition de résistances [136]. Les antiviraux directs disponibles ou à l'étude peuvent entraîner des baisses moyennes de charge virale de plus de 3 log IU/ml en une semaine de traitement. La puissance antivirale de ces molécules est corrélée à des taux de réponse de plus en plus élevés et modifieront probablement les modalités du suivi virologique, dans le sens d'une plus grande exigence en termes de charge virale indétectable [57]. Les modalités du suivi virologique de ces nouveaux agents, combinés ou non à l'interféron et à la ribavirine, sont détaillées dans le chapitre « Tests virologiques ».

Modélisation et indications thérapeutiques

Un modèle de prévision épidémiologique sur l'hépatite C, récemment développé avec des données françaises [137], permet de juger de l'impact épidémiologique de différentes stratégies thérapeutiques de 2012 à 2030. Ce modèle de Markov ouvert, souple et interactif, permet à l'utilisateur de renseigner différents paramètres tels que le niveau de dépistage, la capacité de traitement, l'efficacité des traitements et l'indication de traitement en fonction du stade de fibrose.

Le traitement actuel (trithérapie interféron pégylé-ribavirine-antiprotéase de première génération pour le génotype 1 et bithérapie interféron pégylé-ribavirine pour les autres génotypes) a été comparé, en termes d'impact sur la prévalence, la mortalité et le nombre de cirrhoses, à l'utilisation des nouveaux traitements plus efficaces, mieux tolérés et plus courts. Avec ces nouveaux traitements, administrés en 2014 et 2015 chez des patients ayant une fibrose F2-F4, puis à tous les patients quel que soit le stade de fibrose à partir de 2016, le nombre de patients infectés par le VHC diminuerait de plus de 68 000 patients, et 8 100 morts et 8 200 cirrhoses seraient évités. Les deux stratégies sont représentées dans la *Figure 1*.

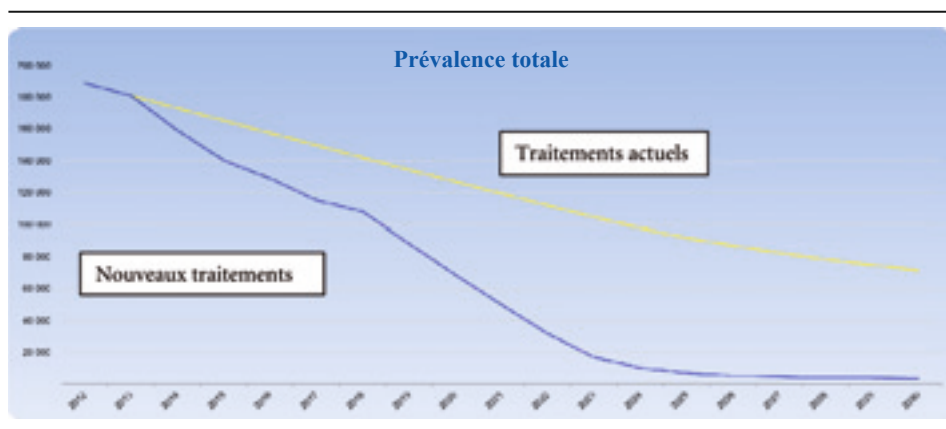


Figure 1. Prévalence de l'infection à VHC de 2012 à 2030 : traitements actuels *versus* nouveaux traitements (*cf.* détails dans le texte).

L'arrivée de ces traitements aura cependant un impact épidémiologique différent selon les indications thérapeutiques. En effet, à même capacité de traitement (25 000 à 30 000 patients traités par an) et en comparant la stratégie de traitement ci-dessus (traitement en 2014 et 2015 des patients ayant une fibrose F2-F4, puis traitement quel que soit le stade de fibrose à partir de 2016) à celle de l'ouverture immédiate du traitement à tous les patients quel que soit le stade de fibrose, il apparaît que cette dernière stratégie aura non seulement peu d'impact sur la prévalence de l'infection, mais pourrait avec un effet délétère sur le nombre de cirrhoses évitées [137].

Le modèle a également permis de vérifier l'absence d'impact négatif sur la morbidité liée au VHC de la limitation des traitements aux formes les plus sévères pendant un an (indications de l'ATU). Enfin, d'autres simulations ont permis d'observer que l'ouverture des traitements aux sujets âgés de plus de 74 ans a un impact très important sur le nombre de cirrhoses évitées.

Ainsi, ce modèle montre que le meilleur scénario d'indication des nouvelles molécules serait de les utiliser en priorité chez les patients ayant un stade de fibrose \geq F2 dans un premier temps (estimé à 2 ans par le modèle), puis, ces patients en majorité traités, de rendre les nouveaux traitements disponibles à tous les patients quel que soit le stade de fibrose. L'absence de limite d'âge de traitement, en fonction de l'état physiologique, aurait également un impact positif sur la diminution de la morbidité liée au VHC.

Une étude d'efficience [138] montre aussi qu'il est coût-efficace de traiter les patients ayant un stade de fibrose \geq F2 avec l'anti-polymérase NS5B associée à l'interféron pégylé et la ribavirine, par rapport au traitement actuel. Il n'est en revanche pas coût-efficace de traiter à tous stades de fibrose. Le caractère coût-efficace d'autres associations de nouvelles molécules, sans interféron, dépendra très largement du prix de ces molécules.

L'efficacité et la tolérance des nouveaux agents disponibles et les résultats de ces études conduisent, au moment de la production de ce rapport, à proposer, au moins un court terme, un traitement aux patients ayant une hépatite chronique C associée à un score de fibrose \geq F2, authentifié par des tests non invasifs et/ou une biopsie hépatique. Chez les patients ayant une fibrose $<$ F2, la mise en route d'un traitement n'est actuellement pas recommandée et devra être réservée aux situations suivantes : (a) les patients ayant des manifestations extra-hépatiques sévères, (b) les patients en attente de transplantation hépatique ou rénale (pour tenter d'éradiquer le virus avant la transplantation), (c) au cas par cas, les femmes ayant un désir de grossesse, (d) les usagers de drogues intraveineuses et (e) les personnes détenues (avec l'objectif dans ces deux dernières populations d'une réduction du risque de transmission).

Une utilisation plus large de ces traitements dans les années à venir dépendra des résultats de nouvelles analyses d'efficience dans lesquelles la prise en compte des coûts des traitements face aux risques de progression de la maladie continuera d'être déterminante.

Conclusions

En 25 ans, grâce aux nouveaux médicaments, la guérison de l'infection par le VHC est maintenant possible chez la majorité des patients. Ces traitements sont associés à une éradication virale qui s'accompagne d'une amélioration des lésions histologiques du foie. La guérison de l'infection permet d'améliorer la qualité de vie et les manifestations extra-hépatiques parmi lesquelles sont maintenant reconnues le diabète et des complications cardiovasculaires. L'éradication virale conduit à une stabilisation, voire à une régression, de

la fibrose et prévient l'évolution vers la cirrhose. Même au stade de cirrhose, la guérison virologique permet de diminuer le risque des complications, en particulier de carcinome hépatocellulaire, et de réduire ainsi le nombre de transplantations hépatiques. Cela fait du traitement de l'hépatite C un modèle de stratégie thérapeutique coût-efficace à moyen et long terme.

Dans ce contexte, il est urgent d'améliorer le dépistage afin d'identifier tous les patients infectés par le VHC et candidats potentiels au traitement. Dans cette maladie généralement asymptomatique, diagnostiquée le plus souvent par hasard, seul un dépistage large peut permettre une prise en charge optimale (*cf.* thématique « Dépistage »). Il est crucial d'améliorer l'accès au traitement, notamment des personnes en situation de vulnérabilité, et de donner aux structures de soins les moyens nécessaires. Pour être coût-efficace, l'utilisation des traitements actuels doit être privilégiée chez les patients ayant un risque avéré de progression de leur maladie hépatique et ceux ayant de manifestations extra-hépatiques sévères. La poursuite d'une collaboration efficace avec les compagnies pharmaceutiques est indispensable pour aboutir notamment à une réduction effective du coût des traitements, permettre le traitement du plus grand nombre de patients et atteindre l'objectif réaliste de l'éradication de cette maladie silencieuse, fréquente et potentiellement mortelle.

Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C

Points-clés

1. L'hépatite aiguë C est généralement asymptomatique et évolue dans la plupart des cas vers une infection chronique.
2. L'hépatite chronique C peut être de sévérité variée, allant du portage chronique inactif avec transaminases normales à l'hépatite chronique active associée à d'importantes lésions nécrotico-inflammatoires et à une fibrose progressive pouvant évoluer rapidement vers une cirrhose.
3. Les principaux facteurs favorisant la fibrose sont liés à l'hôte et/ou à l'environnement : le sexe masculin, l'âge élevé, la consommation excessive d'alcool, l'existence d'un syndrome métabolique et à un moindre degré aujourd'hui la co-infection par le VIH ou le VHB. Les facteurs viraux comme le génotype et la charge virale n'influencent pas l'évolution de l'hépatite chronique C.
4. L'hépatite chronique C évolue vers la cirrhose dans 10 % à 20 % des cas, en fonction de la présence de cofacteurs péjoratifs. En France, l'hépatite chronique C est la deuxième cause de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire, après la consommation excessive d'alcool. Elle est la deuxième cause de transplantation hépatique (cirrhose et carcinome hépatocellulaire confondus). L'infection virale C est responsable de 2 600 décès par an en France.
5. L'objectif du traitement est d'obtenir une inhibition complète de la multiplication virale (charge virale indétectable dans le sang) pendant une durée suffisante pour aboutir à une éradication virale. Si l'ARN du VHC est indétectable 12 ainsi qu'à 24 semaines après l'arrêt du traitement (réponse virologique soutenue), le risque de rechute est quasiment nul et on peut conclure à une éradication virale.
6. L'éradication du VHC est associée à une diminution, voire une disparition, des lésions hépatiques nécrotico-inflammatoires et, fréquemment, à une régression de la fibrose, même au stade de cirrhose.

7. L'éradication virale au stade d'hépatite chronique permet d'améliorer la qualité de vie des patients, de prévenir l'évolution vers la cirrhose et ses complications, de réduire les indications de transplantation hépatique pour cirrhose et de diminuer la mortalité liée au VHC. Au stade de cirrhose, bien que l'éradication virale soit associée à un risque de carcinome hépatocellulaire nettement diminué, ce risque persiste. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit donc être poursuivi chez les patients ayant une cirrhose, même en cas d'éradication virale.
8. L'indication du traitement antiviral est fondée sur la sévérité de l'hépatite chronique, évaluée notamment par le degré de fibrose (à l'aide des tests non invasifs et/ou de la biopsie hépatique), le risque de complications à court et moyen terme, l'existence de manifestations extra-hépatiques, mais aussi la motivation du patient et son adhésion au projet thérapeutique.
9. Les modalités du traitement antiviral dépendent des caractéristiques du patient, du génotype viral et vont évoluer largement au cours de l'année 2014, passant d'un traitement fondé sur l'administration d'interféron pégylé et de ribavirine associés ou non à une antiprotéase de première génération pendant une durée de 24 à 48 semaines à un traitement combinant un ou plusieurs antiviraux directs oraux associés ou non à l'interféron pégylé et à la ribavirine pendant une durée de 12 à 24 semaines.
10. Ces nouveaux traitements ont une efficacité plus faible chez les patients cirrhotiques, chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 et chez les patients n'ayant pas répondu (réponse nulle) à un traitement antérieur.
11. Les premiers résultats des traitements de première génération « deuxième vague » ou de deuxième génération combinant des antiviraux directs oraux sans interféron pégylé, avec ou sans ribavirine, indiquent que ces stratégies sont bien tolérées, de courte durée (souvent 12 semaines) et associées à des taux d'éradication virale de plus de 90 %. Ces traitements seront disponibles dans les mois ou années qui viennent. Ils sont d'ores et déjà mis à disposition en France dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation chez les patients en échec de traitement antérieur et atteints d'une maladie sévère.
12. La possibilité de guérir la quasi-totalité des patients atteints d'hépatite C justifie une stratégie active de dépistage et d'accès au traitement, avec un renforcement des structures médicales de prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique.

Recommandations

1. **Mettre en place, dès le diagnostic de l'infection par le VHC, une prise en charge multidisciplinaire** qui tienne compte de la maladie hépatique, des comorbidités, de l'environnement familial et des conditions socio-économiques.
2. **Faciliter l'accès aux traitements en formant tous les acteurs impliqués dans le champ de l'hépatite C** : médecins généralistes, hépato-gastroentérologues des secteurs public et privé, intervenants dans les structures d'accueil médicalisées ou non.
3. **Inciter à la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaires** afin d'optimiser la prise en charge des patients les plus complexes.
4. **Traiter en priorité, non seulement en fonction de l'atteinte hépatique, mais en tenant compte du contexte clinique :**

- les patients ayant un score de fibrose \geq F2 ;
 - quel que soit le degré de fibrose : les patients ayant des manifestations extra-hépatiques, les patients en attente de transplantation d'organe, les femmes ayant un désir de grossesse, les usagers de drogues et les personnes détenues.
5. **Promouvoir des essais thérapeutiques portant sur les associations d'antiviraux directs de deuxième et troisième génération chez les patients difficiles à traiter** : patients atteints de cirrhose, y compris décompensée, patients transplantés d'organes, patients co-infectés par le VIH, insuffisants rénaux chroniques, sujets âgés.
 6. **Préciser la place des nouveaux agents antiviraux dans le traitement de l'hépatite aiguë C.**
 7. **Poursuivre la mise en place des autorisations temporaires d'utilisation** pour les antiviraux de deuxième génération et coupler ces autorisations à une évaluation scientifique de l'efficacité et de la tolérance de ces agents.
 8. **Actualiser les recommandations sur la prise en charge médicale et médico-sociale des hépatites virales B et C**, selon un rythme qui dépendra de l'avancée des connaissances. Des prises de position régulières des sociétés scientifiques (Association Française pour l'Étude du Foie notamment) seront nécessaires pour redéfinir les stratégies thérapeutiques en fonction de la mise à disposition de nouveaux antiviraux.
 9. **Maintenir un partenariat efficace** entre les professionnels de santé, les associations de patients, les laboratoires pharmaceutiques et les tutelles, pour une optimisation de la prise en charge des patients, tenant compte du coût des traitements et des contraintes budgétaires.
 10. **Mettre en place des études coût-efficacité** pour évaluer l'efficacité dans notre système de soins d'une stratégie de traitement de tous les patients infectés.

Clinical consequences and treatment of hepatitis C virus infection

Key points

1. Hepatitis C virus is generally asymptomatic and in most cases progresses to chronic infection.
2. The severity of HCV infection varies from chronic inactive carriers with normal transaminases to active chronic hepatitis associated with severe necroinflammatory lesions and fibrosis which can rapidly progress to cirrhosis.
3. The main factors favoring fibrosis are associated with the host and/or the environment : male gender, advanced age, excess alcohol consumption, the presence of the metabolic syndrome and at a lesser degree today HIV or HBV co-infection. Viral factors such as genotype and viral load do not influence the progression of chronic hepatitis C.
4. Chronic hepatitis C progresses to cirrhosis in 10 to 20 % of the cases, depending the presence of negative co-factors. In France chronic hepatitis C is the second cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma, after excess alcohol consumption.

It is the second cause of liver transplantation (cirrhosis and hepatocellular carcinoma combined). HCV infection is the cause of 2 600 deaths per year.

5. The goal of treatment is to obtain complete inhibition of viral replication (undetectable viral load in the blood) for a long enough time to obtain viral eradication. If HCV RNA is undetectable 12 and 24 weeks after the end of treatment (sustained virological response), the risk of relapse is nearly null and viral eradication can be considered to be successful.
6. Eradication of HCV is associated with a decrease, or even disappearance of neuroinflammatory lesions, and often regression of fibrosis, even if cirrhosis has developed.
7. Viral eradication in patients with chronic HCV results in an improved quality of life, prevents progression to cirrhosis and its complications, reduces the indications for liver transplantation for cirrhosis and reduces the mortality associated with HCV. In patients with cirrhosis, although viral eradication is associated with a significant reduction in the risk of hepatocellular carcinoma, there is still a risk. Screening for hepatocellular carcinoma should be continued in patients with cirrhosis, even if viral eradication is obtained.
8. The indications for antiviral treatment are based on the severity of chronic hepatitis, in particular evaluated by the degree of fibrosis (using non-invasive tests and/or liver biopsy), the risk of short and intermediate term complications, the presence of extra-hepatic manifestations, as well as the motivation of the patient and his/her acceptance of treatment.
9. The types of antiviral treatment depend on the patient characteristics, viral genotype and will significantly change in 2014, from treatment based on pegylated interferon and ribavirin, associated or not with a first generation antiprotease for 24 to 48 weeks, to a treatment that combines one or several oral direct acting antivirals associated or not with pegylated interferon and ribavirin for 12 to 24 weeks.
10. These new treatments are often less effective in patients with cirrhosis, in patients with HCV genotype 3, and in patients who have not responded (null response) to previous treatment.
11. Initial results of first generation "second wave" treatments or second generation treatments with oral direct acting antivirals without pegylated interferon or ribavirin suggest that these strategies are well tolerated, of short duration (often 12 weeks) and associated with a rate of viral eradication greater than 90 %. These treatments will be available in the months or years to come. They are authorized in France for temporary use in patients with severe disease who have not responded to prior treatment.
12. The possibility of curing nearly all patients with HCV justifies an active strategy for screening and access to treatment, as well as expanding and reinforcing the medical structures that manage patients with chronic HCV.

Recommendations

1. **Provide multidisciplinary patient management at diagnosis**, which takes into account the patient's liver disease, co-morbidities, family situation and socio-economic conditions.

2. **Facilitate access to treatment by providing training to all the participants in the management of HCV infection** : general practitioners, public and private hepatogastroenterologists, actors in medical and non-medical facilities.
3. **Promote the creation of multidisciplinary meetings** to optimize management of complex situations.
4. **Treat first, not only based on liver disease, but also the clinical context** :
 - patients with a fibrosis score of \geq F2 ;
 - whatever the stage of fibrosis : patients with extra-hepatic manifestations, patients on a list for organ transplant, women who would like to get pregnant, drug users and prisoners.
5. **Promote therapeutic trials on the association of second and third generation direct acting antivirals in difficult to treat patients** : patients with cirrhosis, including decompensated cirrhosis, organ transplant patients, patients with HIV co-infection, chronic renal failure, elderly patients.
6. **Define the role of new antivirals in the treatment of acute hepatitis HCV.**
7. **Continue obtaining authorizations for temporary use** for second generation antivirals and associate these authorizations with a scientific evaluation of the efficacy and tolerance to these agents.
8. **Update the guidelines on the medical and sociomedical management of HBV and HCV infection**, at intervals that depend on scientific advances. Regular opinion papers from scientific societies (in particular the Association Française pour l'Etude du Foie) are necessary to redefine the therapeutic strategies as new antivirals become available.
9. **Maintain and effective partnership** between medical professionals, patient associations, pharmaceutical laboratories and health authorities, to optimize patient management and take into account the cost of treatment and budget restrictions.
10. **Perform cost-effective studies** to evaluate the efficacy in our healthcare system of a strategy that provides treatment to all infected patients.

Références

1. EASL *Online recommendations on treatment of hepatitis C 2014*. London : 49th meeting of EASL, April 2014.
2. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C : current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 625-33.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines : management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 392-420.
4. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Histoire naturelle de l'hépatite C. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D, eds. *Hépatite C*. Paris : EDK, 2004 : 69-94.
5. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004 ; 24 : 3-8.
6. Marcellin P, Péquignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France : evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 200-7.
7. Fartoux-Heymann L, Sertaty L. Prise en charge de la cirrhose virale C. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D, eds. *Hépatite C*. Paris : EDK, 2004 : 241-52.

8. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, *et al.* Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C : a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 175-83.
9. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, *et al.* Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 974-85.
10. Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, Deltenre P, Canva-Delcambre V, Dharancy S, *et al.* Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. *Hepatology* 2009 ; 50 : 1351-9.
11. Cohen P, Guillemin L. Cryoglobulinémies mixtes, maladies à complexes immuns et maladies systémiques liées au virus de l'hépatite C. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D, eds. *Hépatite C*. Paris : EDK, 2004 : 309-24.
12. Abecassis S, Cribier B, Chosidow O. Manifestations dermatologiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D, eds. *Hépatite C*. Paris : EDK, 2004 : 325-32.
13. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, *et al.* Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases : a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012 ; 206 : 469-77.
14. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrenwend P, *et al.* Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000 ; 191 : 1499-512.
15. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1865-76.
16. Noureddin M, Wright EC, Alter HJ, Clark S, Thomas E, Chen R, *et al.* Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C : a longitudinal analysis. *Hepatology* 2013 ; 58 : 1548-57.
17. Poynard T, Bédossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997 ; 349 : 825-32.
18. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 730-9.
19. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, *et al.* Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C : long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* 2004 ; 40 : 1426-33.
20. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998 ; 27 : 914-9.
21. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection : a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3 : 1150-9.
22. Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis : a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1031-7.
23. Patel K, Zekry A, McHutchison JG. Steatosis and chronic hepatitis C virus infection : mechanisms and significance. *Clin Liver Dis* 2005 ; 9 : 399-410.
24. Yoon H, Lee JG, Yoo JH, Son MS, Kim DY, Hwang SG, *et al.* Effects of metabolic syndrome on fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut Liver* 2013 ; 7 : 469-74.

25. Asselah T, Boyer N, Guimont MC, Cazals-Hatem D, Tubach F, Nahon K, *et al.* Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2003 ; 52 : 1638-43.
26. Patel K, Thompson AJ, Chuang WL, Lee CM, Peng CY, Shanmuganathan G, *et al.* Insulin resistance is independently associated with significant hepatic fibrosis in Asian chronic hepatitis C genotype 2 or 3 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 26 : 1182-8.
27. Sanyal AJ. Role of insulin resistance and hepatic steatosis in the progression of fibrosis and response to treatment in hepatitis C. *Liver Int* 2011 ; 31 : 23-8.
28. Bédossa P, Moucari R, Chelbi E, Asselah T, Paradis V, Vidaud M, *et al.* Evidence for a role of nonalcoholic steatohepatitis in hepatitis C : a prospective study. *Hepatology* 2007 ; 46 : 380-7.
29. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, *et al.* Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003 ; 97 : 3036-43.
30. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999 ; 30 : 1054-8.
31. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, *et al.* The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users : a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001 ; 34 : 1193-9.
32. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013 ; 57 : 249-57.
33. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, *et al.* Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA* 2012 ; 308 : 370-8.
34. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Paronetto F, Rodriguez-Orengo JF, *et al.* Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006 ; 44 : 47-55.
35. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, *et al.* Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998 ; 28 : 27-33.
36. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998 ; 75 : 347-54.
37. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, *et al.* Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005 ; 42 : 63-71.
38. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, *et al.* Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001 ; 34 : 121-5.
39. Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Medkour F, Pawlotsky JM, Mallat A, *et al.* Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 1123-9.
40. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J, *et al.* Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998 ; 28 : 823-30.
41. Di Martino V, Saurini F, Samuel D, Gigou M, Dussaix E, Reynes M, *et al.* Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology* 1997 ; 26 : 1343-50.
42. Marcellin P, Heathcote EJ, Craxi A. Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the accordion regimen? *J Hepatol* 2007 ; 47 : 580-7.

43. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, *et al.* Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010 ; 51 : 1122-6.
44. Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G, Smith CI, Morgan TR, Haussinger D, *et al.* Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat* 2013 ; 20 : 524-9.
45. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, *et al.* Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 875-881.
46. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, *et al.* Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 821-9.
47. Dahari H, Guedj J, Perelson AS, Layden TJ. Hepatitis C viral kinetics in the era of direct acting antiviral agents and IL28B. *Curr Hepat Rep* 2011 ; 10 : 214-27.
48. Duchatelle V, Marcellin P, Giostra E, Bregeaud L, Pouteau M, Boyer N, *et al.* Changes in liver fibrosis at the end of alpha interferon therapy and 6 to 18 months later in patients with chronic hepatitis C : quantitative assessment by a morphometric method. *J Hepatol* 1998 ; 29 : 20-8.
49. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, *et al.* The relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : 399-403.
50. Marcellin P, Boyer N, Giostra E, Degott C, Couroucé AM, Degos F, *et al.* Recombinant human alpha-interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis : a multicenter randomized controlled trial from France. *Hepatology* 1991 ; 13 : 393-7.
51. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trépo C, Lindsay K, Goodman Z, *et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 1303-13.
52. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, *et al.* Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 675-83.
53. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, *et al.* Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma : incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 652-7.
54. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis : interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010 ; 17 : 287-92.
55. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma : a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013 ; 158 : 329-37.
56. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, *et al.* Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012 ; 308 : 2584-93.
57. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies : the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014 (sous presse).
58. Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, *et al.* Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection : a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 430-41.
59. Traynor K. Simeprevir approved for hepatitis C virus infection. *Am J Health Syst Pharm* 2014 ; 71 : 76.

60. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronowicki JP, Lohse AW, Mullhaupt B, *et al.* Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 630-9.
61. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, Hezode C, Lawitz E, Bourlière M, *et al.* Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 420-9.
62. Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, Larrey D, Martorell CT, Rustgi VK, *et al.* Randomized study of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2013 ; 18 : 885-93.
63. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, *et al.* Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012 ; 55 : 742-8.
64. Lawitz E, Poordad F, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, *et al.* A phase 2a trial of 12-week interferon-free therapy with two direct-acting antivirals (ABT-450/r, ABT-072) and ribavirin in IL28B C/C patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 18-23.
65. Asselah T, Marcellin P. Second-wave IFN-based therapy for HCV genotype 1 infection : simeprevir, faldaprevir and sofosbuvir. *Liver Int* 2014 ; 34 (suppl 1) : 160-8.
66. Schinazi R, Halphon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents : the best interferon free-combinations. *Liver Int* 2014 ; 34 (suppl 1) : 69-78.
67. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, *et al.* Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1878-87.
68. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 310 : 804-11.
69. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, *et al.* Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1867-77.
70. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, *et al.* Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection : a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 401-8.
71. Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Opin Pharmacother* 2014 ; 15 : 121-30.
72. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, *et al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR) : an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014 ; 383 : 515-23.
73. Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 375-82.
74. Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, Bronowicki JP, Delasalle P, Pariente A, *et al.* Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C : guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int* 2012 ; 32 : 1477-92.
75. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, *et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1207-17.
76. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2405-16.
77. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1195-206.

78. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, *et al.* Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1014-24.
79. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2417-28.
80. Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M, *et al.* Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 488-94.
81. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1195-206.
82. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2417-28.
83. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, *et al.* Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 434-41.
84. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, *et al.* Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 34-44.
85. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalskiy VV, *et al.* Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients : results from QUEST-1, a Phase III trial. *J Hepatol* 2013 ; 58 : S574.
86. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo E, Buti M, Horsmans Y, *et al.* Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients : results from QUEST-2, a Phase III trial. *J Hepatol* 2013 ; 58 : S568.
87. Lawitz E, Forns X, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, *et al.* Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy : results from PROMISE, a phase III trial. *Gastroenterology* 2013 ; 144 : S151.
88. Jacobson I, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, Sulkowski M, *et al.* SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients : the COSMOS study. *Hepatology* 2013 ; 58 (suppl 1) : 1379A.
89. Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, Sulkowski MS, *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype 1 prior null-responder/treatment-naïve patients (Cosmos study) : primary endpoint (SVR12) results in patients with metavir F3-4 (cohort 2). London : 49th meeting of EASL, April 2014.
90. Sulkowski MS, Jacobson IM, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, *et al.* Once-daily simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype 1 prior null responders with metavir F0-2 : cosmos study subgroup analysis. London : 49th meeting of EASL, April 2014.
91. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, *et al.* Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 1 or 4 subjects : phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. *Hepatology* 2012 ; 56 (suppl 1) : A553-4.
92. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 211-21.
93. Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hinds R, Symonds WT. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 1601-5.

94. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy RR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014 ; 10 avril (*online*).
95. Lawitz E, Hézode C, Varunok P, Thuluvath PJ, Baykal T, Kapoor M, *et al.* Interferon- and ribavirin-free regimen of ABT-450/r + ABT-267 in HCV genotype 1b-infected treatment-naïve patients and prior null responders. *Hepatology* 2013 ; 58 (suppl 1) : 244A.
96. <http://abbvie.mediaroom.com/2013-12-10-AbbVie-Demonstrates-96-percent-SVR-12-in-its-Phase-III-Study-of-Treatment-Experienced-Patients-with-Genotype-1-Hepatitis-C>
97. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014 ; 11 avril (*online*).
98. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, *et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014 ; 10 avril (*online*).
99. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, Hézode C, Lawitz E, Bourlière M, *et al.* Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 420-9.
100. Manns M, Pol S, Jacobson I, Marcellin P, Gordon S, Peng CY, *et al.* *All-oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients with HCV genotype 1b infection : phase 3 study results.* London : 49th meeting of EASL, April 2014.
101. Feld JJ, Jacobson IM, Jensen DM, Foster GR, Pol S, Tam E, *et al.* Up to 100 % SVR4 rates with ritonavir-boosted danoprevir (DNVr), mericitabine (MCB) and ribavirin (R) ± peginterferon alfa-2a (40KD) (P) in HCV genotype 1-infected partial and null responders : results from the MATTERHORN study. *Hepatology* 2012 ; 56 : A231-2.
102. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, *et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 124-34.
103. Di Martino V, Richou C, Cervoni JP, Sanchez-Tapias JM, Jensen DM, Mangia A, *et al.* Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C : meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. *Hepatology* 2011 ; 54 : 789-800.
104. http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf
105. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/1/european-commission-grants-marketing-authorization-for-gileads-sovaldi-sofosbuvir-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-infection>
106. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotype 2 and 3. *N Engl J Med* 2014 (sous presse).
107. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 211-21.
108. Pol S, Vallet-Pichard A, Corouge M. Treatment of hepatitis C virus genotype 3-infection. *Liver Int* 2014 ; 34 (suppl 1) : 18-23.
109. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, *et al.* Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis : results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013 ; 58 (suppl 1) : 1380A.
110. Ruane PJ, Ain D, Riad J, Meshrekey RG, Stryker R, Wolfe PR, *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV genotype 4 infection in patients of Egyptian ancestry. *Hepatology* 2013 ; 58 (suppl 1) : 736A.
111. http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf
112. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/1/european-commission-grants-marketing-authorization-for-gileads-sovaldi-sofosbuvir-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-infection>

113. Moreno C, Hézode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, *et al.* *Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in treatment-naïve or treatment-experienced chronic HCV genotype 4-infected patients : final results of a phase III trial.* London : 49th meeting of EASL, April 2014.
114. www.afef.asso.fr. Avis d'experts AFEF sur le traitement des hépatites C, mars 2014.
115. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holtzmann H, Steidl-Munda P, *et al.* Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003 ; 37 : 60-4.
116. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001 ; 34 : 223-9.
117. Thomas DL, Villano SA, Riestler KA, Hershov R, Mofenson LM, Landesman SH, *et al.* Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and infants transmission study. *J Infect Dis* 1998 ; 177 : 1480-8.
118. Sokal E. L'hépatite chez l'enfant. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D, eds. *Hépatite C*. Paris : EDK, 2004 : 411-8.
119. Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, Massard J, Munteanu M, Di Martino V, *et al.* Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older : a severe and neglected curable disease? *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 1260-7.
120. Carrion AF, Martin P. Viral hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 691-7.
121. Bourlière M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoël M, Marcellin P, Pawlotsky JM, *et al.* Pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in a real-life setting : the Hepatys French cohort (2003-2007). *Antivir Ther* 2012 ; 17 : 101-10.
122. Huang CF, Yang JF, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Hsieh MY, *et al.* Efficacy and safety of pegylated interferon combined with ribavirin for the treatment of older patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2010 ; 201 : 751-9.
123. Aronsohn A, Stainbrook T, Mohanty S, Mubarak A, Spivey J, Pandya PK, *et al.* Impact on age on safety and treatment response in patients with hepatitis C (HCV) treated with boceprevir or telaprevir. *Hepatology* 2014 ; 58 (suppl) : 57A.
124. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, *et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 120-9-e118.
125. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, *et al.* Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 2307-14.
126. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, *et al.* Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 636-41.
127. Moucari R, Ripault MP, Martinot-Peignoux M, Voitot H, Cardoso AC, Stern C, *et al.* Insulin resistance and geographical origin : major predictors of liver fibrosis and response to peginterferon and ribavirin in HCV-4. *Gut* 2009 ; 58 : 1662-9.
128. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36 : S220-5.
129. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 197-207.
130. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 975-82.
131. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 958-65.

132. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, Reddy KR, McCone J, Lee WM, *et al.* Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1602-11.
133. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S, *et al.* Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection : a randomized trial. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 1035-44.
134. Marcellin P, Pouteau M, Benhamou JP. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol* 1995 ; 22 : 364-9.
135. Brochot E, Riachi G, Plantier JC, Guillemard C, Vabret A, Mathurin P, *et al.* Kinetics of relapse after pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2013 ; 85 : 1191-8.
136. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011 ; 53 : 1742-51.
137. Leuleu H, Razavi H, Hézode C, Blachier M, Roudot-Thoraval F. *Modélisation de l'impact épidémiologique des nouveaux anti-viraux dans le traitement de l'hépatite C*. Lille : 73^{es} Journées de l'Association française pour l'Étude du Foie (AFEF), 2013.
138. Deuffic-Burban S, Schwarzingner M, Obach D, Mallet V, Pol S, Pageaux GP, *et al.* Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naïve patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 12188). *J Hepatol* 2014 (sous presse).

10

Carcinome hépatocellulaire au cours des infections virales B et C : épidémiologie, traitement, dépistage, prévention

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), le plus fréquent des cancers primitifs du foie (CPF), est presque toujours associé à une maladie chronique du foie, le plus souvent parvenue au stade de cirrhose au moment du diagnostic du cancer. Dans 10 % des cas, le CPF associé aux maladies chroniques du foie est un cholangiocarcinome.

L'épidémiologie du CHC est étroitement liée à celle des causes principales de maladie chronique du foie : les infections chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), la consommation excessive d'alcool et la stéato-hépatite due à l'obésité et au diabète (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH), plusieurs causes pouvant être associées. Au niveau mondial, les infections par le VHB et le VHC représentent les causes majeures de maladie chronique du foie et donc de CHC. En Europe, ces infections ont une responsabilité moins importante, la consommation excessive d'alcool étant au premier plan, même s'il existe de grandes différences d'un pays à l'autre [1].

Ce texte a pour objectif de faire un état des lieux de l'épidémiologie et de la prise en charge du CHC associé au VHB et au VHC en France, d'identifier les faiblesses de sa prise en charge et de proposer des pistes d'amélioration. Il faut souligner que les CHC d'origine virale ont beaucoup de points communs avec les CHC d'autres causes. Les spécificités liées à l'origine virale seront précisées à chaque fois que cela sera nécessaire.

Situation actuelle et principales questions non résolues

En France, le CHC est un cancer fréquent dont l'incidence a augmenté régulièrement depuis plusieurs décennies. Pendant la même période, des progrès considérables ont été faits, notamment dans la prise en charge clinique. Malgré cela, le CHC reste l'un des cancers ayant la mortalité la plus élevée, voisine de 95 % à 5 ans sur la période 1989-2007 [2].

Quelle est la situation épidémiologique du CHC en France et quelles sont les tendances ?

L'épidémiologie du CHC reste mal connue du fait de l'absence de registre national exhaustif, d'un codage variant selon les sources de données, de l'absence fréquente de distinction entre CHC et CPF et d'informations collectées souvent peu précises sans prise en compte de la cause de la maladie chronique du foie associée.

Quelle est la situation épidémiologique actuelle ?

Incidence

L'incidence du CPF a été estimée à 8 723 nouveaux cas pour l'année 2012, avec des taux d'incidence annuelle standardisés de 12,1/100 000 chez l'homme et de 2,4/100 000 chez la femme (ratio hommes/femmes = 5,04) [2, 3]. Ces données concernent le CPF sans distinction du type histologique ou de la cause. Elles résultent d'études collaboratives réalisées à partir des registres du cancer du réseau Francim, de l'InVS, de l'Inserm et de l'Institut national du cancer (INCa). En termes de nouveaux cas, le CPF se classait au 10^e rang des cancers (7^e chez l'homme, 15^e chez la femme) en 2012 [2, 3]. D'après les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), l'incidence annuelle du premier séjour hospitalier d'un patient atteint de CHC était de l'ordre de 8 500 entre 2010 et 2012, dont 1 300 liés au VHC et 300 liés au VHB (M. Schwarzinger, communication personnelle). Le CHC survenait surtout chez les hommes (80 %) et les sujets de plus de 65 ans (62 %). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme. Dans l'observatoire CHANGH [4], qui a recensé de manière prospective tous les nouveaux cas de CHC dans plus de 100 hôpitaux français pendant la période 2008-2009, les infections chroniques par le VHC et le VHB concernaient respectivement 16,5 % et 10,0 % des cas, alors que la consommation excessive d'alcool et la NASH en concernaient respectivement 73 % et 17 %.

Mortalité

Les données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) concernent l'ensemble des décès liés au CHC, toutes causes confondues (code C22.0 dans la CIM-10) [5]. Les taux de survie étaient de l'ordre de 40 %, 10 % et 5 % à 1 an, 5 ans, et 10 ans, respectivement. En termes de nombre de décès par cancer en 2012, le CHC était au 4^e rang chez l'homme et au 6^e rang chez la femme. Concernant la mortalité due au CHC d'origine virale B ou C, les seules données disponibles portent sur l'année 2001. Sur près de 4 000 décès dus au CHC, 23 % et 12 % étaient respectivement attribuables au VHC et au VHB [5, 6].

Quelles sont les tendances ?

Évolution de l'incidence

Parmi les cancers solides, la proportion de CPF a régulièrement augmenté entre 1980 et 2010, le nombre de nouveaux cas annuels passant de 1 909 à 8 723 [2, 3]. Les taux d'incidence annuelle standardisés sont passés de 4,4 à 12,1/100 000 chez l'homme (+3,2 % par an en moyenne) et de 0,8 à 2,4/100 000 chez la femme (+3,5 % par an en moyenne). En revanche, de 2005 à 2012, l'augmentation du taux annuel moyen a été plus faible, +1,3 % chez l'homme et +3,0 % chez la femme. Ainsi, l'incidence du CPF a beaucoup augmenté entre 1980 et 2005, puis de façon moins importante de 2005 à 2012 [2, 3]. Cette augmentation est attribuée à l'accroissement du nombre de cas liés au VHC, mais aussi à

une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose, exposant davantage les patients au risque de survenue du CHC.

Évolution de la mortalité

Après plusieurs décennies d'augmentation de la mortalité liée au CHC, une enquête effectuée sur la période 2000-2010 a montré une stabilisation de cette mortalité, autour de 4 000 décès annuels, toutes causes confondues, avec une survie estimée à 48 % à un an et 12 % à 5 ans [5].

Transplantation hépatique

En 2012, le CHC a représenté 26,3 % des indications de transplantation hépatique (TH) [7]. Entre 2007 et 2012, le nombre de nouveaux inscrits sur liste de TH atteints de CHC (indication principale ou associée) a progressé de 31 % *versus* 27 % lorsque la cirrhose n'était pas compliquée de CHC. Il n'y a jusqu'à présent aucune donnée en fonction de la cause de la maladie chronique du foie.

Modélisation de la mortalité liée au CHC

Une modélisation, fondée sur les données du Cépidec et tenant compte des nouveaux traitements antiviraux, permet de prédire que le pic de mortalité due au CHC associé au VHC va être atteint en 2015 [8]. Entre 2013 et 2022, la prévention et le traitement de l'infection par le VHC permettraient d'éviter en France plus de 4 500 décès (-28 %) [8]. Il n'y a pas de modélisation en France de la mortalité due au CHC associé au VHB.

Quels sont les traitements disponibles et quelles sont leurs limites ?

Le traitement du CHC s'est modifié profondément du fait de l'arrivée de nouvelles méthodes (notamment la destruction percutanée), d'une meilleure sélection des patients (notamment pour la TH) et de l'élaboration de recommandations [9-11]. La classification *Barcelona clinic liver cancer* (BCLC) (qui prend en compte la fonction hépatique, l'état général du patient, le nombre de lésions, le diamètre tumoral et la présence d'une obstruction vasculaire ou de métastases) est largement utilisée pour guider les indications [10]. Deux situations doivent être distinguées : (a) les tumeurs de petite taille relevant *a priori* d'un traitement curatif et (b) les tumeurs évoluées relevant *a priori* d'un traitement palliatif.

Quels sont les traitements curatifs disponibles ?

Les traitements curatifs font appel aux techniques de destruction percutanée, à la résection chirurgicale et à la TH. Ils concernent surtout les patients ayant un CHC répondant aux critères de Milan (nodule unique de diamètre ≤ 5 cm ou 2 à 3 nodules de diamètre ≤ 3 cm) en l'absence d'invasion vasculaire et de métastase (stade BCLC A). La gravité de l'atteinte hépatique et les affections extra-hépatiques associées influencent les indications. Le bilan pré-thérapeutique est donc déterminant [9-11]. La prise en charge du CHC ne doit pas faire oublier celle de l'hépatopathie associée : dépistage des varices œso-gastriques et prévention de leur rupture en cas de cirrhose, traitement antiviral en cas d'hépatite chronique B ou C.

Résection chirurgicale

Elle concerne surtout les patients ayant une tumeur unique, sans hypertension portale sévère ou insuffisance hépatocellulaire significative, afin de préserver la fonction hépatique post-opératoire. Du fait d'une meilleure fonction hépatique, la résection a une place plus importante en cas de CHC de cause virale qu'en cas de cause alcoolique. C'est le

traitement de première intention en cas de CHC sur foie non cirrhotique (5 à 10 % du total). Les principales questions non résolues sont les suivantes : l'identification de critères prédictifs d'insuffisance hépatique post-opératoire et de récurrence du CHC ; la faisabilité de la résection en présence de plusieurs nodules, l'importance des limites de la résection ; l'association à d'autres traitements ; la place de la cœlioscopie (éventuellement de la robotique) dans la réalisation des résections.

Destruction percutanée

La radiofréquence monopolaire a été longtemps la technique de référence, mais son efficacité est limitée aux tumeurs de diamètre ≤ 3 cm. Les nouvelles techniques (radiofréquence multipolaire, micro-ondes de seconde génération, électroporation irréversible) font espérer surmonter cette limite, notamment en cas de contre-indication à la résection et à la TH où la destruction percutanée représente la seule option curative. Concernant les tumeurs uniques de diamètre ≤ 2 cm (BCLC 0), la destruction percutanée paraît particulièrement efficace et pourrait supplanter la résection en tant que traitement de première intention. Les principales questions non résolues concernent les indications respectives des nouvelles méthodes et leur place au regard de la résection. En France, l'offre de soins concernant la destruction percutanée paraît inégalement répartie sur le territoire et la technique sous-utilisée [4].

Récidives tumorales après destruction percutanée et résection chirurgicale

Après résection et destruction percutanée, la survenue de récurrences tumorales est très fréquente (10 à 15 % par an). Les récurrences locales traduisent l'échec du traitement alors que les récurrences à distance traduisent l'apparition d'un nouveau CHC dans le parenchyme cirrhotique. La réduction de l'incidence de ces récurrences est un objectif majeur. Les principales questions non résolues sont les suivantes : l'apport d'un traitement adjuvant ou néo-adjuvant ; l'effet du traitement antiviral en cas de CHC associé au VHC et au VHB ; la place de la TH, de principe ou « de sauvetage » (en cas de récurrence), point crucial du fait de la pénurie de greffons ; la conduite à tenir en présence de facteurs péjoratifs sur la pièce de résection, en particulier invasion microvasculaire et faible différenciation tumorale ; l'identification de marqueurs sanguins permettant d'évaluer l'invasion microvasculaire et la différenciation, surtout utiles en cas de destruction percutanée, ce traitement ne permettant pas l'évaluation histologique de l'intégralité de la tumeur.

Transplantation hépatique

La TH, qui permet de traiter à la fois la tumeur et la maladie chronique du foie associée, est en principe réservée aux patients répondant aux critères de Milan, récemment affinés par l'adjonction de la concentration sérique d'alpha-fœtoprotéine (AFP) [12]. Le CHC représente actuellement près de 30 % des indications de TH en France et la survie à 5 ans après TH dépasse 70 %. Les principales questions non résolues sont les suivantes : le pourcentage élevé de sorties de liste pour progression du CHC (du fait de la pénurie de greffons) ; l'intérêt et la nature du traitement d'attente lorsque le délai prévisible est supérieur à 6 mois ; l'intérêt des mesures destinées à réduire les sorties de liste comme la modification des critères d'éligibilité pour la TH, l'augmentation du *pool* de greffons disponibles (critères élargis, utilisation de greffons partagés, provenant de donneur vivant ou de donneur à cœur arrêté Maastricht III) et l'amélioration des critères prédictifs de progression tumorale (concentration sérique d'AFP et son augmentation pendant la période d'inscription sur la liste d'attente, profils d'expression génique du foie non tumoral) ; l'identification des facteurs de risque de récurrence et les moyens de la prévenir.

Quels sont les traitements palliatifs disponibles ?

Les traitements palliatifs concernent les patients atteints d'une tumeur évoluée, hors critères de Milan (stade intermédiaire : BCLC B) et/ou accompagnée d'une obstruction vasculaire néoplasique ou de métastases (stade avancé : BCLC C) [9, 10]. Lorsque l'état général et/ou la fonction hépatique sont très altérés, les patients relèvent uniquement de soins palliatifs (stade BCLC D).

Chimioembolisation artérielle

Elle concerne surtout les patients ayant un CHC au stade intermédiaire. La procédure comporte l'administration intra-artérielle d'un agent antitumoral, suivie d'une embolisation. Les modalités techniques sont variées (émulsion dans le lipiodol ou fixation sur des billes de verre ou de résine, administration artérielle plus ou moins sélective, répétition des séances systématique ou à la demande). Les essais randomisés comparant ces méthodes à l'absence de traitement ont rapporté une prolongation de survie de l'ordre de 20 % en cas de CHC d'origine virale. Les principales questions non résolues sont les suivantes : les indications et l'intérêt des différentes méthodes, aucune étude n'ayant démontré la supériorité d'une modalité technique sur les autres ; le rythme optimal de répétition des séances ; l'intérêt de l'association à une thérapie ciblée ; l'intérêt pour les CHC développés sur une cirrhose d'origine alcoolique.

Sorafénib

Le traitement par sorafénib, un inhibiteur multikinase administré par voie orale, concerne surtout les patients ayant un CHC au stade avancé (BCLC C). Les études randomisées ont montré une augmentation de la médiane de survie de l'ordre de 2-3 mois en comparaison à l'absence de traitement. Outre son coût élevé, ce traitement a des effets indésirables fréquents et parfois sévères, ce qui limite son utilisation. Il est nécessaire de disposer de critères de sélection des patients et de critères permettant de guider la poursuite ou l'arrêt du traitement.

Autres traitements palliatifs

De nombreux médicaments [13] et d'autres méthodes, telles que la radioembolisation à l'Yttrium-90 [14] et la radiothérapie externe de conformation [15], sont en évaluation.

Existe-t-il des patients atteints de CHC évolué et éligibles pour un traitement curatif ?

Les critères de Milan ne sélectionnent qu'imparfaitement les patients relevant d'un traitement curatif : en cas de CHC de taille importante (diamètre > 5 cm) mais d'extension limitée, un traitement local complet est parfois techniquement possible ; chez certains patients hors des critères de Milan, les résultats de la TH sont équivalents à ceux obtenus chez les patients répondant à ces critères ; en cas de réponse après chimioembolisation artérielle permettant un *downstaging*, un traitement curatif peut parfois être envisagé.

Résection chirurgicale

En cas de tumeur de plus de 7 cm de diamètre, une résection peut être envisagée en l'absence d'envahissement vasculaire macroscopique et de métastases. Il s'agit cependant d'une chirurgie complexe qui nécessite un centre expert. L'intérêt d'associer d'autres traitements (radiologie interventionnelle, thérapie ciblée) doit être précisé.

Radiologie interventionnelle

En cas de tumeur de 5 à 7 cm de diamètre, bien que l'efficacité de cette méthode ne soit pas scientifiquement prouvée, la chimioembolisation artérielle est souvent utilisée avant une hépatectomie majeure. En cas de tumeur agressive (contours mal limités, envahissement portal débutant, élévation rapide de la concentration sérique d'AFP), la chimioembolisation artérielle est préconisée pour ralentir la progression jusqu'à la résection. Pour les formes les plus agressives cependant, la résection paraît peu adaptée et les nouvelles techniques percutanées (radiofréquence multipolaire, alcoolisation intra-artérielle, électroporation irréversible) pourraient fournir une chance de traitement curatif non chirurgical. Ces stratégies alternatives doivent être évaluées.

Transplantation hépatique

En 2005, la conférence de consensus française a considéré que les patients ayant un CHC hors des critères de Milan et répondant aux critères étendus de l'université de Californie (nodule unique de diamètre < 6,5 cm ; plusieurs nodules dont le plus large n'excède pas 4,5 cm de diamètre et dont la somme du diamètre de tous les nodules est < 8 cm) avaient une survie sans récurrence après TH voisine de celle des patients répondant aux critères de Milan. L'intérêt de la concentration sérique d'AFP (récemment prise en compte chez les patients répondant aux critères de Milan [12]) et de sa cinétique, l'utilisation de l'expression de marqueurs biologiques sanguins et tissulaires (incluant des marqueurs génétiques de la tumeur) et la réponse au traitement d'attente doivent être évalués. Un algorithme décisionnel, tenant compte de ces critères et de l'objectif de survie, doit être validé. Pour pallier la pénurie de greffons, la place de la TH à donneur vivant familial en tant que traitement du CHC doit être évaluée.

Quels sont les principes et les résultats actuels du dépistage du CHC ?

Un objectif majeur est de faire le plus souvent possible le diagnostic du CHC lorsqu'il est de petite taille et accessible à un traitement curatif. Ce type de tumeur étant généralement asymptomatique, sa détection nécessite de faire un dépistage systématique chez les patients exposés [9, 10].

Quelle est la population exposée au risque de survenue d'un CHC ?

En cas de maladie chronique du foie, le risque de survenue du CHC est très différent d'un patient à l'autre. La cirrhose, quelle qu'en soit la cause, représente le facteur de risque majeur : l'incidence annuelle du CHC en cas de cirrhose est de 2 à 6 %. Il existe un consensus international pour dépister le CHC chez les patients atteints de cirrhose [9, 10]. Même en cas de cirrhose, le risque est influencé par de nombreux facteurs : la cause de la maladie chronique du foie (l'infection à VHC ayant le risque le plus élevé), l'origine géographique (plus élevé en Asie qu'en Occident), une histoire familiale de CHC (parents au premier degré), l'âge (> 50-55 ans), le sexe (masculin), les comorbidités (consommation excessive d'alcool, NASH), l'augmentation de l'ALAT et de l'AFP sériques et la sévérité de la cirrhose. Certains facteurs sont spécifiques de la cause virale, notamment pour l'infection à VHB (virémie élevée, présence de l'AghBe, génotype C du VHB). Des scores prédictifs combinant ces variables permettent d'évaluer le niveau de risque de CHC [16]. Leur usage permettrait de cibler le dépistage sur les patients les plus exposés. En cas de maladie chronique du foie sans cirrhose, le risque de CHC est plus faible et les recommandations concernant le dépistage sont imprécises [9, 10], expliquant, au moins en partie, que la tumeur soit souvent évoluée au moment du diagnostic. Le CHC survenant sur foie sain, situation très rare, est une entité à part, sans lien avec les maladies

chroniques du foie. En l'absence d'identification des facteurs de risque, son dépistage n'est pas possible actuellement.

Quelles sont les modalités pratiques du dépistage du CHC ?

L'échographie, méthode peu coûteuse et dépourvue de risque, permet de détecter des lésions focales hépatiques de petite taille mais nécessite un opérateur expérimenté. Elle n'est pas réalisable chez 10 % des patients (en raison d'une obésité) et la réalisation périodique d'une IRM est alors recommandée [9, 10]. Le dosage de l'AFP sérique a peu de place pour le dépistage du fait d'une sensibilité et d'une spécificité médiocres. La périodicité du dépistage, qui dépend de l'agressivité de la tumeur (et pas du niveau de risque), est de 6 mois selon les recommandations actuelles. Une périodicité plus courte, par exemple de trois mois, pourrait être justifiée en cas de tumeur agressive (du fait d'une co-infection VIH/VHC notamment), mais son intérêt n'a pas été démontré. En cas de découverte d'une lésion focale à l'échographie, une procédure diagnostique doit être effectuée quel que soit l'aspect de la lésion. Les examens d'imagerie (tomodensitométrie [TDM] et imagerie par résonance magnétique [IRM]) permettent de faire un diagnostic « probabiliste » de CHC en cas d'aspect typique (hypervascularisation artérielle précoce et lavage au temps portal et/ou tardif). Lorsque cet aspect n'est pas observé, une biopsie guidée doit être faite pour obtenir un diagnostic histologique. Quand le diamètre de la lésion est < 10 mm (un tiers des cas au cours des programmes actuels de dépistage) [17], il est quasiment impossible de déterminer sa nature et une surveillance trimestrielle est recommandée. L'amélioration des performances diagnostiques en cas de petite lésion focale est un thème de recherche important.

Quels sont les résultats obtenus par le dépistage du CHC ?

Les études les plus récentes montrent que l'inclusion des patients cirrhotiques dans un programme de dépistage permet de détecter le CHC au stade curable dans plus de 75 % des cas et qu'un traitement curatif est mis en œuvre dans 60 à 70 % des cas [17]. Les résultats du dépistage sont étroitement liés à l'efficacité des traitements curatifs. Les études récentes, qui tiennent compte du développement de la destruction percutanée et de la TH, suggèrent que le dépistage est coût-efficace [18]. Un seul essai randomisé a comparé dépistage et absence de dépistage et a montré une augmentation de survie significative [19]. Un nouvel essai randomisé comportant un groupe non dépisté paraît irréalisable [20]. Néanmoins, la survie des patients soumis à des modalités de dépistage identiques s'améliore au fil du temps du fait d'un usage croissant des traitements curatifs [21]. Ce résultat est confirmé par une modélisation mathématique récente [22].

Les recommandations concernant le dépistage du CHC sont-elles bien appliquées ?

Plusieurs études effectuées aux États-Unis suggèrent que l'application des recommandations est insuffisante au niveau de la population générale [23, 24]. Moins de 20 % des patients atteints de cirrhose et de CHC avaient été soumis à un dépistage adapté, probablement en raison de l'absence d'identification de la cirrhose par les médecins, ainsi que de la méconnaissance de l'intérêt et des modalités du dépistage [25]. En France, la situation est probablement très proche, comme le suggèrent les résultats de l'observatoire CHANGH [4] : globalement, seuls 20 % des patients avaient été inclus dans un programme de dépistage et 25 % avaient reçu un traitement à visée curative. Il est probable que l'application insuffisante des recommandations de dépistage chez les patients

exposés et la mise en œuvre limitée du traitement curatif qui en découle jouent un rôle important dans l'absence d'amélioration du pronostic du CHC [26].

Peut-on prévenir ou retarder la survenue du CHC ?

Une stratégie de prévention, complémentaire du dépistage, est déjà envisageable, surtout en cas de maladie chronique du foie d'origine virale du fait des progrès des traitements antiviraux et de leur large disponibilité.

Un nombre croissant d'études suggèrent que le contrôle de l'infection par le traitement antiviral réduit le risque de survenue du CHC d'un facteur 3 à 4, aussi bien pour l'infection à VHC [27] que celle à VHB [28]. Dans une méta-analyse [29], l'incidence annuelle du CHC chez des patients infectés par le VHC et atteints de cirrhose ou de fibrose mutilante était de 1,05 % après guérison virologique *versus* 3,3 % en son absence. En cas d'infection virale B, la réduction du risque de CHC paraît liée au caractère complet du contrôle de la réplication virale [28].

Bien que le risque de survenue du CHC soit fortement réduit par l'arrêt de la réplication virale, ce risque n'est pas annulé. Des cas de CHC apparus plus de 10 ans après éradication du VHC ont été rapportés [30], justifiant la poursuite de la surveillance échographique.

Les comorbidités (consommation excessive d'alcool et syndrome métabolique) augmentent le risque de CHC chez les patients atteints d'hépatopathie virale B ou C et doivent donc être prises en charge (*cf.* thématique « Comorbidités : consommation excessive d'alcool et syndrome métabolique »). Certains traitements, tels que la metformine [31], les statines et l'aspirine [32] pourraient réduire le risque de survenue d'un CHC. La réalisation d'essais randomisés paraît nécessaire.

Quelles sont les pistes de recherche fondamentale les plus prometteuses ?

De nombreux mécanismes de carcinogenèse hépatique ont été identifiés. Certains sont généraux (non spécifiques de la cause), tels que le stress oxydant et l'inflammation qui l'accompagne [33]. D'autres sont spécifiques de la cause [34, 35]. Le VHB peut s'intégrer dans l'ADN de la cellule hôte aboutissant à l'activation d'oncogènes, mais ce mécanisme ne semble pas jouer un rôle majeur chez l'homme. Plusieurs protéines virales, particulièrement HBx, ont des effets pro-oncogéniques. Plusieurs protéines du VHC influencent la croissance et la viabilité cellulaires et le stress oxydant. Les deux virus altèrent l'immunité innée, conduisant à la persistance de l'infection virale, et induisent une inflammation hépatique favorisant les cycles de nécrose-régénération et le développement de la fibrose. L'obésité et le diabète sont des causes de CHC d'importance croissante, vraisemblablement du fait de l'inflammation associée [36]. Des facteurs environnementaux comme l'aflatoxine B1 ou l'acide aristolochique (présent dans des remèdes traditionnels et des compléments alimentaires) [37] sont aussi impliqués. Certains CHC sur foie sain pourraient résulter de la transformation d'un adénome hépatocellulaire ou de l'exposition à des substances génotoxiques [38].

La carcinogenèse hépatique est liée à des altérations génétiques affectant des oncogènes et/ou des gènes suppresseurs de tumeurs (TP53, CTNNB1) [39]. L'avènement des techniques de séquençage à haut débit a permis la découverte de nombreux autres gènes [38]. Les mutations dans le promoteur du gène *TERT* (codant la télomérase), présentes dans près de 60 % des cas de CHC, seraient un événement précoce de la transformation maligne [40]. Des facteurs génétiques constitutionnels influencent probablement la susceptibilité au CHC : de nombreux polymorphismes ont été étudiés mais leur influence

est encore imprécise [41]. La découverte de mutations oncogéniques ou d'altérations des voies de signalisation pourrait aboutir à un usage personnalisé des thérapies ciblées. Par exemple, les patients ayant une expression élevée du récepteur c-Met pourraient bénéficier d'un traitement par un antagoniste de ce récepteur [42]. Il est nécessaire de caractériser les altérations mises en évidence dans ces études grâce aux outils de la génomique fonctionnelle, incluant l'utilisation d'animaux transgéniques. Le séquençage massif des génomes tumoraux permet de détecter des signatures mutationnelles orientant vers une cause spécifique [37, 43]. La recherche d'altérations génétiques dans le foie cirrhotique ou de lésions dysplasiques pourrait permettre de mieux cibler le dépistage du CHC. Le développement et la validation à grande échelle de méthodes pour détecter ces altérations dans l'ADN circulant pourraient permettre leur application à de larges cohortes de patients. Enfin, une meilleure compréhension du rôle de l'inflammation et de la fibrose (présentes dans presque toutes les causes de CHC) dans la carcinogenèse est requise. Le rôle du micro-environnement tumoral doit faire l'objet d'études approfondies avec pour objectif un ciblage thérapeutique (molécules anti-angiogéniques notamment).

Principaux objectifs d'amélioration et moyens à mettre en œuvre

L'absence d'amélioration significative du pronostic du CHC en France depuis plusieurs décennies requiert un effort collectif important. Que les CHC soient liés à des cirrhoses de cause virale ou autres, trois étapes complémentaires sont proposées : (a) augmenter massivement la proportion de CHC diagnostiqués au stade curable en améliorant la mise en œuvre et les performances du dépistage périodique ; (b) développer et structurer des centres spécialisés disposant de l'ensemble des traitements (notamment curatifs) et d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée, ainsi que les réseaux de soins permettant un accès rapide à ces centres ; (c) développer et structurer des bases de données couplées avec des centres de ressources biologiques (CRB) et favoriser leur association avec les registres d'épidémiologie et la recherche fondamentale. La lutte contre le cancer associé aux hépatites virales est l'un des objectifs du nouveau plan Cancer (plan Cancer 2014-2019, actions 11.8 à 11.10).

Promouvoir et développer le dépistage du CHC au stade curable

Le dépistage du CHC est très mal appliqué en France, ce qui aboutit à un pourcentage inacceptable de tumeurs évoluées au moment du diagnostic (80 %) et entrave l'usage des traitements curatifs.

Améliorer l'information des médecins sur la cirrhose et le dépistage du CHC

Si l'on suppose que la situation en France est proche de celle des États-Unis, améliorer l'information des médecins sur le diagnostic de la cirrhose et l'intérêt et les modalités du dépistage du CHC revêt une importance majeure (plan Cancer 2014-2019, action 1.10). Une campagne nationale d'information s'appuyant sur les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) [44] et ciblée principalement sur les médecins généralistes est préconisée, avec quatre messages principaux : (a) la nécessité d'identifier les patients atteints de maladie chronique du foie (tests sérologiques simples pour les infections à VHB et à VHC) ; (b) en cas de maladie chronique du foie avérée, recourir à une consultation spécialisée pour évaluer précisément la sévérité de l'atteinte et surtout diagnostiquer

la cirrhose ; (c) en cas de cirrhose, mettre en place le dépistage échographique semestriel du CHC ; (d) en cas de découverte d'une lésion focale à l'échographie, adresser rapidement le patient dans un centre spécialisé.

Améliorer la qualité des échographies de dépistage du CHC

La qualité de l'échographie de dépistage dépend de plusieurs facteurs : (a) l'information de l'opérateur concernant l'objectif de l'examen, qui serait améliorée par une prescription comportant un intitulé précis (surveillance échographique de la cirrhose, recherche de carcinome hépatocellulaire) ; (b) une meilleure formation des échographistes, notamment en créant un module spécifique dans le diplôme inter-universitaire (DIU) national d'échographie et techniques ultrasonores, sans occulter la valorisation de cette formation ; (c) l'amélioration de la qualité des échographes, par l'obligation de faire apparaître la date de mise en service sur le compte rendu ; (d) la généralisation du compte rendu d'échographie standardisé adapté au suivi de la cirrhose et comportant une conclusion facile à interpréter par le médecin traitant.

Structurer le parcours de soin autour de centres spécialisés et développer les traitements curatifs

En France, la prise en charge des patients atteints de cancer repose actuellement sur les réseaux régionaux de cancérologie. La prise en charge des patients atteints de CHC ne diffère pas dans ses principes de celle des autres patients atteints de cancer, mais ses particularités (cancers survenant généralement chez des patients atteints de cirrhose, performances de l'imagerie pour le diagnostic, traitement curatif par transplantation...) nécessitent une organisation spécifique.

Utiliser les réseaux régionaux de cancérologie pour obtenir une prise en charge rapide dans un centre spécialisé

Le retard de prise en charge du patient par un centre spécialisé est un problème fréquent. Il est urgent de mettre en place sur le territoire national des réseaux de soins spécialisés pour les tumeurs primitives du foie et il paraît réaliste que ces réseaux et leurs circuits (adresse du centre, numéros de téléphone dédiés) soient associés aux réseaux régionaux de cancérologie déjà opérationnels. Le point important est que le patient puisse obtenir un rendez-vous rapide dans le centre spécialisé.

Structurer les centres spécialisés de prise en charge du CHC

Outre les oncologues médicaux et les anatomo-pathologistes, les hépatologues (prise en charge de la maladie chronique du foie associée), les radiologues interventionnels (destruction percutanée) et les chirurgiens hépatiques (résection et TH) jouent un rôle majeur. Il paraît nécessaire d'identifier un plus grand nombre de centres de référence et de les doter de moyens suffisants.

Accélérer et améliorer l'évaluation initiale des patients

Il est nécessaire de mettre en place des structures de diagnostic « en un jour » disposant sur un même lieu d'une consultation spécialisée et des examens d'imagerie indispensables (TDM, IRM, échographie de contraste), avec des plages horaires et des opérateurs dédiés. Un développement des moyens diagnostiques performants (IRM polyvalentes, produit de contraste hépato-spécifique) est indispensable, la France étant le pays d'Europe où le nombre d'IRM par habitant est le plus faible et où les produits de contraste hépato-spécifiques de nouvelle génération ne sont pas disponibles [45]. Les structures de

diagnostic doivent assurer si nécessaire la réalisation de la biopsie guidée (idéalement le même jour). Ainsi le diagnostic devrait pouvoir être obtenu dans la plupart des cas en moins d'une semaine, incluant la décision de RCP.

Améliorer la disponibilité des traitements curatifs

La TH est « sanctuarisée » dans quelques centres agréés, mais la résection sur cirrhose et la destruction percutanée ne requièrent pas d'agrément spécifique. La résection hépatique en cas de cirrhose, qui est associée à une morbidité et une mortalité élevées, doit être effectuée par des chirurgiens spécialisés dans des centres disposant de moyens technologiques adaptés (cœlioscopie, outil de dissection, échographie per-opératoire, etc.) et d'une réanimation hépatologique dédiée. Comme pour les autres cancers, les centres spécialisés doivent faire l'objet d'une évaluation régulière de leurs résultats (idéalement à partir d'une base de données nationale) et un seuil minimum de patients traités est souhaitable. Les traitements de destruction percutanée devraient être structurés selon un modèle similaire (centres de radiologie interventionnelle dotés du matériel *ad hoc* et d'opérateurs spécialisés). Une formation spécifique des radiologues interventionnels et leur participation systématique aux RCP (réunions de concertation pluridisciplinaire) spécialisées sont indispensables. Le développement de la radiologie interventionnelle est l'un des objectifs du nouveau plan Cancer (plan Cancer 2014-2019, actions 3.8 à 3.10).

Renforcer la coopération entre les centres spécialisés de prise en charge du CHC et les centres de transplantation hépatique

Le CHC est devenu la première indication de TH en France. L'Agence de la biomédecine, entité administrative qui gère les transplantations en France, doit se doter d'une structure spécifique concernant le CPF. Les liens fonctionnels entre les centres de TH existants et les centres spécialisés dans le traitement du CHC doivent être structurés de façon spécifique, avec en particulier la participation de chirurgiens transplantateurs aux RCP spécialisées.

Généraliser le recours aux réunions de concertation pluridisciplinaire spécialisées

L'organisation des RCP est définie depuis le plan Cancer 2003-2007. Tous les dossiers des patients atteints de cancer doivent y être discutés. Les enquêtes de la HAS ont montré un taux d'exhaustivité croissant, 70 % en 2010 et 80 % en 2011 [46]. Les spécificités du CHC (notamment son association habituelle à une maladie chronique du foie) nécessitent le recours à une RCP spécialisée « Tumeurs primitives du foie ». Une enquête nationale de pratiques a été réalisée en 2011 auprès des responsables de 54 RCP prenant en charge le CHC [47]. L'analyse des réponses suggère des différences entre RCP non spécialisées et spécialisées : dans les RCP spécialisées, la participation de chirurgiens transplantateurs et de radiologues interventionnels est plus élevée, les propositions de traitement sont plus souvent conformes aux référentiels et les patients sont plus souvent inclus dans des essais cliniques.

Structuration des RCP spécialisées

Il conviendra, sous l'égide de l'INCa, de structurer et de valider des RCP spécialisées « Tumeurs primitives du foie » sur le territoire national. Un cahier des charges définirait les ressources et l'organisation nécessaires (secrétariat, personnel de recherche clinique, outils informatiques, accès aux référentiels et à l'imagerie, etc.). Une fiche de RCP unique et adaptée aux spécificités du CHC permettrait la constitution d'une base de données nationale, facilitant la sélection des patients pour les essais cliniques. Il est souhaitable que les RCP soient consacrées aux tumeurs primitives du foie dans leur ensemble et

pas seulement au CHC. Une RCP doit prévoir, pour chaque type d'organe, l'intégration d'un minimum de trois spécialités différentes. À côté des oncologues médicaux et des anatomo-pathologistes, la présence d'hépatologues, de radiologues interventionnels et de chirurgiens transplantateurs est requise. La présence d'une infirmière de coordination, responsable de la gestion de la file active des patients, est aussi indispensable.

Circuits de recours aux RCP spécialisées

Le recours à ces RCP spécialisées pourrait se faire soit directement, soit par l'intermédiaire d'une RCP de première ligne dans les régions où le recrutement local ne justifie pas l'existence d'une RCP spécialisée. La mise en réseau des RCP de première ligne autour des RCP spécialisées serait menée en lien avec l'INCa, les réseaux régionaux de cancérologie, les centres de référence des CHU et Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC), et les centres de coordination en cancérologie (3C). Le développement des systèmes de visioconférence peut aussi favoriser l'accès aux RCP spécialisées, à la condition de prévoir de les comptabiliser en terme d'activité dans chaque centre. L'acheminement des examens d'imagerie vers les RCP spécialisées doit être facilité, le temps de lecture des examens par les radiologues étant lui aussi valorisé.

Évaluation des RCP spécialisées

L'activité serait évaluée chaque année, avec la participation d'experts européens, prenant en compte le nombre de nouveaux patients et de dossiers présentés, le taux d'inclusion dans les essais cliniques et les taux de collecte des prélèvements sanguins et tissulaires dans les Centres de ressources biologiques (CRB).

Développer les bases de données et les centres de ressources biologiques en favorisant leur connexion avec les registres épidémiologiques et les équipes de recherche fondamentale

La structuration des centres spécialisés doit permettre la collecte conjointe des données cliniques et des prélèvements sanguins et tissulaires.

Structurer et développer les centres de ressources biologiques

Il est impératif d'obtenir pour la recherche des prélèvements sanguins et tissulaires (tumeur et foie non tumoral) de qualité. Il a été jugé important de « réhabiliter » la biopsie guidée des tumeurs et du foie non tumoral, qui a subi à tort le contrecoup des polémiques concernant la ponction-biopsie hépatique chez les patients atteints de CHC. Il est nécessaire d'informer les patients des enjeux et d'obtenir leur consentement. Les prélèvements doivent être collectés dans le cadre de CRB labellisés, biobanques et tumorothèques, assurant le recueil des échantillons et leur annotation, leur conservation et leur distribution aux chercheurs. L'organisation thématique en réseau des CRB est la plus pertinente, plutôt que la constitution de collections isolées. Un comité de pilotage multidisciplinaire incluant des participants aux RCP spécialisées est nécessaire. À titre d'exemple, le Réseau national des CRB-Foie, créé en 2002, a pour objectif de constituer une collection prospective de tumeurs primitives du foie. Il réunit l'ensemble des chercheurs et des cliniciens de neuf centres hospitalo-universitaires (<http://reseaucrbfoie.isped.u-bordeaux2.fr/>). L'harmonisation des règles de prélèvement et de conservation permet l'obtention de produits dérivés (ADN, ARN, protéines, métabolites) de qualité comparable, ainsi que le recueil de données cliniques et anatomopathologiques standardisées. Le réseau est engagé dans une démarche d'assurance-qualité et il est certifié selon la norme AFNOR NFS96-900. La mise à disposition de moyens pérennes pour assurer la gestion et la coordination de ce réseau est indispensable.

Renforcer les bases de données multicentriques associées aux centres de ressources biologiques et favoriser l'inclusion dans les essais thérapeutiques

La constitution et le développement de bases de données multicentriques sont indispensables afin de mieux connaître le cancer, mais aussi les risques compétitifs de décès, dont le poids est mal évalué. Une association étroite de ces bases de données cliniques avec les CRB spécialisés, biobanques et tumorothèques est indispensable. Les moyens nécessaires au développement et au fonctionnement conjoint des bases de données et des CRB doivent être assurés (logiciels dédiés, réseaux multicentriques, techniciens d'étude clinique et de biologie). De telles bases permettent aussi d'alimenter les registres épidémiologiques régionaux avec des données détaillées. Ces bases de données doivent contribuer à la sélection des patients pour augmenter les inclusions dans les essais cliniques, le taux d'inclusion actuel restant très faible (< 5 % dans l'observatoire CHANGH) [4].

Développer les registres épidémiologiques prenant en compte les caractéristiques du carcinome hépatocellulaire et de la maladie du foie associée

Les imprécisions actuelles des données entravent l'analyse de l'épidémiologie du CHC et de son évolution. Pour progresser, il est nécessaire de collecter de façon systématique les informations suivantes : la (ou les) cause(s) de la maladie chronique du foie associée, les circonstances du diagnostic du CHC (notamment dépistage organisé ou non et ses modalités), les caractéristiques tumorales au moment du diagnostic (extension, type histologique et différenciation), le circuit de prise en charge (notamment le recours à un centre et une RCP spécialisés), le traitement mis en œuvre et son résultat, ainsi que les délais des différentes étapes du parcours de soin. Identifier les CHC de cause virale B et C au sein des registres épidémiologiques est un enjeu important pour évaluer l'impact des traitements antiviraux et les conséquences prévisibles sur l'épidémiologie du cancer, toutes causes confondues. De façon plus large, ces registres devraient inclure l'ensemble des CPF, qu'il s'agisse de CHC ou d'un autre type histologique, et concerner également les cas survenant sur foie sain. Le développement d'un registre national exhaustif est peu réaliste à court terme, compte tenu des moyens et du temps nécessaires à sa mise en place. Il paraît plus adapté d'utiliser le réseau existant des registres régionaux de cancérologie (réseau Francim formé de 15 registres généraux et 10 registres spécialisés). Bien qu'il ne couvre que 20 à 25 % de la population selon les types de cancer et que certaines régions ne soient pas représentées, ce réseau possède une infrastructure opérationnelle de collecte d'informations et a déjà rapporté des résultats concernant le CPF [2]. Les données recueillies doivent être adaptées au CHC et homogénéisées entre les différents registres régionaux.

Favoriser la collaboration entre les équipes de recherche fondamentale et clinique et développer la recherche translationnelle

Les découvertes issues de la recherche fondamentale doivent être rapidement validées et transférées vers la pratique clinique. De même, la recherche fondamentale doit être orientée vers des questions cliniquement pertinentes. Les équipes fondamentales doivent être associées au fonctionnement des CRB et des bases de données cliniques. Il est important de favoriser l'intégration de cliniciens dans les unités de recherche labellisées et l'organisation régulière de réunions de recherche communes. Il convient enfin de développer des appels d'offre spécifiquement calibrés pour des projets de recherche collaboratifs associant les équipes fondamentales et les équipes cliniques.

Carcinome hépatocellulaire au cours des infections virales B et C : épidémiologie, traitement, dépistage, prévention

Points-clés

1. Le carcinome hépatocellulaire est une complication majeure des maladies chroniques du foie, essentiellement observé chez les patients au stade de cirrhose.
2. En France, environ un tiers des cas de carcinome hépatocellulaire est associé aux infections par les virus des hépatites B et C. L'étiologie virale influence peu les caractéristiques et la prise en charge du carcinome hépatocellulaire.
3. Le traitement curatif du carcinome hépatocellulaire a fait des progrès considérables au cours de ces dernières années, avec en particulier le développement des méthodes de destruction percutanée, de la chirurgie de résection hépatique et de la transplantation hépatique.
4. En France, l'épidémiologie du carcinome hépatocellulaire est mal connue, principalement en raison d'un système de recueil des données inadapté à cette affection et non exhaustif.
5. La survie globale des patients atteints de carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 20 % à 2 ans et de 5 % à 5 ans. La survie globale des patients qui ont fait l'objet d'un traitement curatif dépasse 50 % à 5 ans.
6. Un dépistage échographique semestriel des patients atteints de cirrhose permet d'identifier le carcinome hépatocellulaire au stade curable dans 75% des cas. Toutefois, au niveau national, 20% seulement des patients atteints de carcinome hépatocellulaire ont été l'objet d'un dépistage et 25% ont eu un traitement curatif. Le défaut de dépistage chez les patients atteints de cirrhose et la méconnaissance des recommandations de dépistage par les médecins non spécialistes expliquent probablement cette perte de chance.
7. L'utilisation des méthodes de destruction percutanée (seul traitement curatif possible chez les patients ne relevant pas de la résection ou de la transplantation hépatique) est probablement inégale sur le territoire.
8. La prise en charge optimale des patients atteints de carcinome hépatocellulaire nécessite l'intervention de plusieurs spécialistes ne participant habituellement pas aux réunions de concertation pluridisciplinaires de première ligne (hépatologue, radiologue interventionnel, chirurgien hépatique) ainsi qu'une organisation spécifique permettant un diagnostic rapide et un traitement adapté.

Recommandations

1. **Former les médecins non spécialistes des maladies du foie à l'identification des patients atteints de cirrhose et les sensibiliser à la mise en place du dépistage échographique semestriel du carcinome hépatocellulaire**, selon les recommandations de la HAS.
2. **Créer et structurer des centres spécialisés dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire**, en y rassemblant l'ensemble des spécialistes et les équipements diagnostiques et thérapeutiques nécessaires, ainsi que l'organisation adéquate, et notamment les structures de diagnostic « en un jour ».

3. **Favoriser l'accès rapide des patients aux centres spécialisés** en incluant le carcinome hépatocellulaire dans l'organisation des réseaux régionaux de cancérologie déjà en place.
4. **Structurer et généraliser la possibilité d'accès aux réunions de concertation pluridisciplinaire de recours**, comportant systématiquement un hépatologue, un radiologue interventionnel et un chirurgien transplanteur, et dotées de moyens suffisants en personnel de coordination et de secrétariat.
5. **Favoriser le développement des méthodes de destruction percutanée**, généraliser leur accès sur le territoire et adapter la cotation des actes.
6. **Favoriser le développement de collections biologiques de bonne qualité** (dans le cadre des centres de ressources biologiques), ayant au mieux une organisation thématique en réseau et couplées au recueil de données cliniques détaillées adaptées au cancer primitif du foie et actualisées régulièrement.
7. **Harmoniser le recueil des données pertinentes** concernant le cancer primitif du foie au sein des registres épidémiologiques des cancers existants.
8. **Promouvoir la recherche translationnelle**, en favorisant les interactions entre les équipes fondamentales et cliniques.

Hepatocellular carcinoma in HBV and HCV infections: prevention, screening and management

Key points

1. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a serious complication of chronic liver disease, especially in patients with cirrhosis.
2. In France approximately one third of the cases of HCC are associated with HBV and/or HCV infection. A viral etiology does not strongly influence the features or management of liver cancer.
3. Significant progress has been made in the curative treatment of HCC in particular with the development of percutaneous ablation method, surgical resection, and liver transplantation.
4. In France the epidemiology of HCC has not been well defined, mainly due to a system of data collection that is not well adapted to this entity and is incomplete. Overall survival in patients with HCC is low: around 20% at 2 years and 5% at 5 years.
5. When patients with cirrhosis undergo ultrasound screening every 6 months, HCC is diagnosed at a curable stage in 75% of patients. Nevertheless in France only 20% of patients with HCC were screened and 25% received curative treatment. This is probably because the diagnosis of patients with cirrhosis is insufficient, and because non-specialists are not aware of testing guidelines in these patients.
6. Percutaneous ablation method of HCC, which is the only possible curative treatment option in numerous patients who cannot undergo resection or liver transplantation, is probably underutilized and unevenly distributed throughout the country.
7. Optimal management of HCC requires several types of specialists who are not usually part of the multidisciplinary team for first line treatment (hepatologist,

interventional radiologist, liver surgeon) as well as a specific organization to obtain a rapid diagnosis and appropriate treatment.

Recommendations

1. **Teach non-specialized physicians to identify patients with cirrhosis and promote regular 6-month ultrasound screening** according to French national health authority (“HAS”) guidelines.
2. **Develop training programs for ultrasound screening of patients with cirrhosis**, in particular by creating a specific course in the national inter-university diploma on ultrasound and ultrasound techniques.
3. **Create and organize specialized centers for the management of primary liver cancer**, with all the necessary specialists, diagnostic equipment and treatment, as well as an appropriate organization, especially with a “one-day” diagnosis.
4. **Promote rapid patient access to specialized units** by including primary liver cancer in the organization of existing regional cancer networks.
5. **Structure and generalize access to specialized multidisciplinary teams** and systematically include a hepatologist, a transplant surgeon and an interventional radiologist with adequate coordination and secretarial support.
6. **Promote training in and the development of percutaneous ablation methods**. Make this treatment option available throughout France and include it in the list of medical acts in the French national health insurance system.
7. **Promote the collection of high quality biological data** (within the framework of the biological resource center) ideally, by organizing a thematic network associated with specific, regularly updated, clinical data collection adapted to primary liver cancer.
8. **Harmonize data collection on primary liver cancer** in the existing network of regional registers.
9. **Promote translational research** by supporting interactions between basic and clinical research groups.

Références

1. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 593-608.
2. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N. *Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim*. Rapport Francim-HCL-InVS-INCa, 2013.
3. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012*. Rapport Francim-HCL-InVS-INCa, 2013 : 32-5.
4. Rosa I, Denis J, Lesgourgues B, Renard P, Dobrin AS, Becker C, Groupe d'Étude Changh. A French multicentric longitudinal descriptive study of hepatocellular carcinoma management. The CHANGH cohort: preliminary results (abstract). *Hepatology* 2010 ; 1144A.
5. CépiDc-Inserm. <http://www.cepidc.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>. Données sur les causes de décès, 2013.

6. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 200-7.
7. Agence de Biomédecine. *Tableau F18 – Évolution du nombre de greffés hépatiques selon l'indication et incidence par million d'habitants*. Rapport d'activité 2012-2013. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/2005-foie/synthese.htm> - t2015
8. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, *et al.* Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 974-85-e914.
9. EASL-EORTC. Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 908-43.
10. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011 ; 53 : 1020-2.
11. Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 7 – Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) FFCD-FNCLCC-GERCOR-SFCD-SFRO-SNFGE 2011. <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-7.pdf>
12. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 986-94. e983 ; quiz e914-85.
13. Villanueva A, Hernandez-Gea V, Llovet JM. Medical therapies for hepatocellular carcinoma: a critical view of the evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 10 : 34-42.
14. Sangro B, Inarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 464-73.
15. Xi M, Zhang L, Zhao L, Li QQ, Guo SP, Feng ZZ, *et al.* Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. *PLoS One* 2013 ; 8 : e63864.
16. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, *et al.* Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013 ; 58 : 546-54.
17. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, *et al.* Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011 ; 54 : 1987-97.
18. Naugler WE, Sonnenberg A. Survival and cost-effectiveness analysis of competing strategies in the management of small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2010 ; 16 : 1186-94.
19. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004 ; 130 : 417-22.
20. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology* 2011 ; 54 : 1998-2004.
21. Chan AC, Poon RT, Ng KK, Lo CM, Fan ST, Wong J. Changing paradigm in the management of hepatocellular carcinoma improves the survival benefit of early detection by screening. *Ann Surg* 2008 ; 247 : 666-73.
22. Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrie N, Renault-Vantroys T, Rosa I, Bouvier AM, *et al.* HCC screening in patients with compensated HCV-related cirrhosis aware of their HCV-status improves survival: a modeling approach. *Hepatology* 2013. Doi : 10.1002/hep.26944.
23. Singal AG, Yopp A, Skinner C, Packer M, Lee WM, Tiro JA. Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2012 ; 27 : 861-7.

24. Davila JA, Henderson L, Kramer JR, Kanwal F, Richardson PA, Duan Z, El-Serag HB. Utilization of surveillance for hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-infected veterans in the United States. *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : 85-93.
25. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2010 ; 52 : 132-141.
26. Trinchet JC. Surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: from official recommendations to the real life. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 1310-1.
27. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, *et al.* Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012 ; 308 : 2584-93.
28. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, *et al.* Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013 ; 58 : 98-107.
29. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013 ; 158 : 329-37.
30. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, *et al.* A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 : 230-6.
31. Singh S, Singh PP. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma: are statins the missing link ? *Gut* 2013 ; 62 : 951-2.
32. Carrat F. Statin and aspirin for prevention of hepatocellular carcinoma: what are the levels of evidence ? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013 ; 30 octobre. Doi : 10.1016/j.clinre.2013.09.007.
33. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 674-87.
34. McGivern DR, Lemon SM. Virus-specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated liver cancer. *Oncogene* 2011 ; 30 : 1969-83.
35. Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2013 ; 13 : 123-35.
36. Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 704-13.
37. Poon SL, Pang ST, McPherson JR, Yu W, Huang KK, Guan P, *et al.* Genome-wide mutational signatures of aristolochic acid and its application as a screening tool. *Sci Transl Med* 2013 ; 5 : 197ra101.
38. Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, Ladeiro Y, Pelletier L, Maad IB, *et al.* Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 694-8.
39. Nault JC, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatobiliary carcinogenesis. *Semin Liver Dis* 2011 ; 31 : 173-87.
40. Nault JC, Mallet M, Pilati C, Calderaro J, Bioulac-Sage P, Laurent C, *et al.* High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun* 2013 ; 4 : 2218.
41. Nahon P, Zucman-Rossi J. Single nucleotide polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 663-74.
42. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, *et al.* Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 55-63.

43. Nault JC, De Reynies A, Villanueva A, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, *et al.* A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 176-87.
44. Haute Autorité de Santé. Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée (patients de classe A du score de Child-Pugh) et prévention primaire des complications. Site internet 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/surveillance_cirrhose_synthese_2008_2002_2013_2017_2041_2018_2601.pdf.
45. Zech CJ, Bartolozzi C, Bioulac-Sage P, Chow PK, Forner A, Grazioli L, *et al.* Consensus report of the Fifth International forum for liver MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013 ; 201 : 97-107.
46. Haute Autorité de Santé. Indicateur Réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie – Campagne 2011 – Analyse descriptive des résultats agrégés et analyse des facteurs associés à la variabilité des résultats. Site internet 2011. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-2007/ipaqss-rapport-rcp.pdf>.
47. Barbare JC, Franco D, André T, Bronowicki JP, Merle P, Péron JM, *et al.* Les dossiers de carcinome hépatocellulaire peuvent-ils être discutés dans une RCP non spécialisée ? *Bull Cancer* 2014 (soumis pour publication).

11

Transplantation hépatique pour hépatites virales B et C

La transplantation hépatique a pris une place majeure dans le traitement des maladies du foie. Dans le cas des hépatites virales, elle est le traitement des patients ayant une cirrhose décompensée menaçant le pronostic vital et d'un nombre important de patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) sur une hépatopathie chronique. La transplantation hépatique a permis également de sauver des patients atteints d'hépatite fulminante liée au virus de l'hépatite B (VHB) ou d'insuffisance hépatique aiguë par réactivation du VHB.

L'un des problèmes majeurs de la transplantation hépatique pour hépatite virale est la persistance du virus dans l'organisme après la transplantation, nécessitant une prophylaxie et/ou un traitement antiviral afin d'éviter l'infection du greffon hépatique par le VHB ou le virus de l'hépatite C (VHC).

La place de la transplantation hépatique en France, la transplantation hépatique chez les patients infectés par les virus B, B-D et C, les problèmes spécifiques de la retransplantation, la transplantation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH et la transplantation hépatique chez les patients atteints de CHC seront successivement envisagés dans ce chapitre.

La transplantation hépatique en France

Nombre de transplantations hépatiques en France et principe d'attribution des greffons

La transplantation hépatique a été introduite en France en 1968, mais est restée peu développée jusqu'en 1984. L'ère actuelle de la transplantation hépatique a débuté réellement à ce moment, avec la croissance exponentielle du nombre de transplantations, contemporaine d'une amélioration significative des résultats [1]. En 2012, 1 161 transplantations hépatiques ont été réalisées en France pour un total de 16 452 transplantations réalisées de 1986 à 2012 [2] (*Figure 1*). On estime à plus de 9 000 le nombre de patients vivant actuellement avec un greffon hépatique fonctionnel. Le taux annuel de transplantation hépatique en France est de 17,7 par million d'habitants. La plupart des greffons proviennent de donneurs décédés par mort encéphalique, le taux de greffons provenant de donneurs vivants diminuant régulièrement : ce taux était inférieur à 1 % en 2012 [2].

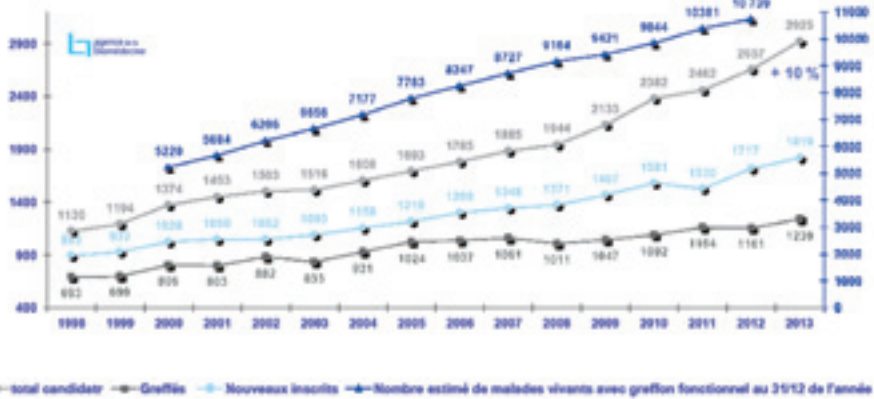


Figure 1. Évolution de la transplantation hépatique en France entre 1998 et 2013. Exclusion des enfants de moins de 18 ans et des retransplantations (© Agence de la biomédecine).

L'Agence de la biomédecine (ABM) gère la liste nationale d'attente et l'attribution des greffons en France. Chez les patients atteints de maladie chronique du foie, l'attribution des greffons se fait depuis 2007 nominativement en fonction d'un « score national foie » comprenant le score MELD (*Mayo End-Stage Liver Disease*), la distance géographique entre le lieu de prélèvement et le centre de transplantation et la durée d'attente lorsque l'indication est un CHC. Les règles d'attribution des greffons priorisent les patients cirrhotiques ayant les scores MELD les plus élevés, donc les plus graves, et les patients ayant un CHC de plus de 2 cm (dit TNM 2). Ces règles permettent de transplanter rapidement les patients ayant une cirrhose grave, mais le délai d'attente reste long, en moyenne un an, chez les patients ayant un CHC compliquant une cirrhose compensée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou d'hépatite fulminante, menaçant le pronostic vital à court terme et ayant certains critères de gravité ont un accès prioritaire national à la transplantation *via* une liste dite de super-urgence.

Évolution de l'épidémiologie des donneurs et des receveurs

Au cours de ces vingt dernières années, le nombre de donneurs décédés d'un traumatisme cérébral lié à un accident de la voie publique (AVP) a considérablement diminué, en raison de la baisse de la mortalité des accidents de la route. Il en est de même des décès par accident vasculaire. Dans le même temps, l'augmentation du nombre de donneurs recensés et prélevés observée entre 2000 et 2008 est le résultat positif des mesures du plan « Greffe » et de leur pérennisation : (a) déploiement sur l'ensemble du territoire de près de 200 unités de coordinations hospitalières dédiées et formées à cette activité ; (b) mise en place d'une tarification à l'activité, avec comme pour les autres activités de soin, la création de plusieurs catégories de financement, permettant la reconnaissance de ces coordinations ; (c) élargissement des critères de prélèvement vers des donneurs décédés dits « à critères élargis » (donneurs âgés, décédés après arrêt cardiaque ou ayant des maladies infectieuses ou chroniques). En conséquence directe, l'âge moyen des donneurs a significativement augmenté, de 41 ans en 2000 à 54 ans en 2012, et le pourcentage de donneurs décédés d'un accident vasculaire cérébral (AVC) a considérablement augmenté ; il est devenu la première cause de décès chez les donneurs (57 % en 2012).

Cette hausse de l'âge moyen des donneurs est liée à une augmentation du recensement et du prélèvement de sujets de plus de 60 ans. Le nombre de donneurs âgés de moins de 45 ans est resté stable au cours des dix dernières années, preuve de l'efficacité du plan de déploiement des coordinations hospitalières, en contexte de baisse de la mortalité par AVP ou AVC en France durant la même période. En 2012, 26 % des donneurs de foie prélevés avaient plus de 68 ans [2].

Dans le même temps, l'âge des receveurs n'a cessé d'augmenter. L'âge médian des patients à l'inscription est passé de 45,5 ans en 2000 à 50,5 ans en 2012. Quarante-et-un pour cent des receveurs avaient plus de 56 ans en 2012 *versus* 26 % en 2000.

Les principales indications de la transplantation hépatique sont la cirrhose (54 %) et le CHC (33 %) survenant majoritairement sur cirrhose non décompensée [2].

Survie des patients et des greffons

Les progrès réalisés au cours de ces vingt dernières années ont été spectaculaires, avec une amélioration régulière de la courbe de survie. En France, sur la période 2005-2008, la survie, toutes indications confondues, était de 86 % à un an et de 73 % à 5 ans [2].

Globalement, la survie du receveur après une transplantation hépatique réalisée entre 1993 et 2011 est de 93 % à un mois, 84 % à un an, de 73 % à cinq ans et 62 % à dix ans. L'analyse univariée de la survie montre une amélioration significative des résultats jusqu'en 2004, avec un taux de survie à un mois et à un an significativement meilleur pour la cohorte 2000-2004 par rapport à celle de 1995-1999 et voisin entre les cohortes 2000-2004, 2005-2007 et 2008-2011. Elle montre aussi une différence significative dans les résultats selon l'indication, l'âge du receveur, l'âge du donneur et le degré d'urgence. La survie après retransplantation est significativement meilleure s'il s'agit d'une retransplantation tardive (plus de 3 mois après la première transplantation).

Prévision d'évolution de la transplantation hépatique au-delà de 2014

Il est difficile de prévoir l'évolution d'un traitement tel que la transplantation hépatique. Cependant, la transplantation hépatique restera une thérapeutique essentielle pour les raisons suivantes : il n'y a pas de traitement autre de l'insuffisance hépatique terminale et elle est le traitement le plus efficace du CHC. Avec l'arrivée de nouvelles thérapeutiques antivirales, on peut envisager, dans les cinq prochaines années une diminution du nombre de patients atteints de cirrhose décompensée, mais le nombre de patients atteints de CHC candidats à la transplantation hépatique va continuer à augmenter jusqu'en 2020 [3]. Aujourd'hui, on dénombre deux receveurs pour un donneur (*Figure 1*). L'écart entre le nombre de patients candidats et le nombre de patients transplantés risque de se creuser. En effet, le nombre de donneurs décédés de mort encéphalique et prélevés est stable depuis quatre à cinq ans et ne devrait pas augmenter, sauf en cas de modification majeure de la stratégie du prélèvement d'organes en France.

Une possibilité pour augmenter le nombre de transplantations hépatiques serait de développer à nouveau le don à partir de donneurs vivants qui a fortement diminué en France, en raison des difficultés techniques et de la morbidité chez le donneur (2 décès de donneurs vivants pour transplantation hépatique ont été observés en 2000 et 2007). Le développement du prélèvement du foie gauche pourrait diminuer cette morbidité et permettre une relance de ce type de transplantation. Les transplantations hépatiques à donneur vivant sont peu développées en Europe de l'Ouest et aux États-Unis mais très majoritaires dans de nombreux pays d'Asie comme le Japon, la Corée du Sud, Hong

Kong et l'Inde), seule possibilité de transplantation dans des pays qui, pour des raisons culturelles, ne reconnaissent pas le concept de mort encéphalique.

Les autres options pour augmenter le nombre de greffons sont le développement de la technique du foie partagé pour deux adultes qui reste encore limitée pour des raisons techniques. Le développement du prélèvement chez les donneurs décédés après arrêt circulatoire pourrait aussi permettre d'accroître le nombre de greffons. Ce programme est autorisé en France depuis août 2006 pour les donneurs dits non contrôlés (arrêt cardiaque réfractaire). L'extension de ce programme vers les donneurs de type III selon la classification de Maastricht (arrêt circulatoire après limitation ou arrêt des thérapeutiques) est en cours d'élaboration, avec un potentiel d'augmentation du *pool* de greffons supérieur à 10 %.

La transplantation hépatique pour hépatite B

La proportion de candidats à la transplantation pour une hépatopathie liée au VHB a régulièrement diminué au cours des douze dernières années. Elle est passée, en France, de 12 % en 2000 à moins de 8 % des candidats en 2012. Une tendance forte en France, aux États-Unis et en Europe de l'Ouest est une diminution des indications de transplantation pour cirrhose décompensée liée au VHB et une augmentation des indications pour CHC en rapport avec le VHB [4, 5] (Figure 2). Ainsi, entre 2000 et 2012, la proportion de candidats AgHBs-positif transplantés pour cirrhose décompensée est passée de 74 à 45 % et pour CHC de 14 à 46 %. Environ 10 % des patients infectés par le VHB sont transplantés pour une hépatite fulminante. En 2012, la cirrhose décompensée liée au VHB ne représentait plus que 1,7 % des indications totales de transplantation hépatique.

La survie à long terme est conditionnée par la prévention de la récurrence virale B sur le greffon et par l'efficacité des traitements en cas de récurrence. Durant les vingt dernières

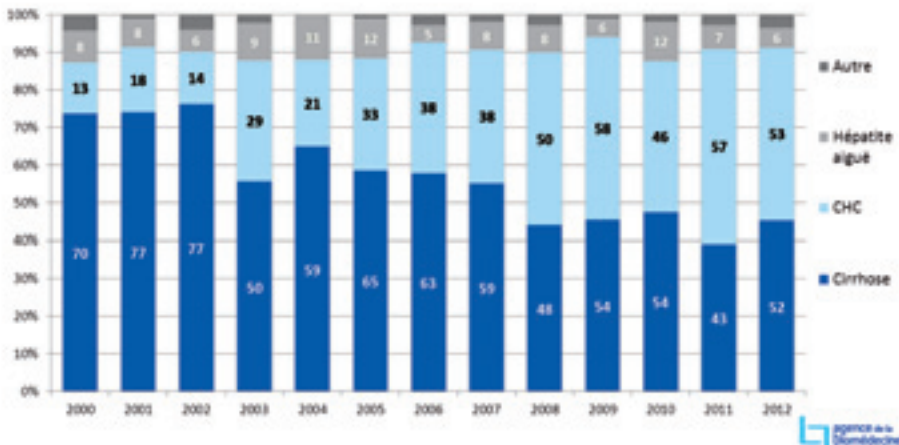


Figure 2. Évolution des indications de transplantation chez les patients ayant une infection virale B inscrits en liste d'attente. Exclusion des enfants de moins de 18 ans et des retransplantations (© Agence de la biomédecine).

années, les résultats de la transplantation hépatique pour hépatopathie virale B se sont améliorés de façon spectaculaire [5], avec des survies de 90 % à un an et de > 80 % à cinq ans. La première avancée a été l'utilisation des immunoglobulines spécifiques anti-HBs (HBIG) à fortes doses et au long cours [6]. La seconde avancée a été l'emploi d'agents antiviraux dans le traitement des cirrhoses B décompensées avant la transplantation et dans la prophylaxie et le traitement des récurrences B post-transplantation. La dernière avancée significative a été la mise en place de protocoles de prophylaxie combinée, associant les HBIG et les antiviraux de nouvelle génération dont l'efficacité et la barrière génétique exposant à un faible risque de résistance sont élevées. Cependant, cette prophylaxie a des limites : l'utilisation des HBIG est coûteuse et contraignante et l'emploi au long cours des antiviraux peut exposer au risque d'émergence de mutants résistants. Les nouvelles stratégies de prévention de la récurrence virale B doivent viser à une réduction des coûts par l'association de doses plus faibles d'HBIG aux antiviraux et/ou à l'arrêt des HBIG à distance de la transplantation sous couvert d'antiviraux.

Physiopathologie de la récurrence B après transplantation

Chez les patients recevant des HBIG, la réinfection se fait soit à partir d'une production de VHB provenant de sites extra-hépatiques, soit parce que le titre des anticorps anti-HBs est insuffisant (du fait d'une mauvaise compliance aux HBIG ou d'une insuffisance de surveillance), soit en raison de l'apparition de mutations du gène *S/préS* codant les protéines de l'enveloppe, responsable d'une inefficacité des anticorps anti-HBs [7-9]. Quelle que soit la prophylaxie utilisée, la majorité des études montrent que le risque de récurrence est plus élevé en cas de forte charge virale au moment de la transplantation [8, 10-12] avec un seuil d'ADN du VHB > 2 000 UI/ml. Le risque de récurrence virale B semble également lié à l'existence d'un CHC et à sa récurrence au décours de la transplantation [12-14], peut-être en relation avec la persistance de particules virales dans le CHC.

Prévention de la réinfection par le VHB

Antiviraux avant la transplantation

La réplication virale B avant la transplantation est un facteur de risque majeur de récurrence. Il est donc logique de contrôler la réplication virale avant la transplantation afin de réduire ce risque. L'objectif est d'obtenir un ADN du VHB < 2 000 UI/ml avant la transplantation. Cet objectif ne peut cependant pas être respecté chez des patients pour qui la transplantation est une urgence vitale. L'arrêt de la réplication virale B peut, par ailleurs, entraîner une amélioration clinique significative, faisant retarder ou suspendre l'indication de la transplantation hépatique [15]. L'utilisation de l'interféron est contre-indiquée chez les patients cirrhotiques. Les traitements actuels reposent sur les analogues nucléos(t)idiques (NUC), en raison de leur efficacité et de leur bonne tolérance. Les antiviraux disponibles sont la lamivudine, l'adéfovir, l'entécavir et le ténofovir. La lamivudine permet une disparition de l'ADN du VHB chez 60 % à 100 % des patients après deux à trois mois de traitement, et surtout une amélioration significative de la fonction hépatique [16]. Son inconvénient majeur est un risque d'échappement viral, évalué, en dehors de la transplantation hépatique, à 70 % à 5 ans. Les antiviraux de dernière génération, entécavir et ténofovir, sont actuellement utilisés [17-22].

Immunoglobulines anti-HBs en monoprophyllaxie post-transplantation

Les HBIG, habituellement administrées par voie intraveineuse, empêcheraient la réinfection immédiate du greffon, en bloquant un récepteur du VHB à la surface des hépatocytes ou en neutralisant les particules circulantes. Il existe un effet-dose des HBIG dans

la prévention de la récurrence [23]. Un travail multicentrique européen réalisé chez 372 patients a montré que l'administration d'HBIG pendant une période minimum de six mois après la transplantation réduisait de façon significative le taux de récurrence par rapport aux patients ne recevant pas d'HBIG ou n'en recevant que pendant la phase péri-opératoire (33 % *versus* 75 %, $p < 0,001$). Le risque de récurrence sous HBIG était de 67 % en cas de cirrhose B et de 32 % en cas de cirrhose B-D [6]. Chez les patients ayant une cirrhose virale B avec réplication virale avant la transplantation, le risque de récurrence restait élevé. Ces travaux ont été confirmés par plusieurs études qui ont montré, en utilisant une prophylaxie au long cours maintenant des titres d'anticorps anti-HBs > 100 UI/l, que les taux de récurrence B variaient de 70 % à 96 % en cas de cirrhose associée à une réplication et de 29 % à 38 % en cas de cirrhose non associée à une réplication [8]. Chez les candidats à la transplantation ayant une réplication virale B, certains ont proposé l'utilisation de très fortes doses d'HBIG au long cours afin de maintenir des titres d'anticorps anti-HBs > 500 UI/l [23]. Ces protocoles utilisant de fortes doses d'HBIG ont permis de réduire le risque de récurrence entre 16 et 35 % en cas de cirrhose B « répliquante ». Les inconvénients des HBIG sont : (a) un coût important, (b) une utilisation contraignante en raison de la nécessité d'une surveillance régulière des titres d'anticorps anti-HBs et d'injections fréquentes pour une durée indéfinie, (c) le risque de réactions d'hypersensibilité, (d) la possibilité de sélection de mutants résistants, (e) une efficacité moindre en cas de réplication virale B pré-transplantation.

Antiviraux en pré et/ou post-transplantation sans immunoglobulines anti-HBs

La lamivudine est l'agent antiviral qui a été le plus étudié. Plusieurs études ont montré des taux de récurrence en monoprofylaxie pré et/ou post-transplantation variant de 22 % à 50 %. Le risque de récurrence B post-transplantation était lié de manière significative à la charge virale avant le début du traitement par lamivudine et avec la durée de suivi post-transplantation [24, 25]. La récurrence était toujours due à l'émergence d'un variant YMDD. La lamivudine en monothérapie pré et post-transplantation est un traitement insuffisant [8].

Récemment, l'équipe de Hong Kong a rapporté l'expérience de 80 patients transplantés ayant reçu en post-transplantation une monoprofylaxie par l'entécavir. Les résultats ont montré qu'un seul patient a positivé l'ADN du VHB dans le sérum, mais que la persistance et/ou la réapparition de l'AgHBs sérique étaient observées dans 22 % des cas [26]. Avec les antiviraux de dernière génération en monoprofylaxie, les résultats sont donc bons en terme de prévention de la récurrence ou de la réactivation virale B, mais insuffisants si l'on se fonde sur la présence de l'AgHBs sérique. Comme en pré-transplantation, l'association de deux antiviraux n'a pas démontré de supériorité en post-transplantation par rapport à l'utilisation d'un seul.

Combinaison d'antiviraux en pré et post-transplantation et d'immunoglobulines anti-HBs

C'est actuellement le traitement standard permettant la prophylaxie la plus efficace. Les bases virologiques de ce traitement reposent sur le fait que les HBIG exercent une pression de sélection sur la région préS/S et les NUC sur la région de l'ADN polymérase. Dans la série de l'hôpital Paul Brousse, la supériorité de ce protocole combiné HBIG + NUC sur la monoprofylaxie HBIG a été démontrée, avec des taux de réinfection de 5 % *versus* 25 % [12]. Il a été également montré par un groupe australo-néozélandais que, dans ces protocoles combinés, il était possible d'utiliser des doses plus faibles d'HBIG. Ainsi une combinaison de lamivudine et d'HBIG intramusculaires à des doses de 400 à

800 UI était associée à un taux de récurrence B de 4 % à 5 ans chez 147 patients [27]. Dans une revue récente, une combinaison HBIG et de NUC de dernière génération permettait de diminuer significativement le nombre de rechutes par comparaison avec une combinaison d'HBIG et de lamivudine (1,0 % *versus* 6,1 %, $p < 0,001$) [28]. Dans cette même étude, il n'y avait pas d'argument en faveur de l'utilisation préférentielle de l'entécavir ou du ténofovir.

Les protocoles idéaux de prophylaxie par HBIG et antiviraux restent à déterminer, mais la combinaison d'HBIG et de NUC de dernière génération est la stratégie la plus efficace et permet d'obtenir des taux de récurrence inférieurs à 5 % [28].

Arrêt des immunoglobulines anti-HBs et/ou des antiviraux

Les résultats à long terme de la prophylaxie par les HBIG montrent que le risque de réinfection est maximal dans les premières années, mais très faible après trois ans post-transplantation [29]. Cela pose la question de la possibilité de l'arrêt des HBIG et celle de la nécessité d'une prophylaxie par des antiviraux B sur le long terme. Des études virologiques menées en France et aux États-Unis ont cependant montré que l'ADN du VHB pouvait être détecté dans le foie chez plus de 50 % des patients transplantés pour une hépatopathie B et chez lesquels l'AgHBs et l'ADN du VHB étaient absents dans le sérum plus de 10 ans après la transplantation, suggérant la persistance d'ADN du VHB résiduel chez une proportion importante de patients [29, 30]. Les arguments évoqués pour l'arrêt des HBIG sont leur coût élevé et leur tolérance. Plusieurs études ont évalué la possibilité d'arrêt des HBIG à distance de la transplantation et leur remplacement par la lamivudine. Ces stratégies aboutissent à des taux de réinfection variant entre 10 et 20 % après l'arrêt des HBIG [11, 31]. Plus récemment, de meilleurs résultats ont été rapportés avec des stratégies de remplacement des HBIG par une association adéfovir/lamivudine [32, 33], par l'entécavir, par le ténofovir et par une association ténofovir-emtricitabine [34]. Globalement le taux de réapparition de l'AgHBs est de 5 à 10 %, avec une réapparition de l'ADN du VHB à des taux faibles [11].

Enfin, un groupe italien a étudié la possibilité de l'arrêt complet de la prophylaxie (HBIG puis NUC) chez 30 patients plus de 5 ans après la transplantation [35]. L'ADN du VHB devait être négatif dans le sérum ainsi que dans le foie, de même que l'ADNccc dans le foie, à partir de biopsies hépatiques. Il s'agissait donc d'un groupe très sélectionné de patients, sans ADN résiduel détectable, en apparence. À 2 ans, l'AgHBs et l'ADN du VHB, sont réapparus chez 5 patients sur 30, tandis qu'ils sont restés négatifs chez les 25 autres. Ces résultats montrent qu'il existe probablement des patients chez lesquels l'immunoprophylaxie pourrait être arrêtée mais qu'il est impossible de les identifier avec les technologies actuelles. L'arrêt total de la prophylaxie expose donc à un risque.

En résumé, l'arrêt des HBIG peut être envisagé si les conditions suivantes sont réunies : (a) patients ayant un ADN du VHB et un AgHBs négatifs avant la transplantation, (b) patients ayant une faible immunosuppression, (c) patients ayant au moment de la décision de l'arrêt des HBIG une recherche d'ADN du VHB négative, (d) un délai d'au moins un an après la transplantation, (e) un relais pris par des antiviraux [11]. L'efficacité d'une prophylaxie exclusive par NUC pose cependant la question de l'observance sur le long terme qui doit être attentivement surveillée pour garantir une efficacité optimale.

Les perspectives sont donc : (a) d'élaborer de nouveaux protocoles de prophylaxie utilisant de faibles doses d'HBIG et d'évaluer la meilleure voie d'administration, (b) d'élaborer de nouveaux protocoles de prophylaxie utilisant les antiviraux, (c) d'identifier les patients pour lesquels les HBIG pourraient être arrêtées.

La transplantation hépatique pour hépatite B-D

Le pourcentage de patients atteints d'hépatite B-D est en nette diminution en Europe. La transplantation hépatique pour hépatite B-D représente moins de 3 % des transplantations hépatiques en France. Il a été montré dans de nombreuses études que, chez les patients transplantés pour cirrhose B-D, le risque de récurrence virale B sur le greffon était faible et que la survie après transplantation était très élevée et supérieure à celle des patients transplantés pour cirrhose liée au seul VHB. Selon l'*European liver transplant registry* (ELTR), la survie est de 89 % et 86 % à 5 ans et 10 ans, respectivement [5].

Le risque de réinfection par le virus de l'hépatite D (VHD) est lié au VHB. En effet, le VHD est un virus défectif qui en théorie a besoin du VHB pour se répliquer. Dans le contexte particulier de la transplantation hépatique, il a été montré par plusieurs équipes que l'AgHD et l'ARN du VHD pouvaient être détectés dans le foie et le sérum à des titres faibles chez des patients n'ayant pas d'AgHBs détectable dans le sérum. Lorsque l'AgHBs est indétectable, il n'y a pas d'hépatite sur le greffon. Au contraire, lorsque l'AgHBs est présent, une répllication du VHD survient et se traduit par une hépatite B-D sur le greffon.

Le seul traitement efficace en cas de lésions hépatiques liées au VHD repose sur l'interféron. Bien que possible avant et après transplantation hépatique, l'utilisation de l'interféron est très contraignante et son efficacité limitée [36]. En cas de cirrhose décompensée, l'interféron est contre-indiqué en raison d'une augmentation du risque infectieux, potentiellement mortel. Après transplantation, l'interféron est responsable de nombreux effets indésirables, parfois graves comme la survenue de rejet, qui aboutissent à un taux élevé d'arrêt prématuré du traitement.

Il est donc primordial de prévenir la récurrence virale B pour empêcher la récurrence de l'infection à VHD. L'AgHBs doit rester négatif dans le sérum, et, pour cette raison, les patients co-infectés VHB-VHD doivent recevoir un protocole de prophylaxie identique aux patients mono-infectés par le VHB, fondé sur la combinaison des HBIG et d'un NUC de dernière génération [37, 38].

La transplantation hépatique pour hépatite C

Aspects généraux

Indications de la transplantation hépatique

La cirrhose virale C, associée ou non à un CHC, est une des principales indications de transplantation hépatique en Europe.

En France, 26 % des nouveaux inscrits sur la liste nationale de transplantation hépatique l'ont été pour une hépatopathie liée au VHC. Le taux de nouveaux inscrits infectés par le VHC en France a progressé de 3,8 à 6,3 par million d'habitants entre 2000 et 2012. Même si la tendance est un peu différente de celle observée dans l'infection virale B, on observe depuis 2006 un nombre constant des indications de transplantation hépatique pour cirrhose décompensée et une augmentation importante des indications pour CHC (*Figure 3*). En effet, le nombre de patients transplantés pour CHC a progressé de 17 % en 2000 à 49 % en 2012, parmi les patients ayant une infection à VHC.

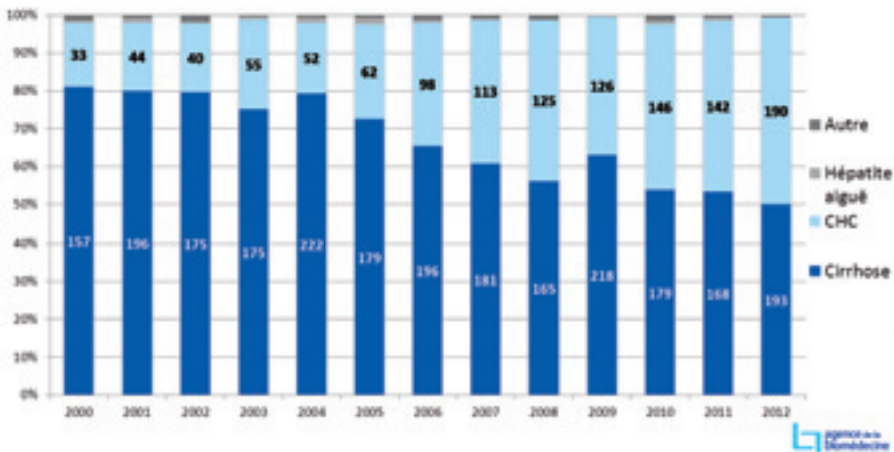


Figure 3. Évolution des indications de transplantation chez les patients ayant une infection virale C inscrits en liste d'attente (© Agence de la biomédecine).

Résultats de la transplantation hépatique pour hépatopathie C

Les résultats de survie après transplantation des patients ayant une hépatopathie à VHC sont à 1 mois de 94,8 %, à 1 an de 82,1 %, et à 5 ans de 65,0 %, pour la période de greffe 2002-2007, toutes indications de transplantation confondues. Le taux de survie baisse significativement si l'indication de transplantation est en rapport avec la présence d'un CHC : à 1 an 85,0 % et à 5 ans 63,9 %, mais les receveurs sont en moyenne plus âgés.

Histoire naturelle de la récurrence virale C après transplantation

Le principal problème de la transplantation pour cirrhose virale C est la réinfection du greffon hépatique par le VHC qui est quasi constante (90 % des cas), chez les patients ayant une répllication virale C avant la transplantation. La réinfection du greffon peut avoir des conséquences variées et parfois sévères. Une hépatite aiguë survient entre le premier et le quatrième mois après la transplantation et évolue vers une hépatite chronique chez 70 à 90 % des patients. Des cas d'hépatite fibrosante cholestatique sont rapportés avec une fréquence de 2 à 10 % [39, 40] et leur pronostic est sévère.

L'évolution de l'infection virale C sur le greffon est accélérée par rapport aux patients immunocompétents, avec une vitesse de progression de la fibrose plus rapide, ce qui souligne l'importance d'un suivi systématique, histologique ou par des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose [41]. La fréquence de survenue de cirrhose varie selon les séries de 10 à 30 % à 5 ans [40]. En cas de cirrhose sur le greffon, le risque de décompensation est élevé à court terme, avec un taux de décès de 60 % dans l'année suivant le premier épisode de décompensation. Cette évolution conduit à l'indication d'une retransplantation chez environ 10 % des patients.

La réinfection du greffon par le VHC est donc à l'origine d'une réduction significative de la survie des greffons et des patients transplantés pour hépatopathie virale C, par rapport aux patients non infectés par le VHC. En France, les données récentes de l'ABM

montrent que les survies à 5 ans des patients transplantés entre 2002 et 2007 avec ou sans infection virale C sont respectivement de 65 % et 75 %, avec des taux de survie des greffons de respectivement 60 % et 71 % dans les mêmes groupes.

L'arrêt de la réplication virale C en post-transplantation permet d'améliorer significativement les résultats de la transplantation pour hépatopathie à VHC. L'amélioration de l'efficacité des agents antiviraux dirigés contre le VHC est donc déterminante dans l'amélioration des résultats de la transplantation dans cette indication.

L'intervention de facteurs multiples, liés au donneur, à l'hôte et au virus, est probable dans la survenue de fibrose sévère post-transplantation [42, 43]. L'âge du donneur est un facteur de risque reconnu d'aggravation de la récurrence C post-transplantation, intervenant sur la vitesse de progression de la fibrose et la survie du greffon [42-44]. Sa prise en considération est cependant difficile à maîtriser en période de pénurie d'organes. Les rôles de la charge virale C pré-transplantation, de la charge virale post-transplantation et du génotype viral sur la sévérité de la récurrence ont été suggérés. Le traitement type et l'intensité du traitement immunosuppresseur utilisé après la transplantation hépatique est également un facteur de récurrence grave. L'immunosuppression actuelle repose sur les anticalcineurines (tacrolimus ou ciclosporine). Plusieurs études ont suggéré un avantage à la ciclosporine (qui a un effet antiviral C *in vitro*) pour lutter contre la récurrence. Cependant, aucune étude robuste ou méta-analyse n'a permis de démontrer clairement une supériorité de son utilisation par rapport au tacrolimus. Une méta-analyse récente a en revanche montré un bénéfice à l'utilisation de la ciclosporine durant le traitement de la récurrence virale C pour augmenter les chances de réponse virologique soutenue [45]. Le traitement des épisodes de rejet aigu par des bolus de corticoïdes ou par l'OKT3 et l'arrêt précoce des corticoïdes sont des facteurs favorisant la gravité de la récurrence C [42, 43]. De nombreuses questions restent débattues concernant l'utilisation d'autres molécules immunosuppressives comme le mycophénolate mofétil, des thérapies d'induction comme les antagonistes du récepteur de l'IL2 et les inhibiteurs de mTOR, en particulier l'évérolimus.

Stratégies thérapeutiques de la récurrence virale C

En raison du risque évolutif de la récurrence virale C, un traitement doit être discuté. Le traitement est le plus souvent proposé au stade d'hépatite chronique sur le greffon. D'autres stratégies peuvent être envisagées : traitement pré-transplantation ou traitement post-transplantation précoce (préemptif). Les traitements antiviraux utilisés jusqu'ici dans le cadre de la transplantation hépatique ont eu une efficacité et une tolérance limitées. Les données préliminaires sur l'utilisation des nouveaux agents antiviraux directs sont extrêmement encourageantes et ces nouveaux médicaments devraient bouleverser dans un avenir proche la prise en charge et les résultats de la transplantation hépatique pour cirrhose virale C.

Traitement pré-transplantation

L'intérêt d'un traitement antiviral avant la transplantation est de diminuer ou stopper la réplication virale afin, d'une part, d'améliorer la fonction hépatique et, d'autre part, de réduire ou éviter le risque de récurrence post-transplantation. Il a été montré qu'avec l'interféron et la ribavirine, les patients qui ont une réponse virologique sous traitement (ARN du VHC indétectable dans le sérum) au moment de la transplantation ont un risque de récurrence abaissé à 30 à 40 % et que les patients ayant une réponse virologique soutenue (RVS) 24 semaines après la fin du traitement antiviral avant transplantation n'ont pas de récurrence virale.

Il y a cependant deux populations distinctes de patients en attente de transplantation : ceux ayant une cirrhose décompensée et ceux ayant un CHC sur cirrhose compensée et les possibilités thérapeutiques sont très différentes dans ces deux groupes. Chez les patients ayant une cirrhose décompensée, l'interféron est le plus souvent contre-indiqué en raison de la tolérance. Les différents essais ont montré en cas de traitement avec l'interféron et la ribavirine chez les patients cirrhotiques Child-Pugh B, un taux de réponse virologique de 15 % en cas de génotype 1 et de 50 % en cas de génotype 3, un taux de complications infectieuses sous traitement élevé et un risque de décès sous traitement, nécessitant un suivi expert et rapproché [46-48]. Chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée, l'efficacité et la tolérance du traitement sont meilleurs et identiques à celles des patients ayant une cirrhose compensée sans CHC.

Des résultats prometteurs ont été récemment rapportés avec l'association de sofosbuvir et de ribavirine, administrée jusqu'à la transplantation [49]. Ils indiquent une tolérance acceptable, un taux très élevé (93 %) de patients ayant un ARN du VHC indétectable sous traitement au moment de la transplantation et un taux de réponse virologique 12 semaines après la transplantation de 64 % [49]. Le taux de réponse virologique après transplantation atteignait même 95 % dans le sous-groupe de patients ayant eu une virosuppression complète pendant plus d'un mois avant transplantation.

Ces données suggèrent qu'une virosuppression d'une durée supérieure à un mois devrait permettre de prévenir efficacement la réinfection du greffon en post-transplantation. La date de début du traitement, sa durée par rapport à la date de transplantation, le type d'associations antivirales et la tolérance chez les patients ayant une cirrhose décompensée seront des éléments à préciser dans le futur.

Traitement post-transplantation

Traitement prophylactique post-transplantation

Les résultats du traitement par une combinaison d'interféron standard ou pégylé et de ribavirine montrent des taux de réponse virologique soutenue (RVS) de 30 % maximum. Le traitement par l'interféron et la ribavirine est limité par une tolérance hématologique médiocre, avec un risque infectieux [50]. La place des agents antiviraux directs en tant que traitement préemptif devra être étudiée, ainsi que le rapport coût-efficacité de cette approche, comparée à celle d'un traitement par antiviraux directs chez les patients ayant une réinfection chronique avérée du greffon.

Traitement antiviral au stade d'hépatite chronique

Le traitement antiviral est le plus souvent débuté au stade d'hépatite chronique sur le greffon à un moment où l'état général du patient est suffisamment amélioré. Les indications de traitement prennent en compte la tolérance supposée du traitement, le génotype viral, la sévérité de l'hépatite, notamment en cas d'hépatite fibrosante cholestatique ou de progression rapide de la fibrose. Les traitements par interféron ou ribavirine en monothérapie sont peu efficaces avec des taux de RVS < 10 % [51]. Les traitements par association d'interféron non pégylé et ribavirine permettent d'obtenir des taux de RVS de 20 % [52]. De nombreuses études ont été menées avec l'association interféron pégylé-ribavirine. Globalement, les taux de RVS se situent entre 30 à 35 %. Ils sont plus élevés chez les patients de génotype 2 et 3 (RVS > 50 %) que de génotype 1 (RVS : 30 %) [53]. La réponse au traitement est plus faible et la tolérance moins bonne chez les patients ayant une fibrose sévère, justifiant d'initier le traitement le plus précocement possible [54].

Dans un essai multicentrique français récent testant cette combinaison, la RVS était de 34,6 % en intention de traiter et de 47,9 % en analyse per-protocole [55]. La tolérance

est un facteur limitant de la combinaison interféron-ribavirine, puisqu'une réduction de dose est nécessaire chez plus de 50 % des patients et un arrêt de traitement chez plus de 20 % [53, 54]. Le risque de rejet aigu ou chronique induit par ce traitement comportant de l'interféron est évalué à 5-10 % [51, 53]. Des formes d'hépatites allo-immunes en cours de traitement ou à la fin du traitement ont été décrites (parfois associée à une clairance du VHC) et peuvent représenter des formes atypiques de rejet.

Une autre limite de ce traitement est la toxicité hématologique, notamment celle de la ribavirine, responsable d'anémie hémolytique. Des études récentes ont montré un taux d'utilisation de l'érythropoïétine de 40 % lors de traitement par bithérapie interféron pégylé-ribavirine [55].

L'expérience des trithérapies interféron pégylé-ribavirine-télaprévir ou bocéprévir en transplantation hépatique est limitée. Sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, ces trithérapies ont été effectuées pour une durée programmée de 48 semaines. Ces traitements posent des problèmes d'interactions médicamenteuses entre les antiprotéases et les inhibiteurs de calcineurine utilisés pour le traitement du rejet. Ainsi, en cas d'utilisation de télaprévir ou bocéprévir, la dose de tacrolimus doit être réduite de 20 à 50 fois et la dose de ciclosporine de 2 à 5 fois [56, 57]. Les résultats de RVS sont autour de 40-50 % (patients de génotype 1). La tolérance est médiocre : 90 % des patients ont reçu de l'érythropoïétine pour une anémie et le traitement a dû être interrompu dans 25 % des cas [57].

Des résultats très prometteurs ont été rapportés avec les nouveaux agents antiviraux directs. Le métabolisme du sofosbuvir étant rénal, il ne semble pas y avoir d'interaction médicamenteuse avec les traitements immunosuppresseurs. Dans une étude de phase II présentée récemment et menée chez 40 patients transplantés, l'association sofosbuvir-ribavirine, administrée pendant 24 semaines, a été associée à une réponse virologique en fin de traitement chez 100 % des patients. Quatre semaines après l'arrêt du traitement, une réponse virologique persistait chez 77 % des patients. La RVS n'est pas encore connue. La tolérance en cours de traitement semble excellente, les seuls effets indésirables rapportés étant principalement liés à la ribavirine [58]. Des essais par l'association sofosbuvir-daclatasvir ou sofosbuvir-lédipasvir sont en cours (*cf.* thématique « Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C »). L'utilisation avec succès de thérapies antivirales dans deux cas d'hépatite fibrosante cholestatique suggère que ces nouveaux traitements vont révolutionner la prise en charge de l'hépatite C post-transplantation [59, 60].

Dans ce contexte, il est probable que le dogme actuel de traiter les patients au stade de récurrence virale C sur le greffon sera obsolète, les traitements pouvant être administrés plus précocement, car mieux tolérés [61].

La retransplantation

La retransplantation est le seul traitement des patients ayant développé une cirrhose décompensée sur le greffon. Les résultats de la retransplantation chez les patients ayant une infection virale C semblent proches de ceux des patients qui en sont indemnes. Les facteurs liés à une diminution de survie après retransplantation sont une mauvaise fonction hépatique, une insuffisance rénale, une hospitalisation en unité de soins intensifs et un âge élevé, incitant à proposer la retransplantation précocement. Cependant, l'indication de retransplantation est difficile à poser du fait d'un nombre de candidats en augmentation,

de la pénurie d'organes et de la vitesse à laquelle se fait la décompensation de la cirrhose sur le greffon. Enfin, il faut noter que l'évolution de la récurrence C sur le second greffon est plus souvent rapide que celle observée sur le premier greffon [62, 63].

Transplantation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH

Rationnel de la transplantation hépatique chez le patient infecté par le VIH

Le pronostic de l'infection à VIH s'est considérablement amélioré durant ces dernières années avec l'arrivée des multithérapies antirétrovirales. Environ 20 % des patients infectés par VIH sont co-infectés par le VHC et 7 % par le VHB. L'histoire naturelle des hépatites B et C chez les patients infectés par le VIH diffère de celle des patients mono-infectés, l'évolution vers la cirrhose, l'insuffisance hépatique et le CHC étant plus rapides [64, 65]. Ainsi, dans certaines cohortes, les maladies hépatiques représentent la principale cause de décès, devant les complications infectieuses, tumorales et/ou vasculaires.

Dans ce contexte, la transplantation hépatique est le seul traitement des patients ayant une maladie hépatique mettant en jeu leur pronostic vital. La transplantation hépatique est devenue possible chez ces patients dans les années 2000, lorsque les traitements antirétroviraux ont permis un contrôle immunologique compatible avec l'administration de traitements immunosuppresseurs au long cours [64-66].

Ainsi, le nombre de patients infectés par le VIH nouvellement inscrits sur liste de transplantation hépatique en France varie de 30 à 48 par an depuis 2003 (2 à 4 % des nouveaux inscrits). La majorité d'entre eux sont inscrits en Île-de-France. Sur la période 2002-2012, 65,5 % étaient inscrits pour cirrhose secondaire à une infection par le VHB, le VHC ou le VHD, 4,1 % pour une défaillance hépatique aiguë, 6,4 % pour une retransplantation élective ou non et 15,6 % pour CHC. Une tendance à la hausse du taux d'inscription pour CHC (de 5 à 12 % en 10 ans) et une baisse de l'indication pour cirrhose de l'ordre de 80 à 60 % ont été notées durant cette période.

En moyenne 78,3 % [64,5-92,7 %] sont co-infectés par le VHC, 21,2 % [9,8 % à 33,3 %] sont co-infectés par le VHB et 11 % [3 à 19 %] sont co-infectés par le VHC et le VHB.

Indications

La transplantation hépatique doit être envisagée chez les patients ayant une cirrhose menaçant le pronostic vital dans les deux à trois ans et une infection à VIH contrôlée. L'infection à VIH est considérée contrôlée si la charge virale est indétectable sous antirétroviraux. Les patients ayant un taux de CD4 < 150/μl et/ou ayant eu un événement classant Sida sont habituellement contre-indiqués pour la transplantation hépatique. Quelques exceptions sont cependant possibles. Certains patients ayant une infection à VIH contrôlée avec des taux de CD4 < 150/μl (ce qui est fréquemment le cas chez les patients cirrhotiques ou sous interféron) ou ayant eu un événement classant Sida avant les antirétroviraux et réversible sous antirétroviraux, avec une immunité reconstituée, peuvent ainsi être considérés pour une transplantation hépatique.

Comme en cas de mono-infection, les patients doivent avoir une bonne compliance. Les patients ayant une toxicomanie active ou un alcoolisme actif ne sont pas considérés pour la transplantation. Un traitement substitutif aux opiacés ne constitue pas une

contre-indication. Il est particulièrement important que les patients candidats à la transplantation adhèrent au projet, notamment les patients infectés par le VHC pour lesquels des biopsies hépatiques et un traitement antiviral seront nécessaires après la transplantation [66].

Interactions entre les antirétroviraux et les inhibiteurs de la calcineurine

Il existe une interaction forte entre les antiprotéases anti-VIH et les anticalcineurines (tacrolimus et ciclosporine), en raison d'un blocage du cytochrome P450 par les antiprotéases anti-VHC, qui est responsable d'un risque de surdosage de tacrolimus ou de ciclosporine. Cela nécessite un suivi rigoureux des concentrations sériques des anticalcineurines pour éviter des accidents de néphrotoxicité ou de neurotoxicité. L'emploi de faibles doses d'anticalcineurines, prescrites à des intervalles élargis pour éviter cette toxicité, fait courir un risque de sous-exposition aux anticalcineurines et de rejet de greffe.

L'interaction avec les anticalcineurines et les agents antiviraux directs anti-VHC récemment développés existe, mais est nettement moindre.

Toxicité mitochondriale des antirétroviraux

Les analogues nucléosidiques anti-VIH peuvent altérer l'ADN polymérase mitochondriale et diminuer ainsi le contenu en ADN des mitochondries. Ils affectent la chaîne respiratoire mitochondriale et peuvent être responsable de stéatose microvésiculaire, de pancréatite et d'acidose lactique. L'hépatotoxicité pourrait être augmentée en présence du VHC, par des mécanismes inconnus. En effet, chez les patients transplantés pour une infection à VIH et recevant des antirétroviraux, il a été noté que la survenue de stéatose microvésiculaire, témoignant souvent d'une atteinte mitochondriale, était plus fréquente chez les patients ayant une réinfection du greffon par le VHC que chez ceux n'ayant pas d'infection par le VHC (par exemple ceux transplantés pour une co-infection VIH-VHB) [67].

Risque de progression de l'infection à VIH après la transplantation

La transplantation hépatique ne semble pas entraîner d'accélération de l'infection à VIH. Le taux des CD4 reste stable, la charge virale VIH reste indétectable ou faible sous traitement par les antirétroviraux et il ne semble pas y avoir davantage d'infections opportunistes. Le risque de lymphome ne semble pas augmenté. L'état général des patients peut s'améliorer de façon spectaculaire [68].

Transplantation hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHB

Avant la transplantation, il existe un risque de persistance de la réplication virale B chez les patients ayant reçu de la lamivudine, par émergence d'une mutation. Il est essentiel que la réplication virale B soit contrôlée avant la transplantation. Dans ce but, il faut éviter l'emploi de la lamivudine sans autre agent anti-VHB chez les patients infectés VIH-VHB, car le risque d'échappement au VHB est de quasi constant à 4 ans. En cas d'échappement à la lamivudine, il faudra adjoindre le ténofovir qui est efficace sur le VHB mutant résistant à la lamivudine.

Actuellement, la recommandation est de traiter les patients VIH-VHB par l'association emtricitabine-ténofovir (en un comprimé) ou lamivudine-ténofovir. Ces molécules sont efficaces à la fois sur le VIH et le VHB et leur combinaison pourrait diminuer le risque de résistance au VHB. Après la transplantation, il est possible de contrôler la réinfection virale B du greffon par l'administration combinée d'HBIG et d'antiviraux actifs sur le VIH et le VHB. L'association ténofovir-emtricitabine est de ce fait privilégiée.

Cette prophylaxie combinée post-transplantation permet de diminuer le risque de récurrence virale B à moins de 10 % et d'obtenir des survies similaires à celles des populations mono-infectées par le VHB, c'est-à-dire 80 à 90 % à 5 ans avec une excellente qualité de vie [66, 69, 70].

Transplantation hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC

Elle représente actuellement un problème majeur, en raison de la fréquence de la co-infection VIH/VHC et beaucoup de ces patients co-infectés ont une cirrhose à un stade avancé. Avant la transplantation, le risque de progression de la cirrhose est particulièrement élevé [64, 65]. Le problème principal est celui de la réinfection virale C après la transplantation, car il est admis que la récurrence virale C est plus sévère chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHC. Vingt pour cent des patients font une hépatite fibrosante cholestatique et la plupart ont un stade F2 de fibrose dès la deuxième année suivant la transplantation. À 5 ans, le risque d'évolution vers la cirrhose est élevé et la survie varie entre 40 et 60 % selon les équipes [68, 71, 72].

Des facteurs de mauvais pronostic après transplantation ont été identifiés : un taux de CD4 bas avant transplantation, un score de MELD élevé, une dénutrition, la survenue d'une hépatite fibrosante cholestatique [73], une charge virale post-transplantation élevée, la survenue d'infections après transplantation, l'utilisation de greffons provenant de donneurs infectés par le VHC et la double transplantation foie-rein.

En cas de réinfection du greffon par le VHC, les essais de traitements par interféron pégylé-ribavirine sont majoritairement des échecs. L'équipe de l'hôpital Paul Brousse a rapporté des taux de réponse virologique soutenue de seulement 16 % et un taux très élevé d'arrêt de traitement par intolérance [74]. Récemment, un cas de RVS sous trithérapie incluant le télaprévir a été rapporté [75]. L'avenir est aux nouveaux traitements antiviraux. Pour que l'activité de transplantation hépatique chez les patients co-infectés VIH/VHC se développe, il est important que les résultats s'améliorent. Il est donc essentiel de mettre en place des stratégies de traitement utilisant les nouveaux agents antiviraux directs. Le contrôle de l'infection virale C permettra de faire que les résultats soient proches de ceux observés chez les patients co-infectés VIH/VHB.

La transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire

Données épidémiologiques

La transplantation hépatique est considérée comme le meilleur traitement du CHC car très satisfaisant sur le plan carcinologique, éliminant à la fois la tumeur et l'état pré-neoplasique que constitue la cirrhose. Au cours de la dernière décennie, la transplantation hépatique pour CHC est passée du stade d'indication presque marginale au stade d'indication majeure, cela à l'échelon français et mondial. La transplantation hépatique pour CHC représentait 13 % des indications en 2002. Elle concerne depuis 2008 25 % à 27 % des patients inscrits en liste d'attente [2] et 34 % des nouveaux inscrits en 2012. Parmi les nouveaux inscrits en 2012, 60 % avaient un diagnostic principal ou associé de cirrhose alcoolique, 35 % un diagnostic principal ou associé de cirrhose virale C et 11 % avaient un diagnostic principal et associé de cirrhose virale C et alcoolique.

Cette évolution épidémiologique sans précédent est en relation avec plusieurs facteurs :

- l'épidémiologie de l'infection virale C et ses conséquences directes sur l'incidence du CHC et sur la mortalité par CHC [76, 77]. Le nombre de patients infectés par le VHC décédant annuellement par CHC a doublé entre 2004 et 2011, passant de 335 à 639 [77] et le nombre de patients transplantés pour un CHC lié à une infection virale C a été multiplié par 14 entre 2000 et 2012 (*Figure 3*). Quarante pour cent des candidats à la transplantation pour CHC sont actuellement porteurs chroniques du VHC ;
- la politique systématique de dépistage du CHC chez les patients atteints de cirrhose, qui permet de diagnostiquer les tumeurs à un stade encore accessible à la transplantation ;
- la meilleure définition, à la fin des années 1990, des candidats à la transplantation pour CHC à faible risque de récurrence [78].

Dans ce contexte, il est intéressant de noter que la cirrhose virale C sans CHC, qui représentait 16 % des indications de transplantation au début des années 2000 et concernait plus de 80 % des patients porteurs chroniques du VHC, ne représente plus actuellement que 9,5 % des indications de transplantation [2] et 50 % des indications chez les porteurs chroniques du VHC [2] (*Figure 3*) (les 50 autres pour cent correspondant à des patients transplantés pour CHC). En 10 ans, il est donc apparu, chez les sujets infectés par le VHC, une bascule des indications de transplantation de la cirrhose décompensée vers le CHC. Ce phénomène est également observé aux États-Unis [4] et en Europe [79]. Les patients co-infectés VIH-VHC et ayant un CHC semblent avoir un pronostic voisin de celui des patients mono-infectés après transplantation, mais un plus grand risque de sortie de liste d'attente pour progression du CHC [80].

Critères de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire

L'indication de transplantation hépatique pour CHC sur cirrhose virale ne présente pas de spécificité particulière. Comme pour tout CHC, les candidats à la transplantation pour CHC lié à une hépatopathie C sont sélectionnés sur un risque attendu de récurrence tumorale post-transplantation faible, voisin de 10-15 %. Le programme français de transplantation hépatique n'a cependant jamais complètement adopté les critères de Milan pour la sélection des patients avec CHC, critères qui tiennent compte de la taille et du nombre de nodules, largement validés à l'échelle mondiale [78]. Sur la période 2008-2009, 38 % des patients inscrits sur liste d'attente pour CHC en France étaient en dehors des critères de Milan.

En revanche, deux particularités doivent être prises en compte dans la gestion de cette indication : la possibilité d'un traitement antiviral C efficace avant la transplantation (*cf. supra*) et l'impact des données épidémiologiques. Les données épidémiologiques ont eu un impact majeur sur l'activité de transplantation hépatique en France. L'augmentation rapide des indications de transplantation pour CHC, satellite de l'épidémie virale C, a induit une compétition directe et croissante pour l'accès à la transplantation entre les patients inscrits sur liste pour CHC et ceux inscrits pour cirrhose décompensée. Des règles spécifiques d'attribution des greffons ont donc été définies pour les patients inscrits pour CHC dans le cadre du score national d'attribution des greffons hépatiques adopté en 2007 par l'ABM. L'objectif de ces règles est de tendre vers une équité d'accès à la transplantation entre les patients inscrits pour cirrhose décompensée et ceux inscrits pour CHC (qui sont desservis par le score MELD). Ces règles sont prévues pour permettre l'accès à

la transplantation des patients inscrits pour CHC dans un délai de 9 à 15 mois, avec une probabilité de sortie de liste pour décès ou progression tumorale de 10-12 %. Des règles restrictives d'indications de transplantation pour CHC ont été également adoptées en janvier 2013 à la demande des professionnels par l'Agence de la biomédecine pour limiter la transplantation chez les malades à haut risque de récurrence. La sélection des patients inscrits pour CHC repose donc depuis 2013 en France sur le score « alpha-fœtoprotéine (AFP) » qui prend en compte la taille, le nombre des lésions, mais aussi la valeur de l'alpha-fœtoprotéine à l'inscription et durant la phase d'attente [81]. Seuls les patients ayant un CHC de plus de 2 cm et un score AFP ≤ 2 sont candidats à la transplantation.

Résultats de la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire

La survie après transplantation pour CHC en France est de 67 % à 5 ans [2] toutes indications confondues, de 66 % après transplantation pour CHC sur cirrhose virale C, paradoxalement supérieure à la survie de 63 % après transplantation pour cirrhose virale C sans CHC (source : ABM).

Qualité de vie et transplantation

Avant la transplantation

Beaucoup de candidats à la transplantation sont orientés tardivement vers les centres de transplantation. Une prise en charge tardive rend souvent plus difficile un accompagnement et une éducation thérapeutique du patient lors la période qui précède la transplantation et cela pourra avoir un impact négatif dans la période péri-opératoire et les suites de la transplantation. La préparation du patient est indispensable et il est nécessaire d'accompagner le patient tout au long du processus, de l'annonce de la transplantation à son acceptation, des examens pré-transplantation à l'inscription sur la liste d'attente, de la préparation sociale, familiale et psychologique à l'intervention et de l'appel au bloc opératoire. Malgré les efforts et la disponibilité des coordinations de transplantation, cette prise en charge n'a pas toujours les moyens pour optimiser les chances de réussite de la transplantation, de rendre le patient acteur de sa vie, de lui permettre de d'avoir une hygiène de vie optimale, de l'engager, le cas échéant, à un sevrage du tabac, de l'alcool ou d'autres produits addictifs et de préparer sa vie après la transplantation.

Avant, pendant et après la transplantation

Un soutien psychologique est une nécessité avant, pendant et après la transplantation. Il doit pouvoir être proposé systématiquement et requiert les moyens en personnel soignant dédié et en adéquation avec la file active du centre de transplantation. Il en est de même pour l'éducation thérapeutique du patient qui, faute de moyens, est loin d'exister dans tous les centres. Les équipes doivent pouvoir bénéficier d'outils tels que brochures, didacticiels et autres supports, afin de faciliter l'accompagnement tout au long de la filière de soin. Un observatoire des transplantés est une aide évidente pour chaque centre de transplantation, outil partagé par chacun d'eux. Il devrait distinctement concerner les trois temps (pré, per et post- transplantation).

Les spécialistes ont recours à plusieurs modèles d'évaluation de la qualité de vie ou ont créé leur propre modèle. La définition d'un modèle national partagé et partageable serait souhaitable. Les travaux de Karam [82] pourraient servir de première base. Selon ces travaux, le concept de qualité de vie lié à l'état de santé doit être amélioré et d'autres

instruments de mesure de la qualité de vie des transplantés doivent être développés et évalués. La mise à disposition et le recours à des questionnaires génériques, associés à des questionnaires spécifiques aux transplantés, permettraient des comparaisons avec d'autres types de transplantation (cœur, rein), et ce en regard des normes de la population générale. Les indicateurs se recoupent le plus souvent, mais ne sont pas toujours de même nature. La sexualité reste souvent absente des grilles existantes. Les travaux de Burra et Germani présentés à la réunion de l'AASLD de 2013 en ont souligné l'importance [83].

Des adaptations en fonction des profils de patients (cirrhose virale, cirrhose alcoolique, co-infection...) restent à définir. Chaque centre a plus couramment recours à une grille d'adhésion thérapeutique, couvrant trois dimensions : l'adhésion aux traitements, l'adhésion au suivi médical et au rendez-vous et les comportements face à l'alcool et autres addictions licites ou illicites. Les instruments de mesure de la qualité de vie et les grilles d'adhésion thérapeutique doivent être associés pour pouvoir être recoupés. L'accès à ces outils ne doit pas être réservé au seul corps médical. Les transplantés doivent pouvoir y accéder.

Après la transplantation

La survie après transplantation hépatique n'a fait qu'augmenter au fil des années. Cependant, la qualité de la survie des patients à long terme est essentielle. Les transplantés sont souvent démunis face aux difficultés qu'ils rencontrent, aux aléas post-transplantation et aux conséquences de leur traitement. Il conviendrait de donner aux patients les moyens de mieux appréhender les difficultés qu'ils pourraient rencontrer. L'éducation thérapeutique du patient au cours de la période qui suit la transplantation pourrait remplir ce rôle. Les attentes précédant les rendez-vous et les examens pourraient être mises à profit, en mettant en place des mini-groupes de paroles permettant partages, soutien, échanges d'expériences et informations.

Enfin, une stimulation pourrait s'appuyer sur des instruments sportifs comme le rameur ou le vélo en salle, des pratiques somatiques, telle que le Feldenkrais, ou encore le Qi Gong et la sophrologie ou la méditation [84], en fonction des opportunités et de l'environnement des centres. Une expérimentation pilote permettrait d'en évaluer la pertinence et l'efficacité. Les services médico-sociaux doivent être à même de pouvoir pallier les contraintes de l'isolement social ou familial des transplantés.

Transplantation hépatique pour hépatites virales B et C

Points-clés

1. Les infections à VHB et à VHC compliquées de cirrhose et/ou de carcinome hépatocellulaire représentent un tiers des indications de transplantation hépatique en France.
2. L'accès à la transplantation est conditionné par le score MELD chez les patients ayant une cirrhose et par le score alpha-fœtoprotéine (AFP) chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire. La priorité est donnée aux patients les plus graves, ceux qui ont un risque de mortalité à court terme.
3. Chez les patients transplantés, en l'absence de prophylaxie efficace (possible pour le VHB et en évaluation avec les nouveaux agents antiviraux pour le VHC), la

récidive virale est constante et responsable d'une diminution de survie des patients et des greffons.

4. Chez les patients transplantés pour une maladie du foie liée au VHB, afin d'éviter la récurrence de l'infection sur le greffon, il faut : (a) avant la transplantation, obtenir une négativation de la charge virale en utilisant les analogues nucléos(t)idiques de dernière génération (entécavir ou ténofovir) et (b) après la transplantation, proposer l'association d'immunoglobulines anti-HBs et d'un analogue nucléos(t)idique, cette combinaison coûteuse devant être, en l'état actuel des connaissances, maintenue à vie.
5. Chez les patients transplantés pour une maladie du foie liée au VHC, il faut essayer d'éradiquer le virus avant la transplantation. Les modalités du traitement dépendent de la gravité de la cirrhose. Les résultats des associations des nouveaux agents antiviraux directs sont prometteurs.
6. Après transplantation pour une maladie du foie liée au VHC, le traitement préventif de la récurrence devrait bénéficier de l'arrivée des nouveaux agents antiviraux directs. Leurs modalités d'emploi sont toutefois à préciser.
7. Après transplantation pour une maladie du foie liée au VHC, un traitement curatif doit être proposé, à partir du sixième mois post-transplantation, chez les patients ayant une hépatite fibrosante cholestatique ou une hépatite chronique associée à un score de fibrose \geq F2, la vitesse de progression de la fibrose étant augmentée chez ces patients immunodéprimés. La bithérapie interféron pégylé-ribavirine a donné des résultats décevants. Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, la trithérapie incluant le bocéprévir ou le télaprévir a donné des résultats sensiblement meilleurs, mais ses effets indésirables et les interactions avec les médicaments immunosuppresseurs en limitent l'utilisation. Les résultats des associations des nouveaux agents antiviraux directs semblent très prometteurs.
8. La transplantation hépatique peut être proposée aux patients co-infectés VIH-VHB ou VIH-VHC. La transplantation ne peut être réalisée que si l'infection à VIH est contrôlée. Les interactions entre médicaments antirétroviraux et immunosuppresseurs doivent être anticipées. Les résultats de la transplantation hépatique pour une co-infection VIH-VHB sont identiques à ceux de la transplantation pour une mono-infection à VHB. Les résultats de la transplantation hépatique pour une co-infection VIH-VHC sont moins bons que ceux de la transplantation pour une mono-infection à VHC, en raison de la plus grande gravité des patients au moment de la transplantation et de la sévérité accrue de la récurrence de l'infection à VHC.

Recommandations

1. **Réévaluer les modalités de la prévention de la récurrence de l'infection par le VHB.** Des études sont nécessaires pour identifier les patients chez lesquels les immunoglobulines anti-HBs pourraient être arrêtées, avec le maintien des analogues nucléos(t)idiques, et les patients chez lesquels tous les traitements à visée prophylactique pourraient être interrompus.
2. **Proposer une évaluation annuelle de la fibrose hépatique après transplantation hépatique pour infection par le VHC.** La place des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose après la transplantation doit être mieux étudiée.

3. **Préciser l'impact des comorbidités**, notamment du syndrome métabolique, sur la sévérité de la récurrence de l'infection par le VHC.
4. **Évaluer l'efficacité et la tolérance des nouveaux agents antiviraux directs** chez les patients infectés par le VHC, avant et après la transplantation. Ces patients sont concernés en priorité par les études thérapeutiques, en raison de la sévérité de l'atteinte hépatique. L'inclusion de ces patients dans des cohortes multicentriques doit être encouragée.
5. **Réévaluer les critères d'attribution des greffons chez les patients co-infectés VIH-VHC**, en tenant compte de la singularité de l'évolution de l'infection par le VHC chez ces patients, à la fois plus rapide et plus sévère.

Liver transplantation and HBV and HCV infections

Key points

1. HBV and HCV infections complicated by cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma represent one third of all indications for liver transplantation in France.
2. Access to liver transplantation is dependent upon the MELD score in patients with cirrhosis and the alpha-fetoprotein (AFP) score in patients with hepatocellular carcinoma. The most severely ill patients are given the priority, those with a short-term risk of death.
3. In the absence of effective prophylaxis in transplanted patients (possible for HBV and being evaluated with new antiviral agents for HCV), viral recurrence occurs in all cases and reduces survival in transplant patients.
4. To prevent recurrence in patients who are transplanted for HBV related liver disease: (a) a negative viral load must be obtained before transplantation using the most recent nucleos(t)ide analogues (entecavir or tenofovir), and (b) after transplantation, a combination of anti-HBs immunoglobulins and a nucleos(t)ide analogue should be proposed.
5. In patients transplanted for HCV-related liver diseases, if possible the virus should be eradicated before transplantation. Results on a combination of new direct acting antivirals are promising.
6. After transplantation for HCV-related liver disease, treatment to prevent recurrence should benefit from new direct acting antivirals. Their use must be defined in this setting.
7. After transplantation for HCV-related liver disease, curative treatment should be proposed six months after transplantation, in patients with fibrosing cholestatic hepatitis or chronic hepatitis associated with a fibrosis score of \geq F2 as the progression of fibrosis is more rapid in immunodeficient patients. The results of association pegylated interferon-ribavirin were disappointing. Although results with triple therapy with boceprevir or telaprevir seem to be better in patients with HCV genotype 1 the adverse effects and interactions with immune suppressant drugs limit the use of this combination. The results of combinations of new direct acting antivirals are very promising.

8. Liver transplantation can be proposed to patients with HIV-HBV or HIV-HCV co-infection. Transplantation cannot be performed unless the HIV infection is controlled. Interactions between antivirals and immunosuppressants should be expected. The results of liver transplantation for HIV-HBV co-infection are identical to that for HBV infection alone. The results of liver transplantation in HIV-HCV co-infection are not as good as in HCV infection alone because the former patients are in more severe condition when they undergo transplantation and because of the increased severity of recurrent HCV.

Recommendations

1. **Reevaluate the prevention of recurrent HBV infection.** Studies are needed to identify patients who can stop anti-HBs immunoglobulins, while maintaining nucleos(t)ide analogues and patients who can stop all prophylaxis treatments.
2. **Propose a yearly evaluation of fibrosis after liver transplantation for HCV-related liver disease.** Non-invasive tests to evaluate fibrosis after transplantation should be further studied.
3. **Define the influence of comorbidities**, in particular the metabolic syndrome, on the severity of recurrent HCV infection.
4. **Evaluate the efficacy of new direct acting antivirals** in patients infected with HCV before and after transplantation. These patients should have priority in therapeutic studies because of the severity of liver disease. Inclusion of these patients in multicenter cohorts should be encouraged.
5. **Re-evaluate the distribution of liver grafts in patients with HIV-HCV coinfection** taking into account the specific progression of HCV in these patients, which is both rapid and severe.

Références

1. Bismuth H, Castaing D, Ericzon BG, Rolles K, Otte JB, Ringe B, *et al.* Hepatic transplantation in Europe: first report of the European liver transplantation registry. *Lancet* 1987 ; 2 : 674-6.
2. Agence de la biomédecine. Rapport annuel, 2012.
3. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N, *et al.* Predicted effects of treatment of hepatitis C infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 974-85.
4. Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA, Therneau TM, Edwards E, Hindman AA, *et al.* Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1680-6.
5. Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, *et al.* Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 287-96.
6. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, *et al.* Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1842-1847.
7. Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, Gish RG, Rojter S, Vierling JM, *et al.* Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1998 ; 27 : 213-22.
8. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 716-32.

9. Brind A, Jiang J, Samuel D, Gigou M, Féray C, Bréchet C, *et al.* Evidence for selection of hepatitis B mutants after liver transplantation through peripheral blood mononuclear cell infection. *J Hepatol* 1997 ; 26 : 228-35.
10. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carezzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, *et al.* Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 402-9.
11. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 1189-97.
12. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, Sebahg M, Roche B, Fallot G, *et al.* Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 1890-9.
13. Chun J, Kim W, Kim BG, Lee KL, Suh KS, Yi NJ, *et al.* High viremia, prolonged lamivudine therapy and recurrent hepatocellular carcinoma predict posttransplant hepatitis B recurrence. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 1649-59.
14. Saab S, Yeganeh M, Nguyen K, Durazo F, Han S, Yersiz H, *et al.* Recurrence of hepatocellular carcinoma and hepatitis B reinfection in hepatitis B surface antigen-positive patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009 ; 15 : 1525-34.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
16. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001 ; 34 : 411-6.
17. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, *et al.* Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011 ; 54 : 91-100.
18. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011 ; 53 : 62-72.
19. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, *et al.* Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 176-82.
20. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, *et al.* Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 719-27.
21. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int* 2011 ; 31 : 104-10.
22. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, *et al.* Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007 ; 13 : 349-60.
23. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000 ; 32 : 1189-95.
24. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, *et al.* A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001 ; 33 : 424-32.
25. Mutimer D, Pillay D, Dragon E, Tang H, Ahmed M, O'Donnell K, *et al.* High pre-treatment serum hepatitis B virus titre predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999 ; 30 : 715-21.

26. Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, *et al.* Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1212-9.
27. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, *et al.* Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 931-7.
28. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 353-62.
29. Roche B, Féray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, *et al.* HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003 ; 38 : 86-95.
30. Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, Luketic V, Lok AS. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007 ; 13 : 1137-44.
31. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, González A, Miras M, *et al.* Adherence to lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation* 2007 ; 84 : 650-4.
32. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008 ; 48 : 1460-6.
33. Gane E, Patterson S, Strasser S, McCaughan G, Angus P. Combination lamivudine plus adefovir without HBIG is safe and effective prophylaxis against HBV recurrence in HBsAg+ liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : 268-74.
34. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, Martin P, Pungpapong S, Schiano T, *et al.* Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : 594-601.
35. Lenci I, Tisone G, Di Paolo D, Marcuccilli F, Tariciotti L, Ciotti M, *et al.* Safety of complete and sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 587-93.
36. Roche B, Samuel D. Liver transplantation in Delta virus infection. *Semin Liver Dis* 2012 ; 32 : 245-55.
37. Samuel D, Zignego AL, Reynes M, Feray C, Arulnaden JL, David MF, *et al.* Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1995 ; 21 : 333-9.
38. Smedile A, Casey JL, Cote PJ, Durazzo M, Lavezzo B, Purcell RH, *et al.* Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation involves a typical HDV virion with a hepatitis B surface antigen envelope. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1723-9.
39. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, *et al.* Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000 ; 32 : 852-8.
40. Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl* 2008 ; 14 : S36-44.
41. Barrault C, Roudot-Thoraval F, Tran Van Nhieu J, Atanasiu C, Kluger MD, Medkour F, *et al.* Non-invasive assessment of liver graft fibrosis by transient elastography after liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013 ; 37 : 347-52.
42. Roche B, Samuel D. Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Viral Hepat* 2007 ; 14 : 89-96.

43. Berenguer M, Schuppan D. Progression of liver fibrosis in post-transplant hepatitis C: mechanisms, assessment and treatment. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 1028-41.
44. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, *et al.* Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002 ; 36 : 202-10.
45. Rabie R, Mumtaz K, Renner EL. Efficacy of antiviral therapy for hepatitis C after liver transplantation with cyclosporine and tacrolimus: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : 36-48.
46. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, *et al.* Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005 ; 42 : 255-62.
47. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Rodrigo DR, Brown RS, Saab S, *et al.* A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation *Hepatology* 2013 ; 57 : 1752-62.
48. Carrion JA, Martínez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, *et al.* Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 719-28.
49. Curry MP, Forns X, Chong RT, Terrault N, Brown RS, Fenkel JM, *et al.* Pretransplant sofosbuvir and ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. *Hepatology* 2013 ; 58 (suppl 1) : 213A.
50. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, *et al.* Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 118-24.
51. Féray C, Samuel D, Gigou M, Paradis V, David MF, Lemonnier C, *et al.* An open trial of interferon alpha recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 1995 ; 22 : 1084-9.
52. Samuel D, Bizollon T, Féray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, *et al.* Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 642-50.
53. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 274-87.
54. Roche B, Sebah M, Canfora ML, Antonini T, Roque-Afonso AM, Delvart V, *et al.* Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl* 2008 ; 14 : 1766-77.
55. Calmus Y, Duvoux C, Pageaux G, Wolf P, Rostaing L, Vanlemmens C, *et al.* Treatment of recurrent HCV infection following liver transplantation: results of a multicenter, randomized, versus placebo trial of ribavirin alone as maintenance therapy after one year of PegIFN alpha-2a plus ribavirin. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 564-71.
56. Coilly A, Furlan V, Roche B, Barau C, Noel C Bonhomme-Faivre L, *et al.* Practical management of boceprevir and immunosuppressive therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 5728-34.
57. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radennes S, *et al.* Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 78-86.
58. Charlton MA, Gane E, Manns M, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo P, *et al.* *Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of established recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: preliminary results of a prospective, multicenter study.* Washington, USA : 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases (AASLD), November 1-5, 2013, abstract LB2.

59. Fontana R J, Hughes E A, Appelman H, Hindes R, Dimitrova D, Bifano M. Case report of successful peginterferon, ribavirin, and daclatasvir therapy for recurrent cholestatic hepatitis C after liver retransplantation. *Liver Transpl* 2012 ; 18 : 1053-9.
60. Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hindes R, *et al.* Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 1601-5.
61. McCaughan GW. New therapies against HCV: expected risks and challenges associated with their use in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 1361-7.
62. Andres A, Gerstel E, Combescore C, Asthana S, Merani S, Majno P, *et al.* A score predicting survival after liver retransplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Transplantation* 2012 ; 93 : 717-22.
63. Carrion JA, Navasa M, Forns X. Retransplantation in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 962-70.
64. Joshi S, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011 ; 17 : 65-76.
65. Pineda JA, Romero-Gomez M, Dfaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, *et al.* HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005 ; 41 : 779-89.
66. Samuel D, Weber R, Stock P, Duclos-Vallée JC, Terrault N. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? *J Hepatol* 2008 ; 48 : 697-707.
67. Duclos-Vallée JC, Vittecoq D, Teicher E, Féray C, Roque-Afonso AM, Lombès A, *et al.* Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2005 ; 42 : 341-9.
68. Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebahg M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B, *et al.* Liver transplantation in HIV-HCV and HIV-HBV coinfecting patients: a large experience in a single centre. *Hepatology* 2008 ; 47 : 407-17.
69. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, Medja F, Lombès A, Jardel C, *et al.* Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009 ; 23 : 1069-76.
70. Terrault N, Carter JT, Carlson L, Roland ME, Stock PG. Outcome of patients with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infections referred for liver transplantation. *Liver Transplant* 2006 ; 12 : 801-7.
71. Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, *et al.* Outcome of HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2012 ; 12 : 1866-76.
72. Terrault N, Roland M, Schiano T, Dove L, Wong M, Poordad F, *et al.* Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012 ; 18 : 716-26.
73. Antonini TM, Sebahg M, Roque-Afonso AM, Teicher E, Roche B, Sobesky R, *et al.* Fibrosing cholestatic hepatitis in HIV/HCV coinfecting transplant patients-usefulness of early markers after liver transplantation. *Am J Transplant* 2011 ; 11 : 1686-95.
74. Duclos-Vallée JC, Tateo MG, Teicher E, Roque-Afonso AM, Sebahg M, Antonini TM, *et al.* Results of liver transplantation in a large cohort of more than 100 HIV infected patients. A monocentric experience. *Hepatology* 2011 ; 54 : 66A.
75. Antonini TM, Furlan V, Teicher E, Haim-Boukoba S, Sebahg M, Coilly A, *et al.* Successful anti-hepatitis C therapy with telaprevir in an HIV/hepatitis C virus coinfecting patient with a severe recurrence of hepatitis C virus infection on the liver graft. *AIDS* 2013 ; 27 : 2655-7.

76. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, *et al.* Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 175-83.
77. Septfonds A. *Prévalence hospitalière des hépatites B et C chroniques et mortalité associée en France entre 2004-2011. Données du PMSI.* Saint-Maurice : InVS, 2012.
78. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 693-9.
79. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady JO, Mirza D, Klempnauer J, *et al.* Evolutions of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European liver transplant registry (ELTR). *J Hepatol* 2012 ; 57 : 675-88.
80. Vibert E, Duclos-Vallée JC, Ghigna MR, Hoti E, Salloum C, Guettier C, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2011 ; 53 : 475-82.
81. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, *et al.* Liver transplantation French study group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 986-94.
82. Karam V. La qualité de vie du transplanté. *Le Courrier de la Transplantation* 2012.
83. Burra P, Germani G. Long-term quality of life for transplant recipients. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : S40-3.
84. Kabat Zinn J. *L'éveil des sens : vivre l'instant présent grâce à la pleine conscience.* Paris, Éditions Les Arènes, 2009.

12

Hépatites B et C et comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique

Consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique et virus des hépatites B et C : des enjeux de santé publique

Le concept d'une pathogénie multifactorielle de la cirrhose a conduit à analyser les effets combinés des différents promoteurs de lésions chroniques du foie. Ce qui illustre le mieux le caractère multifactoriel du développement d'une cirrhose est l'étude italienne « Dionysos » initiée en 1991 [1]. Cette étude a mis en exergue l'importance des combinaisons de facteurs de risque tels qu'un surpoids, un âge supérieur à 40-45 ans, une consommation excessive d'alcool, une infection à virus hépatotropes, le sexe masculin, un diabète et peut-être un état d'insulinorésistance [1]. Dans cette étude prospective de 6 917 personnes âgées de 12 à 65 ans résidentes de deux villes d'Italie du Nord (Campogalliano et Cormons), la fréquence des anomalies hépatiques était de 17 %. Parmi ces personnes, 1 % étaient infectées par le virus de l'hépatite B (VHB), 3 % par le virus de l'hépatite C (VHC), 30 % buvaient plus de 30 g d'alcool par jour et 25 % avaient un index de masse corporelle (IMC) > 28 kg/m². Chez les patients ayant une altération des tests hépatiques, la biopsie hépatique mettait en évidence une cirrhose dans 1 % des cas et une stéatose dans 58 % des cas. L'excès d'alcool et les infections virales B et C étaient responsables de 92 % des cirrhoses, et la cirrhose était d'autant plus fréquente que les deux facteurs, consommation excessive d'alcool et infections virales, étaient associés. Les effets synergiques de la combinaison de facteurs de risque étaient démontrés à l'aide d'une modélisation, révélant par exemple que la prévalence de la stéatose chez les consommateurs excessifs d'alcool était multipliée par deux en cas d'IMC > 28 kg/m², mais aussi en cas de diabète ou d'insulinorésistance [1].

La double exposition à une consommation excessive d'alcool et à une infection par le VHB ou le VHC représente un enjeu important de santé publique. En effet, en dépit de nombreuses campagnes de prévention sur les effets nocifs de l'alcool, une proportion importante des populations occidentales consomme quotidiennement de l'alcool. Chez

les patients infectés par le VHB ou le VHC, la consommation chronique de doses élevées d'alcool est un facteur de risque indépendant de progression rapide de la fibrose [2-5] et de développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) [3, 6]. En l'absence d'infection chronique par le VHB ou le VHC, la consommation d'alcool (quel que soit le type d'alcool) est considérée comme excessive, car susceptible d'effets délétères, si elle dépasse 30 g/j chez l'homme et 20 g/j chez la femme. En présence de ces infections, l'effet aggravant de doses d'alcool inférieures à ces seuils n'est pas établi, l'analyse se heurtant à la difficulté d'une évaluation précise de la consommation. La recommandation souvent faite aux patients atteints d'hépatite B ou C d'un arrêt de toute consommation d'alcool ne repose donc pas sur des bases scientifiques solides. Comme chez les personnes indemnes de ces affections, l'arrêt de l'alcool est impératif chaque fois que des signes de dépendance sont identifiés. Il existe un lien épidémiologique fort entre l'infection à VHC et le diabète. Chez les patients infectés par le VHC, les études de cohorte indiquent une prévalence d'environ deux fois la prévalence trouvée chez les patients ayant une autre hépatopathie chronique comme l'hépatite chronique B [7]. Une insulino-résistance définie par un index de HOMA supérieur à 3 est plus fréquente chez les patients ayant une infection virale C que chez ceux ayant une infection virale B (32 % *versus* 5 %) [8]. Il est aussi établi que la prévalence de l'infection à VHC chez les patients diabétiques est nettement plus élevée que dans la population générale (variant de 5 à 12 %). De plus, les études longitudinales indiquent un risque plus élevé de développer un diabète chez les patients infectés par le VHC par rapport à ceux infectés par le VHB [7]. La prévalence et l'incidence du syndrome métabolique ne sont pas augmentées chez les patients atteints d'infection virale B [9], mais sa présence est un facteur de risque indépendant de progression rapide de la fibrose [10].

Consommation d'alcool et hépatites B et C

L'alcool augmente le risque de portage chronique virale C et diminue la survie des porteurs inactifs du VHB

Une consommation excessive d'alcool est plus souvent observée chez les patients infectés par le VHC que dans la population générale et, inversement, l'infection par le VHC est plus fréquente chez les consommateurs excessifs d'alcool [11]. Après une contamination par le VHC, la probabilité d'élimination spontanée du virus est plus faible chez les buveurs excessifs que chez les autres. Les mécanismes de cette augmentation du risque de passage à la chronicité ne sont pas connus [12].

Chez les patients porteurs inactifs du VHB, le risque de complications hépatiques est très faible et une simple surveillance est recommandée (*cf.* thématique « Conséquences cliniques et traitement de l'infection virale B »). Les porteurs inactifs ayant une consommation excessive d'alcool doivent avoir une surveillance rapprochée : une étude de 1 937 porteurs inactifs du VHB, suivis pendant 13 ans, a en effet montré qu'une consommation excessive d'alcool et un âge avancé étaient les deux facteurs prédictifs indépendants de développement d'un CHC [13].

La consommation d'alcool a un impact sur la progression de la fibrose hépatique

Chez les patients ayant une infection chronique par le VHC, la consommation chronique d'alcool est responsable d'une progression plus rapide de la fibrose [4, 5]. Ce rôle

délétère de l'alcool a été observé pour une consommation supérieure à 40 g/j, avec une prévalence plus élevée de cirrhose chez les buveurs excessifs que chez les abstinents : 38 % *versus* 18 % [5]. Dans une étude de 2 235 patients infectés par le VHC et ayant eu une biopsie hépatique, un âge élevé lors de la contamination, le sexe masculin et une consommation d'alcool supérieure à 50 g/j étaient les trois variables prédictives indépendantes de la progression de la fibrose [4]. La progression annuelle de la fibrose¹ était significativement plus élevée chez les patients infectés par le VHC ayant une consommation excessive d'alcool : 0,125 *versus* 0,167 unités de fibrose par an [4]. L'influence de la consommation d'alcool sur l'évolution de l'infection virale C pourrait varier en fonction du mode de recrutement des patients dans les études. Une étude a confirmé l'influence néfaste et prépondérante d'une consommation excessive d'alcool sur la progression de la fibrose quel que soit le mode de recrutement des patients infectés par le VHC [14]. Le rôle délétère d'une consommation excessive d'alcool s'observe même dans certains sous-groupes de patients atteints d'infection à VHC tels que ceux co-infectés par le VIH ou ayant des transaminases normales [15, 16].

Chez les porteurs chroniques du VHB, parmi les variables prédictives indépendantes de progression vers la cirrhose, la consommation excessive d'alcool a l'impact le plus élevé, avec un risque relatif de progression vers la cirrhose de 6,4 [3]. Dans une étude cas-témoins italienne, le risque de cirrhose attribuable (c'est-à-dire la proportion des cas qui seraient évités si le facteur de risque était absent) à la consommation chronique d'alcool > 50 g/j associée au portage chronique du VHB était de 70,7 %, tandis que celui attribuable à la consommation chronique d'alcool seule ou au portage chronique du VHB seul était, respectivement, de 67,9 % et 4,4 % [17].

La consommation excessive d'alcool a un impact sur le risque de carcinome hépatocellulaire

Chez les patients ayant une infection par le VHB ou le VHC, l'excès de consommation d'alcool augmente le risque de CHC [18, 19].

L'effet de l'alcool sur le développement du CHC serait dépendant de la dose, avec une corrélation entre le risque relatif de CHC et la quantité d'alcool journalière consommée [6] : chez les patients AgHBs-positif, une consommation d'alcool supérieure à 60 g/j double le risque relatif de CHC qui passe de 22,8 à 48,6. Le CHC pourrait aussi survenir plus précocement chez les consommateurs excessifs d'alcool [20]. Le mécanisme par lequel la consommation excessive d'alcool majore le risque de CHC chez les patients ayant une infection à VHB ou à VHC (effet direct carcinogène ou effet indirect lié à une prévalence plus élevée de cirrhose) est à préciser.

L'alcool augmente le risque de décompensation et de décès chez les patients ayant une infection virale B ou C

Chez les patients atteints d'une cirrhose associée au VHC, la consommation d'alcool augmente le risque d'une décompensation [21], de transplantation hépatique et de décès [22], avec des effets additifs à des consommations faibles d'alcool et des effets multiplicatifs à des consommations plus élevées [21]. En effet, le risque de développer une cirrhose décompensée était multiplié par 9 pour une consommation d'alcool de 25 à 50 g/j, par 26 pour une consommation de 75 à 100 g/j et par 151 pour une consommation supérieure à 175 g/j [21].

1. Rapport entre le score METAVIR de fibrose (de 0 à 4) et la durée estimée d'infection en années.

Dans une série de 619 personnes de sexe masculin porteuses de l'AgHBs, le risque de décès par cirrhose était multiplié par 27 en cas de co-infection VHC, par 11 en cas de consommation excessive d'alcool (>60 g/j) et par 4 en cas de diabète [23]. Chez les patients ayant une infection à VHB ou à VHC, le décès survient significativement plus tôt en cas de consommation chronique d'alcool, avec un âge moyen de survenue du décès de 52 ans *versus* 64 ans en l'absence de consommation [24].

Syndrome métabolique et hépatites B et C

Impact du virus de l'hépatite C sur la survenue du diabète

L'infection chronique par le VHC peut être considérée comme une maladie métabolique au regard de ses interactions avec le métabolisme glucidique, aboutissant à l'insulinorésistance et au diabète, mais également avec le métabolisme lipidique aboutissant à la stéatose. Il existe un lien épidémiologique fort entre infection à VHC et diabète. Chez les patients infectés par le VHC, la prévalence du diabète de type 2 varie de 20 à 50 %, soit environ deux fois celle observée dans les autres hépatopathies chroniques, et cela de façon indépendante du stade de fibrose [7]. Des arguments cliniques et expérimentaux suggèrent que l'infection par le VHC elle-même est susceptible de favoriser l'insulinorésistance et le diabète. Ainsi, il a été montré que l'insulinorésistance était dépendante du génotype du VHC (elle est plus fréquente chez les patients infectés par un génotype 1 ou 4), corrélée à la charge virale et améliorée après l'éradication du VHC par le traitement antiviral [25] : chez les patients ayant répondu au traitement, une diminution par trois de l'incidence du diabète de type 2 a été observée par rapport à ceux n'ayant pas répondu [26]. Les mécanismes physiopathogéniques de cette insulinorésistance viro-induite sont probablement multiples : niveau élevé de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , bloquant la signalisation de l'insuline et/ou effet direct ou indirect par le biais du stress oxydant de la protéine core du VHC sur la signalisation de l'insuline [7]. Chez les patients co-infectés VIH/VHC ou transplantés hépatiques, il semble également que l'infection à VHC soit associée à une prévalence plus élevée d'insulinorésistance et de diabète [27]. La stéatose, fréquente dans l'hépatite C, doit être classée en deux types en fonction du génotype du VHC : la stéatose métabolique associée au surpoids et à l'insulinorésistance, le plus souvent chez les patients infectés par un génotype non 3, et la stéatose virale, corrélée à la charge virale, le plus souvent chez les patients infectés par un génotype 3 et n'ayant pas de facteur de risque métabolique [28].

Prévalence et facteurs de risque d'insulinorésistance et de stéatose au cours de l'infection virale B

À l'inverse de ce qui est observé dans l'infection à VHC, le portage chronique de l'AgHBs ne semble pas être un facteur de risque indépendant d'insulinorésistance ou de stéatose mesurée par l'échographie [29]. Les études cliniques indiquent que la stéatose est principalement associée aux facteurs de risque métaboliques et non aux paramètres virologiques comme la charge virale [10].

Impact de l'insulinorésistance et du diabète sur l'atteinte hépatique chez les patients infectés par le VHB et le VHC

Les facteurs métaboliques, comme le surpoids, le diabète ou la stéatose, sont des facteurs de risque de progression de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite chronique

C [28]. Il semble également que l'insulinorésistance et le diabète puissent favoriser la carcinogenèse [30]. Dans une cohorte de 4 302 patients ayant une infection à VHC, l'existence d'un diabète augmentait le risque de survenue d'un CHC de 1,73, indépendamment de l'existence d'une cirrhose [31]. Chez les patients ayant un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) < 7 % durant le suivi, le risque de CHC diminuait de façon significative. Ces résultats suggèrent qu'en cas d'infection à VHC, la prise en compte et la correction des facteurs métaboliques et de l'insulinorésistance permettraient de ralentir la progression de la maladie hépatique. Chez des sujets obèses ayant une hépatite C, il a été montré que la perte pondérale était associée à une diminution significative de la fibrose parallèlement à une amélioration de l'insulinosensibilité [32].

Chez les patients ayant une infection à VHB, les facteurs métaboliques semblent aussi être associés à une progression plus rapide de la fibrose [33]. La prévalence du syndrome métabolique augmente avec l'âge et la probabilité de fibrose sévère augmente en fonction du nombre de critères du syndrome métabolique [34]. La survenue d'un CHC semble également être favorisée par l'existence de facteurs de risque métaboliques. Le risque accru de cancer, en particulier de CHC, chez les sujets obèses ou diabétiques est clairement établi. Dans une étude taïwanaise portant sur 23 820 sujets, le diabète était associé à un sur-risque de CHC chez les patients AgHBs positif (risque relatif : 2,27 ; IC : 1,10-4,66). Ce risque était encore augmenté chez les patients à la fois obèses et diabétiques (risque relatif : 264,7 ; IC : 35,2-1,993), suggérant un effet synergique des facteurs métaboliques avec l'infection chronique par le VHB sur la carcinogenèse hépatique [33]. Bien que les mécanismes de cet effet ne soient pas clairement définis, l'hyperinsulinémie et la sécrétion d'adipocytokines associées à l'insulinorésistance jouent un rôle par le biais de leurs effets sur la prolifération cellulaire.

Effets des facteurs métaboliques sur la réponse au traitement antiviral

Chez les patients ayant une infection virale C traités par interféron pégylé et ribavirine, les facteurs métaboliques comme le surpoids, la stéatose et l'insulinorésistance ont un impact négatif sur la réponse virologique [34]. Une méta-analyse a montré que, chez ces patients, un index de HOMA > 2,5 était associé à une baisse de 20 % du taux de réponse virologique soutenue [35]. Il a également été suggéré que le profil lipidique (triglycérides et HDL cholestérol) influençait la réponse au traitement antiviral [36]. Comme la stéatose métabolique, la stéatose viro-induite chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 semble être un facteur de mauvaise réponse à la bithérapie pégylée [37]. Chez les patients ayant reçu un inhibiteur de protéase du VHC de première génération associé à l'interféron et à la ribavirine, ces facteurs métaboliques ont semblé jouer un rôle moins important sur la réponse au traitement [38, 39]. L'avènement des traitements sans interféron avec des taux de réponse virologique soutenue très élevés devraient annuler l'impact des facteurs métaboliques sur l'efficacité du traitement antiviral. Cependant, la stéatose pourrait jouer un rôle dans la rechute après traitement associant le sofosbuvir et la ribavirine chez les patients infectés par le génotype 3 [40].

Chez les patients ayant une infection à VHB, la présence d'un diabète ou d'un syndrome métabolique n'a pas d'influence sur la réponse au traitement.

Hépatites B et C et comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique

Points-clés

1. La cirrhose est multifactorielle, résultant des effets synergiques de la combinaison de facteurs de risque. Les plus fréquents sont une consommation excessive d'alcool, la présence d'un syndrome métabolique et une infection par le VHB et/ou le VHC.
2. L'exposition conjointe à une consommation excessive d'alcool et à une infection par le VHB ou le VHC représente un enjeu important de santé publique. La consommation excessive d'alcool est généralement définie selon les critères de l'OMS : plus de 21 verres par semaine pour les hommes, plus de 14 verres par semaine pour les femmes, plus de 6 verres en une seule occasion. Il n'y a pas de seuil de consommation d'alcool connu en deçà duquel ses effets sur la santé sont nuls.
3. Il existe un lien épidémiologique fort entre l'infection par le VHC d'une part, et le diabète et l'insulinorésistance d'autre part. Ce lien n'est pas trouvé pour le VHB.
4. Chez les patients infectés par le VHB ou le VHC, la consommation excessive d'alcool : (a) augmente la vitesse de progression de la fibrose, (b) augmente le risque de développer un carcinome hépatocellulaire, (c) augmente le risque de décompensation de la cirrhose et (d) augmente le risque de décès.
5. Chez les patients infectés par le VHC, l'influence de la consommation excessive d'alcool sur l'efficacité du traitement antiviral est controversée. Chez les patients infectés par le VHB, l'efficacité du traitement antiviral n'est pas influencée par la consommation d'alcool.
6. Chez les patients infectés par le VHB ou le VHC, la présence d'un syndrome métabolique : (a) augmente la vitesse de progression de la fibrose, (b) augmente le risque de développer un carcinome hépatocellulaire, (c) augmente le risque de décompensation de la cirrhose et (c) augmente le risque de décès.
7. Chez les patients infectés par le VHC, l'efficacité de la bithérapie par interféron pégylé-ribavirine est diminuée en cas de syndrome métabolique. Cela n'est pas observé avec les trithérapies de première génération et les nouveaux agents antiviraux directs.
8. La prise en charge de la consommation d'alcool et du syndrome métabolique doit être associée au traitement spécifique des hépatites B et C.

Recommandations

1. **Rechercher systématiquement une consommation excessive d'alcool et un syndrome métabolique** chez les patients ayant une infection par le VHB ou le VHC.
2. **Utiliser les outils adaptés au diagnostic d'un mésusage des boissons alcoolisées** (questionnaires CAGE, AUDIT, DSM-V).
3. **Former les médecins généralistes et les autres spécialistes aux techniques d'intervention brève** chez les patients ayant une consommation excessive d'alcool.

4. **Adresser les patients alcoolo-dépendants en consultation d'addictologie.**
5. **Définir et proposer un parcours de soins complémentaire pour les patients ayant un syndrome métabolique** : consultation de diététique, de diabétologie, de cardiologie.
6. **Maintenir la surveillance de l'atteinte hépatique chez les patients consommateurs excessifs d'alcool et/ou ayant un syndrome métabolique**, même si le contrôle du VHB ou l'éradication du VHC ont été obtenus.
7. **Évaluer les performances des tests non invasifs de fibrose chez les patients ayant une hépatite chronique B ou C et une comorbidité par consommation excessive d'alcool ou un syndrome métabolique.**

Hepatitis B and C and comorbidities: excess alcohol consumption and the metabolic syndrome

Key points

1. Cirrhosis is multifactorial and a result of the synergy of a combination of risk factors. The most frequent risk factors are excess alcohol consumption, the presence of the metabolic syndrome and HBV and/or HCV infections.
2. The risk of the combination of excess alcohol consumption and HBV or HCV infection is an important public health issue. Excess alcohol consumption is generally defined according to WHO criteria: more than 21 glasses a week for men, 14 glasses for women and more than 6 glasses on one occasion. There is no threshold for a consumption of alcohol under which the effects of alcohol on health are null.
3. There is a strong epidemiological correlation between HCV infection and diabetes and insulin resistance. This relationship is not found with HBV.
4. In patients with HBV or HCV infection, the excess consumption of alcohol results in: (a) more rapid progression of fibrosis, (b) an increase in the risk of developing hepatocellular carcinoma, (c) an increase in the risk of decompensated cirrhosis, and (d) an increase in the risk of death.
5. In patients with HCV infection, the influence of excess alcohol consumption on the efficacy of antiviral treatment is controversial. In patients with HBV infection, the efficacy of antiviral treatment is not influenced by alcohol consumption.
6. In patients with HBV or HCV the presence of the metabolic syndrome results in: (a) more rapid progression of cirrhosis, (b) an increase in the risk of developing hepatocellular carcinoma, (c) an increase in the risk of decompensated cirrhosis, and (c) an increase in the risk of death.
7. In HCV infection, the effectiveness of pegylated interferon-ribavirin dual therapy is decreased by the metabolic syndrome. This was not observed with first generation triple therapies and new direct acting antivirals.
8. Management of alcohol consumption and the metabolic syndrome should be included in the specific treatment of HBV and HCV infection.

Recommendations

1. **Systematically screen for excess alcohol consumption and the metabolic syndrome** in HBV and HCV patients.

2. **Refer alcohol-dependent patients to an addiction specialist** and perform a brief intervention in patients with excess alcohol consumption.
3. **Provide optimal management of diabetes** in HBV and HCV patients.
4. **Suggest lifestyle changes and physical activity in overweight or obese patients.**
5. **Continue monitoring liver disease even after eradication of HCV or control of HBV infection** in patients who continue to drink alcohol or in the presence of the metabolic syndrome because of the persistent risk of progression of liver disease.

Références

1. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the dionysos study. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 531-7.
2. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, *et al.* Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1812-22.
3. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, *et al.* Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 1998 ; 28 : 930-8.
4. Poynard T, Bédossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997 ; 349 : 825-32.
5. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D, the study group for the prevalence and the epidemiology of hepatitis C virus. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. *Hepatology* 1997 ; 26 : 485-90.
6. Donato F1, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, *et al.* Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002 ; 155 : 323-31.
7. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance, and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver Int* 2009 ; 29 : 13-25.
8. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, *et al.* Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 416-23.
9. Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 26 : 1361-7.
10. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al.* Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Gut* 2009 ; 58 : 111-7.
11. Mathurin P. Alcool et hépatite C. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D, eds. *Hépatite C*. Paris : Éditions EDK, 2004.
12. Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR, Bellamy SL, Porter SB, Weinrieb RM, *et al.* Influence of alcohol use, race, and viral coinfections on spontaneous HCV clearance in a US veteran population. *Hepatology* 2004 ; 40 : 892-9.
13. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, *et al.* Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 1747-54.

14. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, *et al.* Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001 ; 34 : 809-16.
15. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999 ; 30 : 1054-8.
16. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, *et al.* Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminases activity. *Hepatology* 1998 ; 27 : 868-72.
17. Corrao G, Zambon A, Torchio P, Arico S, La Vecchia C, Di Orio F. Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative groups for the study of liver diseases in Italy. *J Hepatol* 1998 ; 28 : 608-14.
18. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M, *et al.* Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study. *Hepatology* 1997 ; 26 : 579-84.
19. Chen CJ, Liang KY, Chang AS, Chang YC, Lu SN, Liaw YF, *et al.* Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991 ; 13 : 398-406.
20. Pereira FE, Gonçalves CS, Zago Mda P. The effect of ethanol intake on the development of hepatocellular carcinoma in HBsAg carriers. *Arq Gastroenterol* 1994 ; 31 : 42-6.
21. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998 ; 27 : 914-9.
22. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, *et al.* Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998 ; 28 : 1687-95.
23. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, *et al.* Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 687-94.
24. Marcellin P, Péquignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 200-7.
25. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, *et al.* Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 636-41.
26. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, *et al.* Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009 ; 49 : 739-44.
27. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of seed and soil. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 613-20.
28. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005 ; 54 : 1003-8.
29. Wong VW, Wong GLH, Winnie Chiu-Wing Chu WCW, Chim AML, Ong A, Yeung DKW, *et al.* Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 533-40.
30. Chen HF, Chen P, Li CY. Risk of malignant neoplasms of liver and biliary tract in diabetic patients with different age and sex stratifications. *Hepatology* 2010 ; 52 : 155-63.
31. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, *et al.* Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013 ; 57 : 964-73.

32. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, *et al.* Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002 ; 51 : 89-94.
33. Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, *et al.* Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 111-21.
34. Serfaty L, Mathurin P, Cadranet JF, Tran A. Alcohol, metabolic syndrome and obesity: impact on treatment efficacy. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : S40-3.
35. Deltente P, Louvet A, Lemoine M, Mourad A, Fartoux L, Moreno C, *et al.* Impact of insulin resistance on sustained response in HCV patients treated with pegylated interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 1187-94.
36. Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, Evans RW, Wang T, Belle SH, *et al.* Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology* 2010 ; 52 : 854-63.
37. Shah SR, Patel K, Marcellin P, Foster GR, Manns M, Kottlilil S, *et al.* Steatosis is an independent predictor of relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype 3. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 688-93.
38. Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, Bronowicki JP, Delasalle P, Pariente A, *et al.* French association for the study of the liver protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French association for the study of the liver. *Liver Int* 2012 ; 32 : 1477-92.
39. Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, *et al.* Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon α and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012 ; 61 : 1473-80.
40. Hsu CS. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 678-9.

13

Hépatites B et C : comorbidités psychiatriques et addictives

Des comorbidités psychiatriques et/ou addictives sont très fréquentes chez les patients infectés par les virus de l'hépatite C (VHC) et de l'hépatite B (VHB) et la présence ou la survenue de ces troubles est une des causes majeures de non initiation ou d'interruption des traitements de ces infections incluant l'interféron [1-5]. Il convient donc de bien les connaître afin de les prévenir ou de les stabiliser et de faciliter l'accès au traitement et les chances de contrôle ou guérison des patients.

Les objectifs de ce chapitre sont : (a) de faire le point sur la prévalence des infections à VHC et à VHB chez les patients ayant une comorbidité psychiatrique ou addictive, en essayant de comprendre les liens entre les deux désordres (sur-risque d'infection, effets propres du VHC), (b) de décrire les troubles psychiatriques induits par les traitements incluant l'interféron, en précisant leurs caractéristiques cliniques, la façon de les détecter et les facteurs de risque et (c) de faire une synthèse de la prise en charge des comorbidités psychiatriques et addictives, en tenant compte, notamment, de l'introduction des nouveaux traitements excluant l'interféron.

Comorbidités psychiatriques et addictives chez les patients infectés par les virus de l'hépatite C et de l'hépatite B en dehors du traitement

Comorbidités psychiatriques

Prévalence de l'infection chronique à VHC chez les patients atteints de troubles psychiatriques

L'infection chronique à VHC touche un peu moins de 1 % de la population générale, mais sa prévalence dans la population psychiatrique est plus importante [1-5]. Bien que sa prévalence varie selon les types de maladies mentales, elle est en moyenne de l'ordre de 7 % [5]. Cette prévalence élevée pourrait être liée à des contaminations survenues à l'occasion de séjours en milieu psychiatrique, sources possible de promiscuité, mais aussi au fait qu'un des facteurs de risque principaux de l'hépatite C est l'usage de drogues qui peut lui-même être associé à des désordres psychiatriques : la prévalence de l'infection virale C chez les usagers de drogues intraveineuses varie de 30 à 98 % selon les séries [5].

Prévalence et caractéristiques des troubles psychiatriques chez les patients infectés par le VHC

Les troubles psychiatriques sont fréquents chez les patients ayant une infection chronique par le VHC et représentent un écueil à l'utilisation de l'interféron en tant que traitement de cette infection. Ils sont probablement une des causes principales de non initiation de ce traitement et de son interruption et de l'altération de la qualité de vie des patients [1-5]. Dans une revue récente de la littérature [5], il ressort que les comorbidités psychiatriques les plus fréquentes sont les symptômes dépressifs (avec une prévalence de l'ordre de 40 %), l'anxiété (avec une prévalence de l'ordre de 20 %) et de manière moindre les troubles bipolaires et la schizophrénie. La prévalence de l'abus d'alcool, de la consommation de produits illicites et de la fatigue est, pour chacun de ces items, d'environ 50 % [5]. Il semble exister une relation entre la durée de l'infection par le VHC et la sévérité des symptômes anxieux et dépressifs. Les épisodes dépressifs caractérisés sont plus fréquents chez les patients infectés par le VHC que par le VHB, et ce indépendamment des abus de toxiques.

Une étude française, prospective et multicentrique, CHEOBS, menée entre 2003 et 2006, montrait que parmi 1 860 personnes infectées par le VHC, 403 (22 %) souffraient de troubles psychiatriques à l'initiation du traitement antiviral. Il s'agissait essentiellement de dépression (11 %) et de troubles anxieux (7 %), plus rarement de psychose (1 %) ou de troubles bipolaires (0,4 %). Parmi les patients qui ne souffraient pas de troubles psychiatriques, 13 % présentaient des antécédents psychiatriques tels que des antécédents de dépression, d'hospitalisation en milieu psychiatrique ou de tentative de suicide [6, 7].

Comorbidités addictives et virus de l'hépatite C

Les comorbidités addictives sont particulièrement fréquentes chez les patients infectés par le VHC, du fait des comportements à risque d'infection de ces patients.

Le tabagisme est fréquent chez les patients atteints d'hépatite C. Lors de l'inclusion dans l'étude CHEOBS, 47 % des patients étaient fumeurs, et le tabagisme est considéré comme un facteur d'aggravation de lésions hépatiques préexistantes [8].

Les consommations excessives d'alcool sont plus importantes chez les patients infectés par le VHC que dans la population générale [8]. Près de 15 % d'entre eux déclarent une consommation d'alcool supérieure à 50 g/j, sans doute du fait que les usagers de drogues, fréquents parmi les personnes infectées par le VHC, semblent être plus exposées à une consommation chronique d'alcool.

La consommation d'alcool est la conduite addictive la plus préjudiciable pour le pronostic d'une hépatite C et peut être associée à une moins bonne tolérance et observance du traitement. Elle représente aussi un frein à l'initiation d'un traitement antiviral et est un facteur favorisant l'usage de substances illicites, les conduites sexuelles à risque ou les comportements suicidaires [4]. Les patients infectés par le VHC ayant une consommation excessive d'alcool sont aussi plus fréquemment co-infectés par le VIH [4].

Il existe peu d'études sur la prévalence de la consommation de cannabis chez les patients ayant une infection à VHC. Cette prévalence serait plus élevée en cas de présence des autres troubles psychiatriques.

Dans l'étude CHEOBS, 41 % des patients inclus étaient d'anciens usagers d'opiacés et près de 3 % étaient des usagers actuels ; 11 % des usagers passés ou actuels étaient sous traitement de substitution (TSO), deux tiers sous buprénorphine et un tiers sous méthadone. Les patients souffrant de troubles psychiatriques étaient plus fréquemment

des usagers actuels d'opiacés et sous TSO. Les patients usagers d'opiacés étaient plus fréquemment des hommes, fumeurs, consommateurs excessifs d'alcool, co-infectés par le VIH, anxiodépressifs et en situation de précarité. L'usage de cocaïne par voie intraveineuse pourrait être associé à un risque supérieur de contamination par le VHC comparativement aux autres drogues [9, 10]. La prise par voie nasale de cocaïne, mais aussi inhalée (pipes à crack), expose également au risque de contamination par le VHC [11]. Enfin, la consommation de stimulants, en particulier de cocaïne, est associée à un risque accru de pratiques à risque sur le plan sexuel et de l'usage d'autres drogues.

Troubles cognitifs et virus de l'hépatite C

Des troubles cognitifs chez les patients infectés par le VHC ont été décrits et pourraient être liés à un effet direct du VHC sur le système nerveux central, une hypothèse confortée par la découverte de séquences génomiques du VHC dans le liquide cérébro-spinal [12].

Il existe cependant d'importantes différences entre les études quant aux troubles rapportés. Ces divergences sont dues à la grande hétérogénéité des patients étudiés et des méthodes d'évaluation et à la faible taille des échantillons [12]. Malgré cette réserve, il est admis qu'un certain nombre de patients souffrant d'une infection chronique par le VHC présentent des troubles cognitifs qui pourraient expliquer la plainte fréquente des patients de « brouillard cérébral ». Un ralentissement psychomoteur, un déficit attentionnel et une altération de la mémoire de travail sont fréquemment trouvés. Plusieurs facteurs peuvent potentiellement rendre compte des dysfonctions cognitives observées dans l'infection par le VHC : des troubles de la personnalité, des répercussions psychologiques de l'annonce du diagnostic de l'infection, l'usage de drogues ou de traitements psychotropes, l'existence de troubles de l'humeur, voire une encéphalopathie infra-clinique.

La prévalence de ces troubles cognitifs, leur nature et leurs liens putatifs avec la présence du virus dans le cerveau devront être précisés.

Impact de l'annonce du diagnostic d'hépatite chronique C

Au-delà des troubles psychiatriques avérés, il est nécessaire de tenir compte de l'impact psychologique de l'annonce du diagnostic d'une maladie chronique.

Les patients infectés par le VHC se plaignent souvent d'une altération de leur qualité de vie, objectivée par des évaluations quantitatives (SF-36), même en l'absence de lésions hépatiques significatives. L'amélioration de la qualité de vie observée en cas de guérison après traitement suggère la possibilité d'un effet direct du VHC [3]. Cependant, l'impact psychologique de la connaissance du diagnostic d'hépatite C est un élément important à considérer. La représentation qu'ont les patients de l'hépatite C est qu'il s'agit d'une affection grave. L'annonce du diagnostic est donc un événement anxiogène majeur [7]. Cette perception peut être amplifiée chez des sujets anxieux ou en cas d'utilisation de sources d'informations non spécialisées. Le diagnostic d'hépatite chronique C constitue donc un stress psychologique important, pouvant non seulement perturber la qualité de vie, mais également provoquer des troubles affectifs réactionnels dans une population déjà fragile [13].

D'une manière générale, l'annonce d'une maladie chronique est un facteur de risque pour l'émergence d'un épisode dépressif. Il existe en effet une prévalence plus élevée de dépression chez les patients atteints de maladie chronique que dans la population générale.

Impact du diagnostic sur les habitudes et la qualité de vie chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C

Modifications des habitudes de vie

Le diagnostic et le traitement d'une maladie chronique s'accompagne d'un certain nombre de recommandations médicales prônant des changements dans les habitudes de vie (restrictions alimentaires, modifications du style de vie). Certaines modifications comportementales (arrêt ou diminution de la consommation d'alcool, de tabac et/ou de drogues) contribuent à une amélioration de l'hygiène de vie qui peut être bénéfique au-delà de leurs effets sur l'infection virale et son traitement, alors que d'autres peuvent être plus délétères [14]. Ainsi, 58 % des patients rapportent avoir modifié leur vie sexuelle, avec une diminution de la libido et de la fréquence des rapports. D'autres études montrent que l'activité physique et les relations familiales des patients pâtissent des modifications induites par le diagnostic [14]. Parallèlement, près de la moitié des patients entreprennent spontanément un régime alimentaire (pauvre en graisses, le plus souvent) et excluent de leur alimentation des aliments soit disant « mauvais pour le foie » comme le chocolat, les œufs et les fruits de mer, alors qu'il n'existe aucune recommandation scientifiquement établie en matière de régime. Ces résultats soulignent l'importance de la qualité de l'information délivrée par le médecin au moment du diagnostic afin d'éviter que les patients, par des changements de comportement inutiles, ne détériorent leur qualité de vie. Une grande majorité de patients est d'ailleurs en demande d'informations supplémentaires [15].

Stigmatisation et difficultés sociales liées au diagnostic

Le fait d'avoir été contaminé par un virus peut faire naître différents types de sentiments à l'égard de la maladie : les patients contaminés à l'occasion d'une transfusion éprouvent fréquemment un sentiment d'injustice ; certains patients contaminés par l'usage de drogues peuvent entretenir un sentiment de honte vis-à-vis d'un passé ou d'une période de leur vie qu'ils souhaitent oublier. Ainsi, nombreux sont les patients qui n'osent pas évoquer le diagnostic d'hépatite C de peur de l'incompréhension ou du rejet de leur entourage.

Les difficultés sociales, le rejet, l'exclusion et la honte auxquels sont confrontés les patients infectés par le VIH, ont fait l'objet d'une attention particulière de la part des organismes de santé et de prévention, publics et associatifs. En revanche, peu de données concernent ces difficultés chez les patients infectés par le VHC.

Les témoignages des patients sont rarement recueillis de manière qualitative dans la littérature scientifique. Au terme d'une enquête réalisée en juillet 2001 auprès de 299 adhérents de l'association « SOS Hépatites », il ressortait que 77 % des patients ayant voulu souscrire un contrat d'assurance pour un crédit avaient essuyé un refus, alors même que la grande majorité d'entre eux (89 %) avaient une hépatite minime ou modérée. Dans cette étude, 57 % des patients interrogés se disaient victime de stigmatisation, sans relation directe avec le mode de contamination. Il existe une relation entre l'importance de la stigmatisation perçue et l'intensité des troubles anxio-dépressifs développés par les patients. Les patients attribuent cette stigmatisation d'une part, à la confusion entre l'hépatite chronique C et le Sida et, d'autre part, au fait que la contamination est associée à l'usage de drogues et éventuellement à des pratiques sexuelles à risque [13]. Aucun milieu ne semble épargné par ces perceptions péjoratives. Ainsi les patients se sentent stigmatisés au travail, dans leur famille et même dans les établissements de soins. De ces problèmes

résultent un sentiment d'abandon et un isolement social très difficile à supporter pour des personnes déjà vulnérables [13].

La stigmatisation dont peuvent être victimes les patients infectés par le VHC semble liée aux mêmes stéréotypes et catégorisations abusives que ceux qui sont observés chez les patients infectés par le VIH [13]. Cette stigmatisation est souvent sous-tendue par l'incompréhension concernant les risques de transmission et se traduit sous la forme d'attitudes négatives envers des groupes sociaux supposés être plus fortement touchés par l'infection (toxicomanes, homosexuels, personnes ayant des pratiques sexuelles à risque). Des études montrent ainsi clairement que le grand public connaît mal l'hépatite C et fait l'amalgame entre cette maladie et le Sida [13, 14]. Cette stigmatisation pourrait également concerner les acteurs de santé comme le suggèrent les résultats d'une enquête menée dans un centre universitaire américain montrant que plus d'un tiers des patients ayant une infection à VHC estimaient avoir des difficultés de communication avec leur médecin, se plaignant en particulier d'un manque de disponibilité et d'une écoute insuffisante, et 10 % avaient le sentiment d'être jugés.

Troubles psychiatriques et hépatite B

Plusieurs études, réalisées dans des pays différents en termes de forte, moyenne ou faible prévalence du VHB, se sont attachées à évaluer les désordres psychiatriques des patients infectés par le VHB. Elles trouvent toutes une prévalence élevée de manifestations psychiatriques, de l'ordre de 30 %.

Ces manifestations sont le plus souvent des syndromes dépressifs (12 à 14 % des cas). Des manifestations anxieuses sont également observées, touchant 4 à 14 % des patients. Elles sont d'autant plus importantes qu'on se situe dans la période de trois mois suivant la découverte de l'infection. Cette anxiété diminue avec l'augmentation du niveau de connaissance de la maladie. Une mauvaise connaissance de la maladie et surtout de ses modes de transmission isole les patients et perturbe leur vie sociale, affective et familiale. La présence d'une personne de confiance « confidente » permet de diminuer l'anxiété et le risque de syndrome dépressif.

La chronicité et le risque évolutif vers une possible cirrhose et ses complications majorent l'anxiété et le stress.

Compte tenu de la prévalence des manifestations psychiatriques chez les patients atteints d'hépatite virale B, la santé mentale de ces patients doit faire l'objet d'une attention particulière de la part des soignants. Renforcer la connaissance de la maladie doit être un objectif à part entière de la prise en charge. L'éducation thérapeutique a un rôle majeur pour aider les patients à mieux appréhender leur maladie et ses risques de transmission. Le rôle des associations de patients doit être renforcé pour créer du lien avec les patients sujets et diminuer l'anxiété.

Comme pour l'hépatite C, les patients ayant une maladie psychiatrique sont plus à risque de contracter une hépatite B, du fait de possibles antécédents d'usage de drogues et de pratiques sexuelles à risque et parfois de la méconnaissance de ces risques. Les conditions d'hospitalisation des patients ayant une maladie psychiatrique exposent également plus souvent ces sujets au risque d'hépatite B du fait du faible taux de couverture vaccinale, de la promiscuité et éventuellement de pratiques sexuelles à risque.

Des études anciennes ont trouvé des prévalences très élevées d'infection à VHB dans des populations hospitalisées en secteur psychiatrique. Les études plus récentes trouvent des prévalences plus faibles, entre 2 à 7 %, mais qui restent tout de même très au-dessus de la prévalence de la population générale dans les pays de faible endémie.

La prévention par la vaccination contre l'hépatite B est actuellement recommandée pour toutes les personnes utilisatrices de drogues ou fréquentant les hôpitaux psychiatriques.

Manifestations psychiatriques chez les patients infectés par le VHC et le VHB survenant en cours de traitement par l'interféron

Manifestations psychiatriques au cours du traitement de l'hépatite C incluant l'interféron

Prévalence des troubles neuropsychiatriques au cours du traitement de l'hépatite C incluant l'interféron

Des manifestations neuropsychiatriques sont fréquemment observées chez les patients traités par l'interféron α pour une hépatite chronique C. Leur prévalence est indiquée dans le *Tableau 1*.

Tableau 1. Troubles neuropsychiatriques observés chez les patients traités par l'interféron α pour une hépatite chronique C (adapté de [5]).

| Effets indésirables | Prévalence |
|-----------------------|------------|
| Fatigue | 39-80 % |
| Dépression | 30-70 % |
| Troubles du sommeil | 18-45 % |
| Irritabilité | 16-45 % |
| Anxiété | 11-45 % |
| Troubles cognitifs | 2-30 % |
| Manie | 0-32 % |
| Psychose | 0-0,6 % |
| Idées suicidaires | 3,5-10 % |
| Tentatives de suicide | 0-0,2 % |

Épisode dépressif

Prévalence

Le syndrome psychiatrique induit par l'interféron α le plus fréquemment rapporté est l'épisode dépressif. Sa prévalence varie selon les études du fait de nombreux biais méthodologiques et d'une absence de consensus sur les outils d'évaluation à utiliser ou les critères à retenir. Les auteurs s'accordent cependant sur une incidence de troubles dépressifs d'au moins 20 % et probablement comprise entre 30 et 40 % [8, 16,17].

L'utilisation de la ribavirine ne semble pas aggraver les manifestations psychiatriques de l'interféron α , en particulier l'incidence de la dépression, même si une étude a observé

une augmentation des épisodes dépressifs sous traitement antiviral dans l'année qui a suivi l'adjonction de la ribavirine [5] et si une étude randomisée plus spécifique a montré que les patients recevant une posologie plus forte de ribavirine développaient davantage d'épisodes dépressifs [5].

Caractéristiques cliniques

Selon les classifications actuelles, le diagnostic de dépression repose sur la présence de plusieurs symptômes dont les deux principaux sont l'humeur dépressive et la perte de plaisir, ces symptômes devant persister de manière concomitante pendant un minimum de deux semaines. Il est important de prendre soin de distinguer la tristesse de l'humeur dépressive transitoire survenant après l'injection d'interféron. En effet, une humeur dépressive associée au syndrome pseudo-grippal survenant au cours des 48 premières heures suivant l'injection est fréquente [8]. Cela a été décrit également sous la terminologie de « comportement de maladie » qui est un phénomène très fréquent chez les patients traités par interféron. Ce terme désigne l'ensemble des manifestations comportementales en lien avec la réponse immunitaire. Il s'agit de phénomènes que nous avons tous pu expérimenter un jour ou l'autre à l'occasion d'une infection, comme la fièvre, l'asthénie, le repli, le désintérêt, l'anorexie ou l'hyposomnie.

L'autre piège diagnostique vient de la difficulté à déterminer ce qui relève d'un effet indésirable organique ou de symptômes s'intégrant dans un tableau psychiatrique. Le diagnostic de syndrome dépressif peut ainsi être fait par excès car il s'appuie trop souvent sur des échelles psychométriques évaluant l'intensité de la symptomatologie dépressive, y compris dans son expression somatique. Il pourrait exister dans ces études une sur-représentation de la symptomatologie dépressive, qui ne serait que le reflet de l'importance du ralentissement psychomoteur, des troubles du sommeil et de l'appétit liés au traitement par l'interféron [18].

Il paraît ainsi plus pertinent d'utiliser des instruments visant à définir une catégorie diagnostique fondée sur la classification « *Diagnostic and statistical manual (DSM)* », comme le « *Mini international neuropsychiatric interview (MINI)* » [19], les critères étant plus restrictifs. Le critère de durée et de permanence des symptômes sur une certaine échelle de temps est primordial, car il permet de s'affranchir de la rythmicité symptomatique inhérente au schéma d'injection de l'interféron. En effet, les symptômes neurovégétatifs, qui peuvent majorer faussement une évaluation quantitative de la symptomatologie dépressive, sont mouvants, maximaux le lendemain de l'injection pour s'atténuer, voire disparaître, à distance de la dernière injection.

Enfin, la pratique clinique semble, au-delà des données de la littérature, tempérer la place de la dépression pure dans les états induits, au profit de signes cliniques caractérisés par une hyperréactivité émotionnelle, une hostilité et une impulsivité marquées. Ce constat n'est pas forcément antinomique avec le diagnostic de dépression.

Une étude française [20] publiée en 2005, portant sur la caractérisation des épisodes thymiques constatés sous un traitement associant interféron et ribavirine, a montré la survenue d'un épisode thymique chez 32 % des patients, mais dont la plupart avaient à la fois des symptômes dépressifs et des symptômes de la lignée maniaque. Soixante pour cent des patients ne remplissaient pas les critères diagnostiques d'épisode dépressif majeur, mais un diagnostic d'épisode maniaque dysphorique ou mixte était porté. Quant aux 40 % restants, leur état correspondait à une « dépression mixte », c'est-à-dire à un épisode dépressif associé à une tension interne, une hyperréactivité émotionnelle engendrant des réponses disproportionnées et intégrant une irritabilité, une anxiété, des accès

de pleurs et une accélération des processus cognitifs donnant une impression de « cerveau sans repos ».

Ce type de dépression a été bien décrit dans les troubles bipolaires [21]. La relecture clinique qu'imposent ces travaux sur les dépressions « mixtes » pourrait s'appliquer aux descriptions des troubles dépressifs induits par l'interféron. Finalement, cette surenchère de la dépression dans la littérature médicale pourrait en fait être considérée comme un artéfact lié à un défaut de prise en compte d'éléments de la lignée maniaque au profit de symptômes dépressifs, plus facilement identifiables par les patients et les évaluateurs.

Certains articles abordent spécifiquement cette question et décrivent des tableaux d'allure mixte. L'irritabilité, classiquement décrite dans les épisodes maniaques ou hypomaniaques dysphoriques, serait ainsi trouvée à une fréquence entre 24 et 35 %, selon deux études pivots [22, 23]. Lotrich *et al.* [24] ont également mis l'accent sur les éléments dépressifs associés à une majoration significative d'hostilité au cours du premier mois de traitement.

La nouvelle version des classifications psychiatriques (DSM-5) [25] devrait permettre de mieux tenir compte de ces phénomènes, car elle introduit une définition pour les épisodes dépressifs avec un caractère de mixité qui n'existait pas jusqu'à présent. Cela peut avoir un impact majeur quant à la prise en charge, car ces patients dépressifs pourraient mieux répondre à de petites doses d'antipsychotiques atypiques plutôt qu'à des antidépresseurs. De plus, ces tableaux permettent d'intégrer les symptômes tels que l'irritabilité, l'hostilité, l'impulsivité ou l'anxiété.

Facteurs de risque

Il n'existe pas actuellement de consensus concernant l'existence de facteurs de risque de développer un trouble dépressif sous traitement par l'interféron. La question des antécédents dépressifs et/ou d'usage de drogues est très débattue et si, pour certains auteurs, de tels antécédents représentent un risque, pour d'autres les antécédents psychiatriques ne prédisposent pas forcément à une mauvaise tolérance psychiatrique au traitement antiviral [26]. L'attitude désormais recommandée est plutôt de suivre attentivement ces patients d'un point de vue psychiatrique ou psychologique au cours du traitement antiviral et de ne pas envisager systématiquement un traitement préventif [5]. Il est surtout important d'évaluer l'état clinique psychiatrique actuel et la stabilité psycho-sociale du patient avant l'initiation d'un traitement antiviral incluant l'interféron. Un état anxio-dépressif présent avant le début du traitement, même s'il est modéré, peut favoriser une décompensation dépressive en cours de traitement, mais ne représente pas une indication systématique à la prescription d'antidépresseurs à titre préventif. Même s'il n'existe pas d'étude spécifique, la survenue d'un épisode psychiatrique lors d'un premier traitement doit rendre le médecin très attentif au risque de réapparition de troubles psychiques si le traitement est repris.

En conclusion, la tolérance thérapeutique reste essentiellement individuelle et tout patient devant recevoir ou recevant un traitement par l'interféron nécessite une information, une éducation et une surveillance psychiatrique ou psychologique.

Chronologie

Il existe une chronologie distincte pour les symptômes neurovégétatifs et la symptomatologie dépressive à proprement parler telle que l'humeur dépressive.

Ainsi les symptômes neurovégétatifs et somatiques, incluant la fatigue, la diminution de l'appétit et les troubles gastro-intestinaux apparaissent dès les premières semaines du traitement par l'interféron. Les troubles dépressifs sont légèrement différés et surviennent le plus souvent lors du premier trimestre, avec un pic d'incidence dans les quatre à huit premières semaines [26]. Néanmoins, de nombreux épisodes dépressifs majeurs sont observés après

trois ou quatre mois de traitement. La nature de ces troubles dépressifs est souvent différente, associant une tristesse et une asthénie à un ralentissement psychomoteur majeur et ils sont difficiles à traiter. Même en cas de bonne tolérance préalable, la prévalence continue d'augmenter dans les six premiers mois du traitement et le risque persiste jusqu'à au moins six mois après l'arrêt du traitement. La plupart des symptômes régressent après l'arrêt de l'interféron, mais des troubles persistants et récurrents ont également été décrits.

Risque suicidaire

Le risque d'apparition d'idées suicidaires, voire plus rarement de passage à l'acte suicidaire, a été rapporté dès les premiers essais de traitement de l'hépatite C par l'interféron α .

Néanmoins, peu d'études sont disponibles, et ce sont le plus souvent des études de cas et rarement des études prospectives contrôlées. Il est donc difficile d'avoir une idée précise de la prévalence des conduites suicidaires.

Les études rapportent la survenue fréquente d'idées suicidaires (jusqu'à 30 % des patients), sans être forcément accompagnées de passage à l'acte, et de quelques cas de suicides aboutis [27]. Une étude italienne multicentrique rétrospective, portant sur plus de 10 000 patients, n'a retrouvé que deux tentatives de suicide. Le risque suicidaire existe après l'arrêt du traitement et des cas de tentative de suicide et de suicide survenus jusque six mois après la fin du traitement antiviral ont été rapportés [27]. L'existence d'antécédents familiaux ou personnels de dépression, de trouble bipolaire ou de suicide doit rendre le médecin plus attentif, même si le patient ne présente pas de trouble psychique aigu. La survenue d'un épisode dépressif au cours du traitement par l'interféron α est un facteur de risque de survenue d'une tentative de suicide, même à distance [27].

Impact du traitement anti-VHC sur la qualité de vie des patients

Malgré des effets indésirables potentiellement importants et qui impliquent un suivi multidisciplinaire, le traitement antiviral est le plus souvent, à terme, bénéfique en termes de qualité de vie, y compris chez les patients ayant des troubles psychiatriques ou les usagers de substances psychoactives, dans ses dimensions physiques et psychiques. Néanmoins, certains patients, même en cas de guérison, peuvent présenter des états dépressifs sévères ou des épisodes maniaques après le traitement antiviral.

Impact du traitement anti-VHC sur les comportements addictifs

Le traitement antiviral incluant l'interféron peut être à l'origine d'effets indésirables (anxiété, syndrome pseudo-grippal, insomnie) pouvant rappeler aux usagers de drogues un syndrome de manque aux opiacés. Il est important, avant d'initier le traitement, de bien informer les usagers de drogues sur ces troubles et la conduite à tenir pour éviter toute automédication ou mésusage d'opiacés. Des interactions médicamenteuses diverses avec un TSO, bien que minimales, restent possibles et l'ajustement de la posologie des TSO avant, en cours ou après traitement par l'interféron est souvent nécessaire.

Les troubles anxieux, les troubles de l'humeur, les troubles de l'appétit ou les insomnies peuvent augmenter la consommation de tabac, d'alcool, de cannabis ou d'autres substances qu'il convient de surveiller régulièrement pendant le traitement antiviral et après son arrêt.

L'initiation d'un traitement antiviral peut aussi être une bonne opportunité pour l'obtention d'un usage contrôlé ou la mise en place d'une démarche d'abstinence de substances psycho-actives.

Perspectives dans les traitements antiviraux de l'hépatite C chronique et impact potentiel sur les troubles psychiatriques

En 2014, sont arrivés sur le marché de nouveaux traitements antiviraux qu'il conviendra d'apprendre à manier notamment dans leurs indications et leurs effets indésirables. De récents essais cliniques ont montré leur efficacité dans toutes les indications possibles de traitement chez des patients naïfs et non répondeurs à un traitement antérieur, cirrhotiques ou non cirrhotiques, quel que soit le génotype, et avec des durées de traitement généralement plus courtes que dans les protocoles antérieurs. Les incertitudes restantes concernent leur efficacité et leur tolérance dans la vraie vie, et leur prescription à des populations particulières de patients : co-infectés VIH-VHC, transplantés, insuffisants rénaux notamment.

Les nouveaux antiviraux, dont beaucoup sont en phase de développement, appartiennent à trois grandes familles d'antiviraux : les inhibiteurs de la protéase du VHC, les inhibiteurs de la région NS5A et les inhibiteurs nucléotidiques, nucléosidiques et non-nucléosidiques de la polymérase virale (*cf.* thématique « Conséquences cliniques et traitement de l'infection par le VHC »).

On entrevoit déjà deux types de protocoles antiviraux, selon que les antiviraux seraient associés ou non à l'interféron. (a) Les protocoles associant interféron pégylé, ribavirine et une ou deux autres molécules pourraient être *a priori* préférés chez les patients cirrhotiques ou non répondeurs à une bi- ou une trithérapie antérieure. (b) Les protocoles associant plusieurs agents antiviraux dans des schémas sans interféron, c'est-à-dire avec moins d'effets indésirables, une surveillance allégée et des traitements généralement plus courts (12 à 24 semaines). On suppose qu'à l'avenir ces protocoles représenteront une majorité des prescriptions. D'excellents résultats d'efficacité antivirale ont été publiés récemment avec ces associations.

Les effets indésirables psychiatriques rapportés dans les études où l'interféron pégylé était utilisé étaient du même ordre que ceux déjà connus dans les protocoles antérieurs en bi- ou en trithérapie incluant les inhibiteurs de protéase de première génération. Dans les protocoles sans interféron, il n'apparaît pas d'effets indésirables psychiatriques significatifs, ni dans les publications d'essais cliniques, ni dans les communications présentées dans les congrès spécialisés.

Il restera maintenant à la communauté des cliniciens et chercheurs impliqués dans le traitement de l'hépatite C à définir les meilleures stratégies de traitement, en prenant en compte les risques à moyen terme, le pronostic à long terme mais également les coûts, aujourd'hui très importants, de ces nouvelles molécules.

Manifestations psychiatriques au cours du traitement de l'hépatite B

Les traitements de l'hépatite B sont actuellement de deux types : l'interféron pégylé et les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.

Le traitement par interféron pégylé est utilisé à la même posologie que dans le traitement de l'hépatite C. Cependant, si les effets indésirables psychiatriques sont du même type, leur intensité est moindre dans le traitement de l'hépatite B que celui de l'hépatite C. La prévalence du syndrome dépressif est proche de 5 %, alors qu'elle peut atteindre 30 % dans le traitement de l'hépatite C. L'irritabilité est également moins fréquente et la qualité de vie semble moins altérée. Ces effets indésirables différents entre l'hépatite B et l'hépatite C ne sont pas expliqués par des différences d'ethnicité. Ils pourraient être liés à une sensibilité accrue à l'interféron chez les patients atteints d'hépatite C et au fait que

ces patients semblent avoir initialement une prévalence plus élevée de troubles psychiatriques que les patients atteints d'hépatite B (*cf. supra*).

Les analogues nucléos(t)idiques n'ont que très peu d'effets indésirables. Ils sont dans l'ensemble très bien tolérés sur le plan psychiatrique et n'entraînent pas d'altération de l'humeur. Ce sont actuellement les agents les plus utilisées dans le traitement de l'hépatite B.

Prise en charge des troubles psychiatriques et addictifs chez les patients ayant une infection virale C ou B

Recherche des facteurs de risque de la survenue de troubles psychiatriques avant l'instauration d'un traitement par interféron

En France, les recommandations sont celles de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), actuelle Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) publiées en 2008 [8]. Ces recommandations recourent parfaitement celles émises au niveau international [5]. Ainsi, il convient de rechercher systématiquement l'existence de troubles thymiques actuels (dépressifs, hypomane et maniaques), d'antécédents psychiatriques, en particulier un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs, d'hospitalisations en psychiatrie, de traitements par thymorégulateurs ou par antipsychotiques et la survenue de troubles psychiatriques lors d'un éventuel traitement antérieur par l'interféron. Il est également important de rechercher l'usage de substances psycho-actives (alcool et produits illicites) dans l'année écoulée.

Alors que la littérature internationale fait généralement référence à l'utilisation d'auto-questionnaires, l'AFSSAPS préconise plutôt d'utiliser des critères diagnostiques. La présence de symptômes thymiques devrait inciter le praticien à prendre un avis spécialisé pour confirmer le diagnostic et instaurer un traitement adéquat avant le début de l'interféron [8]. Il en est de même en cas de prise de toxiques. Enfin, les recommandations soulignent que l'identification d'un risque suicidaire même léger (idées suicidaires sans planification ou antécédents de suicide) doit conduire à une consultation spécialisée.

Depuis 2008, d'autres facteurs de risque ont été mis en évidence et devraient donc faire partie de l'évaluation initiale. Ces facteurs comprennent des troubles du sommeil à type d'insomnie, des événements de vie stressants et un entourage peu présent ou peu disponible.

La présence de ces signes devra renforcer la demande d'un avis spécialisé.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de biomarqueurs ayant une valeur prédictive de survenue de troubles thymiques lors d'un traitement par interféron.

Quelles sont les stratégies permettant de prévenir le risque de survenue d'un épisode thymique chez les malades traités par l'interféron ? Y a-t-il lieu de recommander un traitement antidépresseur prophylactique ?

Une seule étude a montré qu'un traitement prophylactique par antidépresseur diminue l'incidence de dépression durant le traitement par interféron chez les patients n'ayant pas de trouble dépressif. Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle, comparant un traitement par escitalopram à un placebo [28] et qui a montré une diminution statistiquement significative de l'incidence des épisodes dépressifs majeurs sous antidépresseur (8 %) *versus* placebo (19 %). En fait, malgré les résultats de cette étude (jusqu'à présent non confirmés), le traitement prophylactique par antidépresseur

n'est pas retenu dans les recommandations. Celles-ci mettent cependant l'accent sur l'importance de la prise en charge psycho-sociale d'éventuels changements de style de vie (concernant notamment la consommation d'alcool et l'exercice physique) et des informations sur les effets indésirables psychiatriques, l'ensemble des recommandations ayant l'objectif d'en limiter la survenue. Le traitement prophylactique peut être discuté chez les patients ayant présenté une dépression lors d'un traitement antérieur par interféron.

Contre-indications du traitement par l'interféron pour cause de troubles psychiatriques

Beaucoup de patients ont été initialement écartés du traitement par l'interféron en raison de troubles psychiatriques. Une enquête française, réalisée en 2009 [29] auprès de 101 hépatologues et/ou infectiologues spécialisés dans le traitement de l'hépatite C, a montré que 18,7 % des patients n'ont pas pu bénéficier d'un traitement optimal pour des raisons psychiatriques (12,3 % des contre-indications étaient d'ordre psychiatrique et 6,4 % des arrêts prématurés l'étaient pour des raisons psychiatriques).

Pourtant, l'expérience acquise au cours de ces dix dernières années a clairement montré que les patients ayant une comorbidité psychiatrique ou addictive ne devaient pas être systématiquement exclus du traitement.

Ces patients doivent bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire. Cependant, moins de 50 % de ces mêmes spécialistes collaboraient avec un psychiatre ou un psychologue.

État des lieux de l'articulation entre les somaticiens et les professionnels en santé mentale en France

L'enquête précédemment citée [29] montre qu'une majorité d'hépatologues ou d'infectiologues estiment qu'un avis psychiatrique est important avant et pendant le traitement de l'hépatite C. Cependant, en pratique, cet avis n'est demandé que pour 20 % des patients considérés comme à risque avant le traitement et pour 51 % des patients ayant des troubles psychiatriques pendant le traitement.

L'évaluation psychiatrique et addictologique est donc essentiellement réalisée par les somaticiens et est dans 90 % des cas conduite sans aucun outil standardisé d'aide au diagnostic.

L'enquête montre également les difficultés à nouer des partenariats entre les médecins prescripteurs de l'interféron et les psychiatres. Quel que soit leur lieu de pratique (hôpital ou structure privée), seulement 50 % des praticiens ont une collaboration régulière avec un psychiatre.

Il convient de préciser que l'enquête a été réalisée avant la parution des recommandations de l'AFSSAPS et donc n'évalue pas l'impact de leur diffusion sur les pratiques professionnelles [8].

De manière symétrique, un état des lieux de la prise en charge des patients infectés par le VHC a été réalisé en interrogeant les psychiatres et les psychologues. Cette enquête a été conduite en 2008 auprès de 90 professionnels de la santé mentale (47 psychiatres et 43 psychologues) qui avaient suivi pour chacun d'eux au moins cinq patients dans l'année [30]. Il ressort de cette enquête que la première intervention des psychiatres ou des psychologues avait lieu lorsque le traitement de l'hépatite était déjà instauré (68 % des cas).

Dans 19 % des cas, le recours au psychiatre intervenait pour valider une décision d'arrêt de traitement.

Une majorité (71 %) des psychiatres et des psychologues étaient d'avis que les contre-indications d'ordre psychiatrique ou addictif au traitement incluant l'interféron étaient « assez peu » ou « pas du tout » codifiées.

L'enquête indique aussi que 22 % des psychiatres et 42 % des psychologues avaient participé à des formations spécifiques concernant cette prise en charge.

Les raisons de contre-indiquer le traitement par l'interféron les plus souvent invoquées par les psychiatres étaient l'usage de substances psycho-actives (opiacés : 28 %, alcool : 24 %) et l'existence d'un état dépressif majeur (20 %). Les situations pouvant conduire à l'arrêt du traitement par l'interféron étaient une tentative de suicide (92 %), des idées suicidaires (84 %), un état maniaque (70 %), l'aggravation des conduites addictives (59 %), une dépression (55 %) et une aggravation de l'impulsivité (45 %). L'étude montre en outre qu'une minorité des psychiatres (28 %) initiait un traitement antidépresseur de manière préventive. La prescription était motivée par l'existence d'antécédents dépressifs ou d'un risque suicidaire. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine étaient les plus prescrits et en chef de file le citalopram (54 %).

Prises en charge

Prise en charge des troubles thymiques

Globalement, les données de la littérature indiquent que les états dépressifs majeurs répondent bien aux traitements antidépresseurs, notamment aux sérotoninergiques [5]. Le choix de l'antidépresseur doit prendre en compte ses possibles interactions avec les médicaments qui font partie du traitement antiviral, ses effets indésirables et notamment le risque d'hépatotoxicité. Les recommandations européennes conseillent le citalopram en première intention ; l'escitalopram, la paroxétine ou la mirtazapine peuvent être prescrits en seconde intention. Le traitement doit être instauré dès l'apparition des symptômes et poursuivi jusqu'à 12 semaines après la fin du traitement par l'interféron.

Prise en charge des troubles liés à la consommation de substances psycho-actives

Une approche multidisciplinaire est importante chez les patients ayant des troubles liés à la consommation de substances psycho-actives. L'avis et le suivi par un addictologue et/ou un psychiatre sont fortement conseillés.

Chez les personnes ayant une dépendance à l'alcool, il serait possible de mettre en place un traitement médicamenteux tel que de l'acamprosate ou de la naltrexone. L'acamprosate (Aotal[®]) n'est pas métabolisé par le foie et est donc une molécule de première intention. La naltrexone peut être hépatotoxique et ne doit pas être prescrite chez un patient ayant des signes d'insuffisance hépatique. Si cet agent est utilisé, une surveillance des transaminases sera faite tout au long du traitement. Il n'y a pas lieu de mettre en place un traitement par le disulfirame (Espérial[®]).

Le baclofène bénéficie depuis peu d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de l'ANSM dans les indications suivantes :

- aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles,
- réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau faible de consommation telle que définie par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en cas d'échec des traitements disponibles.

L'insuffisance hépatique sévère constitue une contre-indication au traitement par le baclofène de même que l'insuffisance rénale, l'épilepsie non contrôlée et l'existence de troubles psychiatriques. Chez les sujets en échec avec les autres modalités de prise en charge, le baclofène est donc un traitement qui peut être envisagé en veillant à une instauration très progressive du traitement et en étant particulièrement attentif aux effets indésirables, en particulier neurologiques et psychiatriques. L'utilisation du baclofène est possible pour l'aide au maintien d'une abstinence alcoolique chez des patients atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose.

Une psychothérapie (de soutien ou cognitive et comportementale) devrait être proposée à tout patient ayant des troubles liés à la consommation de substances psycho-actives.

Chez les patients ayant des troubles liés à une consommation d'opiacés, un traitement substitutif doit être mis en place, associé à des mesures médico-sociales d'accompagnement. Les troubles liés à la consommation de substances psycho-actives ne sont pas en soi un facteur de mauvais pronostic ou de difficultés particulières pour l'observance au traitement. La prise en charge de ces troubles permet aux patients ayant une infection virale C d'atteindre les taux de réponse virologique identiques à ceux des autres patients. L'objectif à viser, quelles que soient les substances utilisées, est la stabilisation globale des consommations à risques et des conditions de vie afin de favoriser une bonne observance au traitement.

De manière globale, concernant les patients présentant des addictions, il ressort que :

- tout patient doit avoir un dépistage de ses consommations de substances psycho-actives (alcool, tabac, cannabis, opiacés, cocaïne, sédatifs) avec un entretien sur les quantités consommées ; le praticien peut affiner toute consommation estimée problématique à l'aide de questionnaires validés relatifs à la consommation de tabac, d'alcool ou de cannabis ;
- la consommation modérée d'alcool (20 à 30 g/j, soit 2 à 3 verres standard de bar) n'est pas une contre-indication au traitement antiviral ;
- tout patient ayant des conduites addictives doit être encouragé à consulter un addictologue ; il est souhaitable que les conduites addictives soient stabilisées, voire en rémission, avant de commencer un traitement par l'interféron ;
- chez l'usager de drogues stabilisé, il est recommandé de laisser en place le TSO tout au long de la prise en charge de l'hépatite C ;
- durant le traitement antiviral, il est recommandé de surveiller régulièrement les prises d'alcool et d'autres substances psycho-actives ; chez les usagers de drogues sous traitement substitutif, une reprise des substances illicites pourrait être le signe d'un sous-dosage du TSO ;
- les comorbidités sont la règle et non l'exception chez les patients ayant des conduites addictives ; au moindre doute sur une comorbidité psychiatrique, il est important de prendre un avis psychiatrique et de prévoir une prise en charge multidisciplinaire (psychiatrique, addictologique, hépatologique).

Idées et conduites suicidaires

Devant tout risque suicidaire, même faible (idées suicidaires sans autre signe comme la planification ou antécédents de suicide) lors du traitement antiviral, une consultation psychiatrique spécialisée est nécessaire. La poursuite du traitement sera déterminée en fonction de la réponse au traitement et la gravité des symptômes.

Autres troubles psychiatriques

Tout épisode maniaque, hypomaniaque ou psychotique nécessite une prise en charge spécialisée urgente en psychiatrie. La décision de continuer le traitement antiviral devra être prise en concertation avec les différents intervenants (hépatologue, infectiologue, psychiatre) et au cas par cas.

Hépatites B et C : comorbidités psychiatriques et addictives

Points-clés

1. Des comorbidités psychiatriques et/ou des problèmes d'addiction sont très fréquemment observés chez les patients infectés par le VHB ou le VHC et leur présence ou survenue sont une cause importante de non initiation ou d'interruption des traitements comportant de l'interféron.
2. Ces comorbidités doivent être identifiées et stabilisées afin de faciliter la mise en œuvre du traitement de l'infection virale et d'augmenter les chances de son contrôle ou de sa guérison.
3. Les patients ayant une maladie psychiatrique représentent un groupe à risque pour les infections par le VHB ou le VHC.
4. Des troubles psychiatriques (principalement représentés par des syndromes dépressifs) semblent plus fréquemment observés chez les patients atteints d'hépatite C que d'hépatite B. La prévalence plus élevée de l'usage de drogues chez les patients atteints d'hépatite C n'explique qu'en partie cette différence.
5. Les patients ayant des troubles liés à la consommation de substances psycho-actives doivent faire l'objet d'une approche multidisciplinaire.
6. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée chez tous les patients fréquentant les structures psychiatriques.
7. Chez les patients traités par interféron, des manifestations psychiatriques sont plus fréquemment observées en cas de traitement de l'hépatite C qu'en cas de traitement de l'hépatite B.
8. Tout patient devant recevoir ou recevant un traitement par l'interféron, surtout en cas d'hépatite C, nécessite une information, une éducation et une surveillance par un psychologue ou un psychiatre.
9. Chez les patients devant recevoir de l'interféron pour une hépatite C, l'administration d'antidépresseurs à titre préventif n'est pas recommandée.
10. Les agents antiviraux directs développés dans le traitement de l'hépatite C et les analogues nucléos(t)idiques utilisés dans le traitement de l'hépatite B ne sont pas associés à la survenue de troubles psychiatriques.

Recommandations

1. **Sensibiliser et former les médecins généralistes et les psychiatres à la problématique des hépatites B et C**, du fait de la fréquence des manifestations psychiatriques au cours des infections virales B et C.
2. **Favoriser et développer le dépistage des hépatites virales B et C** chez les patients fréquentant les structures psychiatriques et les usagers de substances psycho-actives.

3. **Encourager et favoriser la vaccination contre l'hépatite B** chez les patients fréquentant les structures psychiatriques et les usagers de substances psycho-actives.
4. **Systématiser et standardiser les modalités d'évaluation des troubles psychiatriques, des problèmes d'addiction et du risque suicidaire** avant, pendant et après un traitement antiviral incluant l'interféron, notamment chez les patients atteints d'hépatite C.
5. **Actualiser les recommandations thérapeutiques de l'AFSSAPS (actuelle ANSM)**, en y incluant les facteurs de risque de troubles thymiques (troubles du sommeil, événements stressants, entourage peu soutenant).
6. **Améliorer la coordination des soins en développant et en favorisant des articulations cohérentes** entre les médecins généralistes, les hépatologues, les psychiatres et les addictologues.
7. **Soutenir les associations de patients** et développer les plates-formes d'écoute régulées par des professionnels de la santé mentale.
8. **Favoriser la recherche sur les mécanismes des troubles psychiatriques et des troubles cognitifs chez les patients atteints d'hépatite C.**

Co-morbidities of hepatitis B and hepatitis C: drug use, psychiatric disorders

Key points

1. Psychiatric co-morbidities and/or addictions are frequent in patients with HBV and HCV infections and their presence or development is frequently an important cause of discontinuation, or non-initiation of interferon.
2. Co-morbidities should be identified and stabilized to facilitate the implementation of antiviral treatment and increase the chances of disease control or cure.
3. Patients with psychiatric problems (mainly depression) seem to be more frequent in those with HCV than HBV infections. The increased prevalence of drug users in patients with HCV only partially explains this difference.
4. A multidisciplinary approach should be taken for patients who abuse psychoactive drugs.
5. The vaccination against hepatitis B is recommended for all patients who frequent psychiatric facilities.
6. Psychiatric symptoms are more frequent in patients receiving interferon treatment for HCV than in those for HBV infection.
7. Patients should receive information, education, and psychological or psychiatric monitoring if they receive interferon treatment, especially for HCV infection.
8. Prophylactic antidepressants are not recommended in HCV patients receiving interferon.
9. Direct acting antivirals developed for the treatment of HCV and nucleos(t)ide analogues used for the treatment of HBV infection are not associated with psychiatric disorders.

Recommendations

1. **Train general practitioners and psychiatrists in HBV and HCV management** and make them aware of the frequent psychiatric symptoms during these diseases.
2. Promote and develop diagnostic testing for HBV and HCV in patients in psychiatric facilities and in drug users.
3. Encourage and promote vaccination against hepatitis B in patients in psychiatric facilities and drug users.
4. **Systematize and standardize the evaluation of psychiatric disorders, addiction and risk of suicide** before, during and after antiviral treatment including interferon, in particular in patients with HCV infection.
5. **Update therapeutic guidelines** by including risk factors of thymic disorders (sleeping disorders, stressful events, lack of support).
6. **Improve coordination of treatment** by developing and supporting coherent communication between general practitioners, hepatologists, psychiatrists and addiction specialists.
7. **Support patient associations** by developing listening platforms managed by mental health specialists.
8. Support research in the mechanisms of psychiatric disorders and cognitive disorders in patients with HCV infection.

Références

1. Matthews AM, Huckans MS, Blackwell AD, Hauser P. Hepatitis C testing and infection rates in bipolar patients with and without comorbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2008 ; 10 : 266-70.
2. Freudenreich O, Gandhi RT, Walsh JP, Henderson DC, Goff DC. Hepatitis C in schizophrenia: screening experience in a community-dwelling clozapine cohort. *Psychosomatics* 2007 ; 48 : 405-11.
3. Lacey C, Ellen S, Delvin H, Wright E, Mijch A. Hepatitis C in psychiatry inpatients: testing rates, prevalence and risk behaviours. *Australas Psychiatry* 2007 ; 15 : 315-9.
4. Michel L, Lang JP. Prise en charge des patients atteints d'hépatite C. *Annales Médico-Psychologiques* 2006 ; 164 : 261-7.
5. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, *et al.* Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 1379-90.
6. Lang JP, Melin P, Ouzan D, Rotily M, Fontanges T, Marcellin P, *et al.* CHEOBS. Assessment of the impact of psychiatric disorders on safety, compliance and sustained virological response after hepatitis C treatment. *Hepatology* 2007 ; 46 : 353.
7. Lang JP, Melin P, Ouzan D, Cattani L, Chousterman M, Rotily M, *et al.* Impact of psychiatric disorders on adherence to treatment, quality of life and virological response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2008 ; 48 : S299.
8. AFSSAPS. *Mise au point thérapeutique. Évaluation et prise en charge des troubles psychiatriques chez les patients adultes infectés par le virus de l'hépatite C et traités par (peg) interféron alfa et ribavirine.* Mai 2008.
9. Roux P, Fugon L, Jones JD, Comer SD. Hepatitis C infection in non-treatment-seeking heroin users: the burden of cocaine injection. *Am J Addict* 2013 ; 22 : 613-8.

10. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R, *et al.* Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine (Baltimore)* 1995 ; 74 : 212-20.
11. Macías J, Palacios RB, Claro E, Vargas J, Vergara S, Mira JA, *et al.* High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int* 2008 ; 28 : 781-6.
12. Lowry D, Coughlan B, McCarthy O, Crowe J. Investigating health-related quality of life, mood and neuropsychological test performance in a homogeneous cohort of Irish female hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2010 ; 17 : 352-9.
13. Silberbogen AK, Ulloa EW, Janke EA, Mori DL. Psychosocial issues and mental health treatment recommendations for patients with hepatitis C. *Psychosomatics* 2009 ; 50 : 114-22.
14. Couzigou P, Castera L. Qualité de vie des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D, eds. *Hépatite C*. Paris : EDK, 2004 : 273-88.
15. Constant A, Castera L, Quintard B, Bernard PH, de Ledinghen V, Couzigou P, *et al.* Psychosocial factors associated with perceived disease severity in patients with chronic hepatitis C: relationship with information sources and attentional coping styles. *Psychosomatics* 2005 ; 46 : 25-33.
16. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, *et al.* The mini-international neuropsychiatric interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998 ; 59 : 22-33.
17. Lotrich FE, Ferrell RE, Rabinovitz M, Pollock BG. Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry* 2009 ; 65 : 344-8.
18. Lang JP, Michel L, Melin P, Schoeffler M, Gauchet A, Rousseaux C, *et al.* Management of psychiatric disorders and addictive behaviors in patients with viral hepatitis C in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 : 1-7.
19. Castéra L, Constant A, Henry C, Couzigou P. Manifestations psychiatriques au cours du traitement de l'hépatite chronique C. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 123-33.
20. Constant A, Castera L, Dantzer R, Couzigou P, de Ledinghen V, Demotes-Mainard J, *et al.* Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 : 1050-7.
21. Henry C, M'Bailara K, Mathieu F, Poinot R, Falissard B. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (multidimensional assessment of thymic states). *BMC Psychiatry* 2008 ; 8 : 82.
22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 975-82.
23. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 958-65.
24. Lotrich FE, Rabinovitz M, Girona P, Pollock BG. Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res* 2007 ; 63 : 131-5.
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., text revised. Washington, DC : American Psychiatric Association, 2000.
26. Lotrich FE, Rabinovitz M, Girona P, Pollock BG. Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res* 2007 ; 63 : 131-5.
27. Sockalingam S, Links PS, Abbey SE. Suicide risk in hepatitis C and during interferon-alpha therapy: a review and clinical update. *J Viral Hepat* 2011 ; 18 : 153-60.

28. Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, Heinze L, *et al.* Escitalopram for the prevention of peginterferon-alpha2a-associated depression in hepatitis C virus-infected patients without previous psychiatric disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012 ; 157 : 94-103.
29. Lang JP, Michel L, Melin P, Schoeffler M, Gauchet A, Rousseaux C, *et al.* Management of psychiatric disorders and addictive behaviors in patients with viral hepatitis C in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 : 1-7.
30. Lang JP, Schoeffler M, Michel L, Melin P, Gauchet A, Rousseaux C, *et al.* Management of patients with hepatitis C by French psychologists and psychiatrists: a practical investigation. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 : 1159-65.

Co-infections par les virus des hépatites B et C et le virus de l'immunodéficience humaine

Près de 30 % des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sont chroniquement co-infectés par l'un ou les deux virus des hépatites B et C. L'impact de ces co-infections, en termes de morbidité et de mortalité, est important et il s'y associe la difficulté d'intégrer, dans une stratégie thérapeutique globale, les traitements des hépatites aux antirétroviraux, en tenant compte des comorbidités. Cette complexité s'est accrue du fait du développement et de l'arrivée de nouvelles thérapeutiques, ce qui nécessite une actualisation régulière. De fait, de nouvelles conduites à tenir ont été établies et sont largement reprises dans les recommandations du récent « *workshop* sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC » de novembre 2012 [1] et celles du rapport d'experts 2013 sur la prise en charge médicale des PVVIH [2].

Dans tous les cas, une organisation pluridisciplinaire (hépatologue, médecin spécialiste du VIH, alcoologue, addictologue, psychiatre, réseaux de soins ville-hôpital, associations de patients...) est indispensable pour une prise en charge optimale de ces patients co-infectés.

Co-infection VIH-VHC

Épidémiologie

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les PVVIH en France a diminué durant les vingt dernières années. Elle se situe actuellement entre 14 et 19 % (base FHDH 2010, enquête VESPA 2011, cohorte HEPAVIH 2011 et cohorte DAT'AIDS 2012). Les usagers de drogues représentent 54 à 63 % des personnes co-infectées VIH-VHC (*versus* plus de 75 % avant 2006) et les homosexuels masculins 13 à 23 % (*versus* moins de 7 % avant 2006). Cette évolution est pour partie liée à la survenue d'hépatites C transmises par voie sexuelle chez des homosexuels masculins, observées depuis le début des années 2000 [3] et aussi à de nouvelles pratiques d'injections en contexte sexuel, à haut risque, appelées « SLAM » et rapportées chez les homosexuels masculins.

Parmi les 2 511 PVVIH ayant une sérologie VHC positive suivies dans 10 centres de référence français en 2012 (cohorte DAT'AIDS), 475 (19 %) avaient éradiqué

spontanément le VHC (l'ARN du VHC était absent du sérum), 644 (26 %) avaient éradiqué le VHC après un traitement anti-VHC, 493 (20 %) étaient en échec de traitement, 132 (5 %) étaient en cours de traitement et 703 (28 %) n'avaient jamais été traités [4].

Si le VHC de génotype 1 reste prédominant (58 %) et avec une prévalence stable dans le temps, le VHC de génotype 4 (majoritaire en France chez les homosexuels masculins) est de plus en plus fréquent (de 11 % en 2000 à près de 20 % en 2009 [5] et 2012) (cohorte HEPAVIH, cohorte DAT'AIDS). En revanche, les VHC de génotypes 3 (20 %) et 2 (4 %) sont en diminution, en partie du fait de l'impact des traitements anti-VHC prescrits ces dernières années.

Les personnes co-infectées VIH-VHC actuellement suivies en France ont une prise en charge de leur infection par le VIH voisine de celles des personnes mono-infectées VIH. La plupart d'entre elles (91 à 95 %) sont sous traitement antirétroviral, avec une charge virale VIH indétectable dans 82 à 85 % des cas et un taux de CD4>350/μl dans 73 à 79 % des cas (Prospecth 2009, cohorte DMI2 2010, HEPAVIH 2011).

Histoire naturelle

Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC

Les personnes co-infectées VIH-VHC ont une charge virale VHC plus élevée que celles mono-infectées VHC (0,5 à 1 log₁₀ UI/ml de plus). Elles ont souvent une fibrose hépatique sévère (43 % de fibrose F3-F4 dans la cohorte HEPAVIH), en raison d'une progression initialement plus rapide de la fibrose, mais non linéaire dans le temps. Ce risque de cirrhose est 2 à 5 fois plus important que chez les personnes mono-infectées par le VHC. Les multi-thérapies antirétrovirales ont eu un impact globalement positif sur le risque de fibrose hépatique, du fait, d'une part, de la restauration immunitaire et du contrôle de la réplication virale VIH qu'elle induit et, d'autre part, du fait d'une moindre hépatotoxicité des antirétroviraux récents.

Les personnes co-infectées VIH-VHC ont potentiellement deux profils différents. L'un, majoritaire, avec une co-infection souvent ancienne et en conséquence une proportion élevée de patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose. L'autre, minoritaire, correspondant aux co-infections VIH-VHC plus récentes, avec une prise en charge de l'infection par le VIH plus précoce, l'utilisation d'antirétroviraux plus efficaces et moins hépatotoxiques et une histoire naturelle de l'hépatite chronique C qui se rapproche de celle des personnes mono-infectées par le VHC [1].

Cependant, il persiste toujours un sur-risque d'aggravation hépatique, lié à l'inflammation chronique résiduelle, dont le niveau reste supérieur à celui de patients mono-infectés par le VHC [6]. À cela s'ajoute l'existence fréquente à d'autres comorbidités à retentissement hépatique (co-infections VIH-VHC-VHB, syndrome métabolique, consommation d'alcool ou d'autres toxiques...), voire la toxicité hépatique de certains antirétroviraux et/ou rarement l'impact des syndromes de restauration immunitaire [7].

La première cause de décès des personnes co-infectées VIH-VHC inclus dans la cohorte HEPAVIH est hépatique (43 % de l'ensemble des décès). Ce risque de décès de cause hépatique est corrélé au stade initial de fibrose [8], avec une incidence de 3 à 10/1 000 personnes-années chez les patients F0-F1, *versus* plus de 40/1 000 chez les patients cirrhotiques [9]. La proportion des carcinomes hépatocellulaires (CHC) a progressivement augmentée en quinze ans et représente aujourd'hui 30 à 40 % des décès d'origine hépatique. Les CHC surviennent chez des patients jeunes, bien contrôlés sur un plan

immuno-virologique VIH, mais sont souvent diagnostiqués à un stade plus avancé que dans la mono-infection par le VHC [10]. En cas de cirrhose décompensée, la survie ne dépasse pas 60 % à 4 ans (cohorte HEPAVIH) et le seul recours est la transplantation hépatique. Les résultats de la transplantation sont moins bons qu'en cas de mono-infection VHC, notamment du fait d'un recours souvent trop tardif aux centres de transplantation.

Influence de l'infection par le VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH

Il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution immuno-virologique de l'infection par le VIH, qu'elle soit traitée ou non. En revanche, l'infection par le VHC augmente le risque d'infection bactérienne, virale et fongique chez les PVVIH, notamment en cas de cirrhose [11]. Le VHC (comme le VIH ou le cytomégalo-virus) serait aussi directement impliqué dans le maintien d'une activation immunitaire [12], qui serait plus marquée chez les patients co-infectés VIH-VHC que chez ceux mono-infectés VIH ou mono-infectés VHC, et régresserait en cas d'éradication du VHC après traitement.

Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique C

Le bilan initial de l'hépatite chronique C chez une PVVIH est le même que chez les personnes mono-infectées VHC. L'évaluation de la fibrose hépatique (*cf.* thématique « Évaluation de la fibrose hépatique ») par élastométrie ultrasonore impulsionnelle (FibroScan®) a une performance diagnostique entre 80 et 97 % pour la détermination des différents degrés de fibrose (*Tableau 1*). Parmi les scores biochimiques de fibrose étudiés chez les patients co-infectés, les trois scores ayant les meilleures performances sont le FibroMètre®, l'Hépascore et le FibroTest® [13]. Il faut cependant tenir compte de la perturbation Possible de ces tests par certains antirétroviraux (hyperbilirubinémie sous atazanavir, élévation de la gamma-glutamyl-transpeptidase sous névirapine notamment).

Tableau 1. Tests non invasifs d'évaluation de la fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives.

| Test | Fibrose (score METAVIR) | Seuil utilisé | VPP | VPN | AUROC [IC95 %] | Référence |
|-------------|-------------------------|---------------|------|------|--------------------|-----------|
| FibroTest® | ≥ F2 | 0,49 | 83 % | 35 % | 0,64 [0,58 ; 0,70] | [13] |
| | F4 | 0,75 | 32 % | 97 % | 0,81 [0,76 ; 0,85] | [13] |
| FibroMètre® | ≥ F2 | 0,50 | 80 % | 41 % | 0,70 [0,64 ; 0,76] | [13] |
| | F4 | - | - | - | 0,84 [0,78 ; 0,88] | [13] |
| Hépascore | ≥ F2 | 0,50 | 82 % | 39 % | 0,69 [0,63 ; 0,74] | [13] |
| | F4 | 0,84 | 18 % | 98 % | 0,83 [0,78 ; 0,88] | [13] |
| FibroScan® | ≥ F2 | 7,0 kPa | 70 % | 81 % | 0,93 [0,85 ; 1,00] | [14] |
| | F4 | 14,5 kPa | 88 % | 96 % | 0,97 [0,94 ; 1,00] | [15] |

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ;
AUROC : *area under a receiver operating characteristic*.

Traitement antirétroviral et hépatite chronique C

Impact des traitements antirétroviraux sur l'hépatite virale C

L'instauration d'une multi-thérapie antirétrovirale efficace a le plus souvent un effet bénéfique sur l'évolution histologique de l'hépatite C, avec une moindre progression de la fibrose hépatique et une réduction de la morbidité et de la mortalité d'origine hépatique. Aucune molécule ou classe antirétrovirale n'a cependant d'effet propre sur la réplication du VHC. Les cellules étoilées du foie étant stimulées par la gp120 du VIH *via* les CCR5 qu'elles expriment, l'utilisation d'anti-CCR5 pour ralentir la progression de la fibrose est en cours d'évaluation, sans bénéfice histologique clairement établi pour l'instant.

Impact de l'hépatite chronique C sur les traitements antirétroviraux

Parmi les différentes classes d'antirétroviraux :

- les inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs de protéase (IP) sont essentiellement métabolisés par le foie *via* les cytochromes P450 (CYP450). À l'inverse, les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) ne sont pas métabolisés par le foie, à l'exception de l'abacavir qui est métabolisé par l'alcool déshydrogénase hépatique (avec comme conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques d'abacavir en cas de consommation excessive d'alcool). Les INNTI et les IP peuvent voir leurs propriétés pharmacologiques significativement modifiées en cas de cirrhose ;

- l'enfuvirtide n'est pas métabolisé par le foie ;

- le maraviroc est un substrat du CYP4503A4 ;

- le raltégravir est métabolisé *via* l'UGT1-A1 (et non les CYP450).

Le critère premier de choix des antirétroviraux doit rester leur efficacité attendue et non leur risque hépatotoxique éventuel. Les adaptations posologiques chez les patients cirrhotiques ne sont que rarement définies dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les contre-indications éventuelles peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité, mais aussi à une insuffisance de données.

Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et des tests hépatiques doivent être réalisés (particulièrement chez les patients cirrhotiques et/ou en cas d'utilisation de molécules à métabolisme hépatique), même s'il n'y a pas toujours une corrélation stricte entre les concentrations plasmatiques et le risque d'hépatotoxicité.

Toxicité hépatique des traitements antirétroviraux

Une hépatotoxicité survient selon des études chez 2 à 20 % des patients co-infectés traités, soit un risque plus élevé que chez les patients mono-infectés par le VIH. Cette hépatotoxicité peut être liée à divers mécanismes (toxicité directe des médicaments, notamment d'un métabolite, ou indirecte, immuno-allergique, lésions d'hyperplasie nodulaire régénérative ou de stéato-hépatite, cytopathie mitochondriale, restauration immunitaire).

Le risque varie selon les classes d'antirétroviraux. Il est plus marqué avec les INNTI de première génération et les IP qu'avec les INTI, les inhibiteurs d'intégrase (INI) ou les anti-CCR5. L'utilisation d'un IP boosté par le ritonavir (IP/r) ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Le risque semble faible avec le raltégravir et avec l'enfuvirtide. Ce risque peut également varier au sein d'une même classe d'antirétroviraux. Ainsi parmi les IP, il est plus élevé avec le tipranavir/r ; cela doit faire considérer avec prudence l'utilisation de cette molécule chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Interactions entre les traitements antirétroviraux et les traitements utilisés dans l'hépatite C

• Les études d'interactions pharmacocinétiques conduites entre les antirétroviraux et les antiviraux anti-VHC chez des volontaires sains fournissent des résultats complexes, inattendus et multidirectionnels (Tableaux 2a et 2b).

Tableau 2a. Synthèse des interactions entre traitements antirétroviral et anti-VHC.

| Effet sur ARV | Effet sur anti-VHC | | | | | | | | | |
|---|---------------------------------|-----------------------------|--|---|-----------------------------|---|----------|--|--|--|
| | Bocaprévir (BOC) | Télaprévir (TVR) | Faldaprévir (FDV) | Simeprévir (SMV) | Daclatasvir (DCV) | Sofosbuvir (SOF) | | | | |
| Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) | Zidovudine (ZDV) | Déconseillé | Déconseillé | Déconseillé | Déconseillé | Déconseillé | | | | |
| | Didanosine (ddI) | Déconseillé si RBV associée | Déconseillé si RBV associée | Déconseillé si RBV associée | Déconseillé si RBV associée | Déconseillé si RBV associée | | | | |
| | Ténofovir (TDF) | Possible | Possible | Possible | Possible | Possible | | | | |
| | Emtricitabine (FTC) | Possible | Possible | Possible | Possible | Possible | | | | |
| | Lamivudine (3TC) | Possible | Possible | Possible | Possible | Possible | | | | |
| | Abacavir (ABC) | Possible | Possible | Possible | Possible | Possible | | | | |
| | Efavirenz (EFV) | Déconseillé | Possible si dose de TVR à 1125 mg tid | Possible si dose de FDV à 240 mg qd | Déconseillé | Possible si dose de DCV à 90 mg qd | Possible | | | |
| Inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI) | Névirapine (NVP) | Déconseillé | Déconseillé | Déconseillé | Déconseillé | Possible avec ajustement de dose DCV et STP | | | | |
| | Etravirine (ETR) | Possible | Possible | Possible avec ajustement de dose FDV et STP | Déconseillé | Possible | | | | |
| | Rilpivirine (RPV) | Possible | Possible mais renforcer la surveillance de la tolérance de la rilpivirine | Possible | Possible | Possible | | | | |
| | Atazanavir (ATV/r) | Possible | Possible, STP Atazanavir recommandé | Possible avec dose de FDV 120 mg qd | Déconseillé | Possible si dose de DCV à 30 mg qd | Possible | | | |
| Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) | Darunavir (DRV/r) | Possible | Non recommandé sauf si pas d'optimisation possible du traitement ARV+STP et DRV/r 600/100 mg bid | Possible avec dose de FDV 120 mg qd | Déconseillé | Possible | | | | |
| | Lopinavir (LPV/r) | Possible | Déconseillé | Déconseillé | Déconseillé | Possible | | | | |
| | Fosamprenavir (FPV/r) | Possible | Déconseillé | Déconseillé | Déconseillé | Possible | | | | |
| | Raltegravir (RAL) | Possible | Possible | Possible avec dose de FDV 120 mg qd | Possible | Possible | | | | |
| Inhibiteurs de l'intégrase | Dolutégravir (DTG) | Possible | Possible | Possible avec dose de FDV 120 mg qd | Possible | Possible | | | | |
| | Elvitegravir/Cobicistat (EVG/c) | Possible | Possible | Possible avec ajustement de dose FDV et STP | Déconseillé | Possible | | | | |
| Inhibiteurs d'entrée/fusion | Maraviroc (MVC) | Possible | Possible avec dose de MVC 150 mg bid + STP de MVC | Possible avec dose de MVC 150 mg bid + STP de MVC | Possible | Possible | | | | |
| | Enfuvirtide (T20) | Possible | Possible | Possible | Possible | Possible | | | | |

Association possible fondée sur les résultats d'études d'interactions (réalisées en général chez les volontaires sains), lesquels n'ont pas montré d'interactions statistiquement et cliniquement significatives ou la nécessité d'un ajustement de dose valide. Dans l'hypothèse où aucune étude n'est disponible, les caractéristiques pharmacocinétiques respectives (métabolismes et transporteurs) permettent d'anticiper l'absence d'interaction cliniquement significative.

Association Déconseillée en l'absence d'étude ou fondée sur les résultats d'études d'interactions réalisées en général chez les volontaires sains, lesquels ont montré des interactions délétères ou par analogie avec des associations donnant des effets délétères.

Association non étudiée ou interaction prouvée mais néanmoins permise sous couvert de suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ou du fait de l'analogie avec les résultats favorables d'autres associations ou après analyse des métabolismes respectifs des composés en présence.

Tableau 2b. Détail des interactions pharmacocinétiques (AUC ou C_{min}) entre traitements antirétroviraux et anti-VHC.

| Effet sur anti-VHC | | Ribavirine (RBV) | Boceprevir (BOC) | Telaprevir (TVR) | Faldaprevir (FDV) | Simeprevir (SMV) | Daclatasvir (DCV) | Sofosbuvir (SOF) |
|---|---------------------|---|--|--|--|--|--|---|
| Effet sur ARV | Zidovudine (ZDV) | ↗ risque d'anémie | ↗ risque d'anémie | ↗ risque d'anémie | ↗ risque d'anémie si RBV associée | ↗ risque d'anémie si RBV associée | ↗ risque d'anémie si RBV associée | ↗ risque d'anémie si RBV associée |
| | Didanosine (ddI) | ↗ risque d'acidose lactique | ↗ risque d'acidose lactique si RVB associée | ↗ risque d'acidose lactique si RVB associée | ↗ risque d'acidose lactique si RVB associée | ↗ risque d'acidose lactique si RVB associée | ↗ risque d'acidose lactique si RVB associée | ↗ risque d'acidose lactique si RVB associée |
| | Ténofovir (TDF) | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | ↔ | ↔ | ↘ 22 % ↗ 22 % | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Emtricitabine (FTC) | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | ↔ | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | ↔ |
| | Lamivudine (3TC) | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |
| | Abacavir (ABC) | ↔ | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |
| | Efavirenz (EFV) | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | ↘ 20 % ↘ 20 % ↗ 40 % ↗ 20 % | ↘ 26 % ↘ 7 % ↗ 47 % | ↘ 35 % | ↘ 71 % ↘ 91 % | ↘ 32 % ↘ 59 % | ↔ |
| | Névirapine (NVP) | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Interaction attendue (↘ concentrations de BOC) Déconseillé en l'absence de donnée | Interaction attendue (↘ concentrations de TVR) Déconseillé en l'absence de donnée | Interaction attendue (↘ concentrations de FDV) Déconseillé en l'absence de donnée | Interaction attendue (↘ concentrations de SMV) Déconseillé en l'absence de donnée | Interaction attendue (↘ concentrations de DCV) Déconseillé en l'absence de donnée | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |
| | Etravirine (ETR) | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | ↔ | ↘ 16 % ↘ 25 % | Interaction attendue (↘ concentrations de FDV) Déconseillé en l'absence de donnée | Interaction attendue (↘ concentrations de SMV) Déconseillé en l'absence de donnée | Interaction attendue (↘ concentrations de DCV) Déconseillé en l'absence de donnée | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |
| | Rilpivirine (RPV) | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | ↔ | ↗ 79 % ↗ 89 % | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | ↔ |
| Inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI) | | ↗ 39 % ↗ 51 % | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |

Tableau 2b (suite).

| Effet sur anti-VHC | | Effet sur ARV | | Boceprevir (BOC) | Telaprevir (TVR) | Faldaprevir (FDV) | Simeprevir (SMV) | Daclatasvir (DCV) | Sofosbuvir (SOF) |
|--|---------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) | Atazanavir (ATV/r) | ↔ | ↗ 20 % ↘ C _{min} 5 % | ↗ 35 % ↘ C _{min} 49 % | ↗ 17 % ↘ C _{min} 85 % | ↗ 76 % ↘ C _{min} 119 % | Interaction attendue (↗ concentrations de SMV) Déconseillé en l'absence de données | ↗ 110 % ↘ C _{min} 265 % | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |
| | Darunavir (DRV/r) | ↗ 32 % ↘ C _{min} 35 % | ↗ 35 % ↘ C _{min} 32 % | ↗ 44 % ↘ C _{min} 59 % | ↗ 40 % ↘ C _{min} 42 % | ↗ 130 % ↘ C _{min} 283 % | Interaction attendue (↗ concentrations de SMV) Déconseillé en l'absence de données | Interaction attendue (↗ concentrations de DCV) Déconseillé en l'absence de données | ↗ 34 % |
| | Lopinavir (LPV/r) | ↗ 45 % ↘ C _{min} 57 % | ↗ 54 % ↘ C _{min} 52 % | ↗ 34 % ↘ C _{min} 43 % | ↔ | Interaction attendue (↗ concentrations de FDV) Déconseillé en l'absence de données | Interaction attendue (↗ concentrations de DCV) Déconseillé en l'absence de données | Interaction attendue (↗ concentrations de DCV) Déconseillé en l'absence de données | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |
| | Fosamprenavir (FPV/r) | Interaction attendue Déconseillé en l'absence de données | ↗ 32 % ↘ C _{min} 30 % | Interaction attendue Déconseillé en l'absence de données | ↗ 47 % ↘ C _{min} 56 % | Interaction attendue (↗ concentrations de FDV) Déconseillé en l'absence de données | Interaction attendue (↗ concentrations de SMV) Déconseillé en l'absence de données | Interaction attendue (↗ concentrations de DCV) Déconseillé en l'absence de données | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |
| Inhibiteurs de l'intégrase | Raltegravir (RAL) | ↔ | ↔ | ↔ | ↗ 31 % | ↔ | ↔ | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | ↔ |
| | Dolutégravir (DTG) | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | ↔ | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | ↔ | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |
| | Elvitegravir/Cobicistat (EVG/c) | ↔ | ↗ 13 % ↘ C _{min} 15 % | ↗ 25 % ↘ C _{min} 37 % | ↗ 25 % ↘ C _{min} 37 % | Interaction attendue (↗ concentrations de FDV) Déconseillé en l'absence de données | Interaction attendue (↗ concentrations de SMV) Déconseillé en l'absence de données | Interaction attendue (↗ concentrations de DCV) Déconseillé en l'absence de données | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |
| Inhibiteurs d'entrée/fusion | Maraviroc (MVC) | ↔ | ↔ | ↗ 128-202 % ↘ C _{min} 178-262 % | ↗ 849 % ↘ C _{min} 917 % | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |
| | Enfuvirtide (T20) | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue | Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue |

↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; ↔ = pas de changement pharmacocinétique significatif. C_{min} : concentration minimale.

• Dans les situations où il existe des interactions multiples ou en cas d'utilisation indispensable d'antirétroviraux ou d'autres médicaments ayant de fortes interactions avec les antiviraux anti-VHC, le dosage pharmacologique des différentes molécules (antirétroviraux et antiviraux anti-VHC) peut être utile pour traiter des patients co-infectés chez lesquels il n'est pas possible d'effectuer une optimisation du traitement anti-VIH.

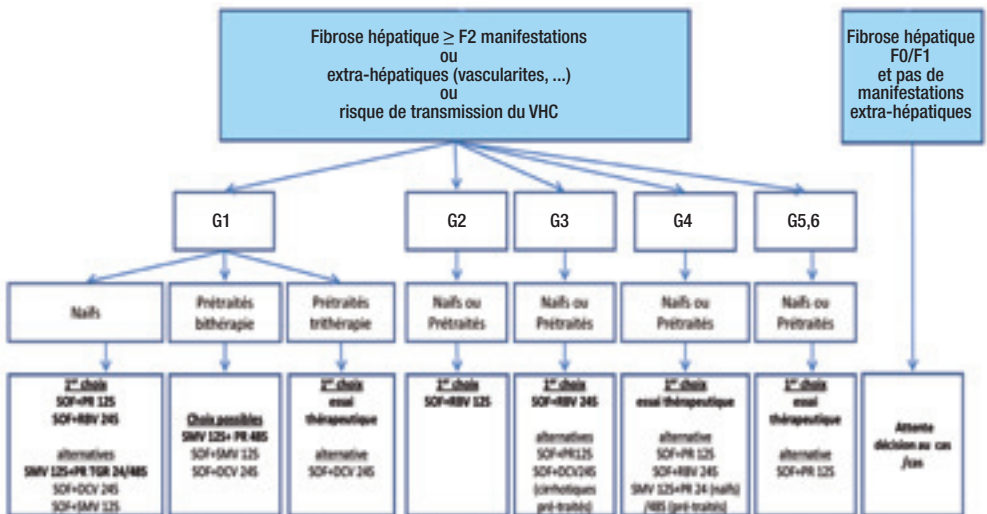
Traitement de l'hépatite chronique C chez les personnes co-infectées par le VIH

Objectif du traitement

L'objectif principal du traitement anti-VHC chez les PVVIH est d'obtenir une réponse virologique 24 semaines après la fin du traitement (réponse virologique soutenue [RVS] 24), même si la réponse virologique à 4 et 12 semaines après la fin du traitement est fortement prédictive de la RVS24 chez les PVVIH [16, 17].

Indications du traitement anti-VHC

Un traitement anti-VHC doit être discuté chez toute PVVIH ayant une hépatite chronique C, que le patient soit « naïf » ou en échec de traitement antérieur. La décision de traitement, où l'opinion du patient tient une place essentielle, sera au mieux prise au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire, en intégrant la situation clinique, le degré de fibrose hépatique, le génotype du VHC, le taux de transaminases, le type de réponse à un traitement anti-VHC antérieur, le caractère potentiellement délétère d'une inflammation chronique liée ou non liée au VIH, la présence d'autres facteurs connus de progression de la maladie hépatique (stéato-hépatite et autres comorbidités hépatiques) et l'impact du traitement antiviral sur la réduction du risque de transmission du VHC (Figure 1).



DCV = daclatasvir; PR = interféron pégylé+ribavirine; RBV = ribavirine; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir

TGR = traitement guidé par la réponse [si ARN du VHC < 25 UI/ml à S4 traitement 24S, sinon 48S]

Pour les patients cirrhotiques, le nombre de patients traités dans les essais est souvent faible et doit inciter à traiter ces patients dans le cadre d'essais ou de cohortes observationnelles lorsque cela est possible

Figure 1. Indications du traitement de l'hépatite chronique C chez les PVVIH en 2014.

Données d'efficacité des molécules anti-VHC chez les PVVIH (Tableau 3)**Tableau 3.** Principales données d'efficacité et de tolérance des molécules anti-VHC disponibles en 2014 chez les PVVIH.

| Géno-type VHC | | Schéma thérapeutique | Type d'étude | Durée du traitement | Efficacité | Taux d'arrêt pour effets indésirables | Référence | |
|---------------|---|---|--|--|--|---------------------------------------|--------------|------|
| 1 | naïfs | Télaprévir +PegIFN+RBV | Essai randomisé (étude 110) Cohorte | 12 semaines + PR 48 semaines | RVS24 = 74 % (28/38) (+29 % par rapport au bras bithérapie) RVS4 = 50 % (7/14) | 8 % 29 % | [18] [19] | |
| | | Bocoprévir +PegIFN+RBV | Essai randomisé | 44 semaines + PR 48 semaines | RVS24 = 60,7 % (40/64) (+33 % par rapport au bras bithérapie) | 24,6 % | [20] | |
| | | Faldaprévir +PegIFN+RBV (naïfs ou rechuteurs) | Essai randomisé (StatVerso 4) | 240 mg : 12 semaines + PR 12/24 semaines 120 mg : 24 semaines + PR 24/48 semaines | Faldaprévir 240 mg RVS12 = 72 % (134/185) Faldaprévir 120 mg RVS12 = 71 % (87/123) | 1 %* | [21] | |
| | | Siméprévir +PegIFN+RBV (naïfs ou rechuteurs) | Essai randomisé (C212) | 12 semaines + PR 24 semaines (si RVR) ou 48 semaines (si pas de RVR) | RVS12 naïfs = 79 % (42/53) RVS12 rechuteurs = 87 % (13/15) | 3,8 %* | [22] | |
| | | Sofosbuvir + RBV | Essai phase 3 (Photon-1) | 24 semaines + RBV 24 semaines | RVS24 = 75 % (86/114) | 3 % * | [23] | |
| | | Sofosbuvir +PegIFN+RBV | Etude pilote | 12 semaines + PR 12semaines | RVS12 = 89 % (17/19) | 9 % | [24] | |
| | en échec d'un traitement antérieur | Télaprévir (+PegIFN+RBV) | Étude pilote (Telaprevih) | | RV S24= 80 % (55/69) Rechuteurs = 74 % Échappeurs = 83 % Répondeurs partiels = 100 % Répondeurs nuls = 71 % | 20,3 % | [25] | |
| | | | Cohorte | | RV à 24 semaines de traitement = 55 % (11/20) Échappeurs = 33 % Répondeurs partiels = 71 % Répondeurs nuls = 50 % | 5 % | [26] | |
| | | Bocoprévir (+PegIFN+RBV) | Étude pilote (Boceprevih) | | RVS12 = 53 % (34/64) Rechuteurs = 90 % (18/20) Echappeurs = 0 % (0/5) Répondeurs partiels = 61 % (11/18) Répondeurs nuls = 24 % (5/21) | 15,6 % | [27] | |
| | | Siméprévir (+PegIFN+RBV) | Essai randomisé | 12 semaines + PR 48 semaines | RVS12 Répondeurs partiels = 70 % (7/10) Répondeurs nuls = 57 % (16/28) | 3,8 %* | [22] | |
| | avec fibrose sévère (élastométrie >9,5 kPa) | Télaprévir (+PegIFN+RBV) | Cohorte espagnole | | RVS24 naïfs = 67 % (12/18) rechuteurs = 84 % (21/25) répondeurs partiels = 67 % (14/21) répondeurs nuls = 47 % (9/19) | 10,5 % | [28] | |
| | cirrhotiques | Télaprévir (+PegIFN+RBV) | Cohorte HEPAVIH | | RV à 48 semaines de traitement = 44 % (8/18) | 30 % | [29] | |
| | | Bocoprévir (+PegIFN+RBV) | Cohorte HEPAVIH | | RV à 48 semaines de traitement = 38 % (3/8) | 20 % | [29] | |
| | | Siméprévir (+PegIFN+RBV) | Essai randomisé | 12 semaines + PR 48 semaines | RVS12 F3-F4= 64 % (14/22) RVS12 F4 uniquement = 57 % (4/7) | 3,8 % * | [22] | |
| | | Faldaprevir +PegIFN+RBV | Essai randomisé (StatVerso 4) | 240 mg : 12 semaines + PR 12/24 semaines 120 mg : 24 semaines + PR 24/48 semaines | RVS12 = 73 % (33/45) | 1 % * | [21] | |
| | 2 | naïfs | Sofosbuvir + RBV | Essai phase 3 (Photon-1) | 12 semaines + RBV 12 semaines | RVS24 = 88 % (23/28) | 3 % * | [23] |
| | | en échec d'un traitement antérieur | Sofosbuvir + RBV | Essai phase 3 (Photon-1) | 12 semaines + RBV 12 semaines | RVS24 = 92 % (22/24) | 3 % * | [23] |
| | 3 | naïfs | Sofosbuvir + RBV | Essai phase 3 (Photon-1) | 12 semaines + RBV 12 semaines | RVS24 = 67 % (28/42) | 3 % * | [23] |
| | | en échec d'un traitement antérieur | Sofosbuvir + RBV | Essai phase 3 (Photon-1) | 12 semaines + RBV 12 semaines | RVS24 = 88 % (15/17) | 3 % * | [23] |
| | 4, 5, 6 | Tous profils | - | - | - | - | - | |

*Tous patients confondus. RVS : réponse virologique soutenue ; PegIFN : interféron pégylé ; PR : Peg interféron-ribavirine.

Stratégies de traitement en 2014

Les recommandations de traitement intègrent les molécules déjà disponibles ou dont la mise à disposition est prévue en 2014. Elles se fondent sur les données d'efficacité, de tolérance et d'interactions avec les antirétroviraux.

La bithérapie interféron pégylé-ribavirine n'est plus indiquée en premier choix, particulièrement chez les personnes cirrhotiques. Elle peut se discuter au cas par cas chez les patients naïfs ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement (fibrose \leq F2, génotype CC de l'IL28B et charge virale VHC initiale $<$ 600 000 UI/ml).

Dans le choix des traitements anti-VHC, les interactions potentielles avec les antirétroviraux doivent être prises en compte (*Tableaux 2a et 2b*).

Si un traitement par siméprévir est envisagé chez un patient infecté par un génotype 1a, la recherche de la mutation Q80K doit être effectuée avant l'instauration du traitement, et sa présence doit faire envisager un autre traitement anti-VHC. La recherche de mutations conférant une résistance aux inhibiteurs de la protéase du VHC doit également être réalisée avant retraitement par un nouvel inhibiteur de la protéase du VHC s'il y a eu exposition préalable aux inhibiteurs de la protéase du VHC. L'intérêt de la recherche avant traitement de mutations de résistance aux autres classes d'antiviraux anti-VHC est en cours d'évaluation.

Si un traitement par un inhibiteur de protéase du VHC est envisagé chez un patient en échec de traitement anti-VHC antérieur incluant un inhibiteur de protéase du VHC, une recherche de mutations de résistance vis-à-vis de cette classe doit être effectuée avant traitement.

Pour les patients avec fibrose modérée (F2) pour lesquels un traitement anti-VHC est décidé, il est recommandé d'utiliser un schéma validé chez les patients co-infectés VIH-VHC, même si les données d'efficacité et de tolérance ne semblent pas différentes entre PVVIH et personnes mono-infectées par le VHC dans les essais avec antiviraux anti-VHC directs.

Pour les patients cirrhotiques, les schémas thérapeutiques proposés portent sur un nombre limité de patients, et doivent inciter à traiter ces patients dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de cohortes observationnelles (notamment la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH).

Suivi pharmacologique sous traitement anti-VHC

Il n'y a pas suffisamment de données pour recommander le dosage de la ribavirinémie pour optimiser les chances de RVS chez les patients sous traitement incluant un antiviral anti-VHC direct et la ribavirine. En revanche, le dosage de la ribavirinémie peut être réalisé en cas de toxicité hématologique, pour dépister un éventuel surdosage. Ce dosage est également justifié en cas de suspicion d'inobservance thérapeutique.

Le dosage des inhibiteurs de protéase du VHC n'est actuellement pas systématiquement recommandé, en l'absence de valeurs cibles définies. Certaines situations doivent le faire envisager (insuffisance rénale sévère, hémodialyse, effets indésirables, interactions médicamenteuses, échec virologique, suspicion d'inobservance thérapeutique).

Surveillance virologique sous traitement anti-VHC

Le rythme de la surveillance virologique et les règles d'arrêt du traitement anti-VHC sont les mêmes que chez les personnes mono-infectées par le VHC. En cas d'échec sous ou après traitement incluant des antiviraux directs, la recherche de mutations de résistance

du VHC doit être envisagée lors de la survenue de cet échec. La charge virale VIH doit être aussi mesurée régulièrement (de façon rapprochée en cas de risque d'interaction médicamenteuse).

Durée du traitement VHC chez les PVVIH

La durée de traitement par bithérapie pégylée anti-VHC est de 48 semaines. Chez les patients infectés par un VHC génotype 4 qui ont à S12 une charge virale VHC toujours détectable, mais qui ont une diminution de plus de $2 \log_{10}$ UI/ml et à S24 une charge virale VHC indétectable, il peut être proposé, au cas par cas, de prolonger le traitement jusqu'à 72 semaines.

La durée du traitement est conditionnée par le choix du schéma thérapeutique. Elle découle des données validées lors des essais dont les résultats sont disponibles, en l'attente de données validant d'autres durées chez les PVVIH (essai INSIGHT évaluant 24 semaines de trithérapie avec télaprévir chez patients naïfs ou rechuteurs non cirrhotiques *versus* 48 semaines pour les autres [30]).

Perspectives thérapeutiques anti-VHC chez les PVVIH

Parmi les agents antiviraux directs anti-VHC, plusieurs sont en cours d'évaluation (phases 2 ou 3) chez les PVVIH. Toutes les données suggèrent une progression rapide des traitements, d'une part vers des combinaisons d'antiviraux directs associés ou non à la ribavirine mais sans interféron, avec une bonne tolérance, et, d'autre part, dans certaines situations plus rares, vers des quadrithérapies, plus complexes, où l'interféron pégylé peut encore être nécessaire, mais avec des durées plus courtes de traitement.

La décision de traitement avec les moyens actuellement disponibles ou d'attente de nouvelles solutions thérapeutiques (selon l'algorithme de la *Figure 1*) se fait notamment sur les souhaits du patient, l'évaluation du potentiel évolutif de l'atteinte hépatique ou extra-hépatique en l'absence de traitement, la probabilité d'obtenir une RVS et le risque de transmission du VHC.

Les traitements reçus par les patients et leurs effets doivent être répertoriés dans les bases de données des services. L'évolution de la fibrose et la présence de comorbidités doivent être régulièrement réévaluées. L'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques doit être préparée, en modifiant éventuellement les traitements antiviraux. L'accès aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) doit également être favorisé.

Hépatite aiguë C

Données épidémiologiques récentes

Une augmentation de l'incidence des hépatites aiguës C a été observée au cours de ces dernières années en France, notamment chez les homosexuels masculins infectés par le VIH (48/10 000 en 2006 et de 36/10 000 en 2007 [3]). Cette augmentation est liée à des pratiques sexuelles particulièrement à risque (rapports anaux non protégés dans 90 % des cas, *fisting* dans 65 % des cas, et saignements durant les rapports dans 55 % des cas) et associées à l'usage récréatif de drogues dans 62 % des cas [3]. De petites épidémies peuvent être observées, associées à des réseaux communautaires et des *clusters* phylogéniques spécifiques du VHC. En France, les cas d'hépatite aiguë C sont majoritairement de génotype 4 (55 %) [3].

La charge virale VHC peut se positiver dès la première semaine après la contamination, alors que la positivité des anticorps anti-VHC est retardée, notamment chez les

PVVIH (délai médian de 6 semaines, avec deux tiers des patients infectés ayant des anticorps anti-VHC positifs à 3 mois et 95 % à 1 an [31]).

Histoire naturelle

Les chances de guérison spontanée de l'hépatite aiguë C sont faibles chez les PVVIH, estimées à 15 % *versus* 25 % en l'absence de VIH [32, 33]. La décroissance de la charge virale, voire sa négatification transitoire, ne doivent pas faire porter le diagnostic de guérison virologique en l'absence d'un contrôle négatif de la virémie à distance (au moins 3 mois après la dernière charge virale négative). Le principal facteur associé à la guérison spontanée est le polymorphisme CC de l'IL28B [34]. D'autres facteurs ont été inconstamment trouvés : âge jeune, sexe féminin, contamination sexuelle, origine non africaine, co-infection par VHB, pic élevé des ALAT, taux élevé de CD4 [33].

Traitement de l'hépatite aiguë C

L'indication d'un traitement anti-VHC est généralement posée chez toute PVVIH ayant une hépatite aiguë C, en l'absence de contre-indication, étant donné les faibles chances de guérison spontanée, les taux élevés de réponse au traitement et la moindre probabilité de réponse au traitement et/ou la plus grande complexité du traitement en cas d'hépatite chronique.

Cependant, lorsque la date de contamination est connue et récente (≤ 3 mois) et/ou en cas de polymorphisme de l'IL28B favorable, il est proposé d'attendre 4 semaines avant de débiter le traitement anti-VHC. Le traitement anti-VHC ne sera pas débuté si la charge virale chute d'au moins $2 \log_{10}$ UI/ml après 4 semaines et si elle continue à diminuer à 8 semaines pour devenir indétectable à 12 semaines (*Figure 2*). Dans tous les autres cas, un traitement anti-VHC sera prescrit. Des contrôles de la négativité de la charge virale VHC à 24, 36 et 48 semaines devront s'assurer de l'absence de re-positivation tardive.

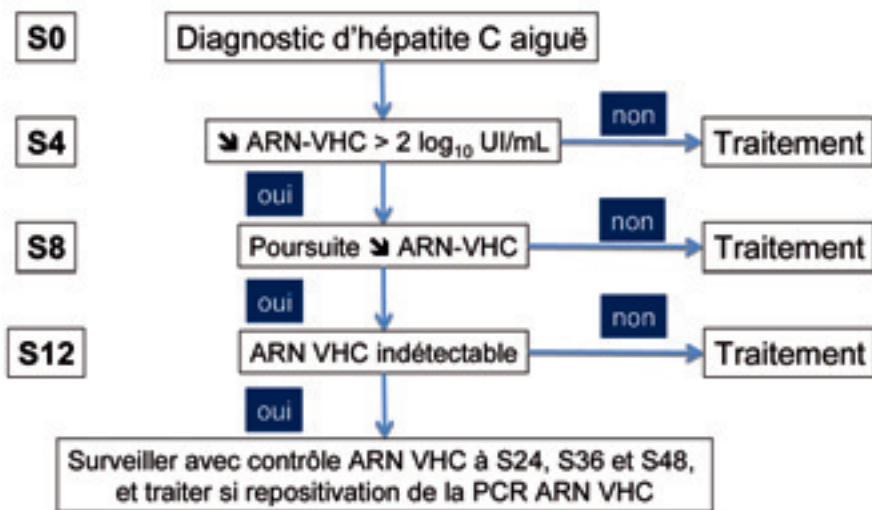


Figure 2. Algorithme de traitement de l'hépatite aiguë C chez les personnes co-infectées VIH-VHC dont la date de contamination par le VHC est connue et récente (d'après [35]).

La bithérapie interféron pégylé-ribavirine permet d'obtenir dans les études françaises publiées des taux de RVS de 65 et 82 % [32]. Une étude observationnelle récente [36] chez 33 patients a montré qu'une trithérapie avec le télaprévir instaurée d'emblée permettait, chez des PVVIH infectées à 90 % par un VHC de génotype 1, d'obtenir un taux de guérison de 85 %, avec une durée de traitement courte (12 semaines). Il n'y a cependant pas suffisamment de données, pour être sûr du bénéfice d'une telle trithérapie anti-VHC instaurée d'emblée.

Dans l'attente de nouvelles stratégies, la bithérapie interféron pégylé-ribavirine reste donc le traitement de référence. Il est recommandé d'adapter le traitement en fonction de la RVR [37]. Chez les patients ayant une RVR, la durée totale de la bithérapie est de 24 semaines. Chez les patients n'ayant pas RVR, un traitement de 48 semaines est proposé et stoppé à S12 si la charge virale VHC ne baisse pas de plus de $2 \log_{10}$ UI/ml à cette échéance [38]. Chez les patients n'ayant pas de RVR et infectés par un VHC génotype 1, l'adjonction de bocoprévir ou de télaprévir peut se discuter à partir de S4 (hors AMM), si possible dans le cadre d'essais ou d'observatoires.

La négativation de la charge virale après l'arrêt du traitement doit être surveillée régulièrement. Il conviendra de renouveler les messages de prévention, du fait de la fréquence des recontaminations par le VHC.

Dans le cas particulier d'une primo-infection à VIH et d'une hépatite aiguë C concomitantes, il est proposé de ne pas débiter les traitements anti-VIH et anti-VHC simultanément. Dans cette situation, il peut être discuté, au cas par cas et en concertation pluridisciplinaire, de prioriser le traitement précoce de l'hépatite aiguë C par rapport au traitement antirétroviral.

Suivi après éradication virale C

Le suivi des PVVIH ayant éradiqué leur VHC doit se poursuivre, du fait du risque de recontamination, de la persistance du risque de développement de CHC chez les patients atteints de cirrhose et de la multiplicité des causes possibles surajoutées d'atteinte hépatique chez les PVVIH (toxicité mitochondriale, stéatose et stéato-hépatite, veinopathie portale oblitérante liée au VIH notamment).

Des messages de prévention pour éviter les recontaminations par le VHC, notamment chez les usagers de drogues et les homosexuels masculins doivent être régulièrement délivrés. Il faut également vacciner les personnes non immunisées contre l'hépatite A et l'hépatite B, avec des schémas renforcés [2] (cf. thématique Vaccination contre l'hépatite B »).

Co-infection VIH-VHB

Épidémiologie

Le pourcentage de PVVIH ayant été en contact en France avec le VHB (anticorps anti-HBc positif) est élevé (37,6 %) et la prévalence de l'infection à VHB (AgHBs positif) chez ces personnes est de 7 % [39]. L'incidence annuelle de l'infection par le VHB chez les PVVIH est mal connue, probablement d'environ 1 % en France, comme aux États-Unis [40]. La découverte d'une infection aiguë peut en fait correspondre soit à une contamination récente soit à une réactivation du VHB, notamment en cas d'immunodépression.

Les PVVIH sont plus fréquemment infectés par un VHB sauvage (AgHBe positif) que les personnes mono-infectées par le VHB (46,4 % *versus* 32,8 %) [41]. Le génotype A du VHB prédomine en France (70 % [41, 42]), suivi du génotype D et du génotype E ; ce dernier, d'origine africaine, témoigne des flux migratoires sud-nord [42]. La présence de mutations spontanées du gène *S* du VHB, prédisposant à des échecs de dépistage et de vaccination [43], semble très rare, mais augmente de façon importante sous traitement suboptimal par lamivudine (17,5 % à 3 ans de traitement pour les mutations prédisposant à des échecs de protection vaccinale et 6,4 % pour celles exposant à des échecs de dépistage), en association à des mutations du gène de la polymérase [44].

Histoire naturelle

Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHB

L'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle et aggrave globalement le pronostic de l'infection par le VHB [45]. Elle multiplie par 5 le risque de passage du stade aigu au stade chronique, par rapport à des patients mono-infectés par le VHB. La vitesse de progression de la fibrose est augmentée et le risque d'apparition d'un CHC est majoré [46]. L'âge, une répllication virale B importante, un taux de lymphocytes CD4 bas, la persistance de l'AgHBe et l'absence de traitement antirétroviral incluant une molécule efficace sur le VHB, sont des facteurs de mauvais pronostic [45]. D'autres facteurs comme les co-infections par le VHC et le virus de l'hépatite D (VHD), la consommation d'alcool, la présence d'une stéatose non alcoolique et la diversité génétique du VHB (en particulier le génotype G) sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose. En revanche, la morbi-mortalité diminue chez les patients traités par les antirétroviraux par rapport aux patients non traités [17, 45], comme en témoigne la baisse de la prévalence des cirrhoses décompensées sous multithérapies antirétrovirales incluant du ténofovir [47].

Les élévations des transaminases en cas de co-infection VIH-VHB sont fréquentes. Leur incidence annuelle est de l'ordre de 13 % [48]. Elles sont souvent secondaire à une toxicité médicamenteuse, mais deux causes sont plus spécifiques au VHB : l'apparition de mutants résistants aux analogues nucléos(t)idiques anti-VHB et la réactivation VHB qui peut survenir spontanément (souvent associée à l'aggravation du déficit immunitaire) ou à l'arrêt de molécules actives contre le VHB dans le cadre du traitement anti-VIH.

Influence de l'infection par le VHB sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH

Il ne semble pas y avoir, globalement, de retentissement de l'infection à VHB sur l'évolution de l'infection par le VIH. Cependant, lors des phases d'interruption du traitement antirétroviral dans l'essai SMART, il existait une diminution des CD4 et une augmentation de la charge virale VIH plus importantes chez les patients co-infectés VIH-VHB que chez les patients mono-infectés par le VIH [49].

Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique B

Les modalités du diagnostic et le bilan sont les mêmes que chez les personnes mono-infectées par VHB, même si le bilan est encore trop souvent incomplet [41]. Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique peuvent être utilisés (*cf.* thématique « Évaluation de la fibrose hépatique »), mais avec des seuils adaptés à la co-infection VIH-VHB (*Tableau 4*).

Tableau 4. Tests non invasifs d'évaluation de la fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHB : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives (d'après [14, 50, 51]).

| | | Seuil utilisé | Valeur prédictive positive (%) | Valeur prédictive négative (%) | AUROC |
|-------------|------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| FibroTest® | ≥ F2 | 0,43 | 80 | 61 | - |
| | F4 | 0,74 | 50 | 94 | 0,87 |
| FibroMètre® | ≥ F2 | 0,46 | 78 | 62 | - |
| | F4 | 0,83 | 52 | 96 | 0,9 |
| Hépascore | ≥ F2 | 0,48 | 77 | 57 | - |
| | F4 | 0,9 | 60 | 96 | 0,91 |
| FibroScan® | ≥ F2 | 5,9 kPa | 91 | 74 | 0,85 |
| | F4 | 9,4 kPa | 79 | 98 | 0,96 |

AUROC : *area under a receiver operating characteristic*.

Traitement de l'hépatite chronique B chez les personnes co-infectées par le VIH

Indications thérapeutiques

Le traitement antirétroviral doit être instauré dès que Possible chez tous les PVVIH co-infectés par le VHB, indépendamment du taux de CD4. Le traitement doit inclure des molécules ayant une double activité anti-VIH et anti-VHB. Les facteurs habituellement pris en compte dans l'indication du traitement chez les patients ayant une mono-infection à VHB (ALAT, réplication VHB et importance des lésions nécrotico-inflammatoires) interviennent peu dans l'indication du traitement en cas de co-infection.

Stratégies thérapeutiques chez les PVVIH

Pour le traitement de l'hépatite B, le ténofovir est l'agent qui doit être préféré. Il doit être prescrit si Possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, même la preuve d'une supériorité virologique de l'association n'a pas été apportée. L'utilisation du ténofovir comme seul agent anti-VHB peut être envisagée du fait de la puissance et de la barrière génétique de résistance très élevée de cette molécule. La prescription de ténofovir, en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine ou seul, doit toujours se faire au sein d'une combinaison anti-rétrovirale efficace [2].

Après 5 ans de traitement, la réplication du VHB est contrôlée chez 95 à 99 % des patients sous ténofovir [47, 52]. À ce jour, il n'a pas été observé de résistance virologique du VHB au ténofovir. La lamivudine et l'emtricitabine ne doivent pas être utilisées en monothérapie, du fait du risque de sélection de mutations de résistance sur le gène de la polymérase du VHB (de l'ordre de 15 à 25 % par an et 70 à 80 % à 4 ans).

L'entécavir peut être utilisé chez les patients intolérants au ténofovir (en particulier en cas de contre-indication néphrologique ou de co-administration de molécules potentiellement néphrotoxiques). L'efficacité de l'entécavir peut être limitée chez les patients exposés à long terme à un traitement par lamivudine en monothérapie et *a fortiori* chez ceux infectés par une souche présentant une mutation du gène de la polymérase (en particulier sur le motif YMDD). L'entécavir doit toujours être associé à un traitement antirétroviral efficace chez les PVVIH, car il a une activité anti-VIH *a minima* [53]. Il serait donc susceptible de sélectionner des mutations de résistance VIH (M184V) [54] s'il était utilisé en monothérapie.

Dans les très rares circonstances où le traitement antirétroviral n'est pas entrepris, les molécules sans activité antirétrovirale (interféron pégylé, adéfovir et telbivudine) peuvent être utilisées après avis spécialisé. L'adjonction d'interféron pégylé pendant 48 semaines à une bithérapie par ténofovir-emtricitabine chez des PVVIH AgHBe-positif s'est révélée sans effet [55].

En plus du traitement de l'hépatite B chronique, il faut vacciner les personnes non immunisées contre l'hépatite A [2].

Surveillance

Surveillance de l'efficacité

L'efficacité des traitements doit être appréciée par la baisse continue de l'ADN du VHB, puis l'obtention d'une charge virale VHB indétectable et une séroconversion HBe chez les PVVIH infectées par un VHB sauvage. Une surveillance de la charge virale VHB, couplée à celle des transaminases, doit être réalisée tous les 3 mois, jusqu'à ce que la charge virale devienne indétectable, puis au moins annuellement si l'observance du traitement est bonne. La recherche de l'AgHBs et des anticorps anti-HBs (et de l'AgHBe et des anticorps HBe en cas d'AgHBe initialement positif) doit être faite annuellement.

En cas de répllication virale persistante et faible sous ténofovir (inférieure à 1 000 UI/ml) et après avoir vérifié l'observance du patient, l'ajout d'entécavir est envisageable, en l'absence d'exposition antérieure à la lamivudine ou à l'emtricitabine.

Devant l'augmentation confirmée de plus d'un \log_{10} de la charge virale VHB, l'observance doit être vérifiée et une résistance au traitement doit être recherchée (en évaluant dans le même temps l'évolution virologique VIH). Dans cette situation, la détermination de la séquence du gène codant la polymérase virale peut être justifiée. L'identification de mutations de résistance aux molécules administrées peut être une aide à l'adaptation du traitement de seconde intention.

Surveillance de la tolérance

La recherche d'une insuffisance rénale et de facteurs néphrotoxiques doit être systématique avant de débiter le traitement par le ténofovir, du fait de la Possible toxicité rénale de cet agent (cf. thématique « Insuffisance rénale, dialyse et transplantation rénale »). Si le risque rénal est faible, la prescription du ténofovir sera associée à la surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine, phosphorémie, protéinurie et glycosurie), recommandée tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois. Chez les autres patients, cette surveillance doit être mensuelle pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 9 mois, puis tous les 6 mois.

La baisse de la clairance de la créatinine sous ténofovir doit conduire à rechercher l'existence d'une tubulopathie rénale. L'adaptation posologique par la baisse des doses ou l'espacement des prises en fonction de la clairance de la créatinine, validée par un dosage plasmatique résiduel de ténofovir, peut parfois permettre la poursuite du traitement, sous réserve d'une surveillance rapprochée. Si l'arrêt du ténofovir s'impose, la prescription des nouveaux traitements doit tenir compte de l'historique des traitements anti-VHB et antirétroviraux et de l'existence d'éventuelles mutations du VHB et du VIH, générées par ces traitements.

Arrêt des traitements anti-VHB

Les agents prescrits dans le cadre des combinaisons antirétrovirales et qui sont aussi efficaces sur la répllication du VHB ne doivent pas être arrêtés chez les patients co-infectés

VIH-VHB. Cet arrêt comporte un risque majeur de réactivation virale B, parfois sous la forme d'une hépatite aiguë sévère, voire fulminante. Après avis spécialisé, une décision d'arrêt des agents anti-VHB peut exceptionnellement être prise, mais seulement en cas de très bon contrôle virologique VHB (et au moins 6 mois après une séroconversion HBs) et s'il existe un inconvénient, du fait de problèmes de tolérance, à poursuivre le traitement.

Co-infection VIH-VHB-VHD

La co-infection par le VHD est observée chez 12 % des patients co-infectés VIH-VHB en France [41]. Le mode majeur de transmission chez les PVVIH est la toxicomanie intraveineuse (pour les personnes d'origine caucasienne) et les relations hétérosexuelles pour les migrants d'Afrique subsaharienne). Une quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD est trouvée chez environ 3 % des patients co-infectés VIH-VHB [42].

Chez les patients infectés par le VIH, l'évolution de la co-infection VIH-VHB-VHD est beaucoup plus péjorative que la co-infection VIH-VHB [56, 57] et le gradient de risque augmente entre la bi- la tri- et la quadri-infection VIH-VHB-VHD-VHC. En revanche, l'infection par le VHD ne semble pas influencer l'évolution de l'infection par le VIH [57].

L'évolution spontanée de l'hépatite à VHD chez les patients infectés par le VIH se fait rarement vers la négativation de l'ARN du VHD et de l'Ag HBs. Les phénomènes d'interférence virale, bien décrits chez les patients co-infectés VHB, VHC et VHD, sont majorés chez les patients également infectés par le VIH [58], pouvant induire des fluctuations de la réplication de chacun de ces virus. Cela implique de répéter les quantifications virales avant de conclure à un ARN du VHD indétectable.

Le traitement antirétroviral est débuté d'emblée chez les patients VIH-VHB-VHD, en incluant une molécule efficace sur la réplication virale B (ténofovir préférentiellement). L'indication d'un traitement anti-VHD repose sur la présence de l'ARN du VHD et d'une fibrose significative ($F \geq 2$) à la biopsie du foie. Le traitement est par l'interféron, administré selon les modalités de la co-infection VHB-VHD. Dans les très rares cas où un traitement antirétroviral ne serait pas introduit d'emblée, un traitement par interféron seul peut être débuté.

Cas particulier des PVVIH ayant des anticorps anti-HBc isolés

Ce profil sérologique est plus souvent observé chez les PVVIH (15 à 20 % d'entre eux) [59]. Il impose une recherche de l'ADN du VHB par PCR. En cas de négativité de l'ADN du VHB (situation la plus courante), la prise en charge ne diffère pas de celle des personnes non infectées par le VIH (*cf.* thématique « Vaccination contre l'hépatite B »).

Éducation thérapeutique et accompagnement associatif du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) (*cf.* thématique « Éducation thérapeutique du patient ») est majeure et doit être particulièrement utilisée chez les PVVIH co-infectés. Les interventions d'ETP sont efficaces pour améliorer l'observance aux traitements (anti-VIH, VHB et VHC). Les acquis de l'ETP doivent être élargis et adaptés aux différentes populations (migrants, hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes, usagers de drogues...). En cas de co-infections VIH-VHC ou VIH-VHB, l'ETP prendra en compte les deux infections et sera dispensée par une équipe formée à la co-infection.

Les associations de patients (« VIH » et « Hépatites ») jouent un rôle important dans l'écoute, l'information sur les maladies et leur prise en charge, la préparation au traitement, le soutien pendant et après le traitement en cas d'hépatite C. L'accompagnement associatif, sous ses différentes formes (entretiens individuels et collectifs) contribue à la motivation et une bonne observance et permet de confronter les expériences et d'encourager le retraitement en cas d'échec.

Co-infections par les virus des hépatites B et C et le virus de l'immunodéficience humaine

Points-clés

1. L'infection chronique par le VHC concerne 14 à 19 % des personnes infectées par le VIH en France.
2. L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite chronique C.
3. Les personnes co-infectées par le VIH et le VHC ont deux profils différents :
 - l'un, majoritaire, dont la co-infection est ancienne et qui a, de ce fait, une prévalence élevée de fibrose sévère ou de cirrhose ;
 - l'autre dont la co-infection est plus récente, dont la prise en charge de l'infection par le VIH a été plus précoce, par des antirétroviraux plus efficaces et moins hépatotoxiques, et dont l'évolution de l'hépatite chronique C se rapproche de celle des personnes mono-infectées par le VHC.
4. L'atteinte hépatique est la première cause de décès des patients co-infectés par le VIH et le VHC (43 % de l'ensemble des causes de décès).
5. Le nombre d'hépatites aiguës C est en augmentation, notamment chez les homosexuels masculins, et l'hépatite aiguë C est alors souvent associée à une infection par le VIH. L'absence de décroissance spontanée précoce de la charge virale C doit conduire à instaurer rapidement un traitement anti-VHC. L'association interféron pégylé-ribavirine permet d'obtenir une éradication virale dans près de 80 % des cas.
6. L'infection chronique par le VHB concerne environ 7 % des personnes infectées par le VIH en France.
7. L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite chronique B.
8. L'hépatite à VHD concerne 12 % des patients co-infectés par le VIH et le VHB et est associée, comme chez les patients non infectés par le VIH, à des lésions hépatiques plus sévères.
9. Chez les patients infectés par le VIH, le carcinome hépatocellulaire est une cause importante de décès lié au foie. Il peut survenir chez les patients atteints de cirrhose, alors même que la réplication virale a été arrêtée.

Recommandations

Chez tous les patients

1. **Renforcer les actions de prévention** de la contamination par le VHB et le VHC, visant notamment les usagers de drogues et les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes.

2. **Rechercher systématiquement une infection par le VHC et le VHB lors de la découverte d'une infection par le VIH** et maintenir une surveillance sérologique régulière et des conseils de prévention, au moins annuels, chez les sujets indemnes dont les comportements à risque persistent.

3. **Vacciner les personnes non immunisées contre l'hépatite B et infectées par le VIH** selon un schéma renforcé.

En cas de co-infection VIH-VHC

4. **Évaluer le degré de fibrose hépatique**, en première intention par un test sanguin et une élastométrie chez les patients infectés par le VIH et le VHC ; en cas de discordance entre les résultats des méthodes non invasives ou en cas de comorbidités, envisager une biopsie hépatique.

5. **Adapter le traitement antirétroviral**, notamment en termes d'interférence médicamenteuse, au traitement de l'hépatite C qui pourra être secondairement mis en œuvre.

6. **Décider de l'indication et des modalités du traitement de l'hépatite chronique C dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire.**

7. **Permettre l'accès des patients co-infectés par le VIH et le VHC aux nouveaux traitements par des agents antiviraux directs**, au moyen notamment d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives et de cohorte, favoriser l'inclusion des patients dans des cohortes observationnelles et des protocoles.

8. **Traiter les patients ayant une hépatite C aiguë**, en l'absence de disparition spontanée et précoce de l'ARN du VHC, par l'association interféron pégylé et ribavirine, quel que soit le génotype du VHC, pendant 24 ou 48 semaines selon la réponse à 4 semaines.

9. **Contrôler régulièrement l'absence de l'ARN du VHC** (qu'elle soit spontanée ou après traitement) et renouveler les actions de prévention, du fait de la fréquence des nouvelles contaminations par le VHC chez les sujets exposés au risque.

En cas de co-infection VIH-VHB

10. **Rechercher la présence des anticorps anti-VHD chez tout sujet infecté par le VIH et porteur de l'AgHBs** et répéter cette recherche en cas de persistance de pratiques à risque de transmission du VHB et du VHD.

11. **Prescrire un traitement antirétroviral comportant préférentiellement deux antirétroviraux actifs sur le VHB.** Le ténofovir est à privilégier, si Possible en association avec l'emtricitabine. Chez les patients intolérants au ténofovir, utiliser l'entécavir, mais toujours en association avec un traitement antirétroviral efficace. En cas d'exposition antérieure et prolongée à la lamivudine, effectuer une recherche de mutation YMDD.

12. **Ne pas utiliser la lamivudine ou l'emtricitabine en monothérapie anti-VHB.**

13. **Ne jamais interrompre sans relais un traitement antirétroviral actif contre le VHB, sauf cas exceptionnels.**

HIV/HCV/HBV coinfections

Key points

1. Chronic hepatitis C concerns 14 to 19% of patients infected with HIV in France.
2. HIV infection worsens the natural history and prognosis of chronic HCV infection.
3. Individuals with HIV-HCV coinfection have two potentially different profiles:
 - in most patients, HIV-HCV coinfection is usually old and therefore a large proportion of these patients have severe fibrosis or cirrhosis;
 - the remaining patients have more recent HIV-HCV coinfection, with earlier management of HIV, more effective, less hepatotoxic antiretroviral treatment, and a natural history of chronic HCV infection that is similar to that of patients with HCV infection alone.
4. Death from liver disease is the primary cause of mortality in patients with HIV-HCV coinfection (43% for all causes).
5. The incidence of acute hepatitis C is increasing, in particular in men who have sex with men (MSM), and acute hepatitis C is often associated with HIV coinfection. If there is no early spontaneous decrease in hepatitis C viral load, HCV antiviral treatment should be begun. The association of pegylated interferon-ribavirin results in a sustained viral response in nearly 80% of the cases.
6. Chronic hepatitis B concerns 7% in patients infected with HIV in France.
7. HIV coinfection worsens the natural history and prognosis of chronic HBV infection.
8. Twelve percent of the patients with HIV-HBV coinfection have HDV hepatitis, which is associated with more severe lesions, as in patients without HIV infection.
9. In patients with HIV infection, hepatocellular carcinoma is an important cause of death due to liver disease. This can occur in patients with cirrhosis, even if viral replication has stopped.

Recommendations

In all patients

1. Expand HCV prevention campaigns especially in drug users and men who have sex with men (MSM).
2. **Systematically test for HCV and HBV infection when HIV infection is diagnosed** and perform regular serological testing, at least once a year in non-infected individuals with a high risk of exposure.
3. **Vaccinate non-immunized patients against hepatitis B** in an accelerated vaccination schedule.

In patients with HCV coinfection

4. **Assess liver fibrosis with a blood test and transient elastography.** If there is disagreement between non-invasive test results and in case of co-morbidities consider performing liver biopsy.
5. Choose compatible antiretroviral treatment especially in relation to drug-drug interactions with any later antiviral HCV treatments that may be used.

6. Determine the indications and treatment modalities for chronic hepatitis C with a multidisciplinary team.
7. **Make new anti-HCV treatments available to HIV-HCV coinfecting patients**, in particular by obtaining specific temporary authorizations for use and by favoring inclusion of these patients into observational cohorts.
8. **In the absence of spontaneous and early eradication of HCV RNA treat acute hepatitis C with a combination of pegylated interferon and ribavirin**, whatever the HCV genotype, for between 24 and 48 weeks depending on the viral response after 4 weeks of treatment.
9. **Perform regular tests to confirm that HCV viral load is negative** (whether it is spontaneous or treatment induced) and renew prevention campaigns because of the high frequency of HCV recontamination.

In patients with HBV coinfection

10. **Search for anti-HDV antibodies in all HBsAg carriers** and repeat in case of a continued risk of exposure to HBV and HDV.
11. **Prescribe antiretroviral treatment**, which preferably includes two antiretrovirals that are active against HBV. Tenofovir is the treatment of choice, in association with lamivudine or emtricitabine. In case of prior and prolonged exposure to lamivudine, investigate the presence of the YMDD mutation.
12. **Do not use lamivudine or emtricitabine alone for the treatment of HBV infection.**
13. **Never interrupt antiretroviral treatment for HBV suddenly**, except in rare cases.

Références

1. Salmon D, Arvieux C, Bourliere M, Cacoub P, Halfon P, Lacombe K, *et al.* Use of first-generation HCV protease inhibitors in patients coinfecting by HIV and HCV genotype 1. *Liver Int* 2013 ; 18 octobre (online). Doi : 10.1111/liv.12363.
2. Morlat P (sous la direction de). *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH*. Recommandations du groupe d'experts. Sous l'égide du CNRS et de l'ANRS. Paris : La Documentation Française, 2013.
3. Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Auperin I, *et al.* Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. *PLoS One* 2011 ; 6 : e29322.
4. Poizot-Martin I, Naqvi A, Obry-Roguet V, Valantin M, Cuzin L, Billaud E, *et al.* HCV-HIV coinfection in the French Dat'AIDS cohort at the beginning of HCV direct acting agents (DAAs) era. Brussels : 14th European AIDS Conference, 2013 : PE13/14 (abstract).
5. Cacoub P, Halfon P, Rosenthal E, Bailly F, Sadr FB, Benhamou Y, *et al.* Care of hepatitis C virus infection in human immunodeficiency virus-infected patients: modifications in three consecutive large surveys between 2004 and 2009. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 230-7.
6. Korner C, Tolksdorf F, Riesner K, Kramer B, Schulte D, Nattermann J, *et al.* Hepatitis C coinfection enhances sensitization of CD4⁺ T-cells towards Fas-induced apoptosis in viraemic and HAART-controlled HIV-1-positive patients. *Antivir Ther* 2011 ; 16 : 1047-55.

7. Loko MA, Bani-Sadr F, Winnock M, Lacombe K, Carrieri P, Neau D, *et al.* Impact of HAART exposure and associated lipodystrophy on advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011 ; 18 : e307-14.
8. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, *et al.* Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the Mortalite 2000 and 2005 surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 ; 48 : 590-8.
9. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, *et al.* Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA* 2012 ; 308 : 370-8.
10. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizot-Martin I, *et al.* Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepaviv and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012 ; 36 : 214-21.
11. D'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Antinori A, De Luca A, Mussini C, *et al.* Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 612-22.
12. Gonzalez VD, Falconer K, Blom KG, Reichard O, Morn B, Laursen AL, *et al.* High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment. *J Virol* 2009 ; 83 : 11407-11.
13. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, *et al.* Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study : ANRS HC02. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 765-73.
14. Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M, *et al.* Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010 ; 17 : 280-6.
15. De Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, *et al.* Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 ; 41 : 175-9.
16. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclère L, *et al.* Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010 ; 51 : 1122-6.
17. Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C, *et al.* Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010 ; 15 : 881-6.
18. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, *et al.* Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013 ; 159 : 86-96.
19. Cachay ER, Wyles DL, Torriani FJ, Ballard C, Colwell B, Lin JC, *et al.* High incidence of serious adverse events in HIV-infected patients treated with a telaprevir-based hepatitis C virus treatment regimen. *AIDS* 2013 ; 24 juillet (online).
20. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, *et al.* Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 597-605.

21. Dieterich D, Tural C, Nelson M, Arastéh K, Soriano V, Guardiola J, *et al.* *Faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2a/ribavirin in HIV/HCV coinfection : STARTVerso4*. Boston USA : 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2014 : 23 (abstract).
22. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, Gutierrez F, Klein M, Reynes J, *et al.* *Simeprevir (TMC435) plus PegIFN/ribavirin in HCV genotype-1/HIV-1 coinfection (study C212)*. Boston, USA : 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2014 : 24 (abstract).
23. Naggie S, Sulkowski M, Lalezari J, Fessel W, Mounzer K, Shuhart M, *et al.* *Sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 1-3 infection in HIV coinfecting patients (Photon-1)*. Boston, USA : 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2014 : 26 (abstract).
24. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo J, Gaggar A, Shen G, Symonds B, McHutchinson J, *et al.* *Sofosbuvir and Peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment of naïve genotype 1-4 HCV infected patients that are co-infected with HIV*. San Francisco, USA : IDWeek, 2013 : 714 (abstract).
25. Cotte L, Barrail-Tran A, Vincent C, Valantin M, Fournier I, Lacombe K. *Telaprevir in treatment-experienced HIV-HCV G1 coinfecting patients (ANRS HC26 TelapreviH)*. Boston, USA : 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2014 : 668 (abstract).
26. Lacombe K, Valin N, Sitou H, Gozlan J, Thibault V, Boyd A, *et al.* Efficacy and tolerance of telaprevir in HIV-hepatitis C virus genotype 1-coinfecting patients failing previous anti-hepatitis C virus therapy : 24-week results. *AIDS* 2013 ; 27 : 1356-9.
27. Poizot-Martin I, Bellissant E, Colson P, Renault A, Piroth L, Solas C, *et al.* *Boceprevir for previously treated HCV-HIV coinfecting patients : the ANRS-HC27 BocepreviH trial*. Boston, USA ; 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2014 : 659LB (abstract).
28. Von Wichmann M, Moreno A, Ortega E, Mira J, Montes M, Tellez M, *et al.* *Efficacy and safety of therapy with telaprevir in genotype 1 coinfecting patients with advanced fibrosis. Six months follow-up data*. Washington, USA : The AASLD Liver Meeting, 2013 : 1874 (abstract).
29. Mialhes P, Rosenthal E, Dominguez S, Morlat P, Dupon M, Valantin MA, *et al.* *Virological response and tolerance of triple therapy including telaprevir or boceprevir in HIV-HCV co-infected cirrhotic patients: real-life early findings from the prospective ANRS CO13 HEPAVIH-cohort*. Washington, USA : The AASLD Liver Meeting, 2013 : 1981 (abstract).
30. Montes M, Nelson M, Girard PM, Sasadeusz J, Horban A, Grinsztejn B, *et al.* *Telaprevir combination in treatment naïve and experienced patients co-infected with HCV and HIV*. Washington, USA : The AASLD Liver Meeting, 2013 : 38 (abstract).
31. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, *et al.* Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009 ; 23 : 89-93.
32. Piroth L, Larsen C, Binquet C, Alric L, Auperin I, Chaix ML, *et al.* Treatment of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patient : the HEPaIG study. *Hepatology* 2010 ; 52 : 1915-21.
33. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, *et al.* Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011 ; 60 : 837-45.
34. Neukam K, Nattermann J, Rallon N, Rivero A, Caruz A, Macias J, *et al.* Different distributions of hepatitis C virus genotypes among HIV-infected patients with acute and chronic hepatitis C according to interleukin-28B genotype. *HIV Med* 2011 ; 12 : 487-93.
35. Vogel M, Boesecke C, Rockstroh JK. Acute hepatitis C infection in HIV-positive patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011 ; 24 : 1-6.
36. Fierer D, Dieterich D, Mullen M, Branch D, Uriel A, Carrier D, *et al.* *Telaprevir in the treatment of acute HCV infection in HIV-infected men : SVR12 results*. Washington, USA : The AASLD Liver Meeting, 2013 : 40 (abstract).

37. European AIDS treatment network (NEAT) acute hepatitis C infection consensus panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals : recommendations from the European AIDS treatment network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011 ; 25 : 399-409.
38. Lambers FA, Brinkman K, Schinkel J, Spijkerman IJ, Molenkamp R, Coutinho RA, *et al.* Treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM: the effect of treatment duration. *AIDS* 2011 ; 25 : 1333-6.
39. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L, *et al.* Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill* 2008 ; 13 : 18888.
40. Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, Lifson AR, Crum-Cianflone NF, Weintrob AC, *et al.* Epidemiology of hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 426-36.
41. Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miaillhes P, Rami A, Rey D, *et al.* Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 1006-12.
42. Lacombe K, Massari V, Girard PM, Serfaty L, Gozlan J, Pialoux G, *et al.* Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV. *AIDS* 2006 ; 20 : 419-27.
43. Kamili S, Sozzi V, Thompson G, Campbell K, Walker CM, Locarnini S, *et al.* Efficacy of hepatitis B vaccine against antiviral drug-resistant hepatitis B virus mutants in the chimpanzee model. *Hepatology* 2009 ; 49 : 1483-91.
44. Lacombe K, Boyd A, Lavocat F, Pichoud C, Gozlan J, Miaillhes P, *et al.* High incidence of treatment-induced and vaccine-escape hepatitis B virus mutants among HIV-hepatitis B infected patients. *Hepatology* 2013 ; 58 : 912-22.
45. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011 ; 377 : 1198-209.
46. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013 ; 57 : 249-57.
47. De Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, *et al.* Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1934-41.
48. Chauvel O, Lacombe K, Bonnard P, Lascoux-Combe C, Molina JM, Miaillhes P, *et al.* Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2007 ; 12 : 1115-26.
49. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L, *et al.* Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS* 2010 ; 24 : 857-65.
50. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Miaillhes P, Bonnard P, *et al.* Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 1074-83.
51. Miaillhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, *et al.* Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011 ; 18 : 61-9.
52. Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, *et al.* Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2012 ; 19 : 801-10.
53. Domaal RA, McMahon M, Thio CL, Bailey CM, Tirado-Rives J, Obikhod A, *et al.* Pre-steady-state kinetic studies establish entecavir 5'-triphosphate as a substrate for HIV-1 reverse transcriptase. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 5452-9.

54. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, *et al.* The HBV drug entecavir : effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2614-21.
55. Miallhes P, Maynard-Muet M, Carrat F, Lascoux-Combe C, Rey D, Sogni P, *et al.* *Additional pegylated interferon in HBe Ag positive HIV co-infected patients on cART including tenofovir : the ANRS HB01 EMVIPEG study.* Atlanta, USA : 20th Conference on retroviruses and opportunistic infections, 2013.
56. Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R, *et al.* Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008 ; 15 : 165-72.
57. Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, Huang LM, Chang SY, Sun HY, *et al.* Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 1221-9.
58. Boyd A, Lacombe K, Miallhes P, Gozlan J, Bonnard P, Molina JM, *et al.* Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat* 2010 ; 17 : 65-76.
59. Witt MD, Lewis RJ, Rieg G, Seaberg EC, Rinaldo CR, Thio CL. Predictors of the isolated hepatitis B core antibody pattern in HIV-infected and -uninfected men in the multicenter AIDS cohort study. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 606-12.

15

Représentations sociales des infections virales B et C en population générale et chez les personnes atteintes : expérience et attentes des personnes vivant avec les hépatites

L'amélioration de la prise en charge des patients vivant avec une hépatite B ou une hépatite C passe avant tout par la mise à disposition de traitements efficaces pour lutter contre la maladie, mais également par une meilleure prise en compte de l'expérience et des attentes des patients. La prévention des hépatites doit également reposer sur une analyse fine des représentations sociales de la population générale et de groupes de populations spécifiques, afin de mieux cibler les messages et les actions.

Comment mesurer les représentations sociales, l'expérience des patients et la qualité de vie ?

Représentations sociales des hépatites virales

La mesure des représentations sociales des hépatites virales dans la population générale repose sur l'évaluation des connaissances et des croyances relatives à ces infections dans le grand public [1]. Cette évaluation porte en particulier sur les facteurs de risque de transmission, les antécédents de dépistage, l'histoire naturelle de la maladie, les stratégies thérapeutiques existantes et leurs implications sur le vécu des patients. Cette mesure doit permettre la mise en évidence d'éventuelles différences de perceptions de ces infections entre les groupes sociaux (âge, genre, origine géographique, statut social, etc.). Elle est étroitement corrélée à celle de l'expérience des patients eux-mêmes, notamment au travers de leur vécu de la discrimination.

Expérience des patients

Dans les enquêtes, la mesure de l'expérience des patients s'articule généralement autour des différentes étapes de la maladie : diagnostic (circonstances, annonce, révélation

à l'entourage), traitements le cas échéant (comportements d'observance, barrières éventuelles à l'observance, effets indésirables perçus) [2], symptomatologie : notamment fatigue [3], symptômes dépressifs [4], problèmes cognitifs. Elle doit s'accompagner d'une évaluation des trajectoires de vie (incluant les événements de vie, les comportements sexuels, les consommations de drogues et d'alcool) et des antécédents médicaux et thérapeutiques (comorbidités, notamment co-infection par le VIH, infections multiples par le virus de l'hépatite C [VHC], expositions antérieures aux traitements), qui conditionnent en partie leurs perceptions et leur vécu de la maladie. Cette mesure peut reposer sur des outils validés de type quantitatif, mais également sur des méthodes plus qualitatives. La perception des patients, mesurée dans les études, peut concerner des concepts simples comme les symptômes liés à leur maladie ou des concepts plus complexes comme la qualité de vie liée à la santé [5].

Qualité de vie

La qualité de vie a été définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1994 comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement. La qualité de vie apporte une information que seul le patient est réellement à même de connaître (d'où une mesure idéale par les auto-questionnaires) et qui ne peut pas être correctement remplacée par les données biologiques ou même par la perception des médecins. Les études internationales mettent en évidence que la qualité de vie des personnes vivant avec une hépatite virale est plus altérée par rapport à la population générale [6]. Sa mesure doit utiliser des indicateurs multidimensionnels, permettant la prise en compte des retentissements de la maladie sur les dimensions physique et mentale de la qualité de vie. Au-delà de ces dimensions principales, les mesures de la qualité de vie doivent permettre d'évaluer les conséquences de la maladie et de ses traitements sur les relations sociales des patients et sur leur place dans la société (emploi, vie sociale et intime). Bien que plusieurs instruments de mesure de la qualité de vie validés soient utilisés, aucun n'évalue spécifiquement toutes les dimensions importantes pour les personnes vivant avec une hépatite C [7]. L'inadaptation entre ces mesures actuelles et les dimensions de la qualité de vie identifiées comme pertinentes par les patients atteints d'hépatite C apparaît lors des recherches récentes quantitatives et qualitatives. Les aspects clés nécessitant une attention particulière dans le domaine de la qualité de vie sont la gravité de la maladie, les complications psychiatriques, le fonctionnement cognitif, la dysfonction sexuelle, la discrimination, l'impact du traitement, sa gestion et l'observance, la toxicomanie et sa prise en charge, la co-infection VIH/VHC, la résilience et l'instabilité émotionnelle. Le développement international d'un nouvel instrument spécifique pour l'évaluation de la qualité de vie relative pour les patients atteints d'hépatite C est en cours et soutenu par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) [8].

L'utilisation conjointe d'échelles de qualité de vie génériques (MOS SF-12) [9] et d'échelles spécifiques (PROQOL HCV, en cours de validation) peut être envisagée, de façon à faciliter d'éventuelles comparaisons avec d'autres pathologies ou avec la population générale, tout en ayant à disposition une mesure plus fine de la qualité de vie, tenant compte des spécificités propres aux hépatites et notamment au vécu des traitements. Le recours à l'évaluation de la qualité de vie doit être envisagé dans une optique d'optimisation

des traitements et de la prise en charge des patients. Le choix d'outils quantitatifs, une fois la bonne compréhension des questions vérifiée, en particulier auprès des populations migrantes non francophones [10], permet d'objectiver le vécu des patients. Le recours à des approches théoriques telles que celle de l'adaptation des patients à leur état de santé permet d'appréhender les changements de normes, de valeurs et d'attentes susceptibles d'évoluer avec le vécu de l'infection [11]. Les autorités de santé ont d'ailleurs produit des recommandations sur la méthodologie à respecter dans le domaine de la qualité de vie [12].

Les complications associées à une cirrhose contribuent à diminuer la qualité de vie et incluent les risques d'ascite, d'hémorragie digestive et d'encéphalopathie. Cependant, même en l'absence de maladie du foie, l'infection virale C peut entraîner une détérioration de la qualité de vie des patients par la survenue de symptômes tels que la fatigue [4, 13].

Apport des méthodes qualitatives pour appréhender les significations sociales de la maladie

La mesure des représentations sociales de la maladie et de la qualité de vie des patients a progressé grâce à l'utilisation d'outils standardisés, mais elle ne peut se résumer à cette approche quantitative. Des méthodes qualitatives recourant aux entretiens approfondis constituent également des outils méthodologiques particulièrement adaptés pour accéder aux significations sociales que les personnes accordent aux hépatites et à la manière dont la maladie vient bouleverser leur vie et celle de leurs proches. L'intérêt accordé aux représentations sociales de la maladie par les acteurs sociaux permet aussi de sortir d'une vision purement biomédicale de la maladie en s'intéressant à la manière dont les personnes vont la réinterpréter et y inclure une quête de sens, ajoutant à la dimension biologique celle de l'ordre social [14]. Pour accéder à cette quête de sens et faire valoir l'expérience des patients, la démarche inductive proposée par les sciences sociales, en particulier l'anthropologie et la sociologie, est particulièrement adaptée, dans la mesure où elle accorde une place importante au discours et au vécu des patients. Cette démarche qualitative à visée compréhensive apporte des informations riches sur les savoirs profanes et permet ainsi de mieux adapter l'annonce du diagnostic, la proposition et le suivi du traitement, et la prise en charge globale des patients. Au-delà de la recherche, les témoignages des patients et de leurs proches recueillis par les associations constituent un moyen de progresser dans la connaissance de l'expérience et des attentes des personnes souffrant d'hépatite.

Représentations des hépatites virales B et C en population générale

La majorité des enquêtes menées au cours de la dernière décennie et abordant les représentations, connaissances et pratiques relatives aux hépatites virales [15-18] indiquent que ces maladies ne font pas partie des préoccupations majeures de santé de la population générale. Les hépatites sont ainsi rarement citées spontanément comme une préoccupation de santé [16] et n'apparaissent pas, lorsqu'elles sont proposées parmi une liste de maladies, parmi les plus redoutées comme peuvent l'être le cancer, les démences séniles et les maladies cardiovasculaires [15, 17, 18] : une personne sur cinq (20,3 %) déclare craindre « pas mal » ou « beaucoup » pour elle-même les hépatites virales en 2010 [17] et seulement 8 % mentionnent en 2013 les hépatites parmi les deux maladies qu'ils jugent les plus redoutables [18]. Pour autant, l'hépatite C était considérée comme une maladie

grave (« très grave » : 34 % ; « assez grave » : 61 %) par la quasi-totalité de la population générale en 2013 [18] et plus de trois personnes sur quatre considéraient en 2006 l'hépatite C comme un important problème de santé pour la population française [15].

Ce niveau modéré de craintes des hépatites virales pour soi-même est à rapprocher d'une perception du risque de contamination, considéré comme relativement faible : seulement 7,7 % des personnes interrogées jugeaient le risque de contamination par l'hépatite B comme important en 2006 [15] et une proportion quasi identique estimait en 2010 avoir un risque d'être contaminé par l'hépatite B supérieur à la moyenne [17]. Il est à noter que cette proportion n'est pas plus élevée chez les personnes nées en zones de moyenne ou forte endémicité pour le virus de l'hépatite B (VHB) ou celles déclarant au moins un usage de drogues par voie intraveineuse au cours de la vie [17]. La perception du niveau de risque de contamination trouvée en 2010 est néanmoins plus élevée que pour l'infection à VIH (3,8 % se jugent plus à risque que la moyenne des gens pour cette maladie), différence qui pourrait s'expliquer, en partie, par des niveaux de connaissances sur les hépatites assez faibles par rapport au VIH/Sida.

Ainsi, si environ neuf personnes sur dix indiquent avoir déjà entendu parler des hépatites B et C en 2010 comme en 2013 [17, 18], la population générale s'estime mal informée, comme l'observent une étude qualitative menée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) en 2008 [16], les données issues de SIS Association¹ et l'enquête « SOS Hépatites » de 2013 : 61 % des personnes interrogées déclarent être « assez mal » et 19 % « très mal » informées au sujet des hépatites [18]. L'ensemble des enquêtes et données disponibles souligne en effet une méconnaissance de ces infections virales B et C, notamment de leurs modes de transmission respectifs, de leur contagiosité, de leurs mesures de prévention, de leurs complications et de leurs traitements. Ainsi, dans l'enquête KABP 2010, un peu moins de deux personnes sur cinq (38,4 %) répondent correctement aux différentes questions relatives à la transmission du VHB : la transmission sexuelle du virus de l'hépatite B (VHB) est connue par seulement 7 personnes sur 10, la transmission de la mère à l'enfant par moins de 8 personnes sur 10 et plus d'un quart (26,0 %) estime à tort que le VHB peut se transmettre par une piqûre de moustique. La transmission par partage de seringues lors d'une prise de drogue est en revanche mieux connue (89,9 %), suggérant une possible confusion avec l'hépatite C qui se transmet principalement par usage de drogues et très rarement lors de rapports sexuels. De nombreux résultats semblent appuyer cette difficulté à différencier les différentes hépatites, déjà soulignée dans une enquête qualitative de l'Inpes en 2008 [16] : la proportion élevée (61 %) de personnes considérant à tort, en 2013, que les rapports sexuels non protégés constituent un mode important de contamination par le VHC [18], la proportion importante qui pense également à tort qu'une vaccination contre l'hépatite C existe (42,4 % en 2006, 58 % en 2013 *versus* 75 % pour l'hépatite B en 2010) [15, 17, 18] ou encore la proportion non négligeable (22 %) qui estime que l'hépatite C correspond à un stade avancé de l'hépatite B [18]. Il ressort en outre des témoignages recueillis *via* les différents dispositifs de SIS Association² que des confusions existent, notamment entre hépatite, cancer et Sida et que circulent des représentations plus ou moins erronées des hépatites B et C (s'agissant notamment des liens entre hépatites et consommation d'alcool). Celles-ci peuvent expliquer que certaines personnes, s'estimant à tort protégées par leur mode de

1. Hépatites Info Service et Sida Info Service. Réf : *Hépatites B et C, Synthèse des sollicitations 2011*. Paris : SIS Association, 2013. <http://www.hepatites-info-service.org/?-Hepatitis-B-et-C>.

2. Hépatites Info Service et Sida Info Service. Réf : *Hépatites B et C, Synthèse des sollicitations 2011*. Paris : SIS Association, 2013. <http://www.hepatites-info-service.org/?-Hepatitis-B-et-C>

vie, ne se sentent pas concernées par ces maladies. L'infection par le VHC reste largement associée pour le grand public aux seules pratiques d'injection de drogues [19] et véhicule de ce fait une image négative associée à ces comportements jugés « déviants ». L'évolution possible de l'hépatite chronique C vers une cirrhose ou un cancer du foie est, quant à elle, relativement bien connue, par près des deux tiers de la population générale [15]. S'agissant des traitements, les trois quarts des personnes interrogées en 2010 et 2013 savent qu'ils existent pour l'hépatite B et l'hépatite C [17, 18]. Les représentations sur les traitements semblent néanmoins plus contrastées, notamment sur le traitement de l'hépatite C : 79 % des personnes indiquent, à juste titre, en 2013, qu'il provoque d'importants effets indésirables, mais 70 % déclarent, à tort, qu'ils doivent être pris à vie [18].

Le manque d'information concerne aussi le dépistage des hépatites virales. Ainsi, l'enquête KABP suggère que le recours déclaré au dépistage de l'hépatite B est probablement sous-estimé, notamment en cours de grossesse [17]. Les enquêtes de SIS Association montrent que la possibilité de dépistage gratuit des hépatites B et C dans les Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG)/Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST) est peu connue et que certaines personnes pensent à tort que le dépistage des hépatites B et C est automatiquement couplé à celui du VIH. Ainsi, la population semble en demande d'information sur ces infections et n'émet pas véritablement de frein au dépistage ou à la vaccination contre l'hépatite B [16], contrairement aux médecins qui semblent peu à l'aise avec cette vaccination du fait des controverses qu'elle a suscitées. L'enquête Baromètre santé 2010 précise qu'une part non négligeable des motifs de non vaccination contre l'hépatite B (38,3 % des parents n'ayant pas fait vacciner un de leurs enfants) était « attribuable » au médecin ; 41,1 % accepteraient cette vaccination si un médecin leur proposait [20].

Représentations des hépatites virales B et C par les personnes exposées ou atteintes

Les personnes migrantes

Représentations des hépatites chez les personnes migrantes non atteintes

Il existe très peu d'études sur les connaissances et attitudes en matière d'hépatites virales chez les personnes migrantes, aussi bien en France que dans les pays d'origine. Les personnes originaires d'Afrique subsaharienne ou d'Asie ont entendu parler des hépatites, mais ne font pas toujours la différence entre les hépatites A, B, et C, à l'instar de la population générale. Leurs connaissances sont aussi imprécises que celles des personnes nées en France (données KABP 2010 non publiées) et elles s'estiment en général mal informées [21]. Bien que nées dans des pays de forte endémicité pour l'hépatite B, elles ne se sentent pas directement concernées. En effet, par rapport au reste de la population générale vivant en France, elles ne se perçoivent pas plus à risque d'être contaminées par l'hépatite B et elles ne déclarent pas plus souvent avoir été vaccinées contre l'hépatite B [1, 22]. Elles indiquent toutefois plus souvent avoir réalisé un dépistage de l'hépatite B [22].

Plusieurs représentations paradoxales coexistent chez les personnes migrantes nées en Afrique subsaharienne : les hépatites virales apparaissent à la fois comme des maladies liées aux excès (consommation excessive d'alcool, usage de drogues, partenaires sexuels multiples, « vie désordonnée », « mauvaise hygiène de vie »), et comme des maladies

qui se transmettent par les gestes du quotidien (partager le même plat par exemple). La transmission sexuelle est ainsi souvent difficile à déclarer par les personnes migrantes atteintes d'une hépatite B. Les hépatites virales peuvent aussi être considérées comme des maladies de la pauvreté ou du manque d'hygiène ; elles sont alors associées au pays d'origine et les personnes migrantes ne pensent pas être à risque quand elles résident en France [21].

Les personnes originaires d'Afrique subsaharienne vivant en France connaissent mal les lieux de dépistage et les modes de prévention de l'hépatite B [1, 22]. Comme le reste de la population générale, elles connaissent assez bien l'existence du vaccin (près de 75 %), mais ignorent très souvent si elles ont été elles-mêmes vaccinées ou non (10 % (données KABP 2010 non publiées)).

Représentations et vécu des hépatites virales chez les personnes migrantes atteintes

Une étude qualitative menée dans le cadre du projet de recherche « ANRS-Parcours » dans deux services hospitaliers en Île-de-France, auprès de personnes migrantes africaines subsahariennes suivies pour une hépatite chronique B, montre que la plupart n'avaient pas entendu parler de l'hépatite B avant d'être dépistées. Celles qui en avaient entendu parler l'associaient à une maladie grave [23].

Les informations reçues au moment du dépistage ou lors de la première consultation auprès d'un médecin spécialiste conduisent les personnes atteintes à établir un lien direct entre l'hépatite B et le Sida (du fait de la notion inculquée de deux virus sexuellement transmissibles). Cette maladie est donc perçue comme une maladie grave ou honteuse, et beaucoup de patients n'osent pas en parler à leur entourage de peur d'être rejetés. C'est le cas en particulier des personnes plus précaires qui vivent dans un foyer ou dans une structure d'hébergement temporaire.

Globalement, les voies de transmission de l'hépatite B, les mesures de protection de l'entourage et les possibilités de traitement et de contrôle de l'affection sont mal comprises par les patients. En particulier, l'information reçue sur les modes de transmission est source de confusion : lorsqu'il est expliqué aux patients qu'ils ont pu contracter l'infection dans leur toute petite enfance ou au moment de la naissance, certains pensent qu'il s'agit d'une maladie héréditaire (« je l'ai eu par ma mère ») ; plus généralement, tout un arsenal de causes est mobilisé pour expliquer la contamination : cela va de la nourriture aux gestes médicaux (vaccins, hospitalisations), en passant par les petites blessures du quotidien. Les représentations concernant la façon dont on a été infecté sont donc très diverses. Elles mêlent des réinterprétations de ce qu'a pu dire le médecin et un ensemble de « théories de la contamination » que l'on retrouve dans d'autres maladies, ce qui contribue aux connaissances floues de cette infection. Les patients migrants font ainsi un lien avec d'autres maladies connues et courantes en Afrique, comme la fièvre jaune ou le paludisme.

Les difficultés de vivre avec l'hépatite B sont d'ordre différent selon que le patient est porteur actif ou inactif. Les porteurs inactifs se considèrent comme malades et ne comprennent pas pourquoi ils ne reçoivent pas de traitement. Cela est particulièrement difficile à accepter pour les personnes en attente d'un titre de séjour, l'absence de traitement diminuant leurs chances d'accès à un statut administratif légal. Les porteurs actifs, qui sont, eux, sous traitement, ont du mal à accepter la notion de traitement à vie, c'est-à-dire d'un traitement qui ne les guérit pas.

En termes de prévention, le dépistage et la vaccination de l'entourage proche (conjoint, enfants) ne posent généralement pas de problème lorsque la famille est en France [23]. Les femmes ont cependant davantage de difficulté à faire accepter le dépistage à leur conjoint que l'inverse, attitude déjà souvent décrite dans les études sur l'infection à VIH [24]. De même, lorsque la famille est restée dans le pays d'origine, il peut être difficile, depuis le pays d'accueil ou lors des retours dans le pays, pour un des membres du couple, d'indiquer à l'autre qu'une hépatite B lui a été découverte et les conséquences que cela pourra engendrer dans leur vie de couple.

On dispose de très peu d'éléments sur la vie des personnes migrantes atteintes d'hépatite C. Néanmoins, une étude anthropologique révèle la forte crainte de la stigmatisation associée à cette infection, notamment à l'occasion du retour dans le pays d'origine [24].

Concernant les personnes migrantes, l'étude ANRS-PARCOURS, menée auprès de 2 500 personnes originaires d'Afrique subsaharienne, permettra d'améliorer considérablement les connaissances sur la situation de ces populations. Il faut noter toutefois l'absence de données concernant les migrants d'Asie qui constitue une région de forte endémicité pour l'hépatite B.

Les usagers de drogues

Les usagers de drogues (UD) constituent la population la plus touchée par l'hépatite C en France. Environ 80 % des nouvelles contaminations peuvent être attribuées à l'usage de drogues. Entre 2004 et 2008, l'enquête Coquelicot a consacré un volet spécifique aux représentations de l'hépatite C et de son traitement par les UD, en alliant des approches épidémiologique et socio-anthropologique [25]. Le volet épidémiologique de l'enquête montre que la très grande majorité des UD (92 %) perçoivent l'hépatite C comme une maladie grave et ils sont également très nombreux (77 %) à être conscients de l'existence de traitements efficaces. En revanche, un peu plus de la moitié d'entre eux seulement (55 %) pensent que ces traitements sont faciles d'accès pour les UD, 28 % difficilement accessibles, et 17 % n'ont pas d'opinion. Les UD ont donc conscience des risques et de la gravité de la maladie ainsi que de l'existence de traitements efficaces, mais ils considèrent pour une partie d'entre eux que ces traitements leur sont peu accessibles.

L'inaccessibilité des traitements pour les UD était, selon eux, liée majoritairement aux craintes vis-à-vis du traitement (examens préalables, effets indésirables des traitements) et aux traits de personnalité attribués aux UD. Cette inaccessibilité était beaucoup moins liée à l'attitude des médecins, au manque d'information et aux conditions de vie des patients. La mise en exergue de traits de personnalité évoqués spontanément par les UD eux-mêmes peut témoigner d'une forme d'intériorisation du stigmate que constitue la dépendance aux drogues. De façon générale, les propos des UD interrogés reflètent leur expérience personnelle de prise en charge médicale et témoignent de la manière dont ils se sentent perçus par le corps médical et la population générale. De manière plus marginale, ces propos peuvent également refléter une forme d'autodépréciation, observable chez des patients ayant des épisodes dépressifs, qui peuvent par projection penser que les autres (en l'occurrence les médecins) ne s'intéressent pas à eux, parce qu'ils n'en valent pas la peine. Les conditions de vie très précaires d'une grande partie des UD (la moitié des UD fréquentant les dispositifs spécialisés de prise en charge ou de réduction des risques ont une situation instable vis-à-vis du logement) constituent un frein à l'observance des traitements.

Le volet socio-anthropologique de l'enquête Coquelicot illustre les difficultés de l'interaction médecin-patient, le patient se plaignant de manque d'information sur les effets

secondaires du traitement et les solutions de prise en charge adaptées. Les témoignages des UD mettent en évidence l'importance de la circulation parmi eux d'informations négatives sur le traitement de l'hépatite C et expriment le souhait d'une demande d'informations sur l'existence de traitements efficaces qui va les inciter à se faire traiter.

Le volet qualitatif de l'enquête Coquelicot met en évidence des expériences de traitements réussies que les patients souhaiteraient mieux valoriser. Les expériences positives de traitement favorisent l'observance et il serait intéressant de trouver des stratégies pour valoriser ces expériences, en s'appuyant sur la transmission de savoirs entre pairs et sur les associations de patients. Il est également intéressant de prendre en compte les propositions concrètes émises par les patients pour améliorer l'accès au traitement dans cette population, et en particulier la question du seuil d'exigence. Cette demande de la part des UD d'accès à des traitements à bas-seuil d'exigence correspond au modèle de la réduction des risques utilisé pour diminuer les risques infectieux liés aux pratiques d'usage de drogues. Ce modèle d'intervention postule que les outils de prévention et de prise en charge liés à l'usage de drogues (seringues, traitements de substitution) doivent aller au-devant des populations concernées et non pas attendre que les patients viennent les chercher dans les services. La prise en compte du mode de vie des patients et de leur trajectoire constitue un élément central de ce modèle. Dans l'enquête Coquelicot, les UD sont également demandeurs d'une prise en charge globale de l'hépatite C, conciliant une prise en compte conjointe de l'addiction et de l'infection virale. Ainsi, les résultats de l'enquête montrent, à l'instar d'autres études [26], que les barrières vis-à-vis du traitement de l'hépatite C chez les UD sont encore présentes et multifactorielles, mais également que des solutions peuvent être trouvées.

Ce type de démarche globale et intégrée est initié depuis plusieurs années en France dans quelques centres spécialisés pour toxicomanes, au sein desquels des consultations spécialisées en hépatologie ont été mises en place [27, 28].

Disparités entre hommes et femmes

Les données existant en France sur une éventuelle différence dans les représentations des hépatites virales entre les hommes et les femmes atteints sont rares.

Si les hépatites virales occupent une place importante dans l'imaginaire lié aux maladies infectieuses, les femmes s'estiment davantage que les hommes à risque de contracter une hépatite B (42 % *versus* 37 %) et leur niveau de connaissance sur les modes de transmission de l'hépatite B est plus élevé [1]. Les femmes ont en outre une meilleure connaissance de la transmission du VHB de la mère à l'enfant (81 % *versus* 77 %), ce qui peut être partiellement expliqué par la recherche obligatoire, depuis 1992, de l'antigène HBs (AgHBs) au sixième mois de la grossesse [22]. Elles sont également mieux au courant des modes de transmission et de l'existence de la vaccination contre l'hépatite B. À l'instar de ce qui est observé dans d'autres maladies, les femmes sont plus souvent dépistées du fait d'une fréquentation plus grande des services de santé ; elles représentent environ les deux tiers des personnes réalisant un test de dépistage dans le secteur privé [29].

En 2004, une étude quantitative réalisée dans le Nord-Est de la France montre que les femmes atteintes d'hépatite chronique C sont moins souvent traitées (58 %) que les hommes (77 %) [30]. L'étude qualitative en sciences sociales qui s'en est suivie a confirmé, chez les personnes des deux sexes contaminées par un geste thérapeutique avant

la mise en place des normes de sécurité transfusionnelle, chirurgicale ou des méthodes d'exploration invasive, une plus grande réticence au traitement de la part des femmes [31-33]. Les hommes adhèrent rapidement au traitement parce qu'ils l'espèrent curatif et sont motivés par l'espoir que le traitement restaurera leur identité masculine et leur qualité de vie, détériorées par une asthénie jugée invalidante. En revanche, les femmes éligibles au traitement, bien insérées socialement et encore actives professionnellement, sont moins favorables au traitement car elles appréhendent particulièrement l'atteinte à leur féminité et à leur intégrité physique (asthénie, perte de poids, perte de cheveux) et psychique (troubles dépressifs) et l'impact délétère que le traitement pourrait avoir sur leur carrière.

L'enquête d'Hépatites Info Service a montré qu'en cas de traitement de l'hépatite C par l'interféron et la ribavirine, les femmes ont tendance à indiquer des effets indésirables plus lourds que les hommes : les trois quarts des femmes notent la pénibilité de ce traitement entre 8 et 10, sur une échelle de 1 à 10, alors que seule la moitié des hommes attribuent ces notes. Cela peut contribuer au fait qu'elles sont plus fréquemment en arrêt maladie (76 % *versus* 63 % des hommes). Toutefois, si les hommes semblent moins évoquer la pénibilité des effets indésirables, ceux-ci les conduisent plus fréquemment à l'arrêt précoce du traitement (33 % *versus* 19 % des femmes) [34]³. Une recherche en sciences sociales soutenue par l'ANRS met en évidence que la tendance à différer l'entrée dans le traitement se retrouve aussi bien chez les hommes que chez les femmes, mais avec des motifs différents [35].

Chez les femmes, le délai entre le diagnostic et le traitement tient à l'absence de symptômes handicapants, à la peur du traitement qui les ferait « entrer dans la maladie » et à la faible pression médicale pour engager le traitement. L'anticipation d'une déstabilisation du fait du traitement concerne la vie professionnelle, la vie familiale et la vie conjugale. Les familles monoparentales, et le plus souvent les femmes élevant seules leur(s) enfant(s), connaissent de graves difficultés pendant la durée du traitement.

Impact de la maladie dans la vie quotidienne

La place du travail et des activités sociales

L'infection par le VHC est souvent longtemps asymptomatique et on peut même dire que l'impact de la maladie dans la vie quotidienne est essentiellement marqué par le traitement et ses effets indésirables [36]. Le traitement a un effet sur l'ensemble des sphères d'activités, professionnelle, conjugale, familiale, sociale [34, 35]. L'impact de la maladie et de son traitement sur la vie des personnes qui vivent avec le VHC n'est pas corrélé au degré de l'atteinte hépatique [37-40]. La part du psychosocial est ici essentielle. Elle recouvre à la fois les conditions de vie préalables permettant de faire face aux contraintes et effets du traitement, les limitations d'activité imposées par ce dernier et le poids du stigmata. Au travail, la maladie peut rester invisible et cachée. Aussi, c'est l'arrêt de travail, motivé par l'importance des effets indésirables du traitement, qui inscrit la maladie sur la scène du travail. L'impact de l'arrêt de travail va dépendre de sa durée, de sa répétitivité, du statut d'emploi et de la qualité des relations avec les collègues.

Une recherche en sciences sociales soutenue par l'ANRS permet de dégager trois scénarios [35]. Le premier scénario correspond à un retour avec aménagements du poste ou du temps de travail incluant une réduction des déplacements, des temps ou rythmes de

3. Paris : SIS Association, juillet 2012. <http://www.hepatites-info-service.org/?Vivre-avec-une-hepatite-C>

travail, mi-temps thérapeutique, etc. Le retour au travail après arrêt, surtout quand il a été long, peut conduire au maintien de l'emploi, mais avec une déqualification des tâches. Le deuxième scénario concerne la reprise du travail à la même place. Le patient tente alors d'établir des compromis entre les exigences du travail et la préservation de sa santé. Ces arbitrages dépendent des marges de négociation possibles dans le milieu professionnel, de la situation d'emploi et des tâches à réaliser. Le troisième scénario est la rupture, par démission, licenciement ou mise en invalidité. L'arrêt « longue maladie » peut conduire à l'invalidité et donc à une sortie du monde du travail, durable ou temporaire suivant l'âge et les projets de reconversion professionnelle. Pour éviter cette situation de rupture professionnelle, il est indispensable d'envisager avec le patient toutes les stratégies possibles dans le domaine professionnel, avant la mise en route du traitement.

Les principaux facteurs susceptibles d'orienter les trajectoires professionnelles sont les suivants :

- L'âge : la maladie et les arrêts maladie sont susceptibles d'interférer avec la trajectoire professionnelle, de façon différente selon l'âge auquel elle survient, intervenant soit lors de l'entrée dans le monde du travail, soit à la fin du parcours professionnel, qui constituent deux temps importants dans la vie d'une personne.

- Le sexe : dans l'enquête en sciences sociales de l'ANRS précédemment mentionnée, les hommes semblent, plus que les femmes, privilégier leur vie professionnelle aux soins. Le travail peut favoriser chez eux une euphémisation, voire un déni de la maladie.

- La situation économique et professionnelle : la précarité de l'emploi est un facteur déterminant ; la précarité sanitaire amplifie la précarité sociale et réciproquement. Cela doit être nuancé car pour ceux qui appartiennent à la catégorie des « sans » (sans emploi, sans domicile, sans diplôme, sans carte de séjour, etc.), l'entrée dans la maladie peut donner accès à des ressources sociales, généralement conditionnées par une mise sous traitement.

Les altérations somatiques et psychiques ont aussi des incidences sur la vie sociale, conjugale et familiale. Les effets du traitement peuvent favoriser les tensions et les conflits. Des états dépressifs et la fatigabilité conduisent au repli, à l'isolement, à une sorte d'asocialité qui renforce le poids de la solitude dans ces épreuves et qui accroît la précarité. La précarité est aussi financière avec une chute des revenus associée à la durée des « arrêts maladie ».

La dégradation de l'état de santé des femmes peut déstabiliser la répartition des rôles dans la famille : quand celle qui assurait l'ensemble des activités domestiques fait défaut, les tensions peuvent aller jusqu'à la rupture. L'appréhension du stigmate favorise le silence, la dissimulation et le retrait. Le stigmate est lié aux assimilations de l'infection à VHC avec l'injection de drogues illicites [41], la contagiosité et l'aversion sociale à la maladie chronique [42]. Révéler son hépatite dans le monde du travail expose à être identifié comme malade. Et le malade est toujours suspect soit de faire usage de sa maladie pour se soustraire aux contraintes du travail qui s'imposent aux autres, soit de ne plus faire preuve de la fiabilité attendue. Le choix du secret peut tenir également au désir de ne pas laisser la maladie envahir tous les domaines de vie. Mais le secret pèse lourd et empêche l'accès à un nombre de ressources nécessaires dans l'épreuve. L'isolement que fabrique le secret au travail doit être compensé dans le soutien social trouvé dans d'autres sphères de vie.

Se greffent aussi les représentations associées aux maladies et à leurs caractéristiques respectives. L'hépatite C ne fait pas l'objet d'une catégorie spécifique. Elle est assimilée

tantôt au Sida (une maladie virale, une contamination, des stigmates renvoyant à des populations à risque), tantôt au cancer (le choc de l'annonce, un traitement invalidant, une guérison incertaine, une problématique de retour en emploi). Dans les cas de cirrhose, un lien est très souvent fait avec un alcoolisme potentiel, ce qui entraîne une discrimination.

L'identité et la guérison

Le fait d'être malade modifie durablement la vie par le suivi médical qui rappelle la présence de la maladie, par les effets indésirables des traitements, par les séquelles durables qui prolongent les altérations fonctionnelles et les suivis médicaux, par la conscience de la fragilité, la variabilité des états psychiques et somatiques, par le changement du regard des autres et par les interrogations sur le sens de la vie. Les épreuves de la maladie et du traitement laissent des traces [32] et « aucune guérison n'est un retour » [43]. Des dépressions au décours du traitement peuvent se manifester suite à l'annonce de la guérison et l'arrêt du suivi médical [44].

Les transformations peuvent être objectivées par des ruptures conjugales, des changements d'emploi mais aussi par la persistance des troubles de santé dus à des désordres extrahépatiques, une cirrhose voire une transplantation hépatique. La guérison n'est pas synonyme de retour à l'état antérieur, et cela d'autant plus que les traitements se sont succédés ou qu'ils ont été éprouvés. Les transformations sont nombreuses et ne sont pas évaluées seulement négativement : l'expérience de la maladie est synonyme de pertes mais aussi de gains. L'introspection qu'elle favorise permet de réaliser les deuils faits ou à faire. La vie avec l'hépatite C et les soins associés est à la fois l'expérience de la vulnérabilité et la mise à l'épreuve des capacités réactives adaptatives. Elle est à la source de transformations existentielles, mais aussi du développement de nouvelles compétences acquises dans le souci et l'entretien de soi et de nouvelles sensibilités et ressources personnelles. La réévaluation de sa vie passée peut conduire à l'élaboration de nouveaux modèles de vie, d'une nouvelle hiérarchisation des priorités. En ce sens, l'identité, le rapport à soi-même et les rapports aux autres s'en trouvent profondément et durablement modifiés.

L'expérience de la maladie est une confrontation à l'altérité, au double sens du terme : altérité à soi-même (« être quelqu'un d'autre ») et altérité aux autres, les dits « bien portants » [35].

La transformation du rapport à soi et aux autres passe par une transformation du rapport au temps : la maladie peut être vécue comme associée pour certains à une réduction des activités et de leur rythme, un ralentissement de l'existence, et pour d'autres au sentiment que le temps est compté, un temps à ne pas gaspiller dans des occupations et des préoccupations secondaires.

Le rôle des proches

Soutenir un patient atteint d'une affection chronique est une épreuve longue, difficile et douloureuse pour les proches. On oublie parfois que dans la maladie, il y a le patient mais également son entourage qui va se trouver dérouté face à la maladie. Le proche d'un patient tient un rôle essentiel : il est un partenaire privilégié vivant au quotidien avec lui.

Pour les personnes les mieux entourées, les proches subissent également les effets indésirables des traitements. Ils vivent notamment l'irritabilité et la dépression, troubles souvent récurrents chez les personnes traitées. Parfois peu explicités lors de la mise sous traitement, ces effets indésirables constituent de véritables épreuves, pour le patient comme pour son entourage. Dans une enquête de 2011 menée par Hépatites Info Service auprès de

personnes atteintes d'hépatite C, plus de la moitié évoquent ces troubles et les associent au traitement (64 % pour l'irritabilité et 56 % pour la dépression). Rarement pris en charge, les troubles sexuels associés au traitement et/ou résultant de la maladie chronique constituent un élément supplémentaire impactant la vie affective du patient et de son partenaire. Ils sont 46 % à les évoquer dans l'enquête de Hépatites Info Service [34].

Il est important de pouvoir informer les proches sur la maladie et le traitement, et ses effets indésirables (les changements d'humeur, la fatigue et l'irritabilité) qui ne sont pas du fait du caractère propre de la personne, mais l'expression d'une mauvaise tolérance du traitement. S'ils le souhaitent, les proches doivent pouvoir participer aux actions collectives et aux réunions d'information du programme d'éducation thérapeutique. Cela permettra d'aborder les modes de transmission, le dépistage, les gestes de sécurité à la maison (container pour les aiguilles, séparation des affaires de toilette). Les proches peuvent être une aide par leur soutien à l'observance, par la gestion du stock de traitements avec une veille des prises horaires des médicaments. Tout comme le patient, les proches vont vivre les mêmes difficultés : le désarroi, la peur, la douleur de voir l'autre souffrir, la colère et le sentiment d'impuissance et l'inquiétude face à l'évolution de la maladie. Ces ressentis sont normaux et doivent être entendus par d'autres personnes qui apporteront soutien et écoute.

Dans les témoignages reçus dans le cadre des rencontres de « SOS Hépatites » ou de AIDES (états généraux des hépatites, week-ends santé) et des appels aux associations de patients, les personnes atteintes d'une hépatite mentionnent fréquemment leur isolement. Les témoignages mettent en évidence un retrait de la vie sociale commençant par un difficile maintien de la vie professionnelle pour les personnes les plus impactées par les effets indésirables des traitements. Les difficultés financières associées aux difficultés liées à la maladie peuvent parfois amener les personnes atteintes à perdre tout lien avec leur vie sociale. Dans l'enquête d'Hépatites Info Service, six personnes sur dix se considèrent plutôt bien entourées, plus d'un quart estiment ne pas l'être et une personne sur dix ne se prononce pas. Les participants en couple ne se sentent pas plus entourés que les célibataires. Le sentiment d'isolement existe donc quelle que soit la situation familiale. Les personnes en situation précaire ont plus fréquemment ce sentiment : seule la moitié (53 %) des personnes en situation précaire se sent entourée, *versus* 71 % des personnes considérant leurs ressources comme suffisantes ou confortables. Ainsi, précarité financière et précarité affective allant souvent de pair, elles touchent particulièrement les personnes vivant depuis longtemps avec l'hépatite C.

Certains moments particulièrement délicats et difficiles dans la vie des patients tels que l'annonce d'un carcinome hépatocellulaire, l'attente d'une transplantation de foie ou le moment de la fin de vie nécessitent un soutien des patients par leurs proches, mais également un accompagnement de l'entourage.

Représentation de la maladie par les professionnels de santé

Représentations de la vaccination contre l'hépatite B

Dans une étude de l'Inpes auprès d'un échantillon de médecins (généralistes, gynécologues et pédiatres) (« Baromètre santé médecins généralistes 2009 »), près d'un médecin généraliste sur trois (31,3 %) déclare en 2009 n'être pas favorable à la vaccination contre l'hépatite B pour les nourrissons et plus d'un sur cinq (20,9 %) ne pas l'être pour les adolescents [16, 45]. D'autres disent avoir des difficultés à aborder le sujet de cette

vaccination parce qu'ils pensent aux controverses sur les dangers du vaccin. Le même type d'enquête menée une année plus tard en population générale, indique qu'une part importante des motifs de non vaccination contre l'hépatite B serait attribuable au médecin [20]. La population est demandeuse d'informations sur l'hépatite B et est prête à se faire vacciner, tout en estimant que l'initiative de cette prévention doit émaner du médecin traitant [16].

Attitudes face au dépistage

Le « Baromètre santé médecins généralistes 2009 » indique par ailleurs que la proposition de dépistage n'est pas systématique pour les personnes chez lesquelles il existe pourtant des recommandations, notamment celles originaires des pays à prévalence élevée ou ayant des comportements sexuels à risque pour l'infection virale B et celles ayant un tatouage ou un *piercing* pour l'infection virale C [45].

Les médecins proposent le dépistage des hépatites B et C aux migrants les plus précaires et les plus récemment arrivés sur le sol français, en particulier aux demandeurs d'asile [46], mais moins fréquemment à ceux bien insérés dans la société française ou dans leur communauté d'origine. Les freins à la proposition de dépistage sont souvent liés à la crainte de paraître indiscrets, discriminants, voire racistes, en proposant les sérologies VHB et VHC à de nouveaux patients d'origine étrangère. Certains médecins expriment des représentations très stéréotypées concernant ces personnes et cela constitue de réels obstacles au dépistage, avec des tabous concernant notamment la sexualité, vécue différemment selon les pays d'origine.

Le suivi des patients

L'étude ANRS-PARCOURS confirme les difficultés des professionnels de santé dans la prise en charge des migrants subsahariens atteints d'hépatite B [23, 47]. Il semble y avoir un décalage entre la représentation de la maladie de la part des professionnels de santé qui attendent des patients qu'ils acquièrent un certain savoir sur leur maladie et qu'ils participent activement à leur traitement, et de la part des patients qui attendent une prise en charge globale, surtout lorsqu'ils sont en situation de précarité socio-économique et/ou juridico-administrative. Or, les professionnels de santé éprouvent des difficultés à se représenter les problèmes que la maladie pose aux patients qui, de ce fait, ont à faire face à des incompréhensions et des déceptions dans la prise en charge dont ils font l'objet. Certains hépatologues se disent mal à l'aise pour parler aux migrants de la prévention de la transmission à l'entourage parce que cela implique, dans un temps de consultation très court, d'aborder la question délicate de la protection des rapports sexuels, dans des situations conjugales pas toujours simples si le conjoint est resté dans le pays d'origine.

En cas de non maîtrise de la langue française, demander au patient de venir en consultation avec un parent ou un ami faisant fonction d'interprète, c'est ne pas considérer l'importance du secret dans lequel les patients maintiennent l'entourage, par crainte de discrimination ou de stigmatisation. Dans certaines régions comme l'Île-de-France, une part importante des patients migrants atteints d'hépatite B est originaire d'Asie, population pour laquelle l'absence de maîtrise de la langue française est encore plus importante que pour les populations originaires d'Afrique subsaharienne.

Les hépatites étant complexes à expliquer, certains acteurs de santé se disent particulièrement démunis en outils de communication pour informer correctement les migrants [47].

En cas d'hépatite chronique C, certains professionnels de santé peuvent entretenir la représentation d'un virus qui n'aurait que peu de conséquences et contribuer à banaliser

ses effets dans l'organisme, entraînant chez les patients une réticence au traitement [31]. Dans l'enquête menée par Hépatites Info Service, des témoignages illustrent que le fait d'être infecté par le VHC peut conduire à des attitudes d'exclusion dans de nombreux domaines de la vie privée ou publique, y compris dans le milieu médical [34].

Attentes des patients

Les attentes des patients sont portées en partie par les militants des associations, telles que « SOS Hépatites » et AIDES. Les témoignages découlent d'expériences très concrètes car ces acteurs associatifs, chaque jour confrontés à la maladie, souhaitent mettre en lumière leur vécu afin de mieux faire comprendre leurs attentes concernant la sphère sociale et professionnelle, familiale et personnelle, et médicale.

Attentes dans le domaine social et professionnel

Les différentes enquêtes disponibles montrent que la perception de la maladie diffère selon l'origine culturelle, l'éducation et l'environnement socio-professionnel des patients. La perspective d'une mise sous traitement peut générer des freins liés à l'environnement socio-professionnel du patient, à la diminution possible des ressources financières et à une situation déjà précaire. L'utilisation des antiviraux dans l'hépatite B et l'arrivée des nouveaux traitements dans l'hépatite C nécessitent, dès l'annonce du diagnostic, une attention particulière afin de faciliter la mise en place du traitement et d'optimiser son efficacité tout en préservant la qualité de vie du patient. Une prise en charge globale devrait être proposée, avec une orientation vers une assistante sociale, la mise en place d'une couverture Affection de longue durée (ALD) et une reconnaissance de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) d'une incapacité durable. L'accès à un logement doit être facilité pour les personnes en situation de précarité, afin de favoriser le suivi du traitement.

Afin d'éviter l'isolement et le repli sur soi, une orientation vers les associations de patients compléterait la prise en charge médicale par la rencontre entre pairs, avec des informations sur la maladie et son traitement.

Attentes dans le domaine familial et personnel

Les personnes atteintes d'une hépatite virale chronique peuvent rencontrer des difficultés dans leur vie quotidienne, où de nombreux facteurs peuvent être imbriqués. Les troubles les plus fréquemment rapportés sont l'asthénie et les troubles de l'humeur. Lorsque ces troubles existent, les tâches au quotidien peuvent devenir pénibles, difficiles voire impossibles, et sont source de détresse. Un soutien au quotidien, et en particulier la présence d'une aide-ménagère, doit être proposé pour accompagner les patients, contribuer à une meilleure qualité de leur vie et soulager l'entourage. Les angoisses ont un retentissement important sur la qualité de vie du patient, avec notamment la peur de contaminer son conjoint ou ses partenaires sexuels, mais également les proches à chaque geste du quotidien. La diminution du désir sexuel, les sécheresses vaginales et les problèmes d'érection associés aux modifications de l'image de soi, et en particulier du corps, impactent la vie affective, le bien-être et la bonne relation dans le couple. Le développement d'espaces de parole dédiés à la sexualité des personnes infectées et l'accès facilité à des consultations de sexologie, gynécologie, dermatologie, participeraient à une meilleure qualité de vie. La reconnaissance des effets indésirables vécus par les patients doit également passer par le remboursement des actes et des produits correctifs.

De plus en plus de personnes infectées expriment le souhait de fonder une famille et d'avoir un enfant. Les progrès médicaux réduisent le risque de transmission du VHB de la mère à l'enfant. En matière de procréation médicale assistée, il est plus que nécessaire d'en améliorer l'accès et l'accompagnement.

Attentes dans le domaine médical

Les attentes des patients pour préserver leur qualité de vie sur le long terme sont les suivantes :

Le rôle du médecin généraliste : les médecins généralistes devraient être mieux informés sur les hépatites chroniques, afin de mieux conseiller et accompagner leurs patients, du dépistage à l'« après-traitement ». Les patients souhaitent bénéficier d'une meilleure écoute de la part de leur médecin. Une formation continue du personnel soignant sur les hépatites éviterait, dans certaines situations, la stigmatisation du patient et parfois le report ou le renoncement aux soins.

– La coordination des soins : la bonne prise en charge d'une personne atteinte d'hépatite chronique implique plusieurs soignants, qui doivent travailler en synergie, de manière concertée (médecin généraliste, hépatologue, infectiologue, infirmière, addictologue, etc.).

– La gestion des effets indésirables du traitement : il est indispensable que le patient puisse accepter au mieux le traitement, avec une prise en charge adaptée, permettant de réduire les effets indésirables et de faire que le traitement aille jusqu'à son terme. Dans l'hépatite C, ces effets indésirables sont principalement dus à l'usage de l'interféron. Ils devraient être fortement réduits avec l'arrivée des nouveaux agents antiviraux efficaces sans le recours à cet agent.

– Le suivi en addictologie : la prise en compte de la consommation d'alcool et d'autres substances doit intervenir dès le diagnostic d'une hépatite chronique, et continuer sur le long terme, avec également un suivi au décours du traitement.

– L'accompagnement par les pairs : c'est un aspect essentiel, qui permet de compléter le suivi médical et d'aider à préserver la qualité de vie des patients. Les pairs apportent une information accessible, adaptée, la plus complète possible, sans tabou, sur la maladie, les traitements et les modes de transmission. Les actions d'accompagnement menées avec les associations de patients, si possible en lien et partenariat avec les équipes soignantes, doivent être promues. Pour être entendues et reconnues dans leurs témoignages et pour valoriser leurs parcours de vie, les personnes concernées doivent être associées à l'élaboration des orientations et à leur mise en œuvre.

– L'éducation thérapeutique est un complément indispensable à prendre en considération pour l'observance au traitement (cf. thématique « Éducation thérapeutique »).

Représentations sociales des infections virales B et C en population générale et chez les personnes atteintes : expérience et attentes des personnes vivant avec les hépatites

Points-clés

1. Les hépatites virales B et C sont mal connues dans la population générale, d'où une difficulté pour les personnes à risque de s'identifier comme éventuellement atteintes. Les femmes ont une meilleure connaissance des hépatites B et C que les hommes.
2. La population est en demande d'information sur les hépatites B et C et n'a pas véritablement de réticence au dépistage ou à la vaccination, contrairement aux médecins qui se sentent peu à l'aise avec les hépatites et informent donc peu leurs patients sur les modes de transmission et le dépistage de ces infections.
3. Les personnes migrantes originaires de zones de forte endémicité méconnaissent les modes de transmission des hépatites virales. Ces personnes ont des représentations paradoxales des hépatites. Souvent associées aux excès dans le domaine de la sexualité, à l'usage de drogues ou à la pauvreté, les personnes migrantes ont du mal à se proposer pour un dépistage et craignent la stigmatisation.
4. Les usagers de drogues se sentent en partie exclus de l'accès au traitement car ils sont perçus par les médecins comme peu observants. Ils souhaitent une prise en charge intégrée par les médecins généralistes, les hépatologues et les addictologues.
5. Les soignants ne prennent pas toujours en compte les représentations que les patients ont des hépatites B et C : ainsi, les porteurs inactifs de virus, souvent inquiets de cette situation, peuvent se sentir en décalage avec le discours rassurant du médecin. Les retentissements de leur maladie sur leur vie sociale et intime leur semblent insuffisamment pris en considération par les soignants.
6. Toutes les études mettent en évidence que la qualité de vie des personnes vivant avec une hépatite virale est altérée par rapport à celle de la population générale.
7. Le traitement de l'hépatite C met à l'épreuve les sphères à la fois professionnelle, conjugale, familiale et sociale. L'appréhension du stigmate lié à la maladie favorise le silence, le retrait et la dissimulation des personnes atteintes.
8. Les proches du patient atteint d'une hépatite B ou C jouent un rôle fondamental dans la réussite de sa prise en charge, mais leur rôle est insuffisamment pris en compte par les professionnels de santé.
9. La prise en charge sanitaire des patients dans les structures de soins est essentiellement biomédicale et ne tient pas compte de leur vie avec la maladie.

Recommandations

1. **Améliorer les connaissances de la population générale sur les hépatites virales B et C** : prévention, modes de transmission, dépistage, conséquences et prise en charge, afin que les personnes à risque puissent mieux s'identifier et se faire dépister.
2. **Lutter contre la stigmatisation** liée aux hépatites B et C par des campagnes d'information et de prévention ciblées.

3. **Sensibiliser les médecins généralistes à la pertinence du dépistage des hépatites B et C**, en proposant notamment le dépistage à tous les migrants issus de zones de forte prévalence, quel que soit leur niveau social.
4. **Favoriser une prise en charge globale des patients** et l'accompagnement des patients ayant une hépatite virale par la formation des professionnels de santé, par la mise en place de consultations d'observance ou d'éducation thérapeutique et par l'implication de travailleurs sociaux ou de psychologues.
5. **Impliquer les proches, dès l'annonce de la maladie**, en les considérant comme des partenaires à part entière du parcours de soins, notamment pour les aspects psychologiques.
6. **Favoriser l'accès aux associations pour tous les patients.**
7. **Poursuivre la recherche épidémiologique et en sciences sociales sur les soins des populations vulnérables contaminées par les virus des hépatites B et C.**
8. **Développer la recherche sur les représentations des patients atteints d'hépatite virale chronique** sur leur maladie et leur traitement, afin d'adapter les messages de prévention et d'inciter au dépistage et au traitement.
9. **Utiliser plus largement des mesures de qualité de vie** chez les patients suivis pour une hépatite B ou C, de façon à mieux apprécier les effets de la gravité de la maladie, des complications psychiatriques, des troubles cognitifs, de la dysfonction sexuelle, de la discrimination, de l'impact du traitement, de sa gestion et de son observance, de la toxicomanie et de sa prise en charge, de la co-infection par le VIH, de la résilience et de l'instabilité émotionnelle.

Social representation of HBV and HCV infection in the general population and in infected individuals: patients' experiences and expectations

Key points

1. The general population has a poor understanding of HBV and HCV, which is why it is difficult for high-risk patients to imagine that they may be infected. Women have a better understanding of hepatitis B and C than men.
2. The general population is willing to receive information on the disease and is not really resistant to screening or vaccinations, unlike physicians who are not comfortable with their level of understanding, and therefore do not inform their patients about the modes of transmission and testing.
3. Migrant populations from highly endemic areas also lack understanding of the modes of transmission of viral hepatitis. Ideas on viral hepatitis in migrant populations are paradoxical. Because they associate the disease with sexual excess, drug use or poverty, these populations hesitate to seek testing for fear of being stigmatized.
4. Drug users feel somewhat excluded from access to treatment because they feel that physicians consider them to be non-adherent. These populations are in need of models of integrated disease management favoring coordination between hepatologists and addiction specialists.

5. The patient's ideas on HBV and HCV are not always taken into account by healthcare workers: thus inactive carriers, who may worry about their status, may not be reassured by the physician's attempted explanations. Patients feel that the impact of the disease on their social and personal lives is not adequately taken into account by the healthcare workers.
6. All published studies show that the quality of life of individuals with viral hepatitis is altered compared to the general population.
7. The treatment of HCV infection affects the patient's professional, family, social and marital life. Fear of stigmatization associated with the disease favors silence, withdrawal and hiding by infected individuals.
8. Although the role of those close to the patient is pivotal for successful treatment, this role is not sufficiently taken into account.
9. Patient management in healthcare facilities is mainly biomedical and does not take into account the effect of the disease on other aspects of life.

Recommendations

1. **Increase understanding of HBV and HCV in the general population.** Its impact, prevention, modes of transmission and treatment so that high-risk individuals can be aware of their potential status and seek testing.
2. **Fight against stigmatization by information campaigns and targeted prevention.**
3. **Make physicians aware of the importance of proposing HBV and HCV testing,** especially to immigrants from highly endemic areas, whatever their social status.
4. **Take a global approach to the disease and promote global patient management.** Improve continuing medical education for healthcare professionals, create consultations on adherence or patient therapeutic education and involve social workers or psychologists to provide support to patients living with hepatitis.
5. **Closely involve family and/or friends,** in particular the patient's spouse when the diagnosis is announced and throughout the entire process of treatment, by considering them partners in particular for the psychological aspects.
6. **Promote access to associations for all patients.**
7. **Continue epidemiological and social science research** on the viral hepatitis treatment process in vulnerable populations with HBV and HCV infections.
8. **Develop social science research on the representation of chronic viral hepatitis and adherence to treatment** to adapt prevention campaigns and promote testing and treatment.
9. **Make more extensive use of quality of life measurements** during follow-up of patients with hepatitis B or C to better evaluate the effects of disease severity, psychiatric complications, cognitive troubles, sexual dysfunction, discrimination, the impact, management and observance to treatment, drug addiction and its management, HIV coinfection and resiliency and emotional instability.

Références

1. Gautier A, Jestin C, Jauffret-Roustide M. Perception et connaissances des hépatites virales : résultats de l'enquête Nicolle, France, 2006. Numéro thématique. Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; 20-21 : 208-11.
2. Préau M, Marcellin F, Spire B, Ravaux I, Dellamonica P, Blanc D, *et al.* Impaired anger control as an underappreciated side effect of treatments for chronic HCV infection in HIV-HCV coinfecting patients. *J Clin Gastroenterol* 2008 ; 42 : 92-6.
3. Marcellin F, Préau M, Dellamonica P, Ravaux I, Kurkdji P, Protopopescu C, *et al.* Adding HCV treatment to HIV treatment in HIV-HCV coinfecting patients: the impact on the different dimensions of fatigue and self-reported side effects. *J Pain Symptom Manage* 2007 ; 34 : 413-21.
4. Marcellin F, Préau M, Ravaux I, Dellamonica P, Spire B, Carrieri MP. Self-reported fatigue and depressive symptoms as main indicators of the quality of life (QOL) of patients living with HIV and hepatitis C: implications for clinical management and future research. *HIV Clin Trials* 2007 ; 8 : 320-7.
5. Chassany O, Caulin C. *Qualité de vie liée à l'état de santé, critère d'évaluation*. Communications de la 4^e Journée de thérapeutique de l'UFR Lariboisière Saint-Louis. Paris : Springer Verlag, 2002.
6. Armstrong A, Duracinsky M, Lalanne C, Chassany O. *Quality of life dimensions specific to hepatitis C are not properly measured by existing instruments*. 13th Annual European meeting of the International society for pharmacoeconomics and outcomes research (ISPOR). Prague, November 2010.
7. Foster GR. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009 ; 16 : 605-11.
8. Armstrong A, Duracinsky M, Lalanne C, de Silva M, Jamal L, Herrmann S, *et al.* *A new framework for understanding the impact of hepatitis C and its treatment on quality of life*. Annual European meeting of the International society for pharmacoeconomics and outcomes research (ISPOR). Madrid, November 2011.
9. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996 ; 34 : 220-33.
10. Marcellin F, Lacombe K, Fugon L, Molina JM, Bonnard P, Mialhes P, *et al.* Correlates of poor perceived health among individuals living with HIV and HBV chronic infections: a longitudinal assessment. *AIDS Care* 2011 ; 23 : 501-7.
11. Schwartz CE, Sprangers MA. Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research. *Soc Sci Med* 1999 ; 48 : 1531-48.
12. Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S, Aaronson N. Patient-reported outcomes: the example of health-related quality of life. A European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug approval process. The European regulatory issues on quality of life assessment (ERIQA) group. *Drug Information Journal* 2002 ; 36 : 209-38.
13. Hamlyn AN. Hepatitis C: tackling the silent epidemic. *Br J Hosp Med (Lond)* 2005 ; 66 : 579-82.
14. Herzlich C. La problématique de la représentation sociale et son utilité dans le champ de la maladie. *Sciences Sociales et Santé* 1984 ; 2 : 71-84.
15. Gautier A, Jauffret-Roustide M, Jestin C. *Enquête Nicolle 2006. Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux*. Saint-Denis : Inpes, 2008.
16. Vignier N, Jestin C, Arwidson P. Étude Quali VHB Ipsos 2008. Perceptions de l'hépatite B et de sa prévention. Premiers résultats d'une étude qualitative. Numéro thématique. Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; 20-21 : 212.

17. Brouard C, Gautier A, Saboni L, Jestin C, Semaille C, Beltzer N. Hepatitis B knowledge, perceptions and practices in the French general population: the room for improvement. *BMC Public Health* 2013 ; 13 : 576.
18. Ifop-SOS Hépatites. *Les Français et l'hépatite C*. Paris : Ifop, 2013.
19. Butt G. Stigma in the context of hepatitis C: concept analysis. *J Adv Nurs* 2008 ; 62 : 712-24.
20. Gautier A, Jestin C, Beck F. Vaccination : baisse de l'adhésion de la population et rôle clé des professionnels de santé. *La Santé en Action* 2013 ; 423 : 50-3.
21. Vignier N. *L'hépatite B chez les migrants originaires d'Afrique subsaharienne vivant en France. État des lieux et étude de leur perception de la maladie*. UPMC, Paris VI, 2009.
22. Brouard C, Gautier A, Saboni L, Jestin C, Semaille C, Beltzer N. Connaissances, perceptions et pratiques vis-à-vis de l'hépatite B en population générale en France métropolitaine en 2010. Numéro thématique. Connaissances, perceptions et attitudes vis-à-vis des hépatites virales B et C en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 29-30 : 333-8.
23. Pourette D. Améliorer la prise en charge des patients migrants porteurs d'une hépatite B. *La Santé de l'Homme* 2012 ; 422 : 47-9.
24. Musso S. *Être régularisé au titre de la maladie en France. Corps, corps des affectés. Corps en migrations*. Paris : CNRS Éditions, 2012 : 153-63.
25. Jauffret-Roustide M, Oudaya L, Rondy M, Le SY, Couturier E, Emmanuelli J, et al. Représentations du traitement de l'hépatite C chez les usagers de drogues. Enquête InVS-ANRS Coquelicot, France, 2004-2007. Numéro thématique. Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; 20-21 : 213-7.
26. Rey D, Carrieri MP, Spire B, Loubiere S, Dellamonica P, Gallais H, et al. Factors associated with liver biopsy performance in HCV-HIV coinfecting injecting drug users with HCV viremia: results from a five-year longitudinal assessment. *J Urban Health* 2004 ; 81 : 48-57.
27. Delile JM, Reiller B, Foucher J, de Lédinghen V, Gachie JP. Hépatite C chez les usagers de drogues. Comment améliorer l'efficacité de la prévention et de la prise en charge ? *Alcoologie et Addictologie* 2008 ; 30 : 385-94.
28. Foucher J, Reiller B, Jullien V, Leal F, di Cesare ES, Merrouche W, et al. FibroScan used in street-based outreach for drug users is useful for hepatitis C virus screening and management: a prospective study. *J Viral Hepat* 2009 ; 16 : 121-31.
29. Brouard C, Larsen C, Pioche C, Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Velter A, et al. *Point épidémiologique sur les hépatites B et C, focus sur le dépistage*. 86^e rencontre du Crips Île-de-France. Paris : Crips, avril 2013.
30. Hatem C, Minello A, Martin L, Jooste V, Beurton I, Milan C, et al. Management of hepatitis C patients: a French population-based study. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 1101-5.
31. Enel C, Minello A, Jooste V, Pinoit JM, Hillon P. Dans l'hépatite chronique C, les délais entre diagnostic et traitement sont liés à la relation médecins-patients. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 519-23.
32. Enel C, Minello A, Hillon P. Les représentations de l'hépatite chronique C et de son traitement : une étude qualitative. Numéro thématique. Connaissances, perceptions et attitudes vis-à-vis des hépatites virales B et C en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 29-30 : 347-9.
33. Enel C, Minello A, Hillon P. Améliorer l'adhésion au traitement de l'hépatite C : une disparité de genre. *Soins* 2013 ; 58 : 28.
34. Coudray M, de Carvalho E. Vivre avec une hépatite C : une étude d'Hépatites Info Service en 2011, France. Numéro thématique. Connaissances, perceptions et attitudes vis-à-vis des hépatites virales B et C en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 29-30 : 343-6.
35. Lhuilier D, Brugeilles F, Rolland D. *Le travail et l'emploi à l'épreuve de la maladie chronique : analyse comparative (hépatites virales, VIH, cancers, diabète)*. Paris : ANRS, 2012.

36. Guignon N, Haury B. La prise en charge et les conditions de vie des patients atteints d'hépatite C chronique. *Drees, Études et Résultats* 2005 ; n° 368.
37. Conrad S, Garrett LE, Cooksley WG, Dunne MP, MacDonald GA. Living with chronic hepatitis C means you just haven't got a normal life any more. *Chronic Illn* 2006 ; 2 : 121-31.
38. Harris M, Richters J. *Psychosocial aspects of living with hepatitis C*, 8^e ed. Sidney : NCHSR, 2005 : 790-800.
39. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005 ; 41 : 790-800.
40. Sutton R, Treloar C. Chronic illness experiences, clinical markers and living with hepatitis C. *J Health Psychol* 2007 ; 12 : 330-40.
41. Paterson BL, Backmund M, Hirsch G, Yim C. The depiction of stigmatization in research about hepatitis C. *Int J Drug Policy* 2007 ; 18 : 364-73.
42. Harris M. Injecting, infection, illness: abjection and hepatitis C stigma. *Body Soc* 2009 ; 15 : 33-51.
43. Canguilhem G. *Écrits sur la médecine*. Paris : Seuil, 2002.
44. Gibier L. Hépatite C : évolutions des représentations et aspects psychiatriques. *Courrier des Addictions* 2005 ; 7 : 96-9.
45. *Baromètre santé des médecins généralistes 2009*. Saint-Denis : Inpes, 2011.
46. Enel C, Minello A, Hillon P. Représentations des professionnels et dépistage des hépatites B et C chez les migrants : une étude qualitative en Côte-d'Or. *Santé Publique* 2012 ; 24 : 303-15.
47. Pourette D. Prise en charge du VIH et de l'hépatite B chronique chez les migrants subsahariens en France : le rôle-clé de la relation médecin-patient. *Santé Publique* 2013 ; 5 : 561-70.

16

L'éducation thérapeutique du patient dans la prise en charge des hépatites B et C

Le concept d'éducation thérapeutique du patient (ETP) a beaucoup évolué au cours de la dernière décennie, en particulier dans la prise en charge des hépatites virales, surtout de l'hépatite C [1-4]. L'ETP a eu comme principal objectif initial d'améliorer « l'observance » du traitement dans les maladies chroniques [1-3]. Ce terme d'« observance », très largement employé, aurait, selon certains représentants de patients, une connotation paternaliste et passive. Il est proposé de le remplacer par le terme « adhésion » qui a une connotation active et reflète mieux le rôle du patient dans sa prise en charge. Ainsi, l'adhésion qui est évaluée autour de 50 à 60 % dans le traitement des maladies chroniques, comme l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'asthme, l'ostéoporose et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [3-8], ne dépasse pas ce seuil dans les maladies chroniques du foie, 60 % dans l'hépatite chronique liée au virus de l'hépatite C (VHC) avec un traitement par interféron pégylé-ribavirine [4] et 60 % également dans le traitement de l'hépatite chronique liée au virus de l'hépatite B (VHB) par antiviraux directs par voie orale [9]. De plus, l'adhésion au traitement varie au cours du temps [7]. Cela a conduit à développer des consultations d'« observance », en particulier dans la prise en charge de l'infection à VIH dès les années 1980 [6-8]. Quelle que soit l'infection, par le VIH ou d'autres virus, il est rapidement apparu que le traitement n'avait pas pour seul objectif de se limiter à la seule éradication du virus, mais devait concerner la personne malade dans son ensemble. Le concept d'adhésion s'est ainsi étendu à l'ETP avec une vision plus large de la prise en charge du patient, prenant en compte les comorbidités (incluant les addictions) et le suivi durant et après le traitement [1, 6, 8]. L'ETP s'est plus récemment élargie à la notion de délégation de tâches [10].

Définition générale de l'éducation thérapeutique du patient

Dans le rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996 (traduit en français en 1998) [11], l'ETP est définie ainsi : « Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psycho-social, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci

visé à les aider (ainsi que leur familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, afin de maintenir et d'améliorer leur qualité de vie ». Depuis, ce concept général a évolué et a été adapté à diverses maladies [8]. Dans l'ETP, le patient n'est plus considéré seulement comme un individu porteur d'un virus qu'il faut supprimer, mais comme un malade dont il convient de prendre en compte les nombreux aspects de sa personnalité, notamment le degré d'acceptation de sa maladie et de son environnement (facteurs favorisant ou freinateurs), qui détermineront sa motivation à se soigner. L'objectif est de le conduire, avec sa participation, vers un contrôle ou une guérison complète de son infection [8]. L'ETP suppose une approche multidimensionnelle des déterminants de santé et des difficultés en lien avec la maladie. Elle rassemble l'ensemble des déterminants sociaux qui sont susceptibles de retentir sur la vie et la santé de la personne malade. Il s'agit notamment de la vie familiale, affective, sexuelle, professionnelle et de toute autre préoccupation de la personne susceptible de renforcer son pouvoir d'agir sur son environnement et donc sur sa santé. Il s'agit de donner aux patients et aux familles les capacités d'agir face aux situations de la vie courante. Cette évolution est particulièrement bien illustrée dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PPVIH). En effet, l'investissement des équipes hospitalières dans l'optimisation de l'adhésion au traitement, rendu nécessaire en 1996 avec la mise à disposition des antirétroviraux, a dû s'étendre aux autres volets de l'ETP. Le profil des patients traités et suivis actuellement n'est en effet plus celui des années 1990. Dans le plan national de lutte contre le VIH-Sida et les infections sexuellement transmissibles (IST) 2010/2014 (www.sante.gouv.fr), il est précisé que l'amélioration de la qualité des soins passe par le développement des dispositifs adaptés au caractère chronique de la maladie et notamment « les réseaux, la prise en charge pluridisciplinaire, l'éducation thérapeutique et l'accompagnement ». Les recommandations sont élargies dans le « rapport Morlat » paru en septembre 2013 [12]. La prévention de la transmission virale concerne non seulement le VIH, mais aussi les IST et les co-infections par les VHC et VHB. L'arrivée des antiviraux directs dirigés contre le VHC renforce la nécessité d'élargir les connaissances du patient co-infecté VIH-VHC sur cette autre infection virale et ces nouveaux traitements.

Les expériences recueillies dans le suivi de nombreuses maladies chroniques soulignent les spécificités des problèmes posés dans un accompagnement thérapeutique adapté. Il est donc naturel que les besoins et modalités de l'ETP soient différents selon le type d'hépatite chronique C ou B [4, 9].

L'éducation thérapeutique du patient dans l'infection virale C

Spécificités de l'infection virale C qui conditionnent le type d'éducation thérapeutique et sa mise en œuvre [1]

– L'infection liée au VHC peut être complètement éradiquée, permettant une guérison et une normalisation de l'état hépatique sans séquelle, si l'atteinte ne comporte pas de lésions histologiques irréversibles. La guérison de l'infection permet de réduire ou d'éviter les complications (cirrhose et carcinome hépatocellulaire) et aussi d'améliorer la qualité de vie.

– Le traitement actuel est d'une durée limitée, de 12 à 24 semaines selon les agents utilisés et les caractéristiques des patients (naïfs ou non répondeurs à un traitement antérieur, cirrhotiques ou non cirrhotiques) ou du virus (génotype) [13-15].

– Les traitements, s'ils comportent l'interféron, peuvent s'accompagner de sérieux effets indésirables.

– Les échecs thérapeutiques sont souvent liés au manque d'adhésion aux traitements, en grande partie dû aux effets indésirables du traitement et/ou à des conditions défavorables (insulinorésistance, addictions associées, en particulier à l'alcool ou à d'autres produits addictifs, situation sociale défavorable) et/ou à des doses non optimales de traitement [1, 2, 13].

– Certains traitements sont associés à de nouvelles préoccupations : le risque de développement de résistance du virus et le risque d'interactions médicamenteuses [13].

Cela souligne l'importance majeure de l'ETP et de l'accompagnement du patient pour la réussite du traitement.

Bilan des expériences d'éducation thérapeutique dans l'infection virale C

Expériences publiées (études et observatoires)

Le modèle d'ETP faite par une infirmière a été le premier testé. Il a été utilisé dans plusieurs expérimentations, conduites principalement en France [4, 5, 16-18]. Les modalités de ces expérimentations sont présentées dans le *Tableau 1*. L'une d'elles a été réalisée sous forme d'un essai prospectif, randomisé, multicentrique (étude PEGOBS). Elle a visé à étudier l'impact d'une éducation thérapeutique du patient et de son entourage, mise en place selon une méthodologie pré-établie et faite par une infirmière formée à cette mission, par rapport à une prise en charge pragmatique [4, 5]. Les résultats montrent que l'ETP améliore significativement l'adhésion au traitement et la réponse virologique, particulièrement chez les patients les plus difficiles à traiter [4, 5]. Les effets bénéfiques sont fortement influencés par l'expérience de l'infirmière en ETP (*Tableau 1*) [5].

Deux autres études d'ETP réalisées par une infirmière aboutissent aux mêmes résultats : une étude multicentrique prospective contrôlée, randomisée, réalisée dans des hôpitaux non universitaires (ANGH) [17] et une étude monocentrique, non contrôlée au CHU de Tours [18]. L'observatoire prospectif multicentrique CHEOPS a en outre montré l'impact positif d'une ETP non standardisée sur l'adhésion au traitement et la réponse virologique chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 2 ou 3 [16].

L'ensemble de ces études montrent que l'ETP, en particulier guidée par une infirmière, permet d'améliorer de façon significative l'adhésion au traitement et la réponse virologique, donc les chances de guérison [4, 5, 16-18].

Expériences non publiées

De nombreuses expériences d'ETP dans l'infection virale C se sont développées au cours des dix dernières années, avant la loi HPST, et ont abouti à des programmes qui ont reçu depuis l'agrément dans un cadre institutionnel par les Agences régionales de santé (ARS). Ces programmes se sont développés selon des conditions et des moyens extrêmement variés, comme illustré dans les exemples ci-dessous.

Éducation thérapeutique réalisée au sein d'un réseau ville-hôpital

Un exemple est le réseau REVHEPAT Île-de-France Nord-92, organisé à partir d'une association loi 1901, qui a obtenu un agrément d'ETP pour hépatites virales chroniques. Ce programme ETP est un nouveau modèle de prise en charge globale qui permet la sortie

Tableau 1. Éducation thérapeutique du patient. Expériences publiées dans l'hépatite C.

| Étude | Type d'étude | Nombre de patients ETP/ groupe contrôle | Caractéristiques de l'hépatite C | Adhésion au traitement ETP versus groupe contrôle | Réponse virologique prolongée ETP versus groupe contrôle |
|-------------------------|--|--|---|---|---|
| Protocole PEGOBS [4, 5] | Étude multicentrique, contrôlée, randomisée ETP par une infirmière | 123/121 patients | Tous génotypes Patients naïfs/non répondeurs à un traitement antérieur | 74,0 % versus 62,8 % p=0,06 Service expert 83,1 % versus 61,9 % p=0,007 | 38,2 % versus 24,8 % p=0,02 Service expert 47,7 % versus 23,8 % p=0,004 |
| Étude CHEOPS [16] | Observatoire prospectif ETP non systématisée | 370/304 patients | Génotypes 2/3 Patients naïfs/non répondeurs | 61 % versus 47 % p= 0,001 | 77 % versus 70 % p=0,05 |
| Étude ANGH [17] | Étude contrôlée, non randomisée ETP par une infirmière | 98/326 patients | Tous génotypes Patients naïfs | | 71,4 % versus 53,3 % p=0,001 |
| Étude CHU Tours [18] | Étude monocentrique, prospective, non contrôlée, non randomisée, observationnelle ETP par une infirmière | 17 patients | Tous génotypes | 90,6 % | 12/17 (70,5 %) |

des clivages médecin-patient et ville-hôpital. Il renforce en continu l'alliance thérapeutique entre soignant-soigné, avec une approche individuelle et collective, et les actions d'éducation du patient et de son entourage, en mobilisant une équipe pluridisciplinaire (psychologue, diététicienne, pharmacienne, médecin...).

Éducation thérapeutique réalisée par des infirmières libérales

Une expérience s'est développée dans le cadre d'un réseau régional, l'association de l'étude des hépatites virales en Languedoc-Roussillon (AEHV-LR), association 1901 de médecins libéraux et hospitaliers. Le programme ETP a inclus 224 patients en trois années, ce qui a représenté 765 séances d'ETP effectuées par 17 infirmières libérales. Une évaluation de la satisfaction des patients conduite en 2011 montrait en majorité des points positifs sur les plans suivants : soutien psychologique et technique, accompagnement et réconfort. Le souhait des patients d'avoir un soutien et des possibilités d'ETP à proximité, sans avoir recours à un centre spécialisé éloigné, est un élément fondamental du succès du programme.

Éducation thérapeutique et Maison du patient

Un autre modèle est la Maison du patient de Lyon qui est une structure dédiée aux patients atteints d'une hépatite virale (B ou C) dans le département du Rhône. La Maison du patient a été créée en 2007, dans le cadre d'un réseau de santé, l'association ville-hôpital hépatite C (AVHEC). Les patients viennent d'eux-mêmes ou sont adressés par leur médecin généraliste ou spécialiste, par une association ou par une structure médico-sociale. Ils rencontrent une infirmière qui lors d'un premier entretien établira un bilan éducatif partagé avec une évaluation des besoins du patient. Un parcours personnalisé leur sera alors proposé selon un programme d'ETP autorisé par l'ARS. Les patients pourront rencontrer les divers acteurs du programme d'ETP.

Éducation thérapeutique réalisée par une association de patients

Un exemple est celui de « SOS Hépatites Alsace » en collaboration avec les Services experts de lutte contre les hépatites virales en Alsace (SELHVA), à Strasbourg et Colmar. Les acteurs du dispositif sont les hépatologues du service expert hépatites, un psychiatre/addictologue, des infirmières d'ETP, les patients-experts de l'association régionale « SOS Hépatites Alsace », des dermatologues, des interprètes de Migration Santé, des diététiciennes et des assistantes sociales. Aucun patient à qui a été proposée la présence d'un patient-expert n'a refusé sa présence lors des séances d'ETP. Les séances d'ETP avec le patient-expert permettent aux patients d'avoir un autre regard sur leur maladie et les traitements et de pouvoir échanger sur les aspects de la qualité de vie et de l'adhésion. Les infirmières des programmes sont très favorables à des séances en collaboration avec le patient-expert. Cela permet également aux services d'hépatologie d'avoir de meilleurs retours sur la qualité de la prise en charge et permettre de l'améliorer de façon plus réactive.

Impact médico-économique de l'éducation thérapeutique du patient

L'étude PEGOBS sur l'impact de l'ETP a inclus une étude médico-économique prospective [5]. L'analyse a montré que l'ETP représentait un avantage important pour l'adhésion au traitement et la guérison et qu'elle n'augmentait pas de façon significative le coût global des traitements par interféron-ribavirine. Elle a aussi montré que la diminution du nombre des re-traitements, favorisée par l'ETP, constituait une source de réduction importante des coûts directs et indirects [5].

L'éducation thérapeutique du patient dans l'infection virale B

Spécificités de l'infection virale B qui conditionnent le type d'éducation thérapeutique et sa mise en œuvre

La mise en place de l'ETP en cas d'infection liée au VHB doit prendre en compte l'histoire naturelle de l'infection, ses modes de transmission, les représentations qui en sont faites et les modalités de son traitement. Le patient doit apprendre à vivre avec l'idée qu'il porte en lui un virus et a une maladie qui est souvent asymptomatique mais dangereuse pour lui et pour les autres, et qui ne guérira probablement jamais totalement. L'infection à VHB est souvent perçue dans la population générale comme une maladie honteuse, associée aux maladies sexuellement transmissibles, aux déviances sexuelles et/ou aux usages de substances illicites. Le patient atteint d'hépatite B se sent exclu, a du mal à s'engager dans une relation, reste dans le secret, ce qui entraîne des difficultés relationnelles (difficultés amicales, sexuelles, de fonder une famille...), un repli sur soi et souvent une exclusion familiale (peur du contact), sociale (assurance, prêts), professionnelle (soignants, collectivités) et/ou culturelle et ainsi un isolement, parfois dramatique. Il peut même parfois être source de discrimination. L'ETP doit aider et apprendre au patient à vivre avec sa maladie.

L'hépatite B reste souvent très tabou, en particulier dans les populations d'origine africaine ou asiatique chez qui les thèmes s'y rattachant (sexualité, virus, transmission) ne peuvent que très rarement être abordés (même entre mère et enfant) et où s'ajoute la barrière linguistique. À cela se mêlent parfois des sentiments d'injustice ou de colère liés à l'origine de la transmission (transmission sexuelle ou de la mère à l'enfant) ou de culpabilité. De plus, même si la tolérance de la maladie est bonne puisqu'elle est le plus souvent asymptomatique, un sentiment d'impuissance et de frustration peut apparaître du fait que, même avec un traitement, le virus ne disparaîtra jamais totalement, que l'on ne sera jamais « guéri ». Cela peut conduire à un risque de refus de prise en charge et de perte de suivi à terme si l'ETP ne donne pas au patient les arguments démontrant l'intérêt et l'importance du suivi et du traitement.

La décision d'un traitement antiviral dépend de facteurs qui ne sont pas toujours perceptibles par le patient. Il peut arriver qu'après lui avoir indiqué qu'il peut être source de contaminations et que son infection pourrait avoir de graves conséquences sur son foie, on lui explique qu'au stade où il est le traitement n'est pas encore nécessaire. Beaucoup de patients se sentent abandonnés d'autant qu'ils ne leur est en général proposé qu'un simple contrôle biologique six à douze mois plus tard. Le traitement antiviral demande un suivi régulier et une bonne adhésion. L'ETP a ici aussi toute son importance, ce d'autant qu'il s'agit souvent d'un traitement au long cours, voire à vie.

Adhésion au traitement de l'hépatite B et éducation thérapeutique

Malgré la très bonne tolérance des agents antiviraux aujourd'hui disponibles, une étude de l'adhésion au traitement menée en France montre des résultats décevants [9]. L'analyse d'une cohorte de patients atteints d'hépatite chronique B et traités par analogues nucléosidiques ou nucléotidiques depuis au moins trois mois (190 patients) a révélé, à partir d'un auto-questionnaire, qu'une adhésion totale au traitement n'existait que dans 61 % des cas, une adhésion modérée dans 32 % des cas et une mauvaise adhésion (moins

de 80 % des prises normalement prévues) dans 7 % des cas [9]. Il est probable qu'une ETP chez ces patients puisse améliorer ces résultats.

Outils de l'éducation thérapeutique dans l'hépatite B

Des outils viennent d'être élaborés pour aider le patient tout au long de son parcours à mieux comprendre sa maladie, ses conséquences et les risques d'une mauvaise prise de traitement. Un des exemples d'aide aux patients est *Patient and professional acting together on hepatitis B* (PATH-B). Cet outil constitue un support interactif présenté en format PDF téléchargeable sur internet. Un format papier et une version française sont disponibles.

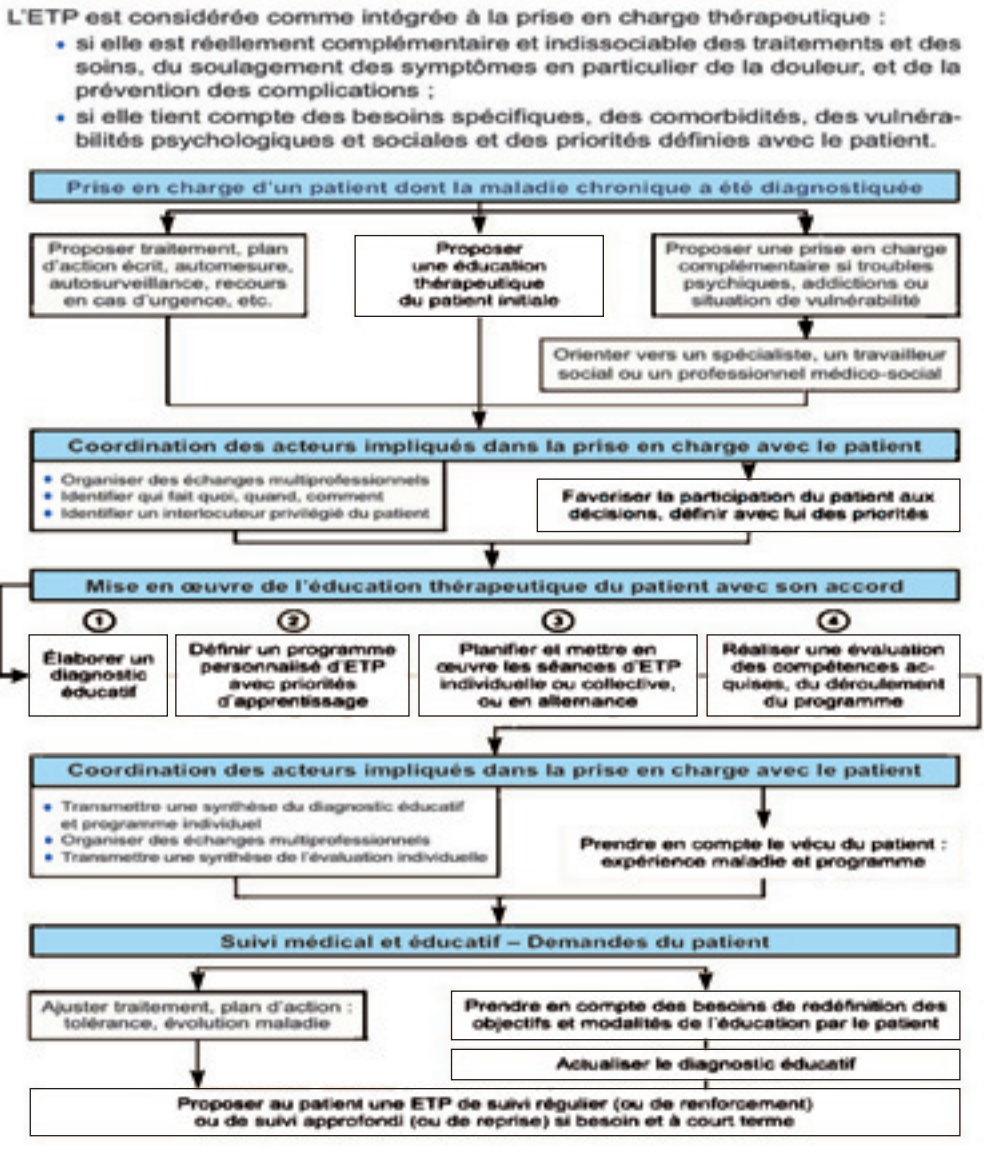
Cadre réglementaire actuel de l'éducation thérapeutique avec la loi HPST

L'ETP figure dans le manuel de certification des établissements de santé [19] à la suite du rapport Saout de septembre 2008 « Pour une politique nationale d'éducation du patient » [20]. La loi HPST du 21 juillet 2009 (article 84) [21] précise les principales notions d'éducation thérapeutique et notamment ses objectifs : rendre le patient plus autonome, faciliter son adhésion au traitement et améliorer sa qualité de vie. L'ETP fait partie, selon la loi, des droits du patient et doit être sans lien direct avec l'industrie pharmaceutique. Le cadre de L'ETP et ses modalités sont précisés dans un cahier des charges détaillé [22] qui comprend : un porteur de projets, une équipe multidisciplinaire avec un pilote, la participation des patients aux programmes et aux actions, et éventuellement leurs proches, la participation d'associations de patients, une méthodologie précise, la formation des acteurs à l'ETP avec validation d'un diplôme spécifique et reconnu [23] et une auto-évaluation annuelle des actions [24]. Le projet d'ETP est soumis à agrément par l'ARS. L'agrément est attribué par cet organisme pour quatre ans, avec évaluation annuelle et évaluation finale ; Il est renouvelable. L'agrément ne vaut pas financement. Cette loi a bien entendu fait évoluer le champ de l'ETP, de l'« observance » à une prise en charge beaucoup plus globale.

Organisation et pratiques de l'éducation thérapeutique du patient

Il est important de respecter un cheminement cohérent dans l'offre éducative proposée aux patients. Cette offre doit répondre à la fois à leurs attentes, mais aussi aux besoins sécuritaires identifiés chez eux, cela afin de leur permettre de concilier au mieux leurs projets de vie et les exigences du traitement. Donner du sens, faire des liens sont importants, aussi bien pour les patients que pour les formateurs en éducation thérapeutique. L'organisation de l'ETP et son intégration dans la stratégie thérapeutique sont présentées dans le *Tableau 2*.

Tableau 2. Comment s'intègre l'éducation thérapeutique du patient (ETP) à la stratégie thérapeutique.



Équipe d'éducation thérapeutique : composition et rôle des différents partenaires

Les patients

Les patients sont des acteurs à plusieurs niveaux, collectif (en participant à l'élaboration des programmes d'ETP, leur suivi et leur évaluation) et individuel, s'agissant d'eux-mêmes. Le dispositif d'ETP comprend une charte du patient. Par définition, le patient doit être informé de l'existence d'un programme d'ETP et des règles qui lui permettent d'y participer. Selon sa personnalité, il peut être plus ou moins enclin à entrer dans la démarche d'ETP et cela quels que soient le degré de sa maladie et l'intérêt de recourir à cette démarche. Certains souhaiteront y recourir rapidement, ne serait-ce que pour calmer leur angoisse ; d'autres la refuseront, préférant leurs propres ressources de « résistance ». Il est donc indispensable de présenter le programme d'ETP et son fonctionnement au patient, dès le démarrage de sa prise en charge, comme un accélérateur de chances de la guérison. Les modalités pratiques seront différentes selon que le patient est suivi dans une structure publique ou privée. Le patient entrera d'autant plus volontiers dans la démarche qu'il connaîtra la personne devant le prendre en charge et que les contraintes (rythme des rencontres, déplacements...) seront allégées. De la qualité de son entrée dans le processus d'ETP dépendront aussi la régularité et la durée de son suivi.

Les professionnels de santé

L'hépatogastroentérologue

Ce sont généralement les hépatogastroentérologues qui ont la charge de l'évaluation de l'infection virale C et du retentissement hépatique et extra-hépatique, ainsi que du bilan des comorbidités. Ce sont aussi généralement les hépatogastroentérologues qui évaluent l'intérêt d'un traitement antiviral dans une perspective bénéfices/inconvénients et qui font la prescription du traitement et son suivi médical. Ce sont des acteurs indispensables de l'ETP, mais sans forcément en être les pilotes.

L'infirmière

L'infirmière est souvent le pivot de l'équipe d'ETP et a donc une place essentielle. Par une relation d'écoute, elle identifie les besoins du patient, pose un diagnostic infirmier, formule des objectifs de soins, met en œuvre des actions adaptées et les évalue. Cette fonction fait partie intégrante de ses actes professionnels. L'infirmière les exerce dans le cadre de son rôle propre (article R4311-3 du décret n° 2004-802 29/07/2004 du Contrat de sécurisation professionnelle [CSP]). Son approche est caractérisée par une prise en charge globale des besoins du patient, en tenant compte des composantes physiologiques, psychologiques, économiques, sociales et culturelles.

Le médecin traitant

Le médecin traitant est le premier professionnel en contact avec le patient et généralement celui avec lequel il a le plus de liens.

On lui attribue habituellement cinq fonctions principales qui font sa spécificité : (a) le premier recours, (b) le suivi longitudinal et le contact avec les proches, (c) le suivi du patient dans sa globalité, (d) la coordination des soins et la tenue du dossier du patient et (e) la prévention.

On peut distinguer deux groupes de médecins traitants : (a) les premiers, les plus nombreux, suivent peu de patients atteints d'hépatite C ; ils ne sont pas spécifiquement impliqués dans la prise en charge de cette infection et adressent généralement leurs patients

dans des délais rapides au spécialiste ; il pourrait être souhaitable, selon leur intérêt et leur disponibilité, de les faire participer aux programmes d'ETP ; (b) les seconds , plus rares, se sont investis dans la prise en charge des addictions, de l'infection à VIH et des hépatites virales, ont une importante file active de patients et disposent d'une grande expérience des hépatites virales. Ils forment un sous-groupe de spécialistes qui s'intègrent pleinement dans l'ETP et ont souvent la double fonction de médecin traitant et d'addictologue (*cf. infra*).

Au décours du traitement, le médecin traitant redevient l'interlocuteur principal du patient et doit pouvoir s'appuyer sur l'équipe qui l'a pris en charge. Le degré de collaboration entre le médecin traitant et l'équipe d'ETP peut grandement varier selon les cas, dépendant du désir d'investissement et de la disponibilité du médecin traitant.

L'assistante sociale

L'assistance sociale a une place importante dans l'équipe d'ETP. Elle évalue les besoins sociaux (demande de 100 %, Couverture maladie universelle [CMU], Aide médicale de l'État [AME] des personnes en situation de précarité), voire leur besoin d'aide ponctuelle pendant le traitement (aide-ménagère), et peut faire des demandes de logement, notamment en appartement de coordination thérapeutique pour les personnes les plus vulnérables. Elle informe le patient sur ses droits en matière d'arrêt de travail ou de mi-temps thérapeutique.

Le pharmacien

N'étant pas directement impliqué dans le soin, le pharmacien d'officine ou hospitalier peut devenir un interlocuteur privilégié du patient. Le patient peut lui faire part de problèmes rarement évoqués avec les soignants (médecins, infirmières) par crainte de parler d'un effet indésirable gênant pour lui. Les actions éducatives propres au pharmacien ne peuvent s'élaborer que dans le cadre d'une équipe pluri-professionnelle incluant les relations ville-hôpital [25]. Par son expérience, le pharmacien joue aussi un rôle prépondérant dans la conciliation, l'information sur les traitements en cours, l'identification des facteurs qui peuvent interférer avec le traitement sous forme d'effets indésirables accrus, l'évaluation des risques d'interactions médicamenteuses, ainsi que l'intégration du traitement dans la vie du patient [25, 26]. Ce rôle est majeur lors de la mise en place du traitement.

Le psychologue

Le psychologue (psychanalyste, psychothérapeute) participe au développement du programme d'ETP à trois niveaux : l'accompagnement thérapeutique, l'accompagnement psycho-social et le soutien. C'est à la personne en charge de l'ETP d'évaluer avec le patient ses besoins d'un suivi psychologique. La possibilité d'une rencontre, voire d'un accompagnement, doit être évoquée très tôt. Le psychothérapeute peut faciliter la prise en compte par le patient et par l'équipe d'ETP des divers aspects intimes, personnels, familiaux pouvant interférer avec le traitement. Il peut aussi contribuer à renforcer les capacités d'écoute de l'équipe médicale. Le travail du psychologue concerne également l'entourage du patient. Tout le monde s'accorde à dire que le traitement concerne une personne (et pas seulement une maladie) avec son propre parcours de vie et ses propres difficultés, plus ou moins conscientes. Il faut s'appuyer sur l'énergie du patient lors de l'initiation du traitement et sur l'investissement que représente ce moment pour lui et sa santé à court ou moyen terme. Les patients connaissent bien souvent leur niveau de difficultés et sont de fait soulagés de pouvoir trouver auprès du psychologue un soutien, une écoute et des propositions de soins.

La diététicienne

Le rôle de la diététicienne est important lors du traitement et consiste à évaluer les besoins nutritionnels du patient et à y répondre : (a) en lui donnant des conseils pour respecter le mode d'utilisation des médicaments, (b) en l'aidant à trouver des solutions adaptées pour lutter contre le manque d'appétit, (c) en essayant de maintenir une alimentation suffisante et équilibrée. Les conseils peuvent être donnés lors d'ateliers ou de consultations individuelles.

Le kinésithérapeute

La maladie elle-même et les traitements peuvent être responsables de manifestations neuromusculaires douloureuses. La kinésithérapie est un des moyens pour les soulager. Le protocole de soins doit être établi de sorte que le patient bénéficie de la kinésithérapie dans le cadre de la prise en charge de l'infection à VHC et/ou son traitement.

L'addictologue

L'addictologue peut être un médecin généraliste qui a acquis une compétence dans ce domaine ou un médecin dédié à cette spécialité. Certains des patients atteints d'hépatite C vus en médecine de ville sont des usagers de drogues, anciens ou actuels, souvent traités par des médicaments de substitution aux opiacés qui nécessitent des renouvellements fréquents. Chez l'usager de drogues, les désordres associés (addictions aux drogues illicites, infection à VIH, consommation excessive d'alcool, tabagisme, etc.) posent des problèmes qui passent bien souvent avant l'infection par le VHC. Le bilan complet concernant l'infection à VHC peut être difficile et très long : capital veineux détérioré, crainte de réveiller le souvenir de la période d'addiction, crainte de la biopsie hépatique, mauvaise réputation du traitement. Dans ce contexte, une des difficultés prévisibles est l'inobservance. Il est donc important que le médecin addictologue ait de solides connaissances sur le dépistage, le diagnostic, le bilan pré-thérapeutique, les conditions du traitement (modalité du suivi clinique et biologique, connaissance des effets indésirables) de l'hépatite C. Son investissement implique sa participation à l'indication et à la gestion du traitement.

La prise en charge de l'hépatite chronique C passe souvent après celle des addictions. Il peut y avoir un avantage à prendre en charge simultanément les deux maladies, en créant une double motivation et en profitant par exemple de la mise en route d'un traitement de l'hépatite pour lutter contre l'excès de consommation d'alcool et le tabagisme.

Pendant le traitement, le patient reste en contact avec le spécialiste hépatologue ou hépato-gastroentérologue, le laboratoire d'analyse, l'infirmière et l'équipe d'ETP. S'il existe des problèmes d'addiction, il continue de voir régulièrement l'addictologue. Celui-ci doit être informé en temps réel de tous les éléments médicaux (début de traitement, type de traitement, surveillance nécessaire, rythme des consultations, résultats des bilans), psychologiques (consultations de psychiatre ou de psychologue, prise en charge éventuelle) et sociaux (ouverture des droits, demande d'Affection de longue durée [ALD], mutuelles).

L'infectiologue

Chez les patients ayant une co-infection VIH-VHC, il est très important, dans le cadre de l'ETP, d'avoir une étroite collaboration avec le médecin infectiologue pour tendre vers une prise en charge coordonnée des deux infections. Il conviendra de particulièrement veiller aux effets indésirables des traitements, aux interactions entre les différents médicaments prescrits et à la lourdeur de la prise en charge pour le patient qui risque de souffrir de la complexité de l'organisation des soins. Cela s'est particulièrement illustré avec l'utilisation des trithérapies utilisant les anti-protéases anti-VHC de première génération

qui avaient d'importants effets indésirables et des interactions avec de nombreux anti-rétroviraux. Les nouveaux agents anti-VHC, en cours d'évaluation dans la co-infection VIH-VHC, devraient être à la fois plus efficaces et beaucoup mieux tolérés. Dans ces situations complexes, des réunions de concertation sont particulièrement importantes [6-8].

Les autres partenaires médicaux

Selon l'état du patient et le traitement envisagé ou entrepris, il peut être important d'intégrer la collaboration du psychiatre, du rhumatologue, de l'endocrinologue et du dermatologue. Leur collaboration et leur disponibilité doivent être prévues dans les programmes d'ETP.

Ainsi, les interlocuteurs du patient dans le cadre de l'EPT sont très variés. Dans tous les cas, le patient doit pouvoir faire part en toute confiance et liberté des effets indésirables ressentis, au-delà même des plus importants. De fait, de nombreux patients semblent être plus à l'aise pour en parler avec l'infirmière d'ETP ou le psychothérapeute qu'avec le médecin.

Rôle des associations de patients dans l'éducation thérapeutique

L'association de patients « SOS Hépatites » s'est particulièrement investie dans l'ETP et a obtenu un agrément d'organisme formateur pour l'ETP pour les hépatites virales. La notion de patient-expert a été créée. Le patient-expert intervient, avec son expérience de la maladie et des traitements, sur les effets indésirables et leur gestion au quotidien et les possibles troubles de la personnalité et de la vie professionnelle et familiale. Son rôle est aussi de créer les conditions d'un partenariat efficace avec l'infirmière, afin d'encourager les patients et leur entourage à se rendre dans les permanences d'accueil et d'écoute de l'association. Ces permanences constituent un élément incontournable du programme d'ETP dans le cadre du suivi personnalisé du patient. Le patient-expert permet aussi aux services d'hépatologie d'avoir de meilleurs retours sur la qualité de la prise en soins et de l'améliorer de façon plus réactive.

D'autres associations de patients ou des patients non associatifs participent également à l'élaboration et au déroulement de programmes d'ETP, en particulier l'Association française de hémophiles (AFH) et AIDES.

Organisation temporelle actuelle de l'éducation thérapeutique

Cette organisation comprend trois étapes.

Une étape pré-thérapeutique

Cette étape doit prendre en compte : (a) les caractéristiques du patient, ses besoins, ses connaissances, sa motivation, son environnement social et professionnel, (b) les éventuelles comorbidités pouvant retentir sur l'évolution de l'hépatite C et son traitement, (c) la détermination des facteurs qui peuvent interférer avec le traitement sous la forme de risque d'effets indésirables accrus, (d) l'évaluation des risques d'interactions médicamenteuses avec les nouveaux agents antiviraux utilisés, renforçant le rôle des pharmaciens dans l'ETP.

Une étape thérapeutique

La durée du traitement varie selon les cas et dépend principalement du génotype viral, de la gravité de l'atteinte hépatique (cirrhose), de l'échec à un éventuel traitement antérieur et de son type (répondeur-rechuteur, répondeur partiel, non répondeur). Le suivi thérapeutique doit s'assurer du bon déroulement du traitement, de sa tolérance et de son

efficacité, mais aussi des besoins du patient, de sa qualité de vie, de l'impact sur son environnement familial et professionnel.

Une étape post-thérapeutique

Cette étape inclut une première phase de six mois qui permet de déterminer si la réponse virologique soutenue est obtenue ou non. L'absence de détection de l'ARN du VHC dans le sang six mois après l'arrêt du traitement est associée à une probabilité de guérison virologique de plus de 98 %. Il est recommandé au décours du traitement de faire un suivi, avec des tests virologiques mais aussi hépatiques, à 3, 6, 12 et 24 mois. Cela permettra aussi de vérifier la restauration de la qualité de vie.

L'annonce de la guérison virologique est très attendue par le patient et ses proches. En cas de rechute, la déception est importante, avec des réactions comme la remise en cause de l'intérêt du traitement et éventuellement de la prise en charge, de l'équipe de soins et du choix de traitement. Il s'ensuit souvent des phases d'abattement, colère, revendication, « envie de tout laisser tomber ». La prise en charge est alors particulièrement nécessaire pour que le patient ne perde pas courage et puisse entrevoir d'autres solutions.

La guérison virologique ne signifie pas la guérison du malade et la fin du suivi. Plusieurs autres aspects sont à prendre en considération : (a) chez certains patients, l'ETP signifie d'avoir des accompagnants attentionnés qui prennent une place importante dans sa vie ; de ce fait, l'annonce de la guérison peut être vécue comme la fin de cet accompagnement et conduire à un sentiment d'abandon ; cette perception du patient doit donc être bien évaluée ; (b) chez les patients cirrhotiques, la guérison virologique est associée à une diminution, mais pas à une suppression des risques de complications (décompensation, thrombose portale, carcinome hépatocellulaire) ; un suivi semestriel est donc recommandé, comme chez tous les malades atteints de cirrhose ; (c) dans tous les cas, le traitement a eu souvent un impact majeur sur le patient et son entourage ; il faut s'assurer de l'amélioration de son état de santé et de son insertion socio-professionnelle, ainsi que de sa qualité de vie ; (d) il est important, après la guérison virologique, de ne pas négliger les comorbidités (addiction, consommation excessive d'alcool, obésité, diabète...) et les séquelles du traitement.

Rencontres, outils et méthodes en éducation thérapeutique

Les rencontres

Des rencontres sont nécessaires pour écouter le patient et évaluer son évolution personnelle à l'égard de sa maladie et de son traitement. L'écoute est fondamentale et souvent longue et complexe : elle réclame une formation spécifique.

Rencontres individuelles

En général, les premières rencontres sont individuelles, avec la personne chargée du bilan « pré-éducatif », puis, selon la situation, avec d'autres acteurs du programme d'ETP. La présence d'un proche est fortement souhaitée, puisqu'il va être impliqué, notamment au cours du traitement.

Rencontres collectives

Il peut aussi être utile et réconfortant pour le patient de participer à des réunions de groupe, sur des thèmes donnés. Les groupes de parole peuvent aussi contribuer efficacement à l'ETP, avec la participation de spécialistes (psychanalystes, psychothérapeutes).

Les outils

Les outils sont divers : questionnaires « guidants », brochures, bandes dessinées spécifiques, photos, films d'information (sur la maladie, le traitement, la prévention) ou de témoignages de professionnels de santé ou de patients, sites internet, en veillant à guider le patient vers ceux qui contiennent des informations médicales validées ou des blogs de réseaux pertinents. Les sites d'informations non validées peuvent avoir des effets très négatifs et trompeurs (les informations relatives aux supposés bénéfices de la phytothérapie sont sans doute les plus préoccupantes).

Les méthodes

Il conviendra d'éviter tout enfermement du patient dans sa maladie en prenant en compte les avantages et inconvénients de chaque approche [27].

Habituellement, il est utile de :

- combiner méthodes et outils/supports adéquats afin de répondre aux objectifs pédagogiques fixés et en s'adaptant au niveau de connaissance du patient ; chaque patient a sa propre stratégie d'apprentissage ;
- développer chez les patients des compétences d'auto-soin ou d'auto-gestion, mais aussi d'auto-adaptation et de communication ;
- s'orienter pour cela vers des méthodes permettant une compréhension et une mémorisation forte des participants, en faisant appel à leurs capacités d'analyse et de déduction, en les impliquant et en les valorisant ;
- d'utiliser des outils pédagogiques originaux, ludiques et interactifs, permettant d'ouvrir la discussion, d'inciter au partage d'expériences et à la confrontation d'idées et de faciliter l'apprentissage. La conception de ces outils doit permettre au patient de soutenir son attention, tout en répondant à ses attentes (les patients doivent être sollicités dès la conception du programme d'ETP) et en favorisant son engagement dans la démarche d'ETP.

Cela demande au soignant-éducateur beaucoup de préparation et impose à l'équipe d'ETP de développer ses propres compétences (relationnelles, pédagogiques et d'animation, méthodologiques et organisationnelles, biomédicales et de soins). Le soignant-éducateur, en se centrant sur le patient, devra mettre directement en lien l'expérience de celui-ci et les contenus du support pédagogique et surtout inciter le patient à transférer son apprentissage dans sa vie quotidienne. La pratique et l'expérimentation favorisent la mobilisation des connaissances. Un savoir devient un « savoir-faire » voire un « savoir-être ».

Évaluation de l'éducation thérapeutique du patient

Évaluation individuelle du patient

Une évaluation du patient, de son autonomie, de sa qualité de vie, et de sa vie affective et sociale est nécessaire. Le patient est aussi invité à faire sa propre évaluation de l'ETP qu'il a suivie.

Évaluation du programme d'éducation thérapeutique du patient

Cette évaluation ne concerne pas seulement l'efficacité de l'ETP, mais aussi le déroulement du programme (effectivité).

En application de l'article 84 de la loi HPST et en respect du cahier des charges d'un programme d'ETP, une auto-évaluation annuelle et une évaluation quadriennale sont prévues. Les rapports d'évaluation devront être accessibles aux bénéficiaires.

Auto-évaluation annuelle

Cette auto-évaluation permet de suivre la mise en œuvre du programme. Les critères et les indicateurs retenus devront être précisés dans le programme d'ETP, en décrivant le suivi de l'activité (file active de patients, taux de participation, temps passé par les intervenants, nombre de séances...) et du déroulement du programme (taux de patients ayant eu un bilan « pré-éducatif », ayant eu une évaluation individuelle des progrès à l'issue du programme...). Le degré de satisfaction des patients, mais aussi des professionnels de santé impliqués, est également à évaluer (utilisation d'échelles, suggestions d'amélioration du programme...). Un guide d'aide à l'auto-évaluation a été élaboré par la HAS [24].

Évaluation quadriennale

Les modalités de mise en œuvre de cette évaluation, faite par les ARS, devront être également décrites. L'évaluation prendra en compte les rapports des auto-évaluations annuelles et jugera de l'efficacité du programme, en cohérence avec les objectifs fixés et l'offre éducative proposée (sera notamment évaluée l'adéquation du mode de vie du patient avec les recommandations faites pour réduire les risques liés à la transmission virale ou à d'éventuelles comorbidités).

Il est important de disposer d'indicateurs pré-établis et validés pour évaluer la satisfaction des patients et le déroulement du programme. Le guide de la HAS fournit des indications dans ce sens. Cependant, un groupe d'ETP peut être amené, selon des spécificités locales, à définir des indicateurs propres.

Déploiement des programmes d'éducation thérapeutique du patient et difficultés rencontrées

De nombreuses équipes effectuent des actes d'ETP dans un cadre non formalisé. Elles sont invitées à se mettre aux normes de la loi pour que l'ETP soit reconnue et si possible valorisée.

Une enquête réalisée par la Fédération des pôles de référence et réseaux hépatites (FNPRRH) a montré qu'en décembre 2013, un agrément des ARS pour l'ETP dans l'hépatite C avait été obtenu par la majorité des services experts hospitalo-universitaires, de nombreux centres non universitaires, des réseaux et microstructures « hépatites » et un réseau d'infirmières libérales.

L'enquête de la FNPRRH indique qu'une difficulté importante pour la mise en place de l'ETP réside dans le manque de financement. Un soutien financier de l'ETP est pourtant justifié par l'étude médico-économique sur la bithérapie [5], le rapport coût/efficacité favorable des nouveaux traitements et l'économie faite pour prévenir les complications graves et coûteuses (cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique) [28].

Protocoles de coopération entre professionnels de santé : expérience dans l'hépatite C

Le concept de délégation de tâches faites par des médecins vers d'autres professionnels de santé est utilisé dans les pays anglo-saxons depuis de nombreuses années [10]. En France, ces pratiques de coopération, qui changent la répartition traditionnelle des rôles et des tâches entre les professions médicales et paramédicales, restent peu connues. Des expérimentations sur la délégation de tâches des médecins vers des infirmières cliniciennes viennent d'être mises en place pour la prise en charge de certaines maladies chroniques, telles que le diabète, l'insuffisance rénale et plus récemment l'hépatite chronique C [10].

La délégation de tâche désigne l'action par laquelle le médecin confie à un autre professionnel de santé la réalisation d'une tâche ou d'un acte de soins, en conservant la supervision. La responsabilité du médecin reste engagée du fait de la décision de déléguer, mais la responsabilité du professionnel non médical est engagée dans la réalisation de l'acte.

À partir des recommandations globales sur l'ETP et du rapport final de la HAS sur l'expérimentation de délégation de tâches pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite C, deux centres investigateurs ont été impliqués : un centre hospitalier non universitaire, le service d'hépto-gastroentérologie de Montélimar, et un centre hospitalier universitaire, le service d'hépto-gastroentérologie du CHU Henri Mondor de Créteil. L'équipe de Montélimar constate un chemin de progression important qui s'est manifesté par une formalisation détaillée de la procédure, une mise en œuvre de formations pratiques et théoriques et le développement d'une expertise clinique conjointe dont la méthodologie a été détaillée dans le cadre de la grille du protocole de coopération de la HAS. Un dossier patient, commun pour le médecin et l'infirmière, a été créé et des protocoles médicamenteux, la description d'une consultation infirmière type et la mise en œuvre d'échelles de mesure ont été élaborés. Les actes dérogeatoires ont été identifiés précisément et les formations et compétences requises pour l'infirmier ont été définies avec les acteurs.

Sur les deux sites de l'expérimentation, tous les participants de l'action sont bénéficiaires. Le patient bénéficie d'un meilleur suivi et d'une meilleure adhésion aux traitements et s'implique plus activement dans la prise en charge de sa maladie. Le médecin fait le constat de temps libéré pour d'autres activités. L'infirmière enrichit ses missions grâce à la coordination du suivi du patient avec d'autres professionnels de santé et le réseau associatif, une pratique des consultations autonome, la reconnaissance de compétences acquises et d'une expertise et la participation à l'évolution de la profession d'infirmière.

Ces expérimentations ont fait l'objet d'une évaluation qui a conduit à poursuivre l'expérimentation sur les deux sites. Le cadre de cette délégation de tâches et l'intérêt de son extension à d'autres centres de soins devront être précisés.

Conclusions

La prise en charge des patients atteints d'hépatite C est en pleine évolution avec des traitements de plus en plus efficaces mais qui nécessitent un suivi rapproché. Plusieurs expériences françaises ont clairement démontré que l'ETP constitue un soutien majeur pour améliorer l'adhésion au traitement, la guérison et le retour à une bonne santé. L'ETP

est maintenant organisée dans un cadre précis selon la loi HPST. De très nombreux programmes se sont développés dans des structures variées selon les nécessités locales. La coordination entre professionnels de santé avec transfert de tâches pourrait être d'un apport majeur, avec des expériences dont les résultats préliminaires sont positifs. L'ETP est également très importante pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite B, compte tenu des résultats, indiquant, malgré la facilité apparente du traitement, des taux d'adhésion non optimaux.

L'arrivée de nouveaux traitements de l'hépatite C caractérisés par une très grande efficacité, des effets indésirables moins importants et une mise en œuvre plus simple, va faire évoluer la forme de l'accompagnement et du contenu de l'ETP. Il conviendra de garder à l'esprit que guérison du virus n'est pas synonyme de guérison du patient et que l'accompagnement thérapeutique ne se limite pas aux simples traitements antiviraux.

L'ETP est un domaine évolutif dans le temps du fait de l'évolution des traitements, des moyens d'investigation, du contexte social et des conditions médico-économiques de la prise en charge des patients. Ses modalités d'application doivent donc être constamment repensées, avec le développement de nouveaux outils que justifient ces changements.

L'éducation thérapeutique du patient dans la prise en charge des hépatites B et C

Points-clés

1. Le traitement de l'hépatite C, notamment s'il comporte de l'interféron, a des effets indésirables importants, responsables d'une moins bonne adhésion des patients au projet thérapeutique.
2. L'éducation thérapeutique du patient est un moyen important d'améliorer l'adhésion au traitement et le succès thérapeutique. Elle donne un rôle actif au patient, dont l'expérience et l'autonomie sont reconnues.
3. L'éducation thérapeutique doit prendre en compte l'ensemble des éléments qui contribuent à l'aggravation de l'hépatite C, aux échecs thérapeutiques et à la dégradation de la qualité de vie des patients : comorbidités, addictions, dégradation de la vie sociale et affective.
4. L'éducation thérapeutique est maintenant organisée dans un cadre légal régi par la loi HPST. Le programme d'éducation thérapeutique est élaboré selon des règles bien définies par une équipe de professionnels de santé, de patients et d'associations de patients, en lien avec le médecin traitant et soumis à une autorisation d'une Agence régionale de santé.
5. La personne malade est l'acteur principal de sa prise en charge, avec l'objectif d'augmenter son autonomie et finalement d'améliorer sa qualité de vie.
6. L'éducation thérapeutique comprend différentes phases : un diagnostic éducatif avant traitement, conduisant à fixer des objectifs avec le patient, l'accompagnement thérapeutique quand un traitement est indiqué et le suivi post-thérapeutique, même en cas d'éradication virale, pour s'assurer de la restitution de la santé du patient et de l'absence de complications à long terme.
7. Les méthodes d'éducation thérapeutique sont très variées, utilisant des outils multiples et des modes individuels (entretien) ou collectif (atelier entre patients ou avec l'équipe d'éducation thérapeutique).

8. L'évaluation de l'éducation thérapeutique est à la fois individuelle (pour chaque patient) et collective (pour le programme et l'ensemble des patients). L'évaluation du programme d'éducation thérapeutique comporte une auto-évaluation annuelle et une évaluation quadriennale par les Agences régionales de santé.
9. Des protocoles de coopération entre professionnels de santé sont en expérimentation dans l'hépatite C.
10. L'éducation thérapeutique dans l'infection virale B est aussi importante, mais avec des modalités en partie différentes, les caractéristiques cliniques, évolutives, thérapeutiques et sociales étant différentes de celles de l'infection virale C (traitement entraînant une viro-suppression et non une guérison, durée de traitement souvent très longue).

Recommandations

1. **Faire évoluer les programmes d'éducation thérapeutique consacrés à l'hépatite C** pour tenir compte des futures stratégies sans interféron et sans ribavirine.
2. **Étendre les objectifs et le contenu des programmes d'éducation thérapeutique au diagnostic, à l'évaluation du patient et à la prise en charge des comorbidités.**
3. **Intégrer les associations de patients à la conception et la mise en œuvre des programmes d'éducation thérapeutique.**
4. **Veiller à l'accessibilité des programmes d'éducation thérapeutique** pour les patients avec des conditions sociales précaires et dans toutes les régions, y compris outre-mer.
5. **Élargir les critères de résultats pris en compte dans les programmes d'éducation thérapeutique à la qualité de vie des patients et la restauration globale de leur santé, et pas seulement à l'éradication du virus**, particulièrement lorsque la maladie hépatique est susceptible de complications (carcinome hépatocellulaire).
6. **Faire évoluer le rôle des soignants non médecins** : diagnostic éducatif, réalisation de certains gestes de diagnostic, interventions brèves en addictologie, informations sur les risques de transmission.
7. **Pour l'hépatite B dont le traitement peut durer plusieurs années, mettre en place des programmes spécifiques d'éducation thérapeutique centrés sur l'observance sur le long terme.**

Hepatitis B and C: the role of therapeutic patient education

Key points

1. Treatment of HCV infection, in particular with interferon, has severe adverse effects resulting in poor patient observance to treatment.
2. Therapeutic patient education (TPE) is a way to improve treatment adherence and success. That patient plays an active role and his/her experience and autonomy are recognized.

3. Therapeutic patient education should not be limited to adherence to treatment. It must take into account all the elements that may worsen hepatitis C, from treatment failures, to a reduction in the patient's quality of life: co-morbidities, addiction and a reduced quality of social and personal life.
4. Therapeutic patient education is now legally organized according to the law on Hospital, patients, health and territories (HPST). The TPE program is developed by a group of healthcare professionals, patients and patient associations based on well-defined rules. The patient is an active participant in the management of his/her disease with the goal of increasing autonomy and improving quality of life.
5. There are different phases to the TPE program : a pre-educational evaluation before treatment, therapeutic support when treatment is indicated and post-therapeutic follow-up even after viral eradication to confirm that the patient is healthy and that there are no long term complications.
6. Therapeutic patient education methods vary considerably. There are many different tools, and the types of interaction with the TPE team also vary (individual or group).
7. Therapeutic patient education programs are evaluated at different levels : individual patient assessments and evaluations of the program itself. The TPE program is autoevaluated yearly and every 4 years by health authorities.
8. A protocol for cooperation among healthcare professionals is being tested for HCV.
9. Therapeutic patient education programs are also important for HBV infection but they are slightly different because the clinical features, progression, treatment and social aspects are different from those in HCV : in HBV infection, treatment results in viral suppression, rather than a cure and is often very long.

Recommendations

1. Develop TEP programs for HCV to include future interferon and ribavirin-free treatment strategies.
2. Extend the goals of TEP programs to the diagnosis and follow-up of the patient as well as management of co-morbidities.
3. **Include patient associations** in the development and implementation of TEP programs.
4. **Make sure that TPE programs are accessible to vulnerable patients and in all regions**, including the overseas departments.
5. **Extend criteria for results in TPE programs to include quality of life, restore their overall health** and not only eradication of the virus, in particular when there are potential complications to liver disease (hepatocellular carcinoma).
6. **Extend the role of non-medical caretakers**: diagnostic education, certain diagnostic acts, short interventions in addiction and information on the risks of transmission.
7. Because HBV treatment can last several years, create specific HBV TEP programs that focus on observance.

Références

1. Larrey D, Couzigou P, Denis J. Hépatite chronique C : gestion des effets indésirables. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 4S20-8.
2. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. An update. *Hepatology* 2009 ; 49 : 1335-74.
3. Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M, *et al.* Efficacy of an educational and counselling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials* 2003 ; 4 : 121-31.
4. Larrey D, Salsé A, Ribard D, Boutet O, Hyrailles-Blanc V, Niang B, *et al.* Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 781-5.
5. Larrey D. Un exemple d'éducation thérapeutique par une infirmière sur l'observance et l'efficacité du traitement par bithérapie peginterferon-alpha2-ribavirine dans l'hépatite chronique C : protocole PEGOBS. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 29-30 : 350-4.
6. Surjadi M, Torruellas C, Ayala C, Yee HF, Khalili M. Formal patient education improves patient knowledge of hepatitis C in vulnerable populations. *Dig Dis Sci* 2011 ; 56 : 213-9.
7. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, Spire B, Dellamonica P, Bouvet E, *et al.* The dynamic of adherence in highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 28 : 232-9.
8. Simon D, Traynard PY, Bourdillon F, Gagnaire R, Grimaldi A. *Éducation thérapeutique. Prévention et maladies chroniques*, 2^e ed. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2009.
9. Sogni P, Carrieri MP, Fontaine H, Mallet V, Vallet-Pichard A, Trahut JB, *et al.* The role of adherence in virological suppression in patients receiving anti-HBV analogues. *Antivir Ther* 2012 ; 17 : 395-400.
10. Nalet B, Hézode C. Éducation thérapeutique des patients et transfert de tâches pour les patients atteints de maladie chronique en hépato-gastroentérologie : la nécessaire adaptation de notre spécialité. *Hepato-Gastro* 2008 ; 15 : 183-4.
11. Rapport OMS Europe. *Therapeutic patient education programmes for health care providers in the field of chronic disease*. OMS, 1996 (version française, 1998).
12. Morlat P (sous la direction de). *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts*. Rapport 2013 sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Paris : La Documentation Française, 2013.
13. Bourlière M, Khaloun A, Wartelle-Bladou C, Oules V, Portal I, Benali S, *et al.* Chronic hepatitis C: treatments of future. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011 ; 35 : S84-95.
14. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther* 2014 ; 95 : 78-88.
15. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014 (sous presse).
16. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, Lang JP, Rotily M, Fontanges T, *et al.* Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14 : 6195-203.
17. Renou C, Lahmek P, Pariente A, *et al.* Impact of therapeutic education on the outcome of chronic hepatitis C treatment. *Hepatology* 2009 ; 50 (suppl 4) : 729A.
18. Leclerc JB, Conort O, Bacq Y, Antier D. Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les connaissances, l'observance et la satisfaction des patients traités pour hépatite chronique virale C. *Educ Ther Patient* 2011 ; 3 : 21-33.
19. HAS. *Manuel 2010 de certification des établissements de santé*. Paris, version juin 2009.

20. Saout C, Charbonnel B, Bertrand D. *Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient*. Paris : Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, 2008-2009 : 172 p.
21. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients et aux territoires (Loi HPST).
22. Décret n° 2010-904 ou Arrêté du 2 août 2010 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation.
23. Décret n° 2010-906 ou Arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient.
24. HAS. *Les parcours de soins. Éducation thérapeutique du patient. Autoévaluation annuelle d'un programme d'éducation thérapeutique du patient. Guide pour les coordonnateurs et les équipes*. Paris, mars 2012. www.has-sante.fr
25. Allenet B. Pour que l'éducation thérapeutique du patient devienne pour le pharmacien une posture de travail. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2012 ; 70 : 53-7.
26. Jacquemet S, Certain A. Éducation thérapeutique du patient : rôles du pharmacien. *Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens* 2000 ; 367 : 269-75.
27. Llorca MC (AGO Ingénierie et formation ; www.ago-formation.fr). *Moyens d'éducation thérapeutique. Séminaire Diplôme universitaire Éducation thérapeutique du patient*. Toulouse III, Université Paul Sabatier, 2010-2011.
28. Deuffic-Burban S, Mathurin P, Pol S, Larsen C, Roudot-Thoroval F, Desenclos JC, *et al*. Impact of hepatitis C triple therapy availability upon the number of patients to be treated and associated costs in France: a model-based analysis. *Gut* 2012 ; 61 : 290-6.

17

Organisation et parcours de soins

L'accessibilité aux soins et la qualité des soins des personnes atteintes d'hépatites chroniques B ou C faisaient partie des axes stratégiques du plan national de lutte contre les hépatites virales B et C 2009-2012¹. L'évaluation de ce plan par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) indiquait que la France est en bonne position au niveau international dans la prise en charge des hépatites, notamment pour l'accès à des prises en charge innovantes, mais que des améliorations sont encore possibles dans le domaine de la prévention primaire (information, vaccination contre l'hépatite B) et secondaire (dépistage), en particulier pour les personnes les plus vulnérables [1]. La répartition des interventions entre les différents professionnels de santé, notamment les hépato-gastroentérologues hospitaliers et libéraux, les médecins généralistes, principaux prescripteurs des traitements de substitution, et les dispositifs de soins de proximité a été sensiblement modifiée par les innovations diagnostiques et thérapeutiques intervenues ces dernières années [1]. Le but de ce chapitre est : (a) de préciser le rôle des différentes structures et des différents acteurs de santé dans la prise en charge des hépatites chroniques B et C, en s'appuyant sur les textes réglementaires et (b) de rapporter quelques expériences d'organisation et de coordination de soins susceptibles d'améliorer le parcours de soins des patients atteints de ces affections.

Rôle des différents dispositifs et professionnels de santé et du travail social impliqués dans les soins des patients atteints d'hépatites B et C

L'organisation des soins chez les personnes atteintes d'hépatite C a été définie dans la circulaire du 21 mai 1999 [2]. Une organisation en réseau, s'appuyant sur le système de soins hospitalier et libéral, ainsi que sur les structures socio-sanitaires concourant à la prise en charge a été proposée. L'organisation des soins a ensuite été élargie à la prise en charge des personnes atteintes d'hépatite B.

1. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf

Dispositifs de soins

Pôles de référence (services experts de lutte contre les hépatites virales)

Missions

Chaque région dispose d'un ou de plusieurs pôles de référence, dénommés depuis mars 2012 services experts de lutte contre les hépatites virales [3]. Ces services experts, actuellement au nombre de 33, sont hospitaliers et engagés dans la lutte contre les hépatites virales et les soins des patients atteints de ces hépatites, en appui aux politiques régionales ou nationales de santé concernées, par leur expertise clinique et leur production scientifique.

Missions hospitalo-universitaires

Les missions actuelles de ces services de spécialité de centres hospitalo-universitaires (CHU) portent sur :

- l'évaluation clinique des patients complexes, notamment du fait de morbidités associées ;
- la recherche clinique sur les hépatites virales, incluant des études thérapeutiques réalisées dans le cadre de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et de structures privées, des évaluations à visée diagnostique (intérêt et limites de nouvelles méthodes d'évaluation) et la participation à des essais thérapeutiques sur les nouvelles molécules et à des analyses de modèles prédictifs concernant les risques de complications ;
- le suivi de cohortes de patients, notamment en lien avec l'ANRS, comme la cohorte Hépather ;
- la formation théorique et pratique pour les étudiants en médecine, les internes et la formation continue des médecins généralistes et spécialistes.

Missions spécifiques concernant les hépatites B et C

Les missions spécifiques en tant que service expert de lutte contre les hépatites virales sont les suivantes :

- la surveillance épidémiologique des patients atteints d'hépatites virales au niveau régional, en relation avec l'Institut national de veille sanitaire (InVS) ;
- l'amélioration de la qualité des soins par l'élaboration des protocoles thérapeutiques adaptés, leur diffusion et l'évaluation de leur mise en œuvre, la réduction des délais de prise en charge après un dépistage positif, l'élaboration de programmes d'éducation thérapeutique du patient et de protocoles de coopération entre professionnels ;
- la participation dans certains services à la coordination des acteurs régionaux agissant dans le champ de la prévention, du dépistage et des soins avec les différents partenaires hospitaliers, libéraux, médico-sociaux, institutionnels et les associations de patients ;
- la participation dans certains services à la politique régionale de lutte contre les hépatites.

Données concernant les hépatites B

Entre 2008 et 2011, dans les 33 services experts en hépatologie et les réseaux hépatites volontaires, 3 672 patients naïfs de traitement antiviral ont été nouvellement pris en charge pour une hépatite chronique liée au VHB [4]. L'âge médian des patients était

de 36 ans avec une prédominance masculine (59 %) ; 81 % des patients étaient nés dans un pays de moyenne (27 %) ou forte (54 %) endémicité vis-à-vis du VHB, ces derniers patients étant les plus jeunes (médiane : 33 ans). La prise en charge par le service expert intervenait, pour la majorité des patients, la même année ou dans l'année qui suivait la découverte de la positivité de l'AgHBs, rarement après un dépistage sur facteur de risque (14 %). Quarante-vingt-sept pour cent des patients avaient un AgHBe négatif au moment de la prise en charge, cette proportion restant stable entre 2008 et 2011. Une charge virale B élevée, supérieure à 20 000 UI/ml, était constatée au moment de la prise en charge chez 80 % des patients ayant un AgHBe positif et chez 15 % de ceux ayant un HBe négatif. Les génotypes du VHB prédominants étaient les génotypes D (33 %), E (27 %) et A (26 %), cette répartition étant le reflet de la distribution des génotypes du VHB dans les zones d'endémicité virale B du pays de naissance. Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique (élastométrie essentiellement) étaient largement utilisés. Une atteinte hépatique grave (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire [CHC]) était diagnostiquée chez 11 % des patients lors de la prise en charge, cette proportion restant stable au cours de la période d'étude. Un traitement antiviral était instauré au moment de la prise en charge chez moins d'un quart des patients. Cependant, ce traitement était entrepris chez la majorité des patients ayant un AgHBe positif et/ou une charge virale supérieure à 20 000 UI/ml et/ou une atteinte hépatique grave lors de la prise en charge.

Données concernant les hépatites C

Une surveillance nationale des hépatites chroniques liées au VHC a été instaurée en avril 2000, à partir de 26 pôles de référence volontaires [5]. Entre 2001 et 2007, 20 191 patients ont été nouvellement pris en charge dont 56,6 % d'hommes. La proportion de découverte fortuite d'anticorps anti-VHC (essentiellement du fait de bilans systématiques) est passée de 41 % en 2001 à 54 % en 2007. Parmi les patients ayant des anticorps anti-VHC, la proportion de ceux ayant un ARN du VHC positif était voisine de 90 % durant l'ensemble de la surveillance. La majorité des patients était infectée par un VHC de génotype 1, les pourcentages d'infection par ce génotype variant de 39,9 % à 49,7 % selon l'année. La co-infection par le VIH concernait 5 à 7 % des patients et celle par le VHB 2 à 4 % des patients. En 2007, des antécédents de consommation excessive d'alcool étaient trouvés chez 29 % des hommes et 10 % des femmes. La prévalence de la cirrhose à l'histologie variait entre 10,0 % en 2002 et 18,5 % en 2007. La pratique d'un test non invasif d'évaluation de la fibrose a augmenté et est passée de 27,6 % en 2004 à 51,6 % en 2007. Un traitement antiviral a été instauré chez 26,3 % à 29,4 % des patients et prévu chez 17,3 % à 19,7 % des patients.

Financement

Des dotations Missions d'intérêt général (MIG) – Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) – ont été attribuées par la Direction générale de l'organisation des soins (DGOS) aux services experts de lutte contre les hépatites virales en 2012 [6] et 2013 [7]. L'objectif actuel de la DGOS est de mieux caractériser les missions et activités des services experts et de redéfinir le périmètre de financement des MERRI selon les spécificités de ces services. Dans le guide des Missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) [8], le périmètre de la MIG comprend quatre axes : l'élaboration des protocoles de prise en charge diagnostique et thérapeutique, la coordination régionale de la recherche clinique, le rôle de référent pour les diagnostics et traitements complexes et la participation à la formation des professionnels et à l'information du public. Pour les services experts, la difficulté est l'attribution effective de ces ressources par les directions des établissements de santé dépendant des Agences régionales

de santé (ARS). La traçabilité de ces dotations *via* les ARS doit être assurée. Une information auprès des services experts sur la notification de l'attribution de ces financements, couplée à celle vers des ARS et des directions des établissements de santé, est nécessaire dans un souci de totale transparence.

Réseaux de santé de proximité

Il existe en France de nombreux réseaux de proximité regroupant des professionnels dont le travail est centré sur une maladie, une population ou une problématique (réseaux hépatites, VIH, toxicomanie, précarité...). Ces réseaux pourraient devenir polyvalents.

Les réseaux qui répondent aux conditions définies dans un cahier des charges ont vocation, au fil de leur évolution, à se transformer en réseaux de santé prenant en compte les affections sévères et/ou chroniques au sein de la population qu'ils desservent.

Une Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites (FNPRRH) a été créée en 2000 sous forme d'une association loi 1901. Cette association, actuellement nommée FPRH, a pour objectif de coordonner les actions des services experts et réseaux « hépatites » dans les domaines de l'activité professionnelle, de l'activité scientifique, de l'organisation des soins et des procédures (notamment les recommandations de pratique clinique) et de l'information auprès des médecins et des patients.

Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG)

Les CDAG ont été créés pour lutter contre l'infection à VIH et leurs missions ont été étendues aux hépatites B et C [9]. Leur activité de dépistage est, en volume, marginale par rapport aux tests réalisés en ville, mais elle touche des groupes de personnes exposées et vulnérables, dont le recours aux soins par ailleurs ne garantit pas un tel accès, tout en respectant le caractère volontaire de la démarche et sa confidentialité.

Les CDAG assurent les fonctions suivantes pour l'ensemble des virus concernés [9] :

- accueil et information des patients,
- évaluation des facteurs d'exposition,
- examen clinique et biologique de dépistage,
- conseil personnalisé dans un but de prévention primaire et secondaire,
- accompagnement vers une prise en charge médicale, psychologique et sociale adaptée.

En amont de leur activité de dépistage, les CDAG devraient être plus impliqués dans des démarches de prévention et d'incitation au dépistage, inscrites dans des programmations régionales, au sein des schémas régionaux de prévention des ARS et en partenariat avec les associations de patients, les services médico-sociaux et communautaires locaux concernés.

Les CDAG devraient aussi développer leur partenariat avec les services hospitaliers compétents pour la prise en charge des personnes chez qui une infection à VHB ou à VHC a été découverte et le traitement prophylactique après exposition au risque de contamination par les hépatites virales, en particulier les services experts de lutte contre les hépatites virales [1].

Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)

Ces structures résultent du regroupement des lieux d'accueil spécialisés dans les problèmes liés à l'alcool (ex-Centres de cure en ambulatoire en alcoologie) et aux drogues illicites (Centre de soins spécialisés aux toxicomanes).

En tant qu'établissements médico-sociaux, les CSAPA se caractérisent par [10] :

- leur proximité vis-à-vis des patients en difficulté quel que soit l'endroit où ils se trouvent, par leur maillage territorial, antennes et consultations avancées ;
- leur pluridisciplinarité : leur équipe est constituée de professionnels de santé et de travailleurs sociaux, en vue d'une prise en charge globale à la fois médicale, psychologique, sociale et éducative,
- un accompagnement dans la durée : les CSAPA assurent le suivi du patient et de son entourage tout au long de son parcours de soin.

Dans le projet d'établissement que doit formaliser chaque CSAPA, les stratégies mises en œuvre chez les usagers de drogues pour favoriser l'accès au dépistage et au traitement pour ce qui concerne les infections à VIH et à VHC et l'accès au vaccin contre l'hépatite B, doivent être précisées, compte tenu des enjeux dans la population concernée.

Les données d'activité de dépistage de l'hépatite B et de vaccination contre l'hépatite B ne sont disponibles qu'auprès des CSAPA ambulatoires pour l'année 2010. Sur les 348 centres ayant transmis un rapport :

- 44,8 % des CSAPA orientés drogues illicites déclaraient proposer le dépistage du VHB [11], avec 10,6 % de tests de dépistage positifs ; 29,5 % des personnes ont débuté la vaccination alors que 36,1 % l'ont réalisé complètement ;
- 20,5 % des CSAPA orientés alcool déclaraient proposer le dépistage du VHB [11], avec 7,9 % de tests de dépistage positifs ; 22,4 % des personnes ont débuté la vaccination alors que 36,2 % l'ont réalisé complètement.

Dans les enquêtes du Recueil commun sur les addictions et les prises en charge (RECAP) menées de 2005 à 2011, les fiches établies par les CSAPA pour chaque patient [12] faisaient apparaître :

- des couvertures pour la vaccination complète contre le VHB en 2011 de 59,2 % (en cas de consommation de cannabis), 56,7 % (opioïdes) et 39,2 % (cocaïne) ;
- des pourcentages de sérologies virales C positives en 2009 de 5,5 % (cannabis), 26,5 % (opioïdes) et 13,5 % (cocaïne) ; de 2005 à 2011, ce pourcentage a diminué de 34,5 % à 23,6 % chez les patients des groupes opioïdes et cocaïne.

Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD)

Ces dispositifs ont pour objectif de prévenir ou de réduire les effets négatifs sur la santé de la consommation de stupéfiants, y compris dans leur association avec d'autres substances psycho-actives (alcool, médicaments...) en s'adaptant aux besoins locaux, et d'améliorer, par là même, la situation sanitaire et sociale de ces consommateurs.

Ces structures s'adressent à des personnes qui ne sont pas encore engagées dans une démarche de soins ou dont les modes de consommation ou les produits qu'ils consomment les exposent à des risques majeurs, qu'ils soient infectieux, accidentels, psychiatriques ou autres. Une attention particulière est portée aux usagers de drogues les plus précaires.

Les mesures de réduction des risques ont eu une efficacité remarquable pour diminuer l'impact de l'infection par le VIH chez les toxicomanes, mais elles n'ont pas encore permis de maîtriser la transmission de l'hépatite C au sein de cette population particulièrement exposée. Une plus grande mobilisation des professionnels de la réduction des risques est donc nécessaire. Elle doit conduire à un renforcement des messages d'information et à

une incitation au dépistage et, le cas échéant, une orientation vers le dispositif de soins (*cf.* thématique « Usagers de drogues »).

Comme pour les CSAPA, le projet d'établissement formalisé par chaque CAARUD doit actualiser les stratégies mises en œuvre pour favoriser l'accès au dépistage et au traitement des infections à VIH et à VHC ainsi que l'accès à la vaccination contre l'hépatite B [13].

Appartements de coordination thérapeutique (ACT)

Créés en 1994 pour prendre en charge les personnes atteintes par le VIH-Sida, les ACT accueillent depuis 2002 toute personne en situation de précarité concernée par une maladie chronique invalidante (Sida, hépatites, cancers) [14]. Ils sont intégrés au secteur médico-social.

Les ACT proposent un hébergement temporaire pour des personnes en situation de fragilité psychologique et sociale et nécessitant des soins et un suivi médical. Ils s'appuient sur une double coordination médicale et sociale devant permettre l'ouverture des droits sociaux, l'accès aux soins, l'aide à l'insertion sociale et sanitaire pour l'accompagnement thérapeutique.

Pour l'année 2012, 17 % des résidents en ACT en province et 11 % en Île-de-France étaient pris en charge pour une hépatite B ou C [15]. En province, la part de l'infection à VHC par rapport à l'infection à VHB était de 90,1 % *versus* 36,5 % en Île-de-France. Les demandes des personnes atteintes d'hépatite sont en progression, mais l'accès à ces hébergements est limité par la capacité d'accueil trop restreinte (*cf.* thématique « Soins et accompagnement des personnes vulnérables »).

Unités de consultations et de soins ambulatoires (UCSA)

Les personnes détenues doivent bénéficier de la même qualité et de la même continuité de soins que celles des autres personnes. La loi du 18 janvier 1994 a conduit à la création, au sein des établissements pénitentiaires, des UCSA (désormais dénommées unités sanitaires) rattachées à des établissements publics de santé et d'un Service médico-psychologique régional (SMPR).

Pour les hépatites virales, l'accès au dépistage, la proposition de vaccination contre l'hépatite B, la continuité des soins durant l'incarcération ou la rétention et à la sortie et un accès à la prévention doivent être renforcés. Ils doivent être identiques à ceux en milieu libre, notamment pour l'accès aux traitements de substitution aux opiacés et aux méthodes et outils de prévention et de réduction des risques, ainsi que pour le soutien et l'accompagnement des personnes (*cf.* thématique « Soins et accompagnement des personnes vulnérables »). Des améliorations sont donc nécessaires.

Au total

Les missions des différentes structures de santé sont bien définies dans les textes législatifs, avec une forte implication des services experts de lutte contre les hépatites virales. Néanmoins, il existe un manque de coordination et d'articulation entre ces différentes structures et les nombreux intervenants qui s'y rattachent. L'amélioration de cette coordination est très étroitement associée à la réflexion sur l'optimisation du parcours de santé des personnes atteintes d'hépatite et pourrait bénéficier des expériences (*care managers*, par exemple) acquises dans le cadre d'autres maladies chroniques. En outre, l'évaluation de ces structures est encore imparfaite ; une évaluation annuelle doit être prévue pour l'attribution de moyens pérennes.

Professionnels de santé et du travail social [16,17]

Médecin traitant

Axe majeur de la réforme de l'Assurance maladie instaurée par la loi du 13 août 2004, le parcours coordonné des soins autour du médecin traitant fait partie intégrante du système de soins. Pour les hépatites B et C, le médecin traitant, pour l'essentiel généraliste, intervient dans les domaines suivants.

Le dépistage

Si le dépistage ciblé après identification des facteurs de risque reste aujourd'hui recommandé, la découverte fortuite de l'hépatite B par la recherche de l'AgHBs ou de l'hépatite C par la recherche des anticorps anti-VHC est de plus en plus fréquente en population générale. En outre, compte tenu des avancées importantes dans le traitement de deux infections, l'intérêt d'un renforcement du dépistage devient évident et de nouvelles stratégies dans lesquelles le médecin traitant pourrait largement s'impliquer sont à mettre en place (*cf.* thématique « Dépistage »).

Le bilan initial

L'implication du médecin traitant dans le bilan initial (*cf.* thématiques « Conséquences et traitement des infections virales B » et « Conséquences et traitement des infections virales C ») sera fonction de son lieu et de ses conditions d'exercice (zone rurale ou urbaine, appartenance ou non à un réseau de soins), de sa motivation et du niveau de sa formation. Avant d'adresser le patient au médecin spécialiste correspondant, la prescription initiale devrait comprendre au minimum le dosage des transaminases, l'hémogramme, la recherche de l'ADN du VHB ou de l'ARN du VHC, la recherche d'une co-infection par le VIH et une échographie abdominale.

Une formation doit être assurée dans le cadre du diplôme d'études spécialisées (DES) de médecine générale et de la formation médicale continue (FMC), avec, pour cette dernière, une coordination entre les sociétés scientifiques et les différentes structures concernées par ces maladies, en particulier l'Association française pour l'étude du foie (AFEF), l'Association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux de France (ANGH), le Club de réflexion des cabinets de groupe de gastroentérologie (CREGG), l'Association nationale des généralistes pour la recherche et l'étude sur les hépatopathies chroniques (ANGREHC) et la FPRH.

La surveillance des patients sans indication thérapeutique actuelle

Ce suivi s'adresse aux patients pour lesquels l'indication du traitement n'a pas été retenue, ainsi qu'à ceux qui ont refusé le traitement ou qui n'ont pas donné suite. Il a pour objectif d'assurer le soutien du patient et d'apprécier l'évolution de l'hépatite chronique B ou C.

Une approche globale des problèmes de santé avec prise en compte des éventuelles comorbidités est nécessaire. Le médecin traitant contribue à cet objectif, en lien avec les réseaux de soins de proximité, les CSAPA et les associations des patients et des usagers du système de santé.

Les modalités de surveillance dépendent principalement du stade de l'hépatite chronique au moment du diagnostic et de l'âge du patient, le risque de progression de la maladie augmentant avec l'âge.

Le rôle du médecin traitant doit être privilégié dans les formes minimales ou modérées (F0 à F2) des hépatites chroniques B et C, avec une surveillance clinique et biochimique

semestrielle et un avis spécialisé annuel, afin d'éventuellement rediscuter l'opportunité d'un traitement.

La surveillance des patients traités

Elle concerne l'efficacité et la tolérance du traitement, ainsi que la qualité de vie des patients.

Le médecin traitant doit être informé par le médecin spécialiste correspondant, hépato-gastroentérologue ou autre, de la date de début du traitement antiviral.

L'accompagnement doit être assuré par le médecin traitant par une consultation au moins mensuelle chez les patients traités pour hépatite C et au moins trimestrielle chez ceux traités pour hépatite B.

Le médecin traitant peut renouveler la prescription des antiviraux, ce qui est peu fait. Selon les conditions actuelles de l'AMM, la primo-prescription ne peut relever que d'un médecin spécialiste. Cette pratique pourrait être étendue aux médecins généralistes pour les patients naïfs ayant une hépatite chronique peu sévère, sans comorbidité, après formation de ces médecins et possibilité d'un recours auprès d'un spécialiste en cas de besoin.

La vaccination contre l'hépatite B

Si la majorité des médecins généralistes déclarent être favorables à la vaccination contre l'hépatite B, la couverture vaccinale reste insuffisante chez les adolescents et les adultes à risque [18]. Chez les adolescents de 15 ans, la couverture vaccinale a diminué avec la polémique sur le risque de sclérose en plaques, en passant de 62 % en 2000-2001 (après les campagnes de vaccination en milieu scolaire, arrêtées en 1998) à 43 % en 2008-2009 [19, 20]².

Chez les usagers de drogues par voie intraveineuse et chez les personnes originaires de pays à forte endémicité, la couverture vaccinale dépasse à peine 50 % [21]. Si le risque d'hépatite B est bien connu chez les premiers, il est moins perçu chez les seconds et seulement 39 % des médecins généralistes déclarent proposer un dépistage systématique chez les personnes originaires de pays à forte endémicité [22].

Ainsi, des efforts d'information et de formation sont encore nécessaires auprès des médecins généralistes, en insistant sur le rapport bénéfice/risque de la vaccination. Leur rôle est prépondérant pour améliorer l'adhésion à la vaccination chez les enfants comme chez les adultes (*cf.* thématique « Vaccination contre l'hépatite B »).

Au total

Le rôle du médecin traitant dans la prise en charge des hépatites B et C est majeur et peut aller du plus simple au plus complexe. Une coordination étroite entre le médecin traitant et les autres professionnels de santé est indispensable notamment au cours du traitement de l'hépatite chronique C et en cas de polyaddictions et de comorbidités. Elle conduira à une prise en charge globale, préférable à une juxtaposition des actes. Ces situations de médecine globale devraient être évaluées sur le plan médico-économique à partir d'indicateurs pertinents avant d'être reconnues et éventuellement valorisées.

Médecins hépato-gastroentérologues, infectiologues ou internistes

Leur rôle, notamment celui de l'hépatogastroentérologue, a été abordé dans un nombre limité d'enquêtes nationales, essentiellement déclaratives, sur des effectifs importants de patients et concernant principalement la prise en charge de l'hépatite chronique C.

2. Données actualisées accessibles sur site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Hepatite-B>

Le médecin spécialiste, qu'il soit hospitalier ou libéral, intervient dans le bilan initial, dans l'indication du traitement antiviral et dans le suivi des patients traités ou non traités.

Bilan initial

Le médecin spécialiste, le plus souvent hépato-gastroentérologue, complètera le bilan initial du médecin généraliste en fonction de son stade d'avancement. Il interprètera l'ensemble des résultats afin de décider de l'indication d'un traitement antiviral B ou C. La décision du traitement sera principalement fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique et de l'absence de contre-indications. Pour évaluer la sévérité de la maladie, les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose sont de plus en plus utilisés et permettent de réduire le recours à la biopsie hépatique [23-25]. Ces tests non invasifs doivent être réalisés dans le cadre d'une prise en charge spécialisée : leurs résultats doivent être interprétés en tenant compte du contexte épidémiologique, clinique, biologique et morphologique et de leurs limites (*cf.* thématique « Évaluation de la fibrose hépatique »).

Indication du traitement antiviral

La prescription antivirale initiale est effectuée par un médecin spécialiste (hépato-gastroentérologue, infectiologue, interniste) dans les conditions actuelles de l'AMM, qu'il s'agisse d'une hépatite chronique B ou C.

Sur environ 9 000 primo-prescriptions d'antiviraux dans l'hépatite C en 2010 et 2011, d'après les données de la CNAMTS, trois-quarts ont été faites à l'hôpital.

Suivi du traitement antiviral

Il est principalement assuré par un médecin spécialiste hospitalier, et cela s'est encore majoré au moment de l'arrivée sur le marché des trithérapies incluant les antiprotéases de première génération pour le traitement de l'hépatite C. Les raisons en sont multiples : complexité des schémas thérapeutiques et/ou du suivi et de la gestion des effets indésirables. De même, le spécialiste hospitalier continue à assurer la prise en charge de la majorité des formes sévères d'hépatite chronique C, des formes comportant des comorbidités et des retraitements en l'absence de réponse à un premier traitement. Ces formes peuvent également être prises en charge par des médecins spécialistes de ville ayant une compétence reconnue en hépatologie par leur formation initiale et la FMC, à la condition d'une file active suffisante de patients et avec une participation à des enquêtes épidémiologiques et à des essais thérapeutiques. Une prise en charge mixte, hospitalière et en ville, est possible. Si une indication de transplantation hépatique est envisagée, l'avis d'un expert hépatologue hospitalier est nécessaire. Il devra en être de même pour les Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) délivrées pour les nouveaux agents anti-VHC.

Le suivi du traitement antiviral B reste actuellement assuré principalement par les spécialistes hospitaliers. Le relais vers les spécialistes de ville devrait également être encouragé.

Suivi des patients non traités atteints d'une hépatite chronique sévère ou d'une cirrhose (F3-F4)

Ce suivi doit être assuré par un hépato-gastroentérologue hospitalier ou libéral.

Outre le suivi biochimique, il est nécessaire de dépister un CHC par échographie tous les 6 mois (*cf.* thématique « Carcinome hépatocellulaire »).

Une fibroscopie œsogastroduodénale est également indiquée tous les 1 à 3 ans, afin d'assurer la prévention des hémorragies d'origine variqueuse. La fréquence de l'examen dépendra du contexte clinique et de la taille des varices œsophagiennes.

Autres médecins spécialistes

Psychiatre-addictologue

Pour l'hépatite chronique C, le rôle du psychiatre référent est double :

- évaluation pré-thérapeutique aux plans psychiatrique et addictologique : indispensable en cas d'antécédents psychiatriques ou de dépression avant d'entreprendre le traitement de l'infection virale s'il inclut de l'interféron ; conseillée dans les autres situations (*cf.* thématique « Comorbidités psychiatriques et addictives ») ;
- suivi coordonné, impliquant plusieurs professionnels de santé pendant et après le traitement, recommandé chez les patients fortement dépendants aux substances psycho-actives et/ou ayant des addictions multiples et/ou des troubles psychiatriques et/ou des antécédents de troubles psychiatriques, la prise en charge pouvant éventuellement être hospitalière, y compris en urgence, si nécessaire [26].

Autres

Ophthalmologiste, néphrologue, dermatologue, hématalogue ou autres spécialistes, en fonction des antécédents ou des effets indésirables survenant sous traitement.

Autres professionnels de santé et du travail social

Les infirmières, psychologues, assistantes sociales, travailleurs sociaux et pharmaciens sont également impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite pour permettre de :

- gérer leur maladie, en optimisant l'adhésion à leur traitement,
- renforcer leur motivation afin de stabiliser ou d'améliorer leur qualité de vie,
- optimiser les chances de succès thérapeutique,
- renforcer le soutien de l'entourage proche.

Dans le cadre de protocoles de coopération entre professionnels de santé (article 51 de la loi HPST), le suivi des patients atteints d'une hépatite chronique B et surtout C peut être partagé entre les médecins et les autres professionnels de santé, afin d'opérer des transferts d'activités ou d'actes de soins ou de réorganiser des modes d'intervention auprès du patient (*cf.* thématique « Éducation thérapeutique du patient »).

Associations des patients et des usagers du système de santé

L'association est un espace de parole et de soutien qui autorise un autre temps d'échange et permet l'expérimentation d'un autre type d'accompagnement au-delà de la prescription ou de la relation patient/médecin.

Le rôle des associations est multiple :

- soutien aux patients en cours de traitement ou non traités, en les informant, en favorisant l'échange d'expériences, en les incitant à participer à la démarche médicale et à être acteur de leur santé ;
- porte-parole des patients auprès du corps médical et des tutelles, en participant au fonctionnement des réseaux, ainsi que par la représentation des usagers dans les différentes instances hospitalières ou de santé publique au niveau régional : conférences régionales de santé et de l'autonomie, conférences de territoire, comités régionaux de coordination des politiques de santé, conseils d'administration des structures hospitalières, caisses primaires d'assurance maladie ; coordinations régionales de lutte contre le VIH (COREVIH), office national d'indemnisation

des accidents médicaux (ONIAM), ANRS, Inserm, HAS, FPRH, Inpes et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)... ;

- amélioration de l'accès aux soins des patients avec une sensibilisation de la population générale, un dépistage possible par les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) des différents publics cibles, la production de rapports de recommandations à l'instar du présent document (avec actualisation régulière) et une orientation vers les réseaux de santé spécialisés (information du patient et de son entourage du retentissement du traitement sur la qualité de vie pour favoriser l'observance ; participation active aux campagnes d'information et de dépistage ; formation à l'éducation thérapeutique du patient et *lobbying* pour l'attribution accrue de moyens à la recherche et à la prévention) ;

- contribution au respect des droits des patients avec une information juridique et une aide pour constituer les dossiers des Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH), des Allocations adulte handicapé (AAH), des assurances, des crédits, de l'emploi et du logement social ;

- les progrès majeurs dans le traitement des patients atteints d'infections virales B ou C n'empêchent pas l'évolution fatale de certains d'entre eux, pris en charge à un moment trop tardif de leur maladie. La gestion de la fin de vie de ces patients, atteints le plus souvent de cirrhose décompensée ou de carcinome hépatocellulaire, peut alors se poser, impliquant les acteurs et les structures appropriés, sans qu'une spécificité liée à ces affections puisse être identifiée.

Expériences d'organisation et de coordination des soins

Diverses expériences ont été menées pour faciliter l'accès aux traitements antiviraux et à la vaccination contre l'hépatite B et pour accompagner les patients dans leur accès aux soins et leur traitement.

La consultation infirmière pour les patients atteints d'hépatite chronique C : expérience au centre hospitalier de Montélimar

Le suivi des patients atteints d'une hépatite C nécessite des consultations itératives qui, dans le cadre d'un protocole de coopération entre professionnels de santé, ont pu être partagées entre médecins et infirmières formées. En collaboration avec la direction des soins de l'établissement, un tandem médecin/infirmier a été le moteur du projet de protocole. Ce dernier a débuté par la mise en œuvre d'une consultation infirmière autonome, dans le cadre des expérimentations dites Berland (arrêté du 13 décembre 2004). Une formalisation détaillée de la procédure, la mise en œuvre de formations théoriques et pratiques et le développement d'une expertise clinique conjointe en sont les points marquants.

Des outils d'information pour le patient ont été créés. Un dossier patient commun pour le médecin et l'infirmière a été élaboré. Des protocoles médicamenteux, la description d'une consultation infirmière type et la mise en œuvre d'échelles de mesure ont également été formalisés. Par ailleurs, des actes dérogatoires ont été identifiés et les formations et compétences requises pour l'infirmière ont été définies.

Tous les acteurs ont été bénéficiaires. On a constaté chez le patient une meilleure réactivité en cas de problème, un meilleur suivi, une disponibilité d'écoute plus grande, une attitude plus active dans la prise en charge de la maladie et du traitement et une

meilleure observance des traitements. L'infirmière a enrichi ses missions avec la coordination du suivi du patient avec d'autres professionnels de santé et le réseau associatif, une pratique des consultations autonome, la reconnaissance de compétences acquises et d'une expertise propre, l'expérimentation d'une nouvelle conception de la coopération médecin/infirmière et la participation à l'évolution de la profession d'infirmière. Enfin, pour le médecin, du temps a été libéré pour d'autres activités.

Au regard de cette expérience, le rôle et la contribution propre d'une infirmière à la prise en charge pluridisciplinaire d'une maladie chronique telle que l'hépatite C doivent être soulignés.

Ce protocole de coopération illustre l'intérêt de créer des métiers intermédiaires entre le métier de médecin et les métiers paramédicaux existants.

La Maison du patient

L'expérience de la Maison des hépatites à Lyon, officiellement la Maison du patient, vise à proposer un accompagnement complet à la prise en charge médicale, assurée par ailleurs essentiellement par le service expert. Les patients sont adressés par le médecin qui prescrit le traitement antiviral et qui peut être un hépatologue hospitalier le plus souvent, un hépato-gastroentérologue libéral ou un médecin généraliste.

Pendant une période d'environ 18 mois, les patients traités pour une hépatite C sont accueillis pour l'éducation thérapeutique, le suivi du traitement et la gestion des effets indésirables. Une permanence téléphonique permet l'accès aux patients éloignés. Les infirmières réorientent le patient vers l'hôpital lorsqu'elles constatent un problème médical. Des consultations sont assurées par des psychologues pour le soutien avant, pendant et après le traitement. Une assistante sociale est disponible pour les problèmes sociaux. Plusieurs dispositifs collectifs permettent aux patients d'échanger (atelier d'écriture, protolangage) et rendent le dialogue avec les patients plus facile. Les associations de patients, en particulier « SOS Hépatites », ont leur siège dans cette maison et organisent des permanences.

Cette construction ville-hôpital semble très intéressante pour faciliter la continuité des prises en charge et la sortie de la maladie.

Les réseaux de microstructures médicales

Le principe des microstructures vise à constituer une équipe de soins polyvalente au sein du cabinet du médecin généraliste pour les patients ayant des conduites addictives qui nécessitent des soins et qui viennent y consulter.

L'équipe est constituée par le médecin généraliste, un psychologue et un travailleur social qui assurent le suivi des patients. Le psychologue et le travailleur social reçoivent les patients dans le cabinet du médecin généraliste à des plages horaires hebdomadaires fixes. Régulièrement, l'équipe de la microstructure se réunit pour une synthèse qui conduit à définir une stratégie thérapeutique adaptée à chaque cas. Ponctuellement, le patient peut être invité à ces synthèses. De même, d'autres compétences peuvent être requises : hépatologues, psychiatres, pharmaciens d'officine... Les microstructures ont ainsi une grande souplesse de fonctionnement et peuvent s'organiser en fonction de la demande de soins.

Au niveau régional, les microstructures se regroupent en réseaux. Une coordination permet d'organiser les permanences des intervenants, la circulation de l'information (sanitaire, législative...), la formation permanente des équipes, le suivi de l'activité et la recherche portant sur la mesure de l'impact sanitaire et socio-économique du dispositif sur les patients.

Un premier exemple d'impact concerne le traitement de l'hépatite C [27]. En partenariat avec le service expert hépatites Alsace des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, le Réseau des microstructures médicales (RMS) Alsace a suivi pendant deux ans 526 usagers de drogues. Un dépistage du VHC a été réalisé chez 80 % d'entre eux. Dans 88 % des cas, la sérologie a été complétée par la recherche de l'ARN du VHC. La prise en charge thérapeutique a pu être effectuée chez 43 patients, soit 40 % des patients ayant un ARN du VHC positif. Ces résultats, plus favorables que ceux rapportés dans la littérature, ont montré que le dispositif en RMS avait un impact sanitaire favorable dans le dépistage, le suivi et le traitement de l'hépatite C chez les patients pris en charge.

Le second exemple concerne la vaccination contre l'hépatite B chez les usagers de substances psycho-actives [28]. Le niveau de couverture vaccinale chez ces usagers et l'impact de la formation des professionnels de santé exerçant dans les RMS sur la couverture vaccinale contre le VHB ont été évalués. En partenariat avec le Service Expert de Lutte contre les Hépatites Virales d'Alsace des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et dans le cadre du plan Hépatites 2009-2012, le RMS Alsace a suivi, pendant 3 ans, 675 usagers. Leur couverture vaccinale est passée de 28 % en 2009 à 52 % en 2012, grâce à une formation continue de l'ensemble des professionnels de santé. Un questionnaire anonyme a été adressé aux usagers de substances psycho-actives et aux médecins du réseau. Son analyse a montré que si les principaux modes de transmission du VHB étaient connus par les usagers, seulement 29 % en connaissaient la totalité. De plus, il est apparu que la vaccination était associée à la connaissance de la gravité potentielle de la maladie : parmi les usagers vaccinés, 91 % la jugeaient potentiellement grave *versus* 61 % chez les usagers non vaccinés. Ces résultats montrent que la formation continue des professionnels de santé a un impact positif sur la vaccination des usagers de substances psycho-actives. Ils confirment également la pertinence du suivi des usagers en microstructure. En effet, il est apparu que les problèmes économiques (salaires, dettes) et sociaux (logement, travail) devaient être traités dans le même temps que les problèmes médicaux pour permettre l'amélioration de la couverture vaccinale.

En 2014, la Coordination nationale des réseaux de microstructures médicales (CNRMS) comprend sept réseaux situés en Alsace, PACA, Lorraine, Picardie, Pays de la Loire, Midi-Pyrénées et Vosges.

L'organisation du dépistage et de la prise en charge des hépatites virales B et C chez les usagers de substances psycho-actives dans les CSAPA

Ce programme, en cours d'évaluation, s'inscrit dans un programme plus général de dépistage et de prise en charge des maladies chroniques du foie. Il est mené conjointement par le Service Expert de Lutte contre les Hépatites Virales d'Alsace, 5 CSAPA hospitaliers et de ville, l'unité sanitaire de niveau 1 de la maison d'arrêt de Strasbourg-Elsau (UCSA), l'équipe de liaison de psychiatrie et d'addictologie du centre hospitalier d'Erstein et « SOS Hépatites ». Il a bénéficié au départ d'un financement spécifique de l'ARS Alsace dans le cadre du projet régional de santé Alsace et de son schéma régional de prévention.

Ce programme vise à améliorer les pratiques et le parcours de soins des usagers de substances psycho-actives.

Organisation et parcours de soins

Points-clés

1. Le dépistage des hépatites B et C concerne en partie une population qui accède aux soins délivrés par le médecin traitant et en partie des groupes socialement vulnérables qui accèdent mal aux soins ou en sont exclus.
2. En France, les vaccinations sont le plus souvent réalisées par les pédiatres et les médecins traitants, qui sont ambivalents vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B.
3. La prise en charge des patients atteints d'hépatite B ou C est compliquée par : (a) des traitements dont les prescriptions et le suivi demandent une expertise ; (b) la présence fréquente de comorbidités qui implique une prise en charge globale ; (c) l'existence fréquente de difficultés sociales impliquant des compétences particulières.
4. La majorité des patients atteints d'hépatite B ou C accède aux soins organisés autour du médecin traitant, avec la possibilité de recours spécialisés, mais beaucoup de patients (usagers de drogues, migrants, personnes placées sous main de justice) ont des difficultés d'accès aux soins.
5. De nombreuses structures et professionnels de santé ou médico-sociaux sont impliqués dans les soins des patients atteints d'hépatite B ou C, mais il existe un manque de coordination entre eux.
6. En matière de soins, toute coordination des structures et des professionnels implique un référentiel de pratique commun et reconnu ; les seuls référentiels utilisables sont les protocoles de la HAS consacrés à l'ALD6 dont le contenu est restreint aux aspects proprement hépatologiques et virologiques ; les aspects sociaux et médico-sociaux, qui ne relèvent pas d'un financement par l'Assurance maladie, ne sont pas évoqués.
7. Dans l'enquête de prévalence réalisée en 2004 par l'InVS, la situation sociale défavorable, identifiée par le bénéfice de la CMUc, constituait un marqueur de risque pour les hépatites B et C, mais ce résultat n'est pas utilisé dans la lutte contre les hépatites B et C, pourtant marquée par d'importantes inégalités sociales.
8. La surveillance des patients atteints d'hépatite B et C dans les services experts (interrompue depuis 2012) ne permet pas de savoir si les inégalités sociales qui concernent ces infections et leur prise en charge sont l'objet d'une correction.
9. Dans les politiques régionales de santé, l'organisation des soins concernant les hépatites B et C est éclatée entre les trois schémas d'organisation : prévention (vaccination, dépistage, éducation thérapeutique), soins (établissements de santé et « ville ») et médico-social (usagers de drogues, migrants).
10. L'organisation des soins destinés aux patients atteints d'hépatite B ou C présente d'importantes inégalités entre les régions (incluant la France d'outre-mer).
11. L'implication des patients atteints d'hépatite B et C dans la gestion de leur maladie et de leurs soins est à la fois un élément du pronostic et une exigence sociale.

Recommandations

Les mesures recommandées pour la construction d'un parcours de soins organisé et efficace, impliquant les patients et prenant en compte leur qualité de vie, consistent à :

1. **Inciter les médecins traitants aux actions de prévention médicalisée relatives aux hépatites B et C** (vaccination contre l'hépatite B, dépistage des hépatites B et C) dans le cadre des rémunérations sur objectifs de santé publique (ROSP).
2. **Intégrer de façon systématique le dépistage des hépatites B et C et l'offre de vaccination contre l'hépatite B dans les dispositifs de soins, au contact des personnes vulnérables** (personnes en situation de pauvreté et de précarité, migrants, usagers de drogues et personnes placées sous main de justice).
3. **Mettre à jour les protocoles ALD6 de la HAS**, en explicitant les aides médico-sociales dont les patients atteints d'hépatite B et C peuvent avoir besoin.
4. **Mettre en place dans chaque région des réunions de concertation multidisciplinaire** pour la prise en charge des cas complexes d'hépatites B et C, en impliquant notamment médecin traitant, médecin spécialiste (hépatologue, hépato-gastroentérologue, interniste ou infectiologue), médecin compétent en addictologie et travailleur social et donnant lieu à une proposition rédigée, destinée aux patients.
5. **Développer l'offre d'éducation thérapeutique** proposée aux patients atteints d'hépatite B et C, en amplifiant les programmes consacrés aux hépatites B, en impliquant de façon systématique les médecins traitants (par une ROSP) et en recherchant l'équité de cette offre entre les régions et son accessibilité pour les patients confrontés à des difficultés sociales.
6. **Rechercher la possibilité d'utiliser la CMUc, pour orienter et évaluer les réponses apportées à la prévention et la prise en charge des hépatites B et C.**
7. **Expérimenter des dispositifs de financement forfaitaires de parcours de soins** pour les patients atteints d'hépatite B d'une part, et d'hépatite C d'autre part, sur la base des protocoles ALD 6 étendus et en mettant en place leur évaluation médico-économique.
8. **Expérimenter des dispositifs de coordination de soins** pour les patients atteints d'hépatite B et d'hépatite C, sur la base des protocoles ALD 6 étendus et en mettant en place leur évaluation médico-économique.
9. **Élaborer sous l'égide de l'InVS une méthode de suivi des actions de prévention** (vaccination contre l'hépatite B, dépistage des hépatites B et C) **et des prises en charge** (ALD et SNIIR-AM, PMSI, inclusion dans les programmes d'éducation thérapeutique concernés), avec une déclinaison régionale.
10. **Élaborer et diffuser annuellement dans chaque région** (y compris en France d'outre-mer) **sous l'égide des Agences régionales de santé un tableau de bord** regroupant l'ensemble des données disponibles concernant la prévention (vaccination, dépistage) les soins (PMSI, ALD) et **les prises en charge médico-sociales** concernant les hépatites B et C, dispersés dans les différents schémas d'organisation de la région.
11. **Suivre annuellement, en matière de prévention et de soins des hépatites B et C, la situation des régions caractérisées par une situation défavorable sur le plan épidémiologique (haute prévalence, populations spécifiques) et/ou de l'organisation de l'accès aux soins.**

Organization of the hepatitis B and C management process

Key points

1. Diagnosis of HBV and HCV infections concerns both populations who consult their general practitioner as well as vulnerable social groups who are excluded from traditional healthcare.
2. In France, vaccinations are usually performed by pediatricians and general practitioners, who may be ambivalent about vaccination against hepatitis B.
3. Management of patients with HBV or HCV infection is complicated by : (a) treatment which must be prescribed by specialists, (b) the frequent presence of co-morbidities which requires global patient management, and (c) the frequent existence of social difficulties requiring specific expertise.
4. Treatment of patients with HBV or HCV infections is generally managed by specialists associated with general practitioners ; however access to treatment is difficult for many patients (drug users, immigrants, prisoners).
5. Although numerous structures and healthcare or sociomedical professionals are involved in the treatment of patients with HBV or HCV infections, there is a lack of coordination.
6. Any coordination of healthcare structures and professionals requires a common, recognized standard. The only existing references are the protocols from the French national health authority ("HAS") which are limited to hepatological and virological aspects. Social and sociomedical aspects, which are not financed by French national health insurance, are not mentioned.
7. In the 2004 study on prevalence by the French institute for public health surveillance ("InVs"), a poor social condition, identified by those receiving "CMUc" (universal welfare) was a risk factor for HBV and HCV infection. Nevertheless, these results were not used in the fight against HBV and HCV, although these diseases are marked by significant social inequalities.
8. Clinical evaluation of patients with HBV and HCV infections in specialized centers makes it impossible to determine whether the social inequalities associated with these infections and their management have been corrected.
9. In regional health policies, the organization of the treatment of HBV and HCV infections is broken down into three approaches: prevention (vaccination, testing, therapeutic patient education), treatment (healthcare facilities and consultations) and sociomedical (drug users, immigrants).
10. There are significant regional inequalities in the organization of treatment of patients with HBV and HCV infections (including French overseas regions).
11. The involvement of patients with HBV or HCV infections in the treatment process is both a prognostic factor and a social necessity.

Recommandations

To create an organized, effective treatment process that includes patients and takes into account their quality of life, it is necessary to:

1. **Encourage general practitioners to participate in the prevention of HBV and HCV infections** (HBV vaccination, testing for HBV and HCV) within the framework of public health goal based-payments.
2. **Systematically include testing for hepatitis B and C and offer the HBV vaccination when caring for vulnerable population** (individuals in a state of poverty or precarity, drug users and individuals in legal custody).
3. **Update French national health authority (“HAS”) protocols** by specifying the sociomedical assistance that HBV and HCV patients may need.
4. **Create multidisciplinary meetings in each region for the management of complex cases of HBV and HCV infections**, including in particular the general practitioner, specialist (hepatologist, hepatogastroenterologist, internist or infectious disease specialist), addiction specialist, and social worker to draft a written proposition for patients.
5. **Markedly improve therapeutic patient education for patients with HBV and HCV** by developing the HBV programs and systematically involving general practitioners and seeking equality among the regions and access to patients with social problems.
6. Evaluate the use of the “CMUc” to direct and evaluate response to prevention and management of HBV and HCV infection.
7. **Experiment with flat fee funding of treatment in patients with HBV and HCV infections** based on an extended “ALD6” protocol and by focusing on medicoeconomic evaluation.
8. **Experiment with systems to coordinate treatment in patients with HBV and HCV infections** based on extended “ALD6” protocols and by performing a medicoeconomic evaluation.
9. **Draft a method of monitoring of prevention activities** in association with the French institute for public health surveillance (“InVs”) (HBV vaccination, HBV and HCV testing) and the management (in particular inclusion in the appropriate therapeutic patient education programs) on a regional level.
10. **Draft and circulate yearly in each region** (including in the French overseas regions) in association with Regional health authorities (“ARS”) **a spreadsheet including all available data on prevention (vaccination, testing), treatment and sociomedical management of HBV and HCV infections found throughout the region.**
11. **Perform a yearly follow-up of prevention and treatment of HBV and HCV infections in regions that are considered to be epidemiologically disadvantaged** (high prevalence, specific populations) **and/or for the organization of access to treatment.**

Références

1. Haut Conseil de la Santé Publique. *Évaluation du Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012*. Paris : La Documentation Française, 2013.
2. Circulaire n° DGS/VS2/DH/99/299 du 21 mai 1999, relative à l'organisation des soins pour les personnes atteintes d'hépatite C.
3. Arrêté du 2 mars 2012 modifiant l'arrêté du 13 mars 2009 pris pour l'application de l'article D. 162-8 du code de la sécurité sociale. Texte 20. *JO* du 23 mars 2012.
4. www.invs.sante.fr. *Dossiers-thématiques/Maladies-infectieuses/Hépatites virales/Hépatite B. Surveillance nationale de l'hépatite B chronique à partir des pôles de référence et réseaux hépatites volontaires*. Données épidémiologiques 2008-2011.
5. www.invs.sante.fr. *Dossiers-thématiques/Maladies-infectieuses/Hépatites virales/Hépatite C. Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence volontaires*. Données épidémiologiques 2001-2007.
6. <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/12/cir-36202.pdf>
7. <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/04/cir-36776.pdf>
8. <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/04/cir-36777.pdf>
9. Arrêté du 3 octobre 2000 relatif aux consultations de dépistage anonyme et gratuit. *JO* du 20 octobre 2000, 16771-6.
10. Circulaire n° DGS/MC2 n° 2008-79 du 28 février 2008 relative à la mise en place des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et à la mise en place des schémas régionaux médico-sociaux d'addictologie.
11. Rapport de synthèse des activités des CSAPA en 2010 réalisé par l'OFDT et la DGS. <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/rapports/rap13/epfxcpt6-fr.html>
12. Enquêtes RECAP. Synthèse des données par l'OFDT. <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/donnees-nat/recap.html>
13. Circulaire n° DGS/S6B/DSS/1A/DGAS/5C/2006/01 du 2 janvier 2006 relative à la structuration du dispositif de réduction des risques, à la mise en place des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) et à leur financement par l'assurance maladie.
14. Circulaire n° DGS (SD6/A)DGAS/DSS/2002/551 du 31 octobre 2002 relative aux appartements de coordination thérapeutique (ACT).
15. Rapport d'activité des ACT de la FNH VIH et autres pathologies 2012.
16. Guide médecin - Affection de longue durée - Hépatite chronique C - HAS, mai 2006.
17. Guide médecin - Affection de longue durée - Hépatite chronique B - HAS, octobre 2006.
18. Gautier A. Opinions et pratiques des médecins généralistes vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B, France, 2009. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 29-30 : 339-42.
19. Fonteneau L, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D. *Estimations des couvertures vaccinales à 24 mois à partir des certificats de santé du 24^e mois - 2004-2007*. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, août 2010, 30 p.
20. Couverture vaccinale hépatite B chez les enfants scolarisés en classe de 3^e (15 ans) en France estimée dans les enquêtes nationales de santé 2003-2004 et 2008-2009 auprès des élèves scolarisés en classe de 3^e (Source : Drees-Dgesco. Traitement InVS). Disponibles : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Hepatitis-B>
21. Brouard C, Gautier A, Saboni L, Jestin C, Semaille C, Beltzer N, pour l'équipe KABP. Connaissances, perceptions et pratiques vis-à-vis de l'hépatite B en population générale en France métropolitaine en 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 29-30 : 333-8.
22. Gautier A, Jestin C. Pratiques de dépistage des hépatites virales par les médecins généralistes, France 2009. *BEH Web* 25 mai 2011 ; n° 1 : 4 p.

23. Décision du 21 février 2011 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. Texte 16. *JO* du 19 mai 2011.
24. Décision du 1^{er} mars 2011 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. Texte 17. *JO* du 19 mai 2011.
25. Foucher J, Reiller B, Jullien V, Léal F, di Cesare ES, Merrouche W, *et al.* FibroScan used in street-based outreach for drug users is useful for hepatitis C virus screening and management: a prospective study. *J Viral Hepat* 2009 ; 16 : 121-31.
26. Mise au point AFSSAPS. *Évaluation et prise en charge des troubles psychiatriques chez les patients adultes infectés par le virus de l'hépatite C et traités par (peg) interféron alfa et ribavirine*. Paris : AFSSAPS, mai 2008.
27. Di Nino F, Imbs JL, Melenotte GH, le réseau RMS, Doffoël M. Dépistage et traitement des hépatites C par le réseau des microstructures médicales hépatites C chez les usagers de drogues en Alsace, France 2006-2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; 37 : 400-4.
28. Di Nino F, Imbs JL, Melenotte GH, le réseau RMS, Doffoël M. Progression de la couverture vaccinale de l'hépatite B chez les usagers de substances psychoactives suivis par le réseau des microstructures médicales d'Alsace. *Bull Epidemiol Hebd* 2014 (sous presse).

18

Soins et accompagnement des personnes en situation de vulnérabilité

Les hépatites B et C ont la particularité d'une distribution très inégale dans la population, touchant plus lourdement certains groupes caractérisés par des difficultés sociales diverses. Dans ce contexte, les soins des patients concernés ne peuvent être restreints aux seules recommandations thérapeutiques, mais doivent aussi prendre en compte leurs spécificités et intégrer d'autres mesures pertinentes. Cela implique une collaboration avec d'autres professionnels et acteurs medico-sociaux et sociaux.

Des déterminants sociaux de la santé aux inégalités sociales de santé

Vulnérabilité sociale et hépatites B et C

Beaucoup de recommandations concernant les hépatites B et C sont focalisées sur les comportements à risque, le vaccin contre l'hépatite B et les traitements antiviraux et leur observance, c'est-à-dire des facteurs individuels de lutte contre les hépatites plutôt que des déterminants sociaux. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a pourtant insisté sur l'importance de ces déterminants [1] pour réduire les inégalités sociales de santé. Le rôle propre du statut social vis-à-vis des infections liées aux virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) [2] a été reconnu en France dès 2004 : outre l'utilisation de drogues par voie intraveineuse et les rapports sexuels entre hommes, les facteurs identifiés de risque de ces infections ont été : le fait de bénéficier de la Couverture médicale universelle complémentaire (CMUc) ou l'Aide médicale de l'État (AME), un niveau d'éducation inférieur au baccalauréat, la naissance dans un pays à haute prévalence ou un séjour d'au moins 3 mois dans un service de psychiatrie. En 2011, des recommandations en Italie insistent sur ces mêmes facteurs, en y ajoutant le déficit de soutien familial et social [3].

La vulnérabilité sociale des personnes dépasse le concept de groupes à risque, limitant les propositions d'action à la seule responsabilité individuelle [4]. Elle incite au contraire à considérer les discriminations d'accès aux différents soins (dont la prévention) et à prendre en compte les potentialités et capacités des personnes en fonction de leur environnement social. Cette vulnérabilité suit un gradient d'inégalités sociales injustes car socialement construites, sur lesquelles il est possible d'agir. Les soins des personnes vulnérables

nécessitent, outre l'optimisation du parcours de soins, l'amélioration des conditions de vie (emploi et éducation en particulier) et les capacités d'action des personnes [5].

Les parcours de santé des patients vulnérables atteints d'hépatites virales : difficultés et possibilités

En France, les personnes socialement vulnérables atteintes d'hépatite B ou C sont plus touchées que les autres [6]. Le dépistage doit donc les concerner plus particulièrement. Ces personnes ont aussi d'autres facteurs de progression vers une maladie hépatique plus sévère : diabète, obésité, consommation excessive d'alcool [7, 8]. Le risque de complications des hépatites chroniques (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale et carcinome hépatocellulaire, généralement en rapport avec le développement d'une cirrhose) [9-11] est donc accru et justifie une prise en charge plus active. Pourtant, le caractère asymptomatique de l'affection, la perception parfois lointaine qu'en a le patient vulnérable et la crainte de stigmatisation représentent des obstacles. Par ailleurs, d'autres besoins essentiels, voire vitaux, peuvent passer au premier plan. Le diagnostic d'infection virale chronique et l'évaluation de son stade de gravité doivent être complétés par une prise en compte des désordres associés : addictions (alcool et toxicomanies), diabète et obésité. Du fait de ces comorbidités, le suivi du traitement antiviral peut être chaotique, mettant en cause son efficacité.

La barrière linguistique représente un réel obstacle à tous les stades du parcours de soins : compréhension de la maladie, nécessité d'observance stricte avec prises médicamenteuses parfois à horaires fixes, gestion des examens biologiques, imagerie et consultations médicales à des temps précis, prévention. L'accès systématique à l'interprétariat en temps réel n'est pas suffisamment développé.

Au cours du traitement antiviral, la gestion des effets indésirables pose des problèmes spécifiques. Par exemple, l'asthénie liée à l'interféron occasionne des difficultés personnelles (isolement social), professionnelles (travail physique pénible avec situation financière ou contrat précaire ne permettant pas d'arrêt de travail) ou familiales (gardes d'enfants ou famille nombreuse).

Les autres effets indésirables représentent également une charge financière importante, en l'absence de couverture santé complémentaire (dispositifs médicaux hors « Affection de longue durée » [ALD] ou non remboursés, tels que crèmes dermatologiques ou transports médicaux). De plus, l'identification des situations d'urgence sous traitement peut être retardée (anémie sévère), avec de possibles conséquences graves.

Par ailleurs, en l'absence d'indication thérapeutique actuelle, le suivi à long terme, en particulier chez les porteurs asymptomatiques de l'AgHBs, est fréquemment abandonné, car perçu comme secondaire dans les priorités d'existence. Le dépistage et la vaccination contre l'hépatite B de l'entourage sont trop souvent négligés. L'entrée dans le parcours de soins de ces patients particulièrement vulnérables nécessite donc un accompagnement multidisciplinaire adapté, loin des standards habituels (gestion des rendez-vous multiples, jours et horaires fixes, absence d'unité de lieu). Lorsqu'un traitement est indiqué, un programme d'éducation thérapeutique du patient ciblé devrait en améliorer la réponse.

Un système d'information pour évaluer les conditions de vie et les facteurs de vulnérabilité chez les patients infectés par le VHB ou le VHC

Alors que les infections virales B et C sont trois fois plus fréquentes chez les personnes en situation de précarité [2], on ne dispose pas aujourd'hui d'outils pour mesurer les inégalités sociales de santé dans ce domaine en particulier. Un tel système d'information

rendrait possible l'analyse de données quantitatives et qualitatives, nécessaire pour mobiliser les leviers d'actions et corriger les inégalités d'accès aux soins et aux droits.

Les premiers résultats attendus de ce système seraient d'identifier les facteurs de vulnérabilité sociale des personnes atteintes d'hépatites B et C : accès aux soins et aux droits sociaux, recours aux soins généralistes.

Deux niveaux complémentaires sont à distinguer :

- niveau individuel : établir, après consentement de la personne, un diagnostic opérationnel de ses problèmes sociaux éventuels lors d'une consultation,
- niveau collectif : évaluer chez les patients les déterminants sociaux de la santé [12] : conditions de vie, impact de l'état de santé sur la vie sociale, déterminants psychosociaux, difficultés d'accès aux soins, permettant de proposer des orientations plus efficaces.

Ce système d'information pour les patients ayant une hépatite à virus B ou C pourra s'inspirer de différents indicateurs :

- le score Epices (11 items), caractérisant la précarité socio-économique mais pas la grande vulnérabilité [13],
- les 8 critères de grande vulnérabilité utilisés au Comité pour la santé des exilés (Comede) chez les migrants [14],
- la fiche de détection de la fragilité sociale (12 items) du plan « Cancer » 2009-2013 [15],
- un score individuel de précarité explorant la vulnérabilité [16], qui pourrait être intégré dans les dossiers médicaux.

Situations de vulnérabilité « ici et là-bas »

L'immigration de pays à forte ou moyenne endémicité des infections à VHB et à VHC (Afrique subsaharienne, Asie, Europe de l'Est) entraîne de nouveaux enjeux de santé publique en Europe [6, 17-20].

Les nombreux obstacles rencontrés par les migrants, quel que soit leur statut administratif et leur précarité socio-économique, majorent leur vulnérabilité face à l'accès au dépistage et aux soins en France [21]. Les hépatites B et C restent insuffisamment dépistées chez les migrants parce que les facteurs de risque dans le contexte des pays d'origine ne sont pas toujours bien connus. Dans la plupart de ces pays, il n'existe pas de programme incitant par exemple au dépistage chez la femme enceinte pour prévenir la transmission mère-enfant, chez les donneurs de sang ou au sein de groupes exposés : professionnels de santé et d'aide à la personne, hémodialysés, polytransfusés, patients ayant des maladies hémolytiques chroniques (drépanocytose), usagers de drogues, etc. [19].

On estime que 90 % des nouvelles contaminations par le VHC dans le monde seraient dus au partage par les usagers de drogues de matériel d'injection souillé [22].

Les traitements de référence sont inaccessibles aux populations à revenus faibles ou intermédiaires en l'absence de couverture maladie et la découverte d'une hépatite chronique peut entraîner les patients dans des situations de grande détresse. Dans le monde, moins de 2 % des personnes infectées par le VHC ayant besoin d'un traitement y ont effectivement accès [23], du fait du faible engagement des gouvernements dans la lutte contre les hépatites, de la faible mobilisation de la société civile, mais surtout des prix, exorbitants, fixés librement par les laboratoires pharmaceutiques et encore accrus récemment avec l'arrivée des nouveaux agents anti-VHC. S'inspirant des leçons de la lutte contre le

VIH/Sida, l'« hepCoalition » lancée en 2012 a construit un plaidoyer international pour l'accès au dépistage et au traitement dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, en particulier pour les usagers de drogues et les personnes co-infectées VIH-VHC [24]. La suppression des monopoles et la mise en concurrence avec les médicaments génériques devraient réduire de façon importante les coûts des traitements. En Égypte, l'arrivée sur le marché en 2004 d'un interféron pégylé produit localement a permis la baisse de 11 000 à 2 000 US\$ du coût du traitement en moins de dix ans [25]. Les flexibilités prévues dans les Accords sur les droits en matière de propriété intellectuelle et commerciale (ADPIC), la production et l'importation des versions génériques constituent les enjeux pour améliorer les réponses nationales et internationales. Des recommandations de négocier la baisse des coûts des traitements avec les firmes pharmaceutiques et contre toute discrimination économique des personnes éligibles aux traitements ont été adoptées par les acteurs de la lutte contre les hépatites en Afrique en 2011 à Dakar [26].

Quel accès à la prévention et aux soins ?

Quelles mesures de protection sociale ?

L'Assurance maladie garantit une prise en charge financière partielle (dite « couverture de base ») des frais de santé, sur des critères socio-professionnels (salaire, pension de retraite, Allocation adulte handicapé [AAH]) ou, à défaut, sur des critères de résidence stable et régulière (CMU) [27]. Mayotte est une exception, puisqu'il n'y existe ni CMU, ni AME, près d'un quart de la population étant exclu de toute protection maladie.

Cette couverture porte sur un panier de soins : actes de prévention et de dépistage, médicaments, consultations, actes de biologie, etc. En pratique, l'approche curative est privilégiée sur les actes préventifs.

Pour une liste d'ALD [28], dont les hépatites virales (ALD 6), une prise en charge financière à 100 % est possible avec toutefois diverses restrictions.

- Le protocole de soins [29] qui explicite les seuls soins et examens en rapport avec l'ALD, donc entièrement remboursés, est souvent mal connu. Les recommandations de la Haute autorité de sante (HAS) peuvent être étendues, par exemple, pour la couverture des effets indésirables. Le protocole peut être modifié à tout moment, notamment lorsque l'état de santé évolue.
- Deux décrets [30] ont introduit en 2011 une couverture intermédiaire, le suivi post-ALD, pour les maladies chroniques (comme certains cancers ou les hépatites) présentant « une phase active potentiellement suivie de rémission nécessitant un suivi ». Le périmètre et les modalités d'enclenchement du suivi post-ALD compromettent la coordination et la qualité du suivi : la maladie a pu entraîner des fragilités sociales ou des effets à moyen terme, bien au-delà de la guérison virologique et ne permettant pas toujours de bénéficier d'une complémentaire santé pour la prise en charge des frais non couverts.
- Bien que les hépatites virales fassent partie des ALD [31], différents forfaits (notamment hospitalier), franchises et dépassements d'honoraires restent à la charge du patient.
- Au final, une complémentaire santé s'avère nécessaire, avec la complémentaire CMU (CMUc) pour les personnes plus démunies (ressources < 8 593 €/an au 1^{er} juillet 2013), mais au-delà, l'Aide pour une complémentaire santé (ACS), mal connue

et trop complexe (« bon d'achat » valable six mois, soumis à l'aléa du marché des complémentaires), reste insuffisante, une personne disposant de faibles ressources n'étant pas en position de force dans la négociation d'un contrat individuel [32, 33].

Les étrangers résidant de manière stable en France (plus de trois mois), mais en séjour irrégulier et disposant de faibles ressources, relèvent du dispositif de l'Aide médicale d'état (AME) [34] qui garantit une protection à hauteur d'un « 100 % sécurité sociale », donc inférieure à la CMUc et ne permet que du télépaiement en mode dégradé (sans carte vitale). Ces dispositions ont été critiquées par le Comité national de lutte contre la pauvreté et l'exclusion sociale (CNLE) [35] et l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) [36].

Les personnes atteintes d'hépatite virale peuvent se heurter à des refus de soins (qui sont interdits par l'article L1110-3 du code de la santé publique), directs ou déguisés (par exemple longs délais de rendez-vous), du fait de leur maladie, leur apparence, leur nationalité réelle ou supposée, leur orientation sexuelle réelle ou supposée, ou parce qu'elles relèvent de la CMUc ou de l'AME.

Les « Permanences d'accès aux soins de santé » (PASS) sont des dispositifs issus de la loi de lutte contre les exclusions de 1998 [37], pertinents pour les patients atteints d'hépatite virale en difficulté sociale : « Les PASS [...] ont aussi pour fonction d'accompagner [les personnes démunies] dans les démarches nécessaires à la reconnaissance de leurs droits, notamment en matière de couverture sociale. [...] » [38]. Leurs moyens et modes d'organisation sont toutefois divers et leur efficacité inégale [39, 40] selon les régions et les villes, avec certains dysfonctionnements : accueil de toutes les personnes en situation de précarité non toujours respecté et émission des factures *a posteriori* (fausse gratuité). La complexité et la méconnaissance du dispositif entraînent des difficultés de soin, des orientations inadaptées et des procédures de remises de traitements non opérantes.

Essais cliniques

Le cadre juridique des essais cliniques a fait l'objet d'une réforme dont les décrets d'application ne sont toujours pas publiés. Cette loi a assoupli les conditions d'inclusion des personnes, qui jusque-là excluaient les personnes non « affiliées à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime » [41]. Désormais, les « non-affiliés » pourraient participer sans restriction aux recherches non interventionnelles. En revanche, pour les recherches interventionnelles, leur accès reste soumis à l'autorisation du Comité de protection des personnes (CPP), au regard de stricts critères du type bénéfice-risque [42]. Cette disposition peut constituer une perte de chance d'accès à de nouveaux traitements, comme pour la prise en charge de l'hépatite C actuellement. Le vocable « non-affiliés à un régime de sécurité sociale » continue d'exclure les bénéficiaires de l'AME et devrait être revu. Ce sont plutôt les personnes « non-affiliées à un régime d'Assurance maladie ou non bénéficiaires de l'AME » qui devraient être exclues des essais. Cela permettrait de continuer à protéger les personnes dépourvues de protection maladie (indispensable pour faire face à un besoin de soin), tout en permettant d'élargir les essais à l'ensemble de la population vivant en France. Cette modification de l'article L1121-8-1 du code de la santé publique permettrait également aux personnes ayant une AME de bénéficier des avancées, notamment des nouveaux traitements.

Drôit aux soins et situations spécifiques

Certaines populations en situation de vulnérabilité particulièrement concernées par les hépatites virales sont éloignées des soins en raison de leur précarité sociale ou administrative. Une approche de santé publique devrait viser à améliorer leur accès à la prévention, au dépistage, à la santé, à la sécurité et aux droits.

Migrants

De nombreux migrants originaires de zones d'endémie connaissent en France une situation de grande précarité matérielle, sociale et administrative. S'y ajoutent d'autres facteurs de risque liés à la migration : risques liés aux soins dans les pays d'origine, transmission verticale puis horizontale lors de la petite enfance à partir de l'entourage infecté, événements parfois violents ayant motivé l'exil (tortures, sévices et violences hétérosexuelles et homosexuelles), séjours temporaires dans le pays d'origine avec pratiques à risques. L'accès à la prévention et aux soins pour les étrangers implique le droit au séjour, faute de quoi la couverture sanitaire (fonds pour les soins urgents et vitaux ou AME) ne permet pas d'assurer le dépistage et des soins préventifs globaux, de qualité et continus. L'étude Parcours chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne devrait apporter des éléments complémentaires (<http://parcours-sante-migration.com/>).

Les personnes originaires des pays en développement [43], atteintes d'une infection par les virus des hépatites B et/ou C, remplissent les conditions requises pour l'obtention d'un titre de séjour en raison de leur état de santé (Art. L313-11 11° du code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile) (Ceseda : www.legifrance.gouv.fr/). Ce dispositif légal a pour but de garantir la continuité des soins pour des patients étrangers dont le retour au pays les exposerait à des conséquences d'une exceptionnelle gravité, dues à un défaut de prise en charge. Les complications mortelles à moyen et long terme sont bien connues (cirrhose et carcinome hépatocellulaire), mais le pronostic individuel de ces patients comporte beaucoup d'incertitudes liées aux antécédents familiaux d'infections par le VHB et le VHC, à l'ancienneté de la contamination et aux facteurs environnementaux, tels que l'exposition aux aflatoxines. De multiples rapports d'organismes internationaux, de conférences de consensus [44], d'associations et professionnels de santé des pays d'origine, dont l'OMS [45], le Programme des Nations-Unies pour le développement (PNUD) et l'Organisation des Nations-Unies contre le Sida (ONUSIDA) [46] concernant ces pays en développement, ont souligné le risque majeur de défaut de soins auquel les patients atteints d'une infection par le VHB sont exposés en cas de retour dans leur pays d'origine. Cela peut concerner le défaut d'accompagnement requis et de traitement antiviral (non disponibilité des molécules de référence, ruptures fréquentes des stocks de médicaments et de réactifs de laboratoire, insuffisance de maintenance et de procédures-qualité du matériel de suivi virologique). En France, le ministère de la santé a donc rédigé des instructions¹ relatives aux procédures concernant les étrangers malades atteints d'affections graves : « *Lorsqu'il n'y a pas d'emblée d'indication thérapeutique, puisque l'histoire naturelle des infections virales B et C peut conduire à des complications graves [...] et puisque le délai de survenue de ces complications n'est pas individuellement prévisible, une surveillance régulière aux plans clinique, biologique, virologique et morphologique [...] s'impose. Les moyens nécessaires à un suivi efficace et adapté ne sont habituellement pas accessibles dans l'ensemble des pays en développement* ». En revanche, une personne guérie d'une infection par le VHC avec un ARN

1. n° DGS/MC1/RI2/2010/297 du 29/07/2010 et n° DGS/MC1/RI2/2011/417 du 10/11/2011.

indétectable à deux reprises après un traitement et sans complication ou s'agissant du VHB une personne porteuse présentant une séroconversion dans le système HBs et un ADN indétectable ne nécessitent *a priori* plus de suivi spécifique en France. Les éléments d'appréciation de la disponibilité d'un traitement adapté dans le pays d'origine et de rédaction du rapport médical sont illustrés dans un guide de soins et d'accompagnement des migrants/étrangers en situation précaire à destination des professionnels [39]. Cela nécessite un travail en réseau.

Personnes en situation de prostitution

En France, depuis une quinzaine d'années, le travail du sexe a connu de profondes transformations et diversifications : arrivée d'une population migrante, souvent précaire et allophone, développement de la prostitution occasionnelle ou par Internet. Cela constitue autant de facteurs qui augmentent l'isolement et la vulnérabilité des personnes en situation de prostitution, sur les plans sanitaire (pratiques à risque, moindre accès aux services de prévention), psychologique et social (moindre accès aux droits sociaux, exposition aux violences) [47].

Le Conseil national du Sida (CNS) recommandait aux pouvoirs publics une meilleure prise en compte des questions de santé et de droits des personnes en situation de prostitution [48]. À cet égard, la pénalisation du racolage public conduit à des effets pervers [49], majorant les différents aspects de cette vulnérabilité, induisant une confusion sur la légalité de la prostitution et sur les effets par ricochet à l'encontre des personnes se prostituant, qui réduisent leur capacité de négociation des tarifs et des moyens de prévention.

Dans ce contexte, une forte prévalence de l'AgHBs est observée dans ces populations : 4,2 % parmi 72 personnes testées selon l'étude ProSanté [50] (*versus* 0,65 % en population générale [6]) et 4,8 % chez 436 femmes dépistées entre 2008 et 2012 par le Lotus Bus [51].

Usagers de drogues (cf. thématique « Prévention chez les usagers de drogues »)

Les usagers de drogues sont particulièrement touchés par les épidémies de VHC et VHB [52], compliquées par d'autres problèmes de santé associés. Leur accès effectif aux soins est en outre limité par leur situation sociale (précarité du séjour pour les étrangers et pénalisation de l'usage de drogues), leur couverture sociale partielle ou absente et de fréquents refus de soins.

Leur hébergement, souvent temporaire, est à l'origine de difficultés de domiciliation administrative, déterminante pour l'ouverture des droits. Leur mobilité géographique importante nécessiterait de renouveler les affiliations et d'entreprendre des démarches d'ouverture de droits à chaque changement de département. La situation est encore plus délicate pour ceux qui vivent en zone rurale dépourvue de Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) ou de Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).

Une comparaison entre huit pays européens [53] montre que les expériences de salles de consommation à moindre risques améliorent les conditions d'hygiène et réduisent les comportements à risques, l'usage de drogues en public et les nuisances associées.

Personnes en situation de handicap

Les personnes en situation de handicap en France vivent des situations d'une grande hétérogénéité selon la nature du handicap : visuel (1,7 million de personnes), auditif (7 millions), physique (7,7 millions), mental (1,7 million) et psychique (1,5 million), mais aussi selon le degré de dépendance, l'âge de survenue du handicap, l'âge de la

personne, son environnement et notamment si elle vit en institution (enquête Handicap santé ménage, Insee 1999 et Drees 2005). Ces personnes cumulent ainsi une situation socio-économique défavorable, un isolement social et familial, un mauvais état de santé et des difficultés d'accès à la prévention et aux soins, avec un renoncement aux soins [54]. Chez ces personnes, une hépatite B ou C peut majorer le handicap et les activités courantes.

Par ailleurs, une hépatite peut entraîner un handicap, reconnu administrativement. En effet, les personnes traitées pour une infection par le VHC ou le VHB sont le plus souvent dans l'incapacité de poursuivre une activité professionnelle. Du fait de carrières trop courtes, discontinues ou faiblement rémunérées, les revenus de substitution (indemnités journalières, pensions d'invalidité) ne leur sont pas accessibles et elles ne disposent alors que de revenus faibles, souvent restreints aux minima sociaux au titre de l'Allocation pour adulte handicapé (AAH), de l'Allocation supplémentaire d'invalidité (ASI), ou, à défaut, le Revenu de solidarité active (RSA). Ainsi, près de 40 % des personnes ayant une infection par le VHB ou le VHC auraient des ressources inférieures au seuil de pauvreté [55].

Pour ces personnes, l'accès aux Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) est difficile : appréhension à intégrer le dispositif « handicap », délais d'instruction, faible réactivité, effets invalidants d'une hépatite mal reconnus dans un dispositif conçu pour d'autres situations, instances peu sensibilisées [56, 57].

Leur accès à l'AAH a été encore restreint avec l'introduction en 2011 d'une condition de « restriction substantielle et durable pour l'accès à l'emploi », lorsque le taux d'incapacité est compris entre 50 % et 80 % [58]. Cette condition est peu compatible avec la variabilité de l'état de santé des personnes ayant une infection à VHC ou à VHB, avec le risque inopiné d'effets indésirables et le poids psychologique des traitements et elle les renvoie vers le RSA, de montant inférieur et qui n'inclut plus automatiquement la CMU en cas de « RSA activité ».

Pour les étrangers, l'accès aux minima sociaux est encore plus restreint puisqu'une double condition d'ancienneté de séjour régulier et/ou de nature de titre de séjour est requise.

Des enquêtes en cours apporteront des données sur le dépistage des hépatites B ou C (cf. www.inpes.sante.fr/Barometre/barometre-sante-2010/index.asp et www.inpes.sante.fr/lsf/etudes.asp).

Personnes détenues

La prévalence des hépatites est élevée dans la population incarcérée. À l'arrivée, un dépistage VIH, VHB, VHC et une vaccination contre l'hépatite B sont proposés, mais l'accès aux consultations spécialisées des centres hospitaliers reste difficile, souvent faute de disponibilité d'escortes policières ou pénitentiaires. L'accès aux traitements est ainsi retardé. La confidentialité des soins en prison n'est pas toujours respectée et les détenus eux-mêmes sont parfois très anxieux à l'égard des propositions de soins. Malgré une prévalence importante des infections virales [59], la population incarcérée n'a pas accès aux mêmes mesures de réduction des risques que la population générale, facteur de fragilisation supplémentaire. Enfin, à la sortie de prison une rupture des soins et de l'accompagnement est fréquente, compte tenu de la complexité des démarches à effectuer (couverture sociale, changement de domicile, demande d'AME pour les étrangers, etc.), sauf en cas de sortie dans un cadre thérapeutique (par exemple accueil en appartement thérapeutique).

L'incarcération est donc en soi un facteur de vulnérabilité supplémentaire [60] car, malgré les soins pluridisciplinaires, la rupture sociale créée par l'enfermement a un impact important à la sortie de prison.

Dispositifs particuliers et expériences innovantes

Médiation et participation des patients

Par l'intervention d'un tiers impartial, la médiation favorise l'accès aux soins des personnes en situation de vulnérabilité et facilite la résolution de conflits dans le domaine du soin ou dans une situation sociale particulière. Dans le domaine de la santé, les médiateurs sont multiples [61] : santé publique [62], santé pairs [63], interculturels [64], sanitaires [65], nouveaux acteurs orientés vers la qualité de vie en société plus que dans une perspective contractuelle ou commerciale.

En santé publique, la médiation joue un rôle transversal dans la relation soignant-soigné, favorisant la transition d'un rapport de « prescripteur-vigilant » à « malade-observant », vers une relation de partenariat entre professionnel de santé et patient [66]. Elle redéfinit les enjeux de pouvoir pour chaque patient et chaque médecin.

La médiation sanitaire favorise l'accès à la prévention et aux soins, par une meilleure intégration dans le système de santé de droit commun. Sa pertinence a été évaluée auprès d'un public Rom et mise en œuvre par plusieurs associations membres de Romeurope entre 2010 et 2012, sous pilotage de la Direction générale de la santé (DGS). Un impact favorable a été montré pour les populations roms migrantes vivant en squats et en bidonvilles en France. Le suivi des enfants par les médiatrices a permis d'améliorer considérablement leur couverture vaccinale, pour tous les vaccins. Pour la vaccination contre l'hépatite B par exemple, le pourcentage d'enfants de moins de 6 ans vaccinés est passé de 6 % à la phase initiale à 68 % en phase finale, après 18 mois d'intervention [67].

Nécessité d'un interprétariat professionnel et adapté

Pour les patients qui ne maîtrisent pas la langue française, la qualité de la communication et de l'échange est essentielle pour annoncer la maladie et expliquer le traitement et le suivi appropriés ainsi que les mesures de prévention. Nombre de soignants se contentent de gestes et d'approximations ou sollicitent des « interprètes de fortune » par méconnaissance de l'interprétariat médico-social, sous-estimation de son importance, crainte de son coût ou par routine. Or, la proximité entre le patient (et une part de son intimité) et son accompagnateur (voisins, relations, enfants) réduit nécessairement le dialogue, qui peut être tronqué, sans respecter le secret médical et professionnel. Les « interprètes informels » peuvent être à l'origine de contresens graves : traductions incorrectes, omission de certaines questions ou réponses par méconnaissance, par difficulté de traduire ou parce que le sujet semble embarrassant. Une étude du ministère de la Santé [68] conclut à l'amélioration sensible de la qualité des soins dans la population allophone lorsqu'un interprète professionnel ou un médecin bilingue est sollicité, par rapport à son absence. Au Royaume-Uni, un budget conséquent pour l'interprétariat professionnel est prévu, ce qui n'est pas le cas en France. Une charte de l'interprétariat médical et social a été établie entre différentes organisations réalisant l'interprétariat en France en 2012 [69].

Repenser l'hébergement

L'hébergement participe efficacement à la lutte contre les inégalités sociales de santé, en rendant possible le retour aux droits sociaux et aux soins. Selon le bilan 2012 de la Fédération nationale de l'hébergement VIH (FNHVIH) sur les Appartements de coordination thérapeutique (ACT), sur 6 352 demandes d'admission, plus de 10 % concernaient des personnes infectées par le VHC ou le VHB et 16,8 % des personnes co-infectées par le VHC et le VIH [70]. Les demandes des personnes atteintes d'hépatite étaient en progression. Un accompagnement social et médical, assuré par une équipe composée de médecins, travailleurs sociaux, psychologues et infirmiers, permet l'efficacité des traitements. Mais l'accès à ces hébergements est limité par la capacité d'accueil trop restreinte.

D'autres modes d'accompagnement d'efficacité avérée pourraient être développés. Ainsi, le projet PHASE créé en 2012 répond à la difficulté d'accès des usagers de drogues actifs aux hébergements sociaux [71]. Il vise à tisser avec chaque patient un réseau de santé disponible et personnalisé après avoir quitté le lieu de vie. Les personnes sont d'abord orientées vers l'hébergement par les CAARUD du Nord-Est parisien qui évaluera le projet de la personne de « sortir de la rue » pour se soigner, avant de l'orienter vers PHASE. Le groupement associatif pour le logement et l'accompagnement en partenariat avec le Service expert de lutte contre les hépatites virales Alsace (SELHVA) et « SOS Hépatites Alsace » a organisé des formations pour renforcer les connaissances des personnes accueillies et des professionnels (travailleurs sociaux, équipes médicales). Enfin, les projets conçus sur un principe d'*empowerment* ou « renforcement de la capacité à agir », co-construits avec la personne accueillie (comme la journée nationale des résidents de la FNHVIH) ou avec le patient-expert, sont des leviers d'action générateurs de changement.

Stratégies avancées

Le travail de proximité (« aller vers »), développé par les associations avec l'épidémie de VIH/Sida pour atteindre les usagers de drogues plus éloignés du système de soins, a montré son efficacité dans différents contextes et auprès de différents publics [72, 73]. Dans le cadre de la réduction des risques, cette stratégie permet d'atteindre les personnes les plus précaires, n'ayant pas accès aux dispositifs existants, et de réduire les comportements à risque, liés à l'usage de drogues ou d'origine sexuelle. Elle vise aussi à susciter la demande afin de faciliter l'accès aux circuits médico-sociaux existant, avec lesquels les publics fortement marginalisés ont peu ou pas de contact.

En France, des actions « hors les murs » menées par des CDAG [74] ou des associations comme Aremedia et Médecins du Monde ont porté le dépistage sur site [75]. Ces actions sont recommandées de longue date [76, 77] mais elles peuvent être entravées par des politiques sécuritaires, comme en Guyane [78].

Dans ce cadre, la vaccination contre le virus de l'hépatite B ou les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) constituent des outils pertinents (*cf.* thématique « Tests virologiques »).

Depuis l'arrêté de novembre 2010 [79], les associations et les CDAG proposent des TROD du VIH « hors les murs » dont l'acceptabilité et la faisabilité est bonne. La rapidité des résultats améliore le rendu [80-83] et ces tests permettent de toucher des populations très exposées [84, 85]. La validation des TROD pour les hépatites B et C doit permettre d'étendre cette même logique aux populations vulnérables les plus exposées. La proposition de TROD couplés VHC et VIH est déjà pratiquée au sein de l'unité mobile de l'association Gaia, des CSAPA et du CAARUD à Paris [86].

Soins et accompagnement des personnes en situation de vulnérabilité

Points-clés

1. La distribution inégale des hépatites B et C en France dans la population s'explique en partie par des caractéristiques sociales défavorables, qui impliquent de compléter le traitement médical de ces infections par des mesures sociales d'accompagnement, à caractère nécessairement général.
2. Alors que les populations en situation de vulnérabilité sociale sont particulièrement touchées par les infections par les virus B et C, les outils validés qui permettent d'apprécier ces aspects ne sont pas suffisamment utilisés.
3. Certains dispositifs et programmes efficaces pour dépister, traiter et accompagner les personnes vulnérables atteintes d'hépatites B et C ne sont pas soutenus alors qu'ils faciliteraient le suivi individuel de ces personnes et contribueraient à réduire les inégalités sociales de santé.
4. Les aides médico-sociales et sociales nécessaires chez les populations en situation de vulnérabilité sociale et de précarité atteintes d'hépatites B et C, y compris les dispositifs d'hébergement, doivent être développées et mieux utilisées.
5. Les inégalités sociales de santé doivent nécessairement être prises en compte dans la lutte contre les hépatites B et C, qui en constituent une illustration exemplaire.

Recommandations

Parcours de prévention et de soins et système d'information sanitaire et social

1. **Apprécier la situation de vulnérabilité sociale des personnes atteintes d'une hépatite** pour leur proposer un accompagnement pluridisciplinaire et adapté.
2. **Mettre en place un système d'information sanitaire et social** qui prenne en compte les hépatites pour mieux mesurer les facteurs de vulnérabilité et intervenir sur les déterminants sociaux de la santé, notamment en faisant évoluer les dispositifs de soins et d'accompagnement.

Situations de vulnérabilité « ici et là-bas » et migration

3. **Sensibiliser et former les professionnels de santé et les travailleurs sociaux au dépistage du VHB et du VHC chez les migrants issus de zones d'endémie moyenne ou forte** ; adapter les interventions et l'information sur les modes de transmission aux risques encourus dans les pays d'origine et pendant le parcours migratoire.
4. **Développer le recours à l'interprétariat professionnel** dans les services de santé et son accessibilité pour les personnes allophones en situation de vulnérabilité (numéro vert, gratuité pour les patients, y compris lors du dépistage).
5. **Faciliter le droit au séjour pour raison médicale**, ainsi que les soins des personnes ayant une infection chronique par le VHB ou le VHC, sur la base des recommandations de l'instruction de la Direction générale de la santé du 10 novembre 2011.
6. **Développer la coopération internationale** et appuyer le renforcement des systèmes de santé pour rendre possible la prévention et les soins des personnes atteintes par les hépatites dans les pays à ressources limitées.

Protection maladie, accès aux soins et essais cliniques

7. **Garantir le même niveau de soins pour tous les patients** avec un recours à la couverture maladie et un accès aux soins des plus démunis, quel que soit leur statut en terme de protection sociale (CMUc ou AME), dans l'esprit recommandé par le Conseil national des politiques de lutte contre la pauvreté et l'exclusion.
8. **Revaloriser les seuils complémentaires CMU et Aide pour une complémentaire santé (ACS)** afin que toute personne en deçà du seuil de pauvreté bénéficie de l'Assurance maladie avec complémentaire CMU et améliorer le panier de garanties couvert par la complémentaire CMU, notamment sur le plan dentaire, tel que recommandé par le Fonds CMU.
9. **Lutter efficacement contre les refus de soins** : reconnaître les résultats des enquêtes sur les refus de soins comme preuve juridiquement probante, aménager la charge de la preuve au bénéfice de la victime présumée, autoriser le plaider pour autrui par les associations habilitées, donner à l'Assurance maladie la possibilité d'instruire et de sanctionner un professionnel de santé en faisant paraître le décret prévu par la loi « hôpital, patients, santé, territoires ».
10. **Inclure dans les programmes de recherches toute personne bénéficiaire d'une protection maladie**, qu'elle soit affiliée à l'Assurance maladie (situation actuelle) ou bénéficiaire de l'Aide médicale d'État (exclue partiellement à ce jour) et, pour ce faire, modifier en ce sens l'article L1121-8-1 du code de la santé publique.

Handicap, allocation aux adultes handicapés et maisons départementales des personnes handicapées

11. **Développer les actions de prévention auprès des personnes relevant d'établissements et services sociaux et médico-sociaux**, en s'appuyant sur les associations gestionnaires d'établissements et celles représentant les usagers et les familles, les maisons départementales des personnes handicapées et en prêtant attention à l'information diffusée, qui, si elle n'est pas adaptée, touche difficilement les personnes en situation de handicap.
12. **Supprimer le critère de « restriction durable dans l'accès à l'emploi »** écartant du bénéfice de l'allocation aux adultes handicapés la plupart des personnes vivant avec le VHB et/ou le VHC.
13. **Revaloriser les minima sociaux** au-dessus du seuil de pauvreté, sans que cela ne prive les personnes concernées de la complémentaire CMU ; supprimer la condition d'ancienneté de séjour pour l'accès aux minima sociaux des étrangers avec droit au séjour.

Prostitution et usage de drogues

14. **Améliorer la santé, la sécurité et les droits des personnes en situation de prostitution**, en privilégiant une approche de santé publique et de réduction des risques des infections sexuellement transmissibles en général et des hépatites en particulier, plutôt qu'une politique de pénalisation et de répression.
15. **Garantir le maintien des droits à une prise en charge des frais de santé et des droits sociaux**, notamment en cas de mobilité géographique.
16. **Privilégier une approche globale de la réduction des risques** intégrant les spécificités individuelles et l'évolution des modes de consommation de drogues, en

renforçant la cohérence des différentes politiques publiques sanitaire, sociale et pénale.

Personnes détenues

17. **Proposer plus souvent et dans de meilleures conditions** (respect de la confidentialité et du secret médical) **un dépistage pendant l’incarcération et renforcer la politique de réduction des risques.**
18. **Faciliter la démarche d’ouverture des droits sociaux pour la sortie de prison et anticiper et renforcer l’accompagnement social à la sortie de prison.**

Dispositifs innovants à favoriser : médiation, hébergement adapté et stratégie avancée

19. **Développer la coordination entre les différents acteurs** (prévention, soins, accompagnement social, hébergement) et intégrer les médiateurs comme facilitateurs de cette coordination dans le parcours de soin au plus proche du lieu de vie des personnes, en tissant des partenariats avec les acteurs associatifs.
20. **Faciliter l’accès aux soins et aux droits et encourager le dépistage du VHB et du VHC et la vaccination contre l’hépatite B auprès des populations vulnérables** (gratuité et vaccination de l’entourage), en se fondant sur les expériences ayant fait la preuve de leur efficacité : stratégies avancées, médiation, hébergement adapté, et ce de façon cohérente avec un accueil inconditionnel et une continuité des soins sur le long terme.
21. **Soutenir les dispositifs mobiles** pour qu’ils puissent proposer une palette d’outils, dont la vaccination contre l’hépatite B, les TROD « hépatites » et le FibroScan® et développer les formations sur l’entretien de relation d’aide (*counseling*), notamment dans le cadre d’une proposition de TROD.
22. **Développer les capacités d’accueil et d’hébergement adaptés pour les personnes atteintes d’infections chroniques**, en particulier celles en situation de précarité ayant des problèmes psychiques, à travers une approche centrée sur le renforcement de la capacité à agir des personnes, et ce quel que soit leur statut administratif et leur état de santé (avant, pendant, après la mise sous traitement).

Care and support of vulnerable populations

Key points

1. The unequal distribution of HBV and HCV infections in the French population can be explained in part by underprivileged social conditions, which means that the medical treatment of these diseases must be associated with general measures of social support.
2. While vulnerable populations are particularly affected by HCV and HBV infections, validated tools to evaluate this phenomenon are not sufficiently put to use.
3. Certain programs and measures that are effective to diagnose, treat and accompany underprivileged populations with HBV and HCV infections have not been supported even though they would facilitate individual follow-up of these populations and help reduce the social inequalities of healthcare.

4. The sociomedical and social assistance necessary for underprivileged and vulnerable populations with HBV and HCV infections, including housing, should be developed and more effectively exploited.
5. The social inequalities of healthcare must be taken into account in the fight against HBV and HCV.

Recommendations

The treatment process and the social and medical information system

1. **Evaluate the social vulnerability of patients with hepatitis B and C** and propose appropriate multidisciplinary support.
2. **Develop a medical and social information system that takes into account HBV and HCV** to improve the evaluation of factors affecting vulnerability and to act upon the social determinants of health, in particular by improving healthcare and support services in relation to results.

Situations of vulnerability “here and there”, and immigration

3. **Increase awareness and provide training to healthcare professionals and social workers in HBV and HCV testing for immigrants from highly or moderately endemic areas.** Adapt interventions and information campaigns on the modes of transmission to the level of risk present in the country of origin and during the immigration process.
4. **Provide professional interpreters in healthcare settings** and make them available to non-French speaking, vulnerable individuals (800 number, free for patients, including during testing).
5. **Facilitate the residence permit for medical reasons for individuals with chronic HBV and HCV infections** based on the recommendations and instructions from the “Direction générale de la santé” on November 10, 2011.
6. **Develop international cooperation and support changes in the healthcare systems** to provide prevention and care to patients with hepatitis B and C in countries with limited resources.

Insurance coverage, access to treatment, and clinical trials

7. **Guarantee the same level of care to all patients** through medical insurance coverage and access to care for the most underprivileged, whatever their level of coverage in accordance with the guidelines of the National political counsel in the fight against poverty and exclusion.
8. **Revise complementary “CMU” and “ACS” thresholds** so that all individuals below the poverty line can benefit from national health insurance coverage and improve coverage by the supplemental “CMU” in particular for dental work, as recommended by the “CMU” funds.
9. **Fight effectively against treatment refusal** : emphasize the importance of testing, change the burden of proof to benefit the presumed victim, allow registered associations to plea for others, allow national health insurance to investigate and impose sanctions on healthcare professionals as set out in the Hospital, patients, health and territories (“HPST”) law decree.

10. **Include individuals with health insurance of any sort in research programs**, whatever their status, whether they are covered by French national health insurance (which exists at present) or State medical aid (“AME”) (partially excluded for the moment) and modify the article L1121-8-1 of the public health code accordingly.

Handicaps

11. **Develop prevention campaigns for the personnel in social and sociomedical facilities** by providing support to managers of these facilities, representatives of users and their families and Departmental homes for the handicapped (“MDPH”), by make sure that the information being circulated is appropriate for each type of handicap.
12. **Remove the criteria “long term restriction to access to employment”** which prevents most people with HBV and HCV infection from receiving Allocation to handicapped adults (“AAH”) benefits.
13. **Revise minimum social benefits** so that they are above the poverty line without preventing eligible parties from obtaining supplementary “CMU”. No longer make length of residency a pre-requisite for access to minimum social benefits for foreigners with a residence permit.

Prostitution and drug use

14. **Improve the health, safety and respect the rights of prostitutes support a public health and reduction of risk approach to sexually transmitted diseases in general and viral hepatitis in particular**, rather than a policy of punishment and repression.
15. **Guarantee continued coverage of healthcare costs and social benefits** especially in case of geographic mobility.
16. **Privilege a global approach to the reduction of risk** that includes individual characteristics and changes in the types of drug consumption by improving the coherence of different public health, social and criminal policies.

Prison inmates

17. **Propose better conditions** (respect of confidentiality, medical secrecy) **during testing in prison and strengthen the reduction of risk policy.**
18. **Facilitate the process for obtaining medical and social coverage when released from prison and increase social support after release**

Innovative approaches to be supported : mediation, appropriate housing, advanced strategies

19. **Coordinate prevention, treatment, social support and accommodations and use mediators** to facilitate coordination in a community based healthcare system, seeking support from, and establishing alliances with associations.
20. **Facilitate access to treatment and medical coverage, and encourage testing of HBV and HCV as well as the HBV vaccination in vulnerable populations** (free and vaccination for the family) based on other successful experiences: mediation, appropriate housing, advanced strategies, and this, in coherence with continuity, of residency and long term care.
21. **Support mobile services** that offer a range of tools including vaccination against HBV, rapid diagnostic tests for hepatitis and FibroScan® and develop training courses in counseling, in particular for rapid diagnostic tests.

22. **Increase the capacity to welcome and accommodate individuals with chronic infections**, in particular from vulnerable groups, with psychological problems, based on an approach that is centered on the individual empowerment of these patients whatever their administrative status.

Références

1. Organisation mondiale de la santé. *Comblant le fossé en une génération : instaurer l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé. Rapport final de la commission des déterminants sociaux de la santé*. Genève : OMS, 2009 : 32 p.
2. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, *et al*. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 546-55.
3. Almasio PL, Babudieri S, Barbarini G, Brunetto M, Conte D, Dentico P, *et al*. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates). *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 : 589-95.
4. O'Malley J, Tarantola D, Mann J. Vulnerability and HIV prevention. *Hygie* 1993 ; 12 : 12-5, 46.
5. Lombrail P. Pour une stratégie nationale de santé qui ne se limite pas à l'optimisation des parcours de soins individuels. *Santé Publique* 2013 ; 25 : 385-7.
6. Institut national de veille sanitaire (InVs). *Prévalence des hépatites B et C en France en 2004*. 2007, 114 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf
7. Inspection générale des affaires sociales. RM2012-033P. *Évaluation de la prise en charge du diabète*. Tome I. Rapport, avril 2012, 354 p.
8. Stoebner-Delbarre A. Précarité, consommations à risque et cancer. *Addictions* 2011 ; 33 : 10-5.
9. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, *et al*. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 110-7.
10. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, *et al*. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 120-4.
11. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998 ; 28 : 805-9.
12. Le rapport final de la commission des déterminants sociaux de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2008 est accessible *via* le lien suivant : http://www.who.int/social_determinants/fr/
13. Sass C, Moulin JJ, Guéguen R, Abric L, Dauphinot V, Dupré C, *et al*. Le score Epices : un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 14 : 93.
14. Comité pour la santé des exilés (Comede). Rapport d'activités, 2012, p. 71.
15. Institut national du cancer (INCa). *Fiche de détection de la fragilité sociale*. Action 26.2 du plan cancer 2009-2013. www.cancer.fr
16. Robert S. *Construction et validation d'un score individuel de précarité utilisable en soins primaires : une étude à partir de la cohorte santé, inégalités et ruptures sociales*. Université Pierre et Marie Curie Paris 6 : Thèse pour le Doctorat de médecine, 2013, 138 p.
17. Organisation mondiale de la santé. Hépatite B, aide-mémoire n° 204, juillet 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/>
18. Organisation mondiale de la santé. Hépatite C, aide-mémoire n° 164, juillet 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>
19. Organisation mondiale de la santé. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis. OMS, 2013, 210 p. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/global_report/en/

20. Lot F, Antoine D, Pioche C, Larsen C, Che D, Cazein F, *et al.* Trois pathologies infectieuses fréquemment rencontrées chez les migrants en France : le VIH, la tuberculose et l'hépatite. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 2-3-4 : 26-30.
21. Enel C, Minello A, Hillon P. Représentations des professionnels et dépistage des hépatites B et C chez les migrants : une étude qualitative en Côte d'Or. *Santé Publique* 2012 ; 24 : 303-15.
22. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clinical Infect Dis* 2009 ; 49 : 561-73. <http://cid.oxfordjournals.org/content/49/4/561.long>
23. Harris M, Rhodes T. Hepatitis C treatment access and uptake for people who inject drugs: a review mapping the role of social factors. *Harm Reduction Journal* 2013 ; 10 : 7. <http://www.harmreductionjournal.com/content/10/1/7>
24. www.hepCoalition.org
25. Egyptian initiative for personal rights (EIPR). *The Egyptian interferon: a scientific debate and necessary regulations that need to be issued*. 2011 <http://eipr.org/en/report/2011/08/21/1258>
26. <http://www.hepatitesafrique.org/images/docs/consensus/declaration.pdf>
27. Code de la sécurité sociale, article R. 380-1.
28. Décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011, qui précise la liste et les critères médicaux utilisés pour l'admission et le renouvellement des ALD .
29. Formulaire S 3501c.
30. Décrets n° 2011-77 et n° 2011-75 du 19 janvier 2011, explicités par la Circulaire DSS/SD1/MCGR n° 2011-55 du 23 mai 2011.
31. Code de la sécurité sociale, article D. 322-1.
32. Observatoire du non recours aux droits et aux services. Odenore, 2012. <http://odenore.msh-alpes.fr/presentation>
33. Ministère des solidarités et de la cohésion sociale. *Rapport du Gouvernement au parlement sur la pauvreté en France*, 5 décembre 2012, 64 p.
34. Code de l'action sociale et des familles, article L.251-1.
35. Avis du CNLE du 5 juillet 2011 et 19 mars 2012. 6 p. http://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_des_recommandations_du_CNLE-Version_finale_19_mars_2012.pdf
36. Inspection générale des affaires sociales. *Analyse de l'évolution des dépenses au titre de l'aide médicale d'État*. Décembre 2010, 162 p.
37. Loi d'orientation n° 98-657 du 29 juillet 1998.
38. Article L.6112-6 du Code de la santé publique, commenté dans la circulaire DH/AF1/DGS/SP2/DAS/RV3 du 17 décembre 1998.
39. Comité pour la santé des exilés (Comede). *Accompagnement et soins des étrangers/migrants*. Mise à jour 2013, actualisé sur www.comede.org
40. *État des lieux des permanences d'accès aux soins de santé dans 23 villes où Médecins du Monde est présent*. Direction des Missions France, août 2010.
41. 7^e alinéa de l'ancien article L1121-11 du Code de la santé publique.
42. Nouvel article L1121-8-1 du Code de la santé publique.
43. Rapport annuel du Programme de développement des nations-unies (Pnud). *Rapport sur le développement humain*. 2013, 228 p. <http://www.undp.org>
44. Conférence internationale des acteurs de lutte contre les hépatites en Afrique francophone. Dakar, juillet 2011. <http://www.hepatites.sn/images/stories/docs/comptendufinal.pdf>
45. Rapport annuel de l'Organisation mondiale de la santé. 2013, 168 p. <http://www.who.int>
46. Rapport annuel de l'Organisation des nations unies contre le sida (Onusida). 2013, 188 p. <http://www.unaids.org>
47. Inspection générale des affaires sociales. *Rapport Prostitutions : les enjeux sanitaires*. Avril 2013, 148 p.

48. Conseil national du sida. Avis suivi de recommandations. *VIH et commerce du sexe : garantir l'accès universel à la prévention et aux soins*. 16 septembre 2010, 52 p.
49. Programme des Nations unies pour le développement. Commission mondiale sur le VIH et le droit. *Risques, droits et santé*. Juillet 2012, 162 p. <http://www.hivlawcommission.org/resources/report/FinalReport-Risks,Rights&Health-FR.pdf>
50. Fnars, InVS. Étude ProSanté 2010-2011. *Étude sur l'état de santé, l'accès aux soins et l'accès aux droits des personnes en situation de prostitution rencontrées dans des structures sociales et médicales*. Rapport. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2013, 146 p. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Autres-thematiques/Etude-ProSante-2010-2011>.
51. Médecins du monde. *Programme de promotion de la santé et des droits auprès des travailleuses du sexe chinoises à Paris*. Rapport d'activité Lotus Bus, 2012, 68 p.
52. Jauffret-Roustide M., Couturier E., Le Strat Y, Barin F, Emmanuelli J, Semaille C, et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues, étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 33 : 244-7.
53. Institut national de la santé et de la recherche médicale. *Réduction des risques chez les usagers de drogues*. Expertise collective de l'Inserm. Paris : Inserm, juillet 2010 : 592 p.
54. Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux-Anesm. *Recommandations de bonnes pratiques professionnelles : l'accompagnement à la santé de la personne handicapée*. Juillet 2013, 130 p. <http://www.anesm.sante.gouv.fr/>
55. Aides. *Enquête VIH, hépatites et vous*. 2011, p. 2.
56. Blanc P, Jarraud-Vergnolle A. *Rapport d'information*. Sénat, au nom de la commission des affaires sociales n° 485 (2008-2009), 24 juin 2009.
57. Champion CL, Debré I. *Rapport d'information*. Sénat, au nom de la commission pour le contrôle de l'application des lois n° 635 (2011-2012), 4 juillet 2012.
58. Décret n° 2011-974 du 16 août 2011 relatif à l'attribution de l'allocation aux personnes handicapées subissant une restriction substantielle et durable pour l'accès à l'emploi et à certaines modalités d'attribution de cette allocation.
59. Chiron E, Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Chemlal K, Valantin MA, Serre P, et al. Prévalence de l'infection par le VIH et le virus de l'hépatite C chez les personnes détenues en France. Résultats de l'enquête Prévacar 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 35-36 : 445-50.
60. Désesquelles A, Ined et le groupe HID-prison. *Le handicap est plus fréquent en prison qu'à l'extérieur*. Paris : INSEE, juin 2009, n° 854.
61. Jouet E, Flora L, Las Vergnas O. Construction et reconnaissance des savoirs expérientiels. Note de synthèse. *Pratique de formation : analyses*. Saint-Denis : Université Paris 8, 2010 ; 58-59 ; 13-94, p. 47.
62. <http://www.cfmps.org>
63. <http://www.fp.univ-paris8.fr/Mediateur-de-sante-Pair-DU>
64. Cohen-Emerique M. Fayman S. Médiateurs culturels, passerelles d'identités. *Connexions* 2005 ; 83 : 169-90. <http://www.cairn.info/revue-connexions-2005-1-page-169.htm>
65. <http://www.mediation-sanitaire.org>
66. Dumez V. *The patient: a missing partner in the health system*. TEDx talks, Université de Montréal. 2012. Disponible en français sur internet à l'adresse : <http://www.youtube.com/watch?v=V2MGumDv384>
67. Médecins du monde, Association pour l'accueil des voyageurs (Asav), Areas. *Programme expérimental de médiation sanitaire. Rapport final d'évaluation du programme national de médiation sanitaire*. Juillet 2013, 71 p. www.mediation-sanitaire.org

68. Ministère de la santé. *Usage et opportunité du recours à l'interprétariat professionnel dans le domaine de la santé*. Décembre 2012, 139 p. <http://www.sante.gouv.fr/interpretariat-professionnel-dans-le-domaine-de-la-sante.html>
69. Adate, Aptira, Asamla, Cofrimi, Ism corum, Ism interprétariat, Ism, Mana, Migrations Santé Alsace, Réseau ville hôpital 35. *Charte de l'interprétariat médical et social en France*, adopté à Strasbourg le 14 décembre 2012, 12 p. <http://migrationsante.org/>
70. Ministère de la santé. *Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014*. Paris, 2010, 262 p.
71. Aurore. Rapport d'activité 2012 de l'association. 2013, 68 p. <http://aurore.asso.fr/publications/RA2012/files/assets/basic-html/page68.html>
72. World Health Organisation. Department of HIV/AIDS. *Prevention. Evidence for action: effectiveness of community-based outreach in preventing HIV/AIDS among injecting drug users*. 2004, 39 p. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241591528.pdf>. Consulté le 6 novembre 2013.
73. Needle RH, Burrows D, Friedman SR, Dorabjee J, Touzé G, Badrieva L, *et al*. Effectiveness of community-based outreach in preventing HIV/AIDS among injecting drug users. *Int J Drug Policy* 2005 ; 16 : 45-57.
74. Plard C, Shelly M, Millot J, Segouin C, Bertrand D, Le Divenah A. Dépistages anonymes et gratuits : comparaison de la population rencontrée en centre et en dehors des locaux. *Santé Publique* 2007 ; 19 : 355-62. www.cairn.info/revue-sante-publique-2007-5-page-355.htm
75. Conseil national du Sida. Note valant avis sur les conditions de la fusion des centres de dépistage et de diagnostic du VIH et des infections sexuellement transmissibles. 13 septembre 2012. http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/2012-09-13_avi_fr_depistage.pdf.
76. Conseil national du Sida. Rapport suivi de recommandations sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France. 16 novembre 2006. http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/2006-11-16_rap_fr_depistage.pdf
77. Yéni P (sous la direction de). *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts*. Rapport 2008, 412 p.
78. <http://www.migrantsoutremer.org/Rupture-de-la-continuite-des-soins>
79. Arrêté du 9 novembre 2010 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et 2). *Journal Officiel de la République Française*, 17 novembre 2010, n° 0266.
80. Prazuck T, Ducasse E, Huard E, Languille A, Sandberg F, Guinard J, *et al*. Tests rapides d'orientation et de diagnostic (TROD) en CDAG : impact sur le rendu des autres sérologies et intérêt de la mise en place de mesures de rappel des consultants perdus de vue. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 30 : 369-76.
81. Picard O, Valin N, Fonquernie L, Ouazene Z, Guyon H, Morand Joubert L, *et al*. Tests rapides d'orientation et de diagnostic de l'infection par le VIH en CDAG : expérience pilote en France (janvier 2010-janvier 2011). *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; 42 : 438-41.
82. Crémieux AC, Wilson d'Almeida K, Kierzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D, *et al*. Acceptabilité et faisabilité du dépistage systématique du VIH dans 27 services d'urgences d'Île-de-France (ANRS 95008 et Sidaction, mai 2009-août 2010). *Bull Epidemiol Hebd* 2010 ; 45-46 : 460-3.
83. Darius S. *Les tests rapides d'orientation diagnostique du VIH en structure de soins associative : mise en route et réalisation au centre de soins de Médecins du Monde à Strasbourg*. Université de Strasbourg ; Thèse n° 99, 2012.
84. Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L, *et al*. ANRS-COM'TEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open* 2012 ; 2 : e000693.

85. Lorente N, Préau M, Vernay-Vaisse C, Mora M, Blanche J, Otis J, *et al.* Expanding access to non-medicalized community-based rapid testing to men who have sex with men: an urgent HIV prevention intervention (The ANRS- DRAG Study). *PLoS One* 2013 ; 8 : e61225.
86. <http://gaia-paris.fr/IMG/pdf/RA2011.pdf>

19

Transmission des infections virales B et C de la mère à l'enfant : conséquences et prévention

Désir d'enfant et contraception chez les personnes infectées par les virus des hépatites B et C

Le désir d'enfant et la contraception sont des sujets importants et légitimes qui doivent être abordés tôt dans le suivi des personnes atteintes d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC), afin de leur apporter des informations claires ainsi que des éléments de réflexion permettant une projection vers l'avenir. Dans ce cadre, il est recommandé de vérifier l'immunité acquise contre le VHB avant la conception et de vacciner les femmes ayant un projet de grossesse si elles ne sont pas immunisées [1]. De même, il est recommandé de dépister l'hépatite C avant la conception si la femme a des facteurs de risque [1].

Conseils à une femme atteinte par une infection à VHB ou à VHC non traitée et ayant un désir d'enfant

L'annonce du diagnostic d'une infection par le VHB ou le VHC doit conduire à une information claire et adaptée, prenant en compte la situation globale de la femme (contexte médico-économique et administratif, origine ethnique, usage de drogues...) et ses éventuels projets de grossesse. La personne et/ou le couple doivent être informés des risques de transmission, de la nécessité du dépistage de l'infection et de la vaccination de l'entourage contre le virus B (*cf.* thématique « Vaccination contre l'hépatite B »), sur l'absence habituelle de risque pour la grossesse induit par ces infections, sur les risques de transmission mère-enfant et les moyens de les prévenir pour l'infection à VHB et sur les possibilités d'allaitement (*cf. infra*). Cette information permet à la personne ou au couple de prendre une décision s'intégrant dans son projet de vie.

Contraception

En cas d'hépatite aiguë B ou C ou de réactivation virale B, l'intérêt d'une contraception devra être discuté et, en cas d'indication, une contraception hormonale par progestatifs seuls ou une contraception mécanique sera proposée.

En cas d'hépatite chronique B ou C, et en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire, il n'y a pas de restriction à l'utilisation d'une contraception hormonale ou mécanique. En cas d'insuffisance hépatocellulaire ou de signes de gravité de la maladie du foie (taux de prothrombine < 50 %, bilirubinémie > 30 µmol/l, cirrhose décompensée), une contraception hormonale est contre-indiquée. La contraception mécanique est également contre-indiquée du fait des risques infectieux et hémorragiques et le retrait d'un dispositif intra-utérin doit être discuté. L'utilisation du préservatif doit systématiquement être associée aux contraceptifs pour diminuer le risque de contamination du partenaire par le virus B si celui-ci n'est pas immunisé. Une vaccination est recommandée pour tout partenaire sexuel d'une femme porteuse du VHB [2].

Quel bilan faire avant de débiter une grossesse ?

Il est recommandé de faire le point sur l'atteinte liée au VHB et au VHC avant de débiter une grossesse pour décider de la prise en charge spécifique et de la nécessité ou non d'un traitement antiviral. Les examens ne sont pas différents de ceux à réaliser pour toute personne atteinte d'infection virale B ou C (cf. thématique « Conséquences et traitement des infections à VHB et à VHC »).

Quand une grossesse est-elle à risque ?

L'infection par le VHB ou le VHC n'est jamais, par elle-même, une contre-indication à la grossesse. Toutefois, une cirrhose (rare avant 30 ans et qui entraîne une baisse de la fertilité) est une situation de grossesse à risque, à discuter au cas par cas, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique (taux de prothrombine, bilirubinémie, créatininémie) et des possibilités thérapeutiques. Chez une femme atteinte de cirrhose, virale B ou C, il n'y a *a priori* pas d'indication à l'interruption d'une grossesse survenue spontanément. En revanche, la patiente doit être immédiatement informée qu'il s'agit d'une grossesse à risques élevés (avortements spontanés, prématurité, cholestase gravidique et décompensation de la cirrhose). Dès le début de la grossesse, la prise en charge devra être coordonnée pour une surveillance médicale renforcée tout au long de la grossesse et le choix du mode d'accouchement. Une fibroscopie œsogastroduodénale doit être faite pour rechercher des signes d'hypertension portale. Une césarienne programmée sera nécessaire en cas de troubles de l'hémostase ou d'hypertension portale à risque.

Traitement de l'hépatite B chez une femme ayant un désir de grossesse ou débutant une grossesse

La décision de prescription d'un traitement antiviral chez une femme en âge de procréer doit inclure la question du bénéfice-risque par rapport à une éventuelle grossesse et ce choix doit être clairement discuté avec la patiente et son conjoint [3]. Quand la grossesse n'est pas imminente, le traitement, s'il est indiqué, peut comporter soit l'interféron pégylé, soit un analogue nucléosidique ou nucléotidique, comme en l'absence de prévision de grossesse (cf. thématique « Conséquences et traitement de l'infection par le VHB »). Quand la grossesse est prévue à court terme, les analogues nucléos(t)idiques doivent être préférés, car le traitement par interféron est contre-indiqué pendant la grossesse.

En cas de grossesse, l'arrêt de l'analogue (qui comporte un risque de réactivation) [4] ou sa poursuite devra être discuté. Ce dernier choix est le plus habituel et s'impose en cas de maladie du foie associée à une fibrose sévère (F3 ou F4) ou d'antécédent de transmission mère-enfant du VHB lors d'une grossesse antérieure. L'innocuité des analogues nucléos(t)idiques sur le fœtus n'a pas été démontrée. Cependant, il existe des données

rassurantes pour la lamivudine et le ténofovir prescrits chez les femmes enceintes vivant avec le VIH [5] et le ténofovir, analogue de dernière génération, est à privilégier. Si un traitement par entécavir a été entrepris avant la grossesse, l'entécavir doit être remplacé par le ténofovir.

Traitement de l'hépatite C chez une femme ayant un désir de grossesse ou débutant une grossesse

Si le traitement antiviral a été prescrit avec l'objectif d'éliminer tout risque de transmission mère-enfant du virus C avant la conception, il faudra attendre 6 mois après l'arrêt du traitement pour pouvoir affirmer la guérison virologique. Sinon, quand le traitement comporte de la ribavirine, un délai de 4 mois est recommandé entre la fin du traitement antiviral et le début d'une grossesse en raison d'un possible risque tératogène. Une contraception efficace est recommandée durant toute cette période. Pour l'homme, la procréation est contre-indiquée durant les traitements incluant de la ribavirine et jusqu'à 7 mois après l'arrêt de la ribavirine en raison de la durée d'élimination de la molécule et de la spermatogénèse. Il est également recommandé à l'homme traité par ribavirine d'utiliser des préservatifs en cas de rapports sexuels avec une femme enceinte.

La ribavirine est tératogène chez l'animal. Un avis et un suivi échographique spécialisés sont nécessaires en cas de survenue de grossesse sous ribavirine. Cependant, il n'y a pas lieu de faire une interruption médicale de grossesse sauf en cas de malformation majeure.

Même si aucune donnée sur leurs dangers n'est aujourd'hui disponible, toutes les nouvelles molécules antivirales C sont actuellement contre-indiquées pendant la grossesse. Leur prescription en dehors de la grossesse implique l'utilisation d'une contraception efficace.

Suivi de la femme pendant la grossesse

Infection virale B (Tableau 1)

Femmes enceintes ayant un AgHBs positif. Épidémiologie en France

La prévalence de l'AgHBs chez les femmes enceintes, comme celle dans la population générale, varie principalement avec leur origine géographique. Dans une enquête réalisée de 1984 à 1998 dans la région de Limoges, la prévalence de l'AgHBs chez les femmes enceintes était en moyenne estimée à 0,65 % (France métropolitaine : 0,29 % ; Antilles françaises : 5,68 % ; Sud-Est asiatique : 7,14 % ; Afrique subsaharienne : 6,52 %) [6]. En 2010, l'analyse des certificats de santé du huitième jour après la naissance de l'enfant (premier certificat de santé obligatoire de l'enfant) rapportait un taux de positivité en France métropolitaine de l'ordre de 0,7 % [7]. En revanche, la prévalence de l'AgHBs dans une maternité parisienne a été estimée à 4 %, ce taux s'expliquant par une forte proportion de femmes originaires de zones de forte endémie [8]. Dans cette étude, une concentration sérique d'ADN du VHB $> 10^5$ UI/ml était trouvée chez respectivement 1 %, 38 % et 4 % des femmes enceintes AgHBs positif originaires d'Europe, d'Asie et d'Afrique subsaharienne.

Tableau 1. Infection par les virus des hépatites B et C. Prise en charge obstétricale et infantile en 2014.

| | VHB | VHC |
|---|--|---|
| Dépistage chez la femme enceinte | Dépistage obligatoire* | Non systématique actuellement (dépistage si facteur de risque)*** |
| Test sanguin à réaliser chez la femme enceinte | AgHBs (si + : ADN du VHB) | Sérologie anti-VHC (si + : ARN du VHC) |
| Mode d'accouchement si infection par le VHB ou le VHC | Non modifié | Non modifié |
| Prévention à la naissance si mère infectée | Sérovaccination : Ig anti-HBs 100 UI à la naissance + vaccin à la naissance, M1 et M6 (+ analogue anti-VHB si ADN-VHB > 10 ⁷ UI/ml) | Non |
| Allaitement si infection par le VHB ou le VHC | Non déconseillé** | Non déconseillé |
| Dépistage chez l'enfant né de mère infectée | Recommandé (sérologie VHB à 9 mois) | Recommandé (sérologie VHC à 18 mois) |

* Actuellement dépistage au sixième mois de la grossesse, mais recommandation de dépistage au premier examen prénatal.

** Après vérification que la sérovaccination a bien été débutée.

*** Recommandation de dépistage systématique au premier examen prénatal.

Quels sont les risques de transmission associés aux méthodes de diagnostic prénatal en cas d'AgHBs positif ?

Le risque de transmission du virus B au fœtus est faible, de 0 à 2,9 % au cours d'une amniocentèse, mais les données sont anciennes avec de petits effectifs et des taux d'ADN du VHB le plus souvent inconnus [9]. Une étude récente met en évidence le taux d'ADN du VHB élevé au moment du geste pour le risque de contamination de l'enfant ainsi que la position antérieure du placenta [10]. En pratique, il semble prudent de privilégier l'amniocentèse à la biopsie de trophoblaste et d'éviter autant que possible la voie transplacentaire s'il existe des valeurs élevées d'ADN du VHB. Même si l'intérêt des agents antiviraux n'a jamais été étudié dans le cadre du diagnostic prénatal, un traitement par un analogue pourrait être recommandé en cas d'ADN du VHB > 10 UI/ml et d'autres facteurs de risque.

Quand dépister l'AgHBs au cours de la grossesse ?

Le dépistage de l'AgHBs est obligatoire en France à l'examen du sixième mois de grossesse (décret 92-143) [11]. Cependant, le délai du sixième mois et celui de la réalisation de l'ADN du VHB en cas d'AgHBs positif rendent la réalisation éventuelle d'un traitement par un analogue au dernier trimestre de grossesse difficilement applicable. La réalisation de ce test lors du premier examen prénatal, en même temps que d'autres tests comme le VIH, la rubéole ou la toxoplasmose, permettrait d'adapter la prise en charge et notamment d'avoir le temps de réaliser un dosage d'ADN du VHB (*cf. infra*). Les

femmes chez lesquelles l'ADN du VHB a été trouvé positif devaient bénéficier de la mise en place de réseaux de soins pour accompagner l'annonce et organiser la prise en charge pendant la grossesse et après l'accouchement.

Comment optimiser l'obligation de dépistage de l'AgHBs au cours de la grossesse ?

L'application de ce test obligatoire n'est pas optimale en France. Dans deux enquêtes régionales, en Limousin et en Auvergne, la preuve du dépistage du VHB n'a pu être apportée chez, respectivement, 25 et 26 % des femmes enceintes relevant du régime général [6, 12]. De façon plus précise, en 2006 en Picardie, 7,2 % des femmes n'avaient aucune trace de ce dépistage à la fois dans le dossier obstétrical ou dans les laboratoires de virologie référents [13]. En 2010, l'analyse des certificats de naissance du huitième jour a rapporté un taux de dépistage de l'AgHBs réalisé au minimum chez 88 % des femmes enceintes [7]. Il convient donc de renforcer tous les moyens d'information permettant de sensibiliser les professionnels de santé à la réalisation de ce dépistage. De même, à l'instar du dépistage du VIH, le regroupement des différents examens lors du premier examen prénatal apparaît comme un moyen simple pour améliorer le dépistage.

Quel test de dépistage du VHB doit-on réaliser chez une femme enceinte ?

La HAS a recommandé en 2009 la seule réalisation de l'AgHBs chez les femmes enceintes [1] alors qu'elle a recommandé en 2011 la réalisation des trois tests (AgHBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) en population générale [14]. Cette recommandation chez la femme enceinte, qui s'est fondée sur des données médico-économiques, ne prend pas en compte les possibilités de vaccination chez les femmes non immunisées et devrait être révisée.

Quelle est la conduite à tenir lors de l'accouchement en urgence d'une femme dont le résultat d'AgHBs n'est pas disponible ?

Un prélèvement pour une recherche de l'AgHBs peut être adressé en urgence dans certains centres avec une réponse dans les 24 h. En l'absence de résultat dans les 24 h, il convient de débiter la vaccination du nouveau-né contre l'hépatite B. Cette vaccination ne s'accompagnera pas d'injection d'immunoglobulines anti-HBs.

Découverte d'un AgHBs positif. Quel est le suivi au cours d'une grossesse normale ?

La découverte d'un AgHBs positif chez une femme enceinte doit conduire à une information claire et adaptée et permettant de la rassurer sur le déroulement de la grossesse. Une consultation spécialisée doit être organisée pour compléter les informations et les examens et organiser la prise en charge ultérieure de la patiente (*Figure 1*).

Influence de la grossesse sur l'hépatite B et influence de l'hépatite B sur la grossesse

Une hépatite B aiguë survenant durant la grossesse peut entraîner un risque d'avortement spontané précoce, comme toute infection virale significative. Un risque augmenté de diabète gestationnel a été rapporté en cas d'hépatite chronique B [15]. Cependant, la présence d'un AgHBs positif ne modifie pas habituellement la prise en charge obstétricale. La grossesse a peu d'influence sur l'évolution de l'hépatite chronique B.

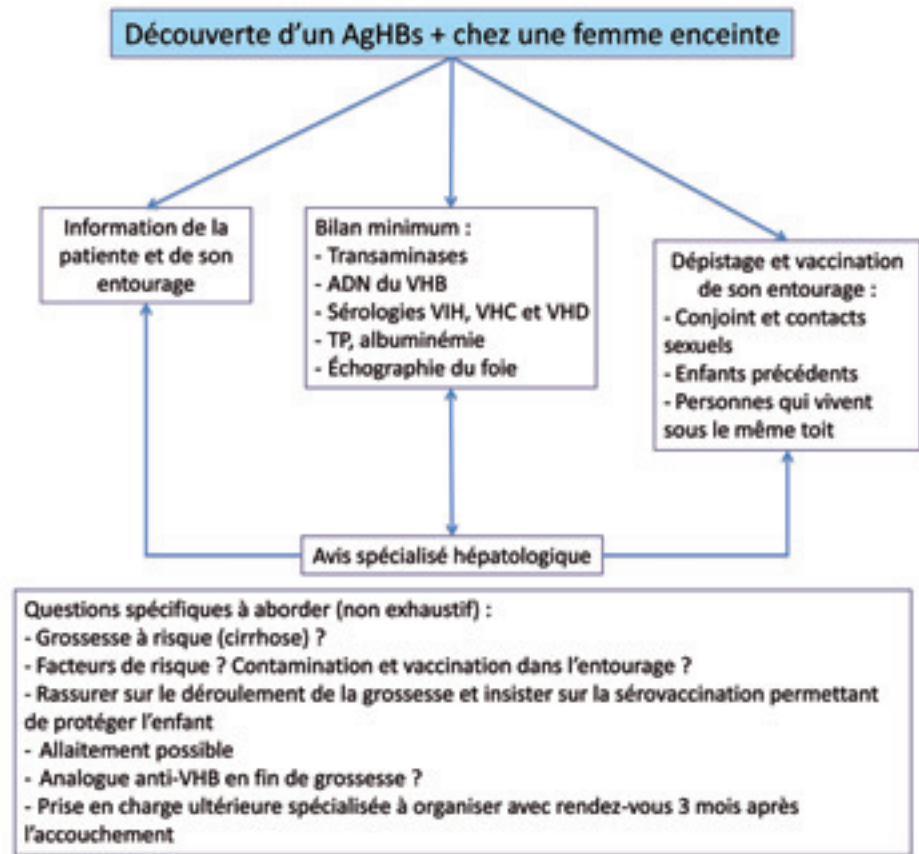


Figure 1. Conduite pratique en cas de découverte d'un AgHBs positif chez une femme enceinte.

Infection virale C (Tableau 1)

Femmes enceintes ayant des marqueurs de l'infection virale C. Épidémiologie en France

Des données épidémiologiques anciennes ont rapporté une prévalence chez les femmes enceintes d'une sérologie VHC positive de l'ordre de 1,2 % en Île-de-France comme en région PACA [16]. Le pourcentage de virémie positive chez les femmes enceintes ayant des anticorps anti-VHC (ARN du VHC mesuré par PCR) n'est pas connu, mais pourrait être proche de celui de la population générale (65 %).

Quels sont les risques de transmission associés aux méthodes de diagnostic prénatal en cas de sérologie VHC positive ?

Le risque de transmission du VHC au fœtus est faible, voire nul, au cours d'une amniocentèse, mais les données sont anciennes, avec de petits effectifs et des taux d'ARN du VHC le plus souvent inconnus [9]. Dans une étude où l'ARN du VHC a été

systématiquement recherché et détecté dans le sérum chez 16 femmes, l'ARN du VHC a été détecté une fois dans le liquide amniotique et aucune contamination de nouveau-né n'a été trouvée [17]. En pratique, il semble prudent de privilégier l'amniocentèse à la biopsie de trophoblaste et d'éviter autant que possible la voie transplacentaire en cas d'ARN du VHC présent chez la femme enceinte.

Quand faut-il dépister l'infection virale C chez une femme enceinte ?

Le dépistage systématique du virus C n'est actuellement pas recommandé au cours de la grossesse. Cependant, au vu des progrès majeurs dans l'efficacité et la tolérance des traitements de l'infection virale C, même s'il n'est pas envisageable à ce jour d'utiliser les nouveaux agents antiviraux au cours de la grossesse, la mise en place d'un dépistage systématique au cours de la grossesse doit être envisagée (cf. thématique « Dépistage »). La réalisation de ce test devrait se faire lors du premier examen prénatal, en même temps que d'autres tests déjà recommandés, comme celui du VIH, de la rubéole ou de la toxoplasmose. La réalisation de ce test, dans le contexte de grossesse, en même temps que celle des autres tests rend très probablement ce dépistage coût-efficace. Cela doit être vérifié par une étude *ad hoc*. Les femmes dépistées positives pour le VHC, comme celles pour

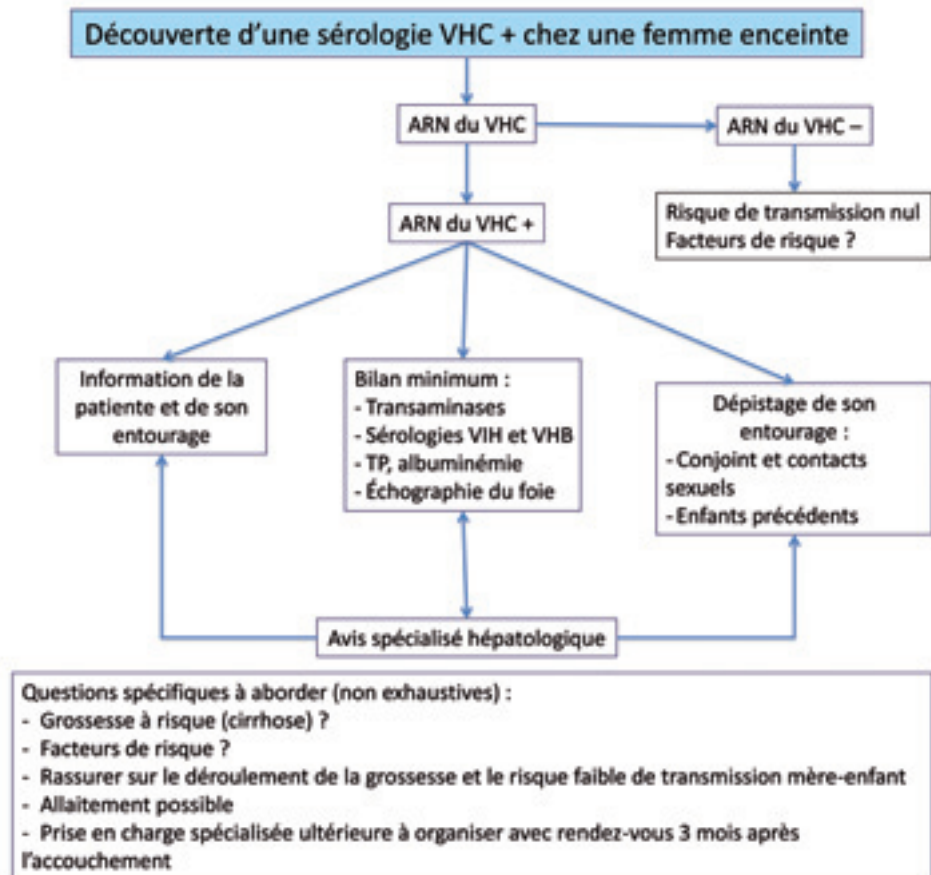


Figure 2. Conduite pratique en cas de découverte d'anticorps anti-VHC chez une femme enceinte.

le VHB, devraient bénéficier de la mise en place de réseaux de soins pour accompagner l'annonce et organiser la prise en charge pendant la grossesse et après l'accouchement. Ce dépistage du VHC devrait permettre de faire rentrer la femme dans un réseau de soins des hépatites virales, de prendre les précautions au moment de l'accouchement et d'organiser un dépistage systématique de l'enfant.

Découverte d'une sérologie VHC positive. Quel est le suivi au cours d'une grossesse normale ?

La découverte d'une sérologie du VHC positive chez une femme enceinte doit conduire à une information claire et adaptée et permettant de la rassurer sur le déroulement de la grossesse. La découverte d'une sérologie VHC positive chez une femme enceinte doit être complétée par une mesure de l'ARN du VHC. Une virémie positive (ARN du VHC positif) doit conduire à une consultation spécialisée pour compléter les informations et les examens et organiser la prise en charge ultérieure de la patiente (*Figure 2*). En cas d'ARN du VHC négatif (spontanément ou à la suite d'un traitement), la femme est considérée comme guérie de son infection. Il conviendra de s'assurer de l'absence de risque de nouvelles contaminations, notamment en cas d'usage de drogues.

Influence de la grossesse sur l'hépatite C et influence de l'hépatite C sur la grossesse

Une association significative entre la présence d'une infection par le VHC et le risque de cholestase gravidique, associée elle-même à un risque de prématurité, a été observée [18]. En cas de prurit pendant la grossesse, le diagnostic de cholestase gravidique est fait par le dosage des transaminases et des acides biliaires sériques, et un traitement est possible par acide ursodésoxycholique.

Un travail préliminaire récent portant sur un grand nombre de femmes enceintes américaines de 2003 à 2010 a rapporté une augmentation du risque de travail prématuré, d'hémorragie *ante-partum* et de retard de croissance en cas de sérologie VHC positive [19]. Le rôle de facteurs confondants, liés notamment aux facteurs de risque, ne pouvant être éliminé, ces résultats doivent être confirmés [19]. De même, le rôle du niveau d'ARN du VHC n'a pas été testé [19].

La grossesse en cas d'hépatite chronique C entraîne fréquemment une diminution des transaminases qui peut s'accompagner d'une augmentation de la charge virale [20]. Un « rebond » des transaminases a été décrit après l'accouchement, parfois associé à une aggravation des lésions hépatiques [21]. Ces constatations ponctuelles ne doivent pas être un frein à un désir de grossesse en cas d'hépatite C. La meilleure prévention est sans doute un traitement antiviral des femmes avant la grossesse.

Accouchement et allaitement

Accouchement (Tableau 1)

Faut-il modifier le mode d'accouchement en cas d'infection par le virus B ?

La majorité des cas de transmission de la mère à l'enfant du VHB se produisent au moment de l'accouchement. La réduction du risque de transmission mère-enfant par une césarienne programmée est incertaine [22, 23]. La seule étude récente et de bonne qualité menée chez des femmes AgHBe positives fortement virémiques conclut cependant

à son efficacité chez ces femmes [24]. La prescription d'un analogue nucléosidique ou nucléotidique en fin de grossesse chez les femmes fortement virémiques, associée à une sérovaccination bien conduite de l'enfant, ferait sans doute aussi bien, et il n'y a donc pas lieu dans ces cas d'indiquer une césarienne électorale.

Faut-il modifier le mode d'accouchement en cas d'infection par le virus C ?

Il n'y a pas lieu de modifier le mode d'accouchement en raison d'une infection par le virus C quel que soit le niveau de multiplication virale [25, 26].

Quelles précautions doit-on prendre pour l'accouchement en cas d'hépatite B ou C ?

En cas d'infection par le VHB, la sérovaccination de l'enfant à la naissance prévient dans la majorité des cas la transmission mère-enfant. En cas d'ADN du VHB élevé chez la mère lors de l'accouchement, il semble préférable d'éviter les gestes invasifs pendant le travail. En cas d'infection par le virus C, et quel que soit le niveau de l'ARN viral, il semble préférable d'éviter les gestes invasifs pendant le travail, comme la pose d'électrode au scalp ou la mesure du pH ou des lactates au scalp [25].

Organisation du suivi au cours du post-partum

En cas d'infection virale B ou C chez la mère, il est souhaitable d'adresser la femme en consultation spécialisée au cours des trois mois qui suivent l'accouchement avec au minimum un dosage de transaminases et un dosage de l'ADN du VHB ou de l'ARN du VHC, qui seront réalisés juste avant la consultation spécialisée. Un suivi plus rapproché sera souhaitable en cas de maladie hépatique associée à une fibrose sévère (F3-F4) ou de traitement par un analogue anti-VHB prescrit en fin de grossesse.

Allaitement (Tableau 1)

L'allaitement est-il contre-indiqué en cas d'infection virale B ou C non traitée ?

L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'infection par le VHB ou le VHC et quel que soit le niveau de la charge virale chez une femme non traitée. En cas d'infection par le VHB, l'allaitement pourra se faire après vérification que la sérovaccination du nourrisson a bien été débutée. En cas de saignement au niveau des mamelons chez une femme ayant une infection virale C, il peut être jugé préférable de suspendre l'allaitement.

L'allaitement est-il possible en cas de prise d'analogues anti-VHB ?

La prise d'analogues anti-VHB est une contre-indication relative à l'allaitement. Il est préférable d'éviter la lamivudine qui est trouvée à une concentration significative dans le lait maternel ainsi que la telbivudine et l'entécavir pour lesquels il n'existe pas de données chez la femme. En revanche, le ténofovir est très faiblement excrété dans le lait maternel et faiblement absorbé par le nouveau-né [27]. Sa prescription pourra être envisagée au cas par cas en fonction de la balance bénéfico-risque.

Le nouveau-né

Transmission de la mère à l'enfant du VHB (Tableau 1)

Données épidémiologiques

La transmission mère-enfant du virus B reste une cause majeure du maintien de l'épidémie dans le monde malgré la disponibilité d'un vaccin efficace. La transmission de la mère à l'enfant a lieu essentiellement au cours de l'accouchement. En cas de virémie élevée chez la mère, le risque de contamination de l'enfant, en l'absence de sérovaccination, atteint 90 %, avec un taux de passage à la chronicité de l'ordre de 80 à 90 %.

Modalités de la sérovaccination

Il est recommandé de réaliser une sérovaccination chez tout enfant né de mère AgHBs positif. Celle-ci doit être débutée dans les 12 à 24 heures après la naissance et, au mieux, en salle de travail. Elle comporte une administration par voie intramusculaire dans la cuisse, en deux endroits différents, d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI) associées à une vaccination. Le vaccin HBVAXPRO® 5 µg, trop faiblement dosé, ne doit pas être utilisé (cf. thématique « Vaccination contre l'hépatite B »).

La vaccination sera répétée à 1 mois (M1) et à 6 mois (M6). Les schémas renforcés, utilisant des doubles doses d'immunoglobulines, éventuellement répétées, ou des doses adultes de vaccin n'ont pas fait la preuve de leur supériorité par rapport au schéma classique. Chez le nouveau-né prématuré ou de moins de 2 kg, la dose d'immunoglobulines anti-HBs est adaptée au poids (30 UI/kg) et un schéma vaccinal à 4 doses est utilisé (0, 1, 2 et 6 mois). Il est recommandé de vérifier systématiquement l'efficacité de la sérovaccination et l'absence de contamination de l'enfant, 1 à 4 mois après la dernière injection de vaccin par la réalisation d'une sérologie du VHB (AgHBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc). Cet examen peut être réalisé par exemple à l'examen systématique du neuvième mois [28-30].

Les échecs de la sérovaccination

D'un point de vue théorique, les échecs de la sérovaccination peuvent être liés à la transmission d'un virus B mutant dans le domaine HBs qui rendrait la sérovaccination inopérante. Cependant, en pratique, ces échecs sont liés soit au mauvais suivi des modalités de sérovaccination, soit, en cas de sérovaccination bien conduite, à une transmission *in utero* du VHB ; ce mode de transmission est associé à un niveau d'ADN du VHB élevé chez la mère. En dessous du seuil de 10^5 UI/ml d'ADN du VHB chez la mère, le risque d'échec d'une sérovaccination bien conduite peut être considéré comme nul [8, 31]. Au-dessus du seuil de 10^7 UI/ml, le risque est significatif et corrélé au niveau de la charge virale [31].

Comment favoriser le respect des recommandations de sérovaccination ?

L'ensemble de la prise en charge (dépistage obligatoire de l'AgHBs chez la femme enceinte, sérovaccination et vérification de la sérologie à distance chez tout nouveau-né de mère AgHBs positif) doit être régulièrement rappelé aux acteurs de santé amenés à suivre la mère ou l'enfant (obstétricien, sage-femme, pédiatre, médecin généraliste). Il serait souhaitable d'en promouvoir un enseignement spécifique dans le cadre des études et du Développement professionnel continu (DPC). Pour la réalisation de la sérovaccination, il est souhaitable qu'un protocole écrit soit facilement consultable et que les

vaccins anti-VHB et les immunoglobulines anti-HBs soient facilement disponibles dans chaque maternité, si possible au niveau de la salle de travail. Enfin, il serait souhaitable qu'apparaisse, sur le carnet de santé de l'enfant, les indications complètes sur la sérovaccination.

Comment lutter contre les échecs d'une sérovaccination bien conduite ?

Le principe de l'efficacité de l'administration d'un analogue anti-VHB au troisième trimestre de la grossesse en cas de niveaux d'ADN du VHB élevés est démontré. Une méta-analyse récente incluant 15 études randomisées a montré un bénéfice de l'adjonction à la sérovaccination, de lamivudine en fin de grossesse, à la fois sur la transmission du VHB *in utero* et sur la contamination de l'enfant évaluée à l'âge de 6 à 12 mois [32]. Cette méta-analyse a par ailleurs suggéré que l'administration de lamivudine n'était efficace que si l'ADN du VHB était ramené à un seuil de moins de 10⁶ copies/ml (environ 200 000 UI/ml) au moment de l'accouchement [32]. Des données similaires ont été rapportées avec la telbivudine, sans qu'il ait été trouvé de bénéfice à débiter le traitement avant la 28^e semaine de la grossesse [33]. Enfin, il est également montré que si le traitement est débuté uniquement pour prévenir l'échec de la sérovaccination, sans indication pour l'atteinte hépatique chez la mère, celui-ci peut être arrêté, sans risque d'augmentation des transaminases, entre 1 et 3 mois après l'accouchement. Les trois analogues pour lesquels des données de sécurité sont disponibles chez la femme enceinte sont la lamivudine, la telbivudine et le ténofovir. La telbivudine et le ténofovir sont inscrits en catégorie B par la *Food and drug administration* (FDA) et la lamivudine en C [5]. Le ténofovir apparaît comme une bonne alternative, compte tenu des données disponibles et rassurantes chez les femmes enceintes VIH positives [5], provenant notamment de l'*European medicines agency* (EMA). Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) autorise la prescription du ténofovir pendant la grossesse si nécessaire. Il est cependant important de poursuivre la collecte des données de sécurité à plusieurs niveaux : malformations néonatales, génotoxicité à la naissance [34] et développement à long terme chez les enfants exposés *in utero* à ce type de molécules. Une discussion au cas par cas et collégiale est sans doute, pour l'instant, la bonne approche pour l'administration d'un analogue anti-VHB en fin de grossesse associée à la sérovaccination.

Transmission de la mère à l'enfant du VHC (Tableau 1)

Données épidémiologiques

Le taux de transmission mère-enfant du VHC est de l'ordre de 3 à 5 %. La transmission a lieu uniquement en cas d'ARN du VHC positif chez la mère et se produit majoritairement lors de l'accouchement. Les modifications immunitaires induites par la grossesse pourraient entraîner chez certaines femmes la sélection de mutants du VHC particulièrement aptes à contaminer l'enfant [35]. La co-infection par le VIH était autrefois associée à une augmentation du risque de transmission du VHC par un facteur 3 à 4 (sans doute du fait d'une plus forte charge virale C). Ce sur-risque est aujourd'hui quasiment aboli par le contrôle thérapeutique de l'infection à VIH [26, 36].

Comment diminuer le risque de transmission ?

Il n'y a actuellement aucun moyen de faire diminuer ce risque. Ni les modalités d'accouchement, ni l'allaitement ne sont associés à ce risque. Le risque de transmission pourrait à l'avenir être aboli par l'utilisation des nouveaux agents antiviraux dont l'innocuité devra préalablement être vérifiée chez la femme enceinte.

Quand et comment vérifier l'absence de contamination chez l'enfant ?

Étant donné le transfert passif des anticorps anti-VHC maternels et l'absence de prise en charge spécifique durant la petite enfance, il est souhaitable de réaliser une sérologie chez l'enfant vers l'âge de 18 mois [37]. Si elle est négative, aucun autre test n'est nécessaire. Si elle est positive, la contamination doit être affirmée par la positivité de la recherche de l'ARN du VHC. Cette stratégie est préférable à la recherche directe de l'ARN du VHC qui peut être réalisée plus précocement, mais dont l'interprétation peut être faussée par des virémies transitoires chez le nouveau-né.

Assistance médicale à la procréation

Le recours à l'Assistance médicale à la procréation en cas d'infection par le VHB ou le VHC

Le recours à l'Assistance médicale à la procréation (AMP) chez les couples dont au moins l'un des membres est porteur du VHB ou du VHC, sans co-infection par le VIH, est toujours motivé par l'infertilité. En effet, il n'y a pas pour ces couples de recommandation de protection des rapports sexuels, en raison de la possibilité, concernant le VHB, de protéger le partenaire non infecté par la vaccination et, concernant le VHC, du très faible risque de transmission sexuelle en dehors des rapports traumatiques. Quelques études suggèrent que les infections par le VHB ou le VHC puissent avoir des conséquences délétères sur la fertilité et le recours à l'AMP, en rapportant des altérations de certains paramètres spermatiques [38, 39] ou de marqueurs des fonctions ovariennes [40-42]. Cependant, en raison des biais présents dans ces études et de la difficulté de s'en affranchir, la responsabilité des infections B ou C dans l'infertilité reste controversée, comme en témoignent les résultats d'autres équipes [43].

Cadre légal de l'Assistance médicale à la procréation « à risque viral » en France

L'AMP dite à risque viral, sous-entendu à risque connu, concerne les couples dont au moins un des partenaires est atteint d'une infection à VHB, à VHC ou à VIH. Dans le cas du VHC, l'AMP est considérée à risque viral lorsque l'un des partenaires présente une sérologie positive avec ARN du VHC détectable dans le sang. Elle ne l'est pas lorsque l'ARN du VHC est indétectable en dehors de tout traitement antiviral ou lorsque l'ARN du VHC reste indétectable après un délai de six mois suivant un traitement antiviral. Dans le cas du VHB, l'AMP est considérée à risque viral lorsque l'AgHBs est positif, quel que soit le résultat de la charge virale et, en cas d'anticorps anti-HBc positif isolé, lorsque la recherche de l'ADN du VHB dans le sang est positive. L'AMP à risque viral requiert une prise en charge multidisciplinaire incluant un suivi hépatologique. Les circuits de prise en charge des couples ayant une infection B ou C et des couples indemnes d'infection doivent être organisés pour être distincts à la fois dans le temps et dans l'espace.

La liste des centres habilités à l'AMP à risque viral en France est disponible sur le site www.agence-biomedecine.fr

Modalités spécifiques de l'Assistance médicale à la procréation à risque viral connu

En cas de risque viral connu, la prise en charge en AMP s'effectue dans un centre habilité pour le risque viral. Cela requiert des locaux, équipements et postes de travail

dédiés à cette activité, constituant un circuit spécifique pour le recueil, la préparation ainsi que la mise en fécondation et en culture des gamètes et des embryons ; un objectif majeur est de contrôler les risques de contamination des gamètes et embryons des autres couples ainsi que du personnel. En outre, la préparation des gamètes s'effectue selon des procédures de lavage renforcées. Celles-ci ont pour but d'éliminer les particules virales pouvant être présentes dans le sperme ou, en cas de fécondation *in vitro*, dans le liquide de ponction folliculaire contenant l'ovocyte. En effet, la ponction entraîne inévitablement une effraction vasculaire et donc une contamination plus ou moins importante du liquide de ponction folliculaire par du sang. En dehors de ces dispositions spécifiques, les modalités de l'AMP, et entre autres le choix des techniques à mettre en œuvre, sont les mêmes que pour les couples indemnes d'infection virale [44].

Quelles sont les contre-indications médicales à la prise en charge en Assistance médicale à la procréation en cas d'infection virale B ou C chez l'un des conjoints ?

Ces contre-indications découlent des recommandations formulées dans la loi de bioéthique concernant les conditions de vie de l'enfant à naître [45]. Les décisions doivent être prises dans des réunions multidisciplinaires. Indépendamment de contre-indications médicales à la grossesse, les contre-indications à entreprendre l'AMP liées à une infection par le virus B ou C sont, comme pour toute AMP, les situations de pathologie grave, mettant en jeu le pronostic vital à cours terme ou entraînant l'incapacité à assumer la parentalité. Ainsi, en présence d'une cirrhose décompensée ou d'un carcinome hépatocellulaire, il apparaît raisonnable de contre-indiquer l'AMP. Ces contre-indications ne sont pas nécessairement définitives. Par ailleurs, un traitement par la ribavirine, en cours ou terminé depuis moins de 4 à 7 mois selon le sexe du conjoint infecté, contre-indique le recueil des gamètes et l'AMP. Lorsqu'un traitement par la ribavirine est jugé nécessaire chez l'homme, il est recommandé d'effectuer avant la mise en route du traitement une autoconservation du sperme qui permettra d'entreprendre l'AMP sans attendre la fin du traitement, si notamment l'âge de la conjointe le nécessite. Enfin, l'emploi d'un antiviral dont l'innocuité n'est pas connue (comme les nouveaux antiviraux directs utilisés dans le traitement de l'hépatite C) est une indication à repousser le recueil de gamètes en vue d'une AMP.

Quel bilan et quel suivi du couple avant et pendant une Assistance médicale à la procréation ?

Aucune évaluation spécifique n'est nécessaire pour la prise en charge en AMP. Une vaccination est recommandée chez les partenaires non immunisés d'un conjoint infecté par le VHB. Chez la femme non immunisée, cette vaccination devra être réalisée avant toute tentative d'AMP. En présence d'une infection chronique par le VHB ou le VHC, il faut confirmer, avant de débiter l'AMP, l'absence d'indication à un traitement antiviral par le médecin spécialiste référent. Il est nécessaire que le médecin spécialiste qui suit la personne atteinte transmette des informations sur la gravité de l'atteinte hépatique, qu'il transmette également annuellement le résultat des examens réalisés et prévienne le centre d'AMP de la possibilité qu'il mette en œuvre un traitement antiviral.

Médicaments antiviraux et risques sur la fécondité et la spermatogénèse

Les études chez l'homme sont très peu nombreuses. À ce jour, seule la ribavirine a fait l'objet d'études montrant sa toxicité sur la gamétogénèse et la fertilité. Outre les travaux chez le rat et la souris, deux publications ont rapporté, chez des patients infectés

par le VHC et ayant un traitement incluant la ribavirine, une détérioration de la mobilité spermatique ainsi que de la morphologie ou du noyau des spermatozoïdes pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après son arrêt [46, 47]. Comme chez le rat, ces altérations semblent réversibles. La responsabilité de l'interféron, pour lequel les résultats des quelques études réalisées sont discordants [46], paraît peu probable. Aucune donnée n'est disponible dans l'espèce humaine concernant de façon précise l'effet des analogues anti-VHB sur les gamètes ou sur la fertilité. Les études sur les espèces animales montrent un risque de dysrégulation du cycle œstrogénique, d'atteinte des tubes séminifères et d'une hypofertilité pour respectivement le ténovovir, l'entécavir et la lamivudine, ainsi que des résultats positifs dans certains tests de génotoxicité pour la lamivudine [48]. L'emploi de ces agents étant à éviter au premier trimestre de grossesse, leur indication lors de l'AMP doit être discutée avec le médecin spécialiste référent [50].

Autres questions

Les études rapportent des conclusions discordantes sur l'impact négatif que pourrait avoir une infection chronique par le VHB ou le VHC sur les résultats de l'AMP. De même, chez la femme ayant une infection par le VHB, il a été suggéré, mais non démontré, que l'injection intracytoplasmique du spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI) pouvait augmenter le risque de transmission du VHB à l'embryon. Enfin, la possibilité que le VHB puisse être présent dans les ovocytes eux-mêmes ou intégré dans les spermatozoïdes et donc transmis directement à l'embryon a été soutenu par certaines équipes asiatiques, sans démonstration à l'heure actuelle d'une augmentation du risque de transmission de la mère à l'enfant.

Points particuliers

Femme enceinte et co-infection VHB et VHD

Le risque de transmission du virus de l'hépatite D (VHD) lors d'une grossesse n'a pas été clairement démontré, mais semble possible. Le dépistage du VHD doit être systématique chez la femme enceinte AgHBs positif. L'évaluation de l'atteinte hépatique est nécessaire car l'hépatite est en général plus agressive. L'indication à un traitement par interféron pégylé doit être posée après l'accouchement en cas de maladie ayant une activité et/ou une fibrose significatives. La sérovaccination du nourrisson est *a priori* aussi efficace que pour le VHB, d'autant plus que le niveau d'ADN du VHB chez la mère est habituellement moins élevé en cas de co-infection.

Femme enceinte et co-infection VIH et VHB

La particularité en cas de co-infection VIH-VHB est le fait que, dans ces cas, les femmes enceintes sont habituellement traitées par une association thérapeutique comportant du ténofovir. Il existe donc le plus souvent un ADN du VHB indétectable ou à un niveau faible, rendant les échecs de sérovaccination rares. La prise en charge spécifique de ces femmes enceintes concerne surtout l'infection VIH [49].

Femme enceinte et co-infection VIH et VHC

La co-infection VIH-VHC augmente le risque de transmission mère-enfant du VHC (*cf. supra*). Comme précédemment, la prise en charge spécifique de ces femmes enceintes concerne surtout l'infection VIH [49].

Transmission des infections virales B et C de la mère à l'enfant : conséquences et prévention

Points-clés

1. Chez une femme infectée par le VHB ou le VHC, en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire, il n'y a pas de restriction à l'utilisation d'une contraception hormonale ou mécanique.
2. L'infection par le VHB ou le VHC n'est jamais, par elle-même, une contre-indication à la grossesse. Une cirrhose est une contre-indication relative à une grossesse, à discuter au cas par cas, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.
3. La décision de prescription d'un traitement antiviral B chez une femme en âge de procréer doit évaluer le bénéfice-risque de ce traitement dans l'hypothèse d'une éventuelle grossesse. En cas de traitement par un analogue, le ténofovir doit être privilégié dans cette situation.
4. Une contraception efficace doit être mise en place chez une femme infectée par le VHC en âge de procréer en cas de traitement antiviral C. Chez la femme, un délai de 4 mois est recommandé entre la fin du traitement antiviral par ribavirine et le début d'une grossesse. Chez l'homme, un délai de sept mois est recommandé entre la fin du traitement antiviral par la ribavirine et la conception. L'usage de préservatifs est recommandé en cas de rapport sexuel entre un homme traité par ribavirine et une femme enceinte.
5. Le dépistage de l'hépatite B par la recherche systématique de l'AgHBs est obligatoire et réalisé actuellement au sixième mois de la grossesse. Le dépistage de l'hépatite C par la recherche des anticorps anti-VHC n'est actuellement pas recommandé au cours de la grossesse, sauf en présence de facteurs de risque.
6. Chez une femme enceinte, la découverte d'un AgHBs positif ou d'une sérologie VHC positive avec présence de l'ARN du VHC nécessite une prise en charge spécialisée.
7. Les modalités d'accouchement ne sont pas modifiées en cas d'infection virale par le VHB ou le VHC.
8. L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'infection par le VHB ou le VHC. La prise d'analogue anti-VHB est une contre-indication relative à l'allaitement, notamment en cas de prise de ténofovir.
9. Il est recommandé de réaliser très rapidement une sérovaccination chez tout enfant né de mère AgHBs-positif, débutée au mieux en salle de travail : injection intramusculaire d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI) + une dose de vaccin enfant 10 µg (répétée à un mois et à six mois). Il est recommandé de vérifier systématiquement l'efficacité de cette sérovaccination et l'absence de contamination de l'enfant, 1 à 3 mois après la dernière injection vaccinale.
10. En cas d'ADN du VHB à un taux élevé (> 7 log UI/ml) chez une femme enceinte antigène AgHBs positif, le traitement antiviral par analogues nucléos(t)idiques durant le troisième trimestre de la grossesse diminue le nombre d'échecs de la sérovaccination. Les trois analogues susceptibles d'être utilisés sont la lamivudine, la telbivudine et le ténofovir.

11. La transmission du VHC de la mère à l'enfant lors de la grossesse est observée uniquement en cas d'ARN du VHC positif chez la mère et le taux de transmission est estimé entre 3 % et 5 %. Il n'y a pas aujourd'hui de moyen pour réduire ce risque. Il est souhaitable de réaliser une sérologie de dépistage VHC vers l'âge de 18 mois chez les enfants nés de mères infectées par le VHC.
12. Le recours à l'Assistance médicale à la procréation chez une femme atteinte d'une hépatite virale B ou C est motivé par l'infertilité et non par le risque de transmission sexuelle du virus. L'Assistance médicale à la procréation doit se faire dans une structure habilitée à prendre en charge un « risque viral ».

Recommandations

1. **Prendre en compte la situation globale d'une femme infectée par le VHB ou le VHC, enceinte ou ayant un projet de grossesse** (condition socio-économique, situation administrative, origine ethnique, usage de produits psycho-actifs) en raison notamment des conséquences possibles sur l'adhésion au suivi ou au traitement.
2. **Mettre en place des modalités élargies de dépistage de l'hépatite B chez la femme enceinte**, comportant, comme dans la population générale, la réalisation des trois tests (AgHBs, anticorps anti-HBs et anticorps anti-HBc).
3. **Réaliser le dépistage des infections à VHB, VHC et VIH lors du premier examen prénatal.**
4. **Organiser un suivi spécialisé en cas de positivité de l'un de ces tests**, pour accompagner l'annonce et organiser la prise en charge pendant la grossesse et après l'accouchement.
5. **Réaliser un dosage de l'ADN du VHB en cas de présence de l'AgHBs chez la femme enceinte.** Si l'ADN du VHB est $> 7 \log \text{ UI/ml}$ ou en cas de contamination d'un enfant précédent, un traitement par analogue nucléos(t)idique sera instauré au cours du dernier trimestre de la grossesse après discussion pluridisciplinaire et information des parents.
6. **Évaluer la tolérance des analogues anti-VHB chez les enfants exposés *in utero* à ces molécules** : poursuite des études en cours en appréciant notamment la génotoxicité à la naissance et l'absence d'influence sur le développement de l'enfant dans les cinq premières années de vie, en distinguant les enfants exposés dès la conception ou uniquement au troisième trimestre de la grossesse.
7. **Améliorer le dépistage de l'AgHBs au cours de la grossesse, la sérovaccination complète du nouveau-né de mère infectée et la sérologie de contrôle de l'hépatite B chez l'enfant après sérovaccination**, comme cela est déjà recommandé, en assurant :
 - une formation ciblée des professionnels de santé concernés (formation initiale et développement professionnel continu) et une information concomitante des parents,
 - une amélioration des supports d'information, dont le carnet de santé,
 - une meilleure utilisation des certificats de santé obligatoires de l'enfant du 8^e jour (vérification du dépistage de l'AgHBs au cours de la grossesse et de la sérovaccination à la naissance) et du 9^e mois (vérification de la réalisation de la vaccination complète et de la sérologie de contrôle chez l'enfant).

8. **Améliorer le suivi des enfants nés de mères ayant un ARN du VHC positif**, en réalisant un dépistage des anticorps anti-VHC chez l'enfant à partir de l'âge de 18 mois.

Mother-to-child transmission of HBV and HCV: consequences and prevention

Key-points

1. In the absence of liver insufficiency there are no contraindications to hormonal or mechanical contraception in women with HBV or HCV infections.
2. HBV or HCV infection alone is not a contraindication for pregnancy. Cirrhosis is a relative contraindication and should be discussed on a case-by-case basis in relation to the severity of liver insufficiency.
3. The decision to prescribe anti-HBV treatment in women of childbearing age should take into account the risk-benefit for a future pregnancy. In case of a treatment with a nucleo(s)ide analogue, tenofovir is the treatment of choice.
4. Effective contraception must be used if a patient is receiving anti-HCV treatment. A woman should wait 4 months after the end of a treatment with ribavirin before becoming pregnant. A man should use contraception for 7 months after the end of a treatment with ribavirin. Men receiving treatment with ribavirin should use a condom during sexual relations with a pregnant woman.
5. Systematic screening for HBV by HBsAg testing must presently be performed in the 6th month of pregnancy, and HCV must presently be tested by anti-HCV antibodies in serum during pregnancy if the patient has risk factors.
6. Specialized care should be provided if HBsAg or anti-HCV antibodies with positive HCV RNA is found in serum of a pregnant woman.
7. HBV and HCV infections in pregnant women do not affect the way the baby is delivered.
8. Maternal breast-feeding is not contraindicated in the presence of HBV or HCV infection. Treatment with an anti-HBV nucleo(s)ide analogue is a relative contraindication, especially tenofovir.
9. A serovaccination should be rapidly performed in all children born to HBsAg-positive mothers, ideally in the delivery room, using an intramuscular injection of anti-HBs immunoglobulins (100 IU) + infant vaccine 10 µg (repeated at M1 and M6). The efficacy of the serovaccination as well as the absence of contamination of the newborn should be systematically controlled by obtaining HBV serology 1 to 3 months after the last vaccine injection.
10. Treatment with an anti-HBV nucleos(t)ide analogue in the third trimester associated with a serovaccination at birth may decrease the rate of serovaccination failure in HBsAg-positive pregnant women with elevated HBV DNA (> 7 log IU/ml). The three possible analogues are lamivudine, telbivudine and tenofovir.
11. The rate of mother-to-child transmission of HCV is approximately 3 to 5% and only observed in HCV RNA-positive patients. There is no known way to reduce this risk. Children born from mothers with HCV infection should be tested at 18 months.

12. Medically assisted procreation in women with hepatitis B or C infection should be performed for problems of infertility and not due to the risk of sexual transmission of the virus. Medically assisted procreation should be performed in an at “viral risk” unit.

Recommendations

1. **Evaluate the overall situation in a pregnant woman with HBV or HCV infection** (socio-economic and administrative conditions, ethnic origin, illicit drug use...) in relation to the possible consequences to adherence to treatment or follow-up.
2. **Develop a more extensive screening program for HBV in pregnant women** similar to that in the general population including the three tests (HBsAg, anti-HBc antibodies and anti-HBs antibodies).
3. **Test for HBV, HCV and HIV during the first prenatal visit.**
4. **Organize a specialized follow-up if the patient is positive for one of these tests**, to accompany the patient when she is informed of the results, and for management during pregnancy and delivery.
5. **Prescribe HBV DNA testing in HBsAg-positive pregnant women.** Treat with an anti-HBV nucleos(t)ide analogue in the last trimester of pregnancy in case of HBV DNA >7 log IU/ml or contamination of a child in a previous pregnancy, after having a multidisciplinary team discussion and providing information to the parents.
6. **Evaluate the safety of anti-HBV nucleos(t)ide analogues in children *in utero*** exposed to these molecules. Continue ongoing studies, in particular by evaluating genotoxicity at birth and confirming the lack of effect on the child's development in the first five years of life by comparing children who were exposed to analogues at conception, or only at the third trimester of pregnancy.
7. **Improve adherence to guidelines for mandatory screening of HBsAg during pregnancy, serovaccination of newborns and hepatitis B serology after serovaccination in infants.** This requires : (a) providing targeted information to healthcare professionals (initial training and continuing medical education) and parents, (b) improving the tools of information, in particular the child health card, and c) better use of mandatory child health certificates (8th day of life) (confirm that HBsAg was tested during pregnancy, and serovaccination performed at birth) and at 9 months (confirm that the vaccination and follow-up test have been performed).
8. **Improve follow-up of children born from HCV RNA-positive mothers** with testing for anti-HCV antibodies at 18 months.

Références

1. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. HAS, 2009 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_des_femmes_enceintes_-_recommandations_23-04-2008.pdf).
2. WHO provider brief on hormonal contraception and liver disease. *Contraception* 2009 ; 80 : 325-6 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/provider_brief_hc_liver_disease.pdf).
3. EASL clinical guidelines: management of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
4. Brow RS, Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu C, *et al.* Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the antiretroviral pregnancy registry. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 953-9.
5. Kim HY, Choi JY, Park CH, Jang JW, Kim CW, Bae SH, *et al.* Outcome after discontinuing antiviral agents during pregnancy in women infected with hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2013 ; 56 : 299-305.
6. Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, Mounier M, Debrock C, Wagner A, Delpeyroux C, *et al.* Screening for pregnant women for hepatitis B markers in a French provincial university hospital (Limoges) during 15 years. *Eur J Epidemiol* 2004 ; 19 : 973-8.
7. Les certificats de santé de l'enfant au 8^e jour (CS8), Validité 2010. DREES (http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/seriesource_method31.pdf).
8. Sellier P, Maylin S, Moreno M, Ricbourg A, Mazon MC, Lopes A, *et al.* Vertical hepatitis B virus transmission despite serovaccination of the newborn in highly viraemic mono-infected mothers from various ethnic origins: a retrospective study in Paris, France. *J Hepatol* 2013 ; 58 (suppl 1) : S175.
9. Ducarme G, Ceccaldi PF, Bernuau J, Luton D. Amniocentèse et risque viral (hépatites virales B et C, et VIH). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009 ; 38 : 469-73.
10. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014 (sous presse).
11. Décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal (<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do ?cidTexte=JORFTEXT00000540419&dateTexte=&categorieLien=id>).
12. Chabrol D, Monestier M, Sentenac C, Perez MC, Bacquet D, Baris B. Le dépistage de l'hépatite B chez la femme enceinte, 2004 (<http://www.auvergne.assurance-maladie.fr/>).
13. Braillon A, Nguyen-Khac E, Merlin J, Dubois G, Gondry F, Capron D. Grossesse et hépatite B en Picardie : traçabilité du dépistage et prévalence. *Gynecol Obstet Fertil* 2010 ; 38 : 13-7.
14. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. HAS, 2011 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_synthese.pdf).
15. Lao TT, Chan BC, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol* 2007 ; 47 : 46-50.
16. Couturier E, Brossard Y, Rotily M. Séroprévalence des anticorps anti-VHC dans un échantillon exhaustif de femmes ayant terminé une grossesse en régions Île-de-France et Alpes Côte d'Azur. *Bull Epidemiol Hebd* 1996 ; 5 : 19-20.
17. Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, Grangé JD. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 416-20.
18. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013 ; 58 : 1385-91.

19. Chen PH, Limketkai BN, Kim B, Woreta TA. Effects of chronic hepatitis C on pregnancy and perinatal outcomes. *Hepatology* 2013 ; 58 (suppl) : 216A.
20. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, *et al.* Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000 ; 32 : 293-9.
21. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Bréchet C, Pol S. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control study. *Lancet* 2000 ; 356 : 1328-9.
22. Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B Zhou YH. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013 ; 13 : 119.
23. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus: a systematic review. *Virol J* 2008 ; 28 : 100.
24. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, Duan Z. Cesarean section reduces perinatal transmission of HBV infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 1349-55.
25. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2013 ; 158 : 109-13.
26. Mariné-Barjoan E, Berrébi A, Giordanengo V, Fournier Favre S, Haas H, Moreigne M. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS* 2007 ; 21 : 1811-5.
27. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouévi DK, Urien S, Arrivé E, *et al.* Breast milk concentrations of tenofovir and emtricitabine in HIV-1 Infected women in Abidjan TEmAA Step 2 (ANRS 12109). *Antimicrob Agents Chemother* 2011 ; 55 : 1315-7.
28. Circulaire DGS/SDSC/DHOS/E2 n° 2004-532 du 10 novembre 2004 (<http://www.adiph.org/documents/TO/circ101104.pdf>).
29. Bacq Y, Gaudy-Graffin C. Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B : nouveaux concepts. *Virologie* 2013 ; 17 : 243-52.
30. Le calendrier vaccinal 2013. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; n° 14-15 (www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-14-15-2013).
31. Wen WH, Chang MH, Zhao LL Ni YH, Hsu HY, Wu JF, *et al.* Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 24-30.
32. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17 : 4321-33.
33. Deng M, Zhou X, Gao S, Yang SG, Wang B, Chen HZ, Ruan B. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2012 ; 9 : 185.
34. André-Schmutz I, Dal-Cortivo L, Six E, Kaltenbach S, Cocchiarella F, Le Chenadec J, *et al.* Genotoxic signature in cord blood cells of newborns exposed *in utero* to a zidovudine-based antiretroviral combination. *J Infect Dis* 2013 ; 208 : 235-43.
35. Honegger JR, Kim S, Price AA, Kohout JA, McKnight KL, Prasad MR, *et al.* Loss of immune escape mutations during persistent HCV infection in pregnancy enhances replication of vertically transmitted viruses. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1529-33.
36. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, *et al.* Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 1880-9.

37. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000 ; 31 : 751-5.
38. Zhou XP, Hu XL, Zhu YM, Qu F, Sun SJ, Qian YL. Comparison of semen quality and outcome of assisted reproductive techniques in Chinese men with and without hepatitis B. *Asian J Androl* 2011 ; 13 : 465-9.
39. Kang X, Xie Q, Zhou X, Li F, Huang J, Liu D, Huang T. Effects of hepatitis B virus S protein exposure on sperm membrane integrity and functions. *PLoS One* 2012 ; 7 : e33471.
40. Hofny ER, Ali ME, Taha EA, Nafeh HM, Sayed DS, Abdel-Azeem HG, *et al*. Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2557-9.
41. Hanafi NF, Abo Ali AH, Abo el kheir HF. ICSI outcome in women who have positive PCR result for hepatitis C virus. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 143-7.
42. Lam PM, Suen SH, Lao TT, Cheung LP, Leung TY, Haines C. Hepatitis B infection and outcomes of *in vitro* fertilization and embryo transfer treatment. *Fertil Steril* 2010 ; 93 : 480-5.
43. Englert Y, Moens E, Vannin AS, Liesnard C, Emiliani S, Delbaere A, Devreker F. Impaired ovarian stimulation during *in vitro* fertilization in women who are seropositive for hepatitis C virus and seronegative for human immunodeficiency virus. *Fertil Steril* 2007 ; 88 : 607-11.
44. Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/regles-de-bonnes-pratiques-cliniques-et-biologiques-d-assistance-medecale-a-la-procreation_arrete-du-11-avril-2008.pdf).
45. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102>).
46. Pecou S, Moinard N, Walschaerts M, Pasquier C, Daudin M, Bujan L. Ribavirin and pegylated interferon treatment for hepatitis C was associated not only with semen alterations but also with sperm deoxyribonucleic acid fragmentation in humans. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 933 e17-22.
47. Hofer H, Donnerer J, Sator K, Staufer K, Scherzer TM, Dejaco C, *et al*. Seminal fluid ribavirin level and functional semen parameters in patients with chronic hepatitis C on antiviral combination therapy. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 812-6.
48. Torres SM, Walker DM, Carter MM, Cook DL Jr, McCash CL, Cordova EM, *et al*. Mutagenicity of zidovudine, lamivudine, and abacavir following *in vitro* exposure of human lymphoblastoid cells or *in utero* exposure of CD-1 mice to single agents or drug combinations. *Environ Mol Mutagen* 2007 ; 48 : 224-38.
49. Morlat P (sous la direction de). *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts*. Rapport 2013 sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Paris : La Documentation Française, 2013 (http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf).
50. Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, Weill J. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1030-4.

Problèmes spécifiques liés à l'insuffisance rénale chronique, la dialyse et la transplantation rénale

Alors que les hépatites virales A et E ont des caractéristiques épidémiologiques et une évolution voisines chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique (IRC) et dans la population générale (si ce n'est le risque d'infection chronique par le virus de l'hépatite E [VHE], rapporté chez les patients immunodéprimés, incluant les transplantés), les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) sont, en revanche, plus fréquentes et plus sévères que dans la population générale [1-3]. Le mode de transmission du VHB et du VHC chez les patients dialysés et transplantés rénaux, historiquement secondaire aux transfusions sanguines, est aujourd'hui principalement nosocomial dans les centres d'hémodialyse et parfois secondaire à la transplantation d'un greffon rénal infecté [4]. Ces infections peuvent être associées à une atteinte rénale, le plus souvent glomérulaire. Les atteintes rénales tubulaires sont beaucoup plus rares et le plus souvent en rapport avec l'utilisation des analogues nucléotidiques anti-VHB [5-7].

Chez les patients atteints d'IRC, les infections par le VHB et le VHC peuvent avoir de graves conséquences et un impact sur la survie. Dans l'infection à VHB, ce risque a été fortement réduit avec l'utilisation des analogues nucléos(t)idiques. La vaccination systématique contre l'infection à VHB des patients atteints d'IRC a permis d'en diminuer considérablement la fréquence et de supprimer les rares infections par le virus de l'hépatite D (VHD) [8]. En l'absence de vaccin, l'infection par le VHC est actuellement chez ces patients le problème le plus préoccupant.

La fréquence et l'impact des infections virales B et C chez les patients atteints d'IRC justifient un dépistage systématique de ces infections et une évaluation de leur retentissement de façon à définir une prise en charge optimale. Des avancées sont très attendues avec l'introduction des nouveaux agents dirigés contre le VHC et leur utilisation chez les patients ayant une IRC et les transplantés rénaux.

Les recommandations « *Kidney Diseases Improving Global Outcomes* » (KDIGO) ont permis de faciliter la prise en charge des hépatites « en situation néphrologique », mais elles ne sont pas récentes : les dernières datent de 2008-2009 [9, 10]. Elles ne font en outre référence qu'à des travaux publiés et la vitesse de développement des connaissances en limitent la pertinence.

Impact rénal des hépatites virales B et C

Les infections par le VHB et le VHC ne sont pas uniquement responsables d'atteintes hépatiques. Elles peuvent également concerner d'autres organes et notamment les reins. Le VHB peut être responsable de glomérulonéphrites extra-membraneuses ou de périar-térite noueuse (rarissime en 2014) [5]. Le VHC peut être responsable de glomérulo-néphrites membrano-prolifératives associées à la présence d'une cryoglobulinémie, mais également de lésions rénales en relation avec des désordres métaboliques (diabète notam-ment) induits par le VHC [6].

L'atteinte rénale peut se manifester par un syndrome néphrotique pur (protéinurie parfois associée à une baisse de l'albuminémie, sans insuffisance rénale) ou impur (héma-turie, hypertension artérielle, insuffisance rénale) et peut se compliquer d'insuffisance rénale.

Lors de l'apparition d'un ou de plusieurs de ces symptômes, le patient doit être adres-sé à un néphrologue pour la réalisation d'une biopsie rénale qui permettra d'identifier l'atteinte rénale (il existe différents types de glomérulonéphrites selon qu'il s'agisse du VHB ou du VHC) et d'en évaluer la sévérité.

La prise en charge de cette atteinte rénale consiste à traiter le facteur déclenchant (l'infection à VHB ou à VHC) et/ou les mécanismes associés à l'atteinte rénale. Ainsi, dans certaines formes sévères, on peut avoir recours à des plasmaphèreses (qui éliminent les complexes immuns du sérum) ou à des immunosuppresseurs puissants (tels que le cyclophosphamide ou le rituximab) qui bloquent la production d'anticorps par les lym-phocytes B et la prolifération des cellules rénales, responsables des lésions glomérulaires. L'utilisation de fortes doses de corticoïdes est parfois nécessaire. Ces traitements peuvent être associés aux agents antiviraux dirigés contre le VHB ou le VHC [5, 11, 12]. Après transplantation rénale, dans l'attente de nouvelles stratégies, le traitement antiviral C ne peut pas être utilisé (l'interféron est contre-indiqué), et seuls les traitements immunosup-presseurs sont généralement prescrits [9, 10].

Avec ces traitements, le taux de rémission des atteintes glomérulaires chez les patients ayant une infection virale C varie entre 50 et 60 %, mais leur risque de récurrence en l'ab-sence de disparition du virus est de 20 à 30 % [13]. Ces atteintes rénales peuvent, malgré un traitement adéquat, évoluer vers une insuffisance rénale terminale et nécessiter une dialyse et, éventuellement, une transplantation rénale [5, 6]. En règle générale, les infec-tions virales B ou C sont traitées avant la transplantation rénale. Si le VHC n'a pas été éradiqué, les glomérulonéphrites peuvent récidiver après la transplantation rénale, mais elles peuvent également survenir *de novo* et affecter le greffon, quelle que soit la maladie rénale initiale [14, 15].

Virus de l'hépatite C et « situation néphrologique »

Épidémiologie et caractéristiques de l'infection virale C

L'infection par le VHC est plus fréquente chez les patients dialysés et transplantés rénaux que dans la population générale et a un impact significatif sur la survie de ces patients [9, 10, 16-19]. Sa prévalence varie entre 10 et 65 % selon les zones géogra-phiques [20] et est estimée à près de 15 % dans les pays industrialisés [2]. Elle était autre-fois significativement corrélée à la durée de la dialyse et au nombre de produits sanguins

transfusés [21]. Elle est aujourd'hui moins fréquente depuis l'introduction de différentes mesures préventives : dépistage systématique du VHC dans les produits sanguins et chez les donneurs d'organes, utilisation de l'érythropoïétine permettant d'éviter des transfusions itératives et respect des règles d'hygiène universelle. Dans les centres de dialyse, la contamination par le VHC persiste cependant, avec une incidence de 0 à 2,4 % par an selon les centres [22-24]. Le principal mode de contamination est inter-humain (probablement manuporté), associé surtout au non respect des règles d'hygiène universelle (la transmission par le matériel de dialyse est anecdotique) [25]. L'isolement des patients infectés par le VHC et l'utilisation de machines de dialyse dédiées ne sont pas recommandés si l'ensemble des autres mesures sont respectées.

Les modalités du diagnostic de l'infection virale C sont identiques à celles suivies dans la population générale et le développement des tests très sensibles et spécifiques pour la détection des anticorps anti-VHC a permis de nettement réduire la fréquence des faux-négatifs sérologiques [26, 27]. Des résultats faussement négatifs peuvent être observés chez les patients hémodialysés et chez les transplantés rénaux (du fait de l'immuno-dépression) (cf. thématique « Tests virologiques »). La détection de l'ARN du VHC par PCR est, de ce fait, le test diagnostique le plus efficace chez les patients ayant une IRC,

Le dépistage de l'infection virale C chez les seuls patients ayant une augmentation des transaminases n'est pas performante car l'élévation des transaminases est plus rare dans les populations « néphrologiques » que chez les patients à fonction rénale normale : seulement un tiers des patients hémodialysés et la moitié des patients transplantés rénaux ayant une hépatite C ont une élévation des transaminases, *versus* 80 % chez les patients à fonction rénale normale [28].

Impact de l'infection par le virus de l'hépatite C en « situation néphrologique »

L'infection par le VHC réduit la survie des patients dialysés [9, 16, 17]. Les patients transplantés ont un meilleur taux de survie comparé à ceux qui poursuivent la dialyse [29]. Mais la survie des transplantés rénaux infectés par le VHC et de leur greffon est, dans la plupart de études, diminuée par rapport à celle des patients non infectés. Cette réduction de survie, même si elle n'a pas été trouvée dans toutes les études [30, 31], pourrait être liée à une augmentation de la vitesse de progression de la fibrose induite par l'immunosuppression [3, 18, 24] et à une sur-mortalité de cause cardiovasculaire, peut-être en relation avec l'apparition d'une insulino-résistance ou d'un diabète post-transplantation [32].

L'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) est environ sept fois plus fréquente chez les transplantés rénaux infectés par le VHC que chez les transplantés rénaux non infectés, sans qu'il soit précisé dans cette étude la prévalence de la cirrhose dans les deux groupes [33].

Chez les patients « en situation néphrologique », des lésions hépatiques peuvent être secondaires à une toxicité médicamenteuse et, pour certains médicaments, le VHC pourrait majorer ce risque [34]. Il a aussi été observé qu'une forte immunosuppression pouvait, bien que rarement, être responsable d'une fibrose hépatique cholestasienne (peut-être liée à la toxicité directe des antigènes viraux du VHC) [35]. L'utilisation d'immunostimulants, type interféron, peut être associée à la survenue d'épisodes de rejets aigus, ce qui contre-indique l'emploi de ces molécules après la transplantation. Cet impact négatif de l'interféron après la transplantation justifie un traitement antiviral précoce chez les patients atteints d'IRC ayant une hépatite chronique C, et notamment chez les candidats à une transplantation rénale.

Virus de l'hépatite C et diabète après transplantation rénale

Le diabète est une des causes majeure d'IRC. Une association entre l'infection à VHC et le diabète de type II a été décrite chez les patients non transplantés (risque relatif de 1,5-2) et les transplantés rénaux [36, 37], mais elle n'est pas constamment trouvée [38]. Les mécanismes à l'origine de cette association ne sont pas clairement connus, mais l'infection à VHC semble bien en cause puisqu'il a été montré que sa guérison réduisait le risque de diabète [39].

La ciclosporine peut être préférée au tacrolimus chez les patients à risque de diabète post-transplantation, car elle est moins diabétogène. De même, un protocole sans corticoïdes ou un arrêt précoce de la corticothérapie seront encouragés pour réduire ce risque. Enfin, il est suggéré que l'infection virale C pouvait favoriser la survenue d'une glomérulopathie diabétique après la transplantation rénale [40].

Recommandations pour la prise en charge des infections à VHC « en situation néphrologique »

Prévention de l'infection virale C

Le dépistage systématique du VHC dans le sang et les produits dérivés du sang, ainsi que l'utilisation systématique de l'érythropoïétine chez les patients ayant une IRC, dialysés et transplantés, ont permis de réduire significativement le risque de transmission des infections par le VHC [9, 10].

Traitement de l'hépatite C en « situation néphrologique » [26]

Chez les patients ayant une IRC, l'interféron standard ou l'interféron pégylé peuvent être utilisés, mais ils sont souvent mal tolérés. L'accumulation des métabolites de la ribavirine dans les globules rouges est majorée par l'insuffisance rénale, aggravant le risque d'hyperhémolyse. La ribavirine ne peut donc être utilisée chez les patients atteints d'IRC qu'à très faibles doses et sous une surveillance stricte du taux d'hémoglobine et pour certains de sa concentration sanguine. Son utilisation requiert très souvent le recours à de fortes doses d'érythropoïétine, et, dans certains cas, à des transfusions sanguines, ce qui peut créer des problèmes chez les candidats à une transplantation en raison du risque d'immunisation (anticorps anti-HLA) [41]. Ce type de traitement ne peut être mis en place que dans un cadre de suivi spécialisé et rapproché.

À ce jour, le peu d'études sur les antiprotéases anti-VHC de première génération chez les patients « en situation néphrologique » suggèrent, comme chez les patients indemnes d'IRC, une augmentation de l'efficacité et des effets indésirables du traitement par rapport à la bithérapie pégylée [42]. L'avenir est aux nouveaux agents antiviraux et ceux notamment qui pourront être utilisés sans interféron.

Chez les patients ayant une IRC ou dialysés, les recommandations actuelles, dans l'attente de ces nouveaux traitements, sont l'utilisation soit de l'interféron standard, soit de l'interféron pégylé α -2a, de préférence à l'interféron pégylé α -2b qui a une élimination rénale plus forte que l'interféron α -2a, auxquels peuvent être associées de très faibles doses de ribavirine (600 à 1 400 mg/semaine) [9, 41].

Chez les patients transplantés rénaux, l'interféron est en principe contre-indiqué [10]. En conséquence, il est recommandé de traiter tous les patients candidats à une transplantation rénale. En cas de guérison de l'infection virale C avant la transplantation, il n'y a pas de récurrence de l'infection à son décours [43].

Chez les patients atteints d'IRC ou les patients dialysés qui ne sont pas candidats à une transplantation rénale, le traitement antiviral C n'est actuellement recommandé que chez ceux ayant une atteinte hépatique associée à une fibrose de score METAVIR F \geq 2, authentifiée par une biopsie hépatique ou par une technique d'évaluation non invasive (FibroTest[®], FibroMètre[®] ou FibroScan[®]) [44, 45].

Chez les patients indemnes d'IRC et traités pour une hépatite chronique C, la combinaison interféron-ribavirine a peu de toxicité rénale. L'adjonction des inhibiteurs de protéase de première génération (et plus particulièrement du télaprévir) à ces agents a été associée à une diminution réversible de la clairance de la créatinine chez environ 15 % des sujets traités [46].

Virus de l'hépatite B et « situation néphrologique »

Épidémiologie et caractéristiques de l'infection virale B

La prévalence de l'infection à VHB (qui était de l'ordre de 45 % chez les patients dialysés, au début des années 1980) a fortement diminué avec la mise en place des mesures de dépistage et de prévention : dépistage systématique du VHB chez les donneurs de sang et d'organes, utilisation de l'érythropoïétine, respect des règles d'hygiène universelle, séparation dans les unités de dialyse, au début des années 1980, des patients infectés et non infectés par le VHB et vaccination contre l'hépatite B [47]. Les tests diagnostiques d'infection chronique par le VHB sont les mêmes qu'en « situation non néphrologique » (*cf.* thématique « Tests virologiques »).

Impact de l'infection par le virus de l'hépatite B en « situations néphrologiques »

Avant l'ère des analogues nucléos(t)idiques, une surmortalité des patients et une moins bonne fonction du greffon ont été rapportées chez les transplantés rénaux infectés par le VHB, par rapport à ceux non infectés [48, 49]. La surmortalité pouvait être liée à un risque accru d'acutisation de l'hépatopathie (lors de l'initiation du traitement immunosuppresseur) et/ou d'évolution vers la cirrhose ou le CHC, probablement en raison d'une virémie plus importante [18, 38]. Des hépatites rapidement évolutives vers l'insuffisance hépatocellulaire et le décès (fibrose hépatique cholestasienne) étaient possibles, mais plus rares qu'en transplantation hépatique.

L'efficacité antivirale des analogues nucléos(t)idiques a transformé le pronostic de l'hépatite chronique B dans ces populations, puisque, sous traitement antiviral B, il n'y a aujourd'hui plus d'impact du VHB sur la morbi-mortalité des patients transplantés rénaux ou sur la survie des greffons, par rapport à la population non infectée [50].

Recommandations pour la prise en charge des infections à VHB en « situation néphrologique »

Prévention de l'infection virale B

La vaccination systématique contre l'hépatite B de tous les patients atteints d'IRC est le meilleur traitement préventif. Elle doit être effectuée de façon précoce, dès le diagnostic de l'IRC, car l'immunogénicité en est réduite chez les patients dialysés et encore plus faible chez les patients transplantés rénaux [51].

Le schéma recommandé chez les patients insuffisants rénaux en attente de dialyse ou en dialyse est donc un schéma renforcé (4 doubles doses à M0, M1, M2, M6). Un suivi régulier du titre des anticorps anti-HBs est recommandé, compte tenu de la décroissance plus rapide du titre des anticorps chez ces personnes (près de 40 % des répondeurs ont des anti-HBs indétectables 1 à 3 ans après la vaccination [47]), et une injection de rappel sera faite si nécessaire (cf. thématique « Vaccination contre l'hépatite B »).

Traitements préemptifs

Les variations du statut immunitaire observées, d'une part, lors de l'induction des traitements immunosuppresseurs (chimiothérapies des tumeurs solides ou des hémopathies, transplantation) et, d'autre part, lors de la diminution de l'immunosuppression (dans les premiers mois de la transplantation par exemple), exposent à deux événements « en miroir », tous deux potentiellement mortels : (a) au décours de l'introduction du traitement immunosuppresseur, une réactivation virale B avec ascension de la virémie, qui expose à un risque d'hépatite sévère, voire de fibrose hépatique cholestasienne et (b) au moment de la diminution de la posologie des immunosuppresseurs, une clairance rapide des hépatocytes infectés qui peut s'associer à des lésions hépatiques d'autant plus sévères qu'il existe une fibrose préexistante [52]. Ces risques justifient que tout sujet porteur de l'AgHBs soumis à des modulations de son immunité soit évalué, afin qu'il puisse bénéficier d'un traitement préemptif [53].

Compte tenu des risques de réactivation au moment de la transplantation, un traitement préemptif anti-VHB sera systématiquement administré aux patients AgHBs-négatif avec un ADN indétectable en attente de transplantation rénale [53]. Ce traitement sera poursuivi indéfiniment au décours de la transplantation. La recommandation est d'utiliser les analogues nucléos(t)idiques de dernière génération, entécavir et ténofovir, dont la posologie sera adaptée à la fonction rénale.

Traitements de l'infection virale B

Chez les patients ayant une IRC et les dialysés chez lesquels la transplantation n'est pas envisagée, les indications thérapeutiques seront habituellement les mêmes que celles des recommandations internationales « en situation non néphrologique » [53] (cf. thématique « Conséquences et traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B »). Toutefois, en cas de néphropathie directement liée au VHB, le traitement sera prescrit quel que soit le degré d'activité ou de fibrose. Le traitement comportera l'utilisation d'agents antiviraux efficaces au long cours et à barrière génétique de résistance élevée (entécavir ou ténofovir) [53]. L'interféron α standard ou pégylé est souvent mal toléré, voire dangereux (risque de néphropathie tubulaire).

L'administration des analogues nucléos(t)idiques doit être proposée à tous les transplantés rénaux ayant une infection virale B, avec les mêmes bénéfices que dans la population générale, et même en cas de virosuppression, le risque de CHC impose le maintien d'une surveillance échographique régulière en cas de cirrhose [54].

Adaptation posologique des analogues nucléos(t)idiques selon la fonction rénale

Tous les analogues nucléos(t)idiques (lamivudine, adéfovir, telbivudine, entécavir et ténofovir) sont éliminés principalement par voie rénale, avec une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active [55-59]. Cela explique que la fonction rénale préexistante conditionne leur posologie qui devra être réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire

est inférieur à 50 ml/min. La diminution de posologie est aisée pour la lamivudine et l'entécavir pour lesquelles il existe une présentation liquide. Les autres analogues seront administrés selon la dose d'un comprimé : (a) par jour lorsque le débit de filtration glomérulaire est > 50 ml/min, (b) tous les 2 jours lorsque le débit est entre 30 et 49 ml/min, (c) tous les 3 jours lorsqu'il est < 30 ml/min et (d) par semaine chez les patients hémodialysés [60, 61]. On se méfiera des comorbidités rénales préexistantes au traitement qui incluent le diabète, l'hypertension artérielle, le vieillissement, la co-infection par le VIH, des épisodes d'insuffisance rénale aiguë, les néphropathies préexistantes et les prises de médicaments néphrotoxiques, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les diurétiques. L'identification précoce de ces comorbidités rénales est importante afin de ne pas les attribuer secondairement au traitement antiviral. En adaptant les doses des analogues nucléos(t)idiques à la fonction rénale, les désordres rénaux, notamment la diminution de la clairance de la créatinine, semblent peu fréquents. Ces analogues oraux sont efficaces dans le traitement des glomérulonéphrites associées au VHB [62].

Néphrotoxicité des analogues nucléos(t)idiques

Les analogues nucléotidiques (adéfovir et ténofovir) utilisés dans le traitement de l'hépatite B ont une néphrotoxicité *in vitro* vis-à-vis des cellules humaines du tube proximal en culture [63]. *In vivo*, dans les essais d'enregistrement, après six ans de traitement par ténofovir de sujets infectés par le VHB, il n'a pas été observé de détérioration significative de la fonction rénale, mais tous ces patients avaient une fonction rénale initialement normale [58]. Dans les essais non industriels, certains travaux ont rapporté, sous traitement associant l'adéfovir et la lamivudine, une augmentation de plus de 5 mg/l de la créatininémie chez 28 % des patients et une réduction de la clairance, inférieure à 50 ml/min, chez 36 % des patients [64]. Une hypertension artérielle *de novo* était observée chez 13 % des patients [64]. Les caractéristiques différenciant les patients développant ou non une atteinte rénale étaient le débit de filtration glomérulaire initial et l'existence d'une immunosuppression [64].

Le risque rénal principal de l'adéfovir et du ténofovir est la survenue d'une tubulopathie proximale dont la forme la plus sévère est le syndrome de Fanconi. Cette situation a été récemment rapportée chez deux patients recevant du ténofovir mono-infectés par le VHB [65].

En résumé, à l'instauration du traitement antiviral B par nucléos(t)idiques, on évaluera l'état fonctionnel du rein, en s'assurant de l'absence d'antécédent de néphropathie, en mesurant le débit de filtration glomérulaire et la phosphorémie. La posologie de l'analogue sera adaptée au débit de filtration glomérulaire. Sous traitement par analogues nucléotidiques, la fonction rénale sera surveillée, selon les recommandations associées au résumé des caractéristiques du produit (RCP) par une mesure de la clairance de la créatinine et de la phosphorémie une fois par mois la première année, puis tous les trois mois, en adaptant les doses au débit de filtration glomérulaire. En pratique, chez les patients n'ayant pas de facteur de risque, une surveillance trimestrielle, instaurée dès le début du traitement, peut être suffisante.

Faiblesses et incertitudes

Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose

Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose ont été validés dans le cadre de l'hépatite C (avec ou sans co-infection VIH). Cependant, les performances du FibroTest® et du FibroScan® chez les dialysés ou les transplantés rénaux semblent moindres que dans la population générale et doivent être mieux évaluées.

L'interféron, la ribavirine et les antiprotéases anti-VHC de première génération

Des études récentes de bithérapie peginterféron/ribavirine chez des transplantés rénaux ont rapporté de bons résultats (40 à 50 % de réponse virologique soutenue), sans majoration des épisodes de rejets, avec une fonction le plus souvent stable du greffon rénal [66, 67]. Ces résultats nécessitent d'être confirmés et comparés à l'utilisation des nouvelles stratégies sans interféron qui se développent actuellement.

La balance bénéfique/risque de l'usage de la ribavirine, associée à l'interféron, chez les dialysés doit être évaluée et, si le bénéfice de la ribavirine est montré, les doses à utiliser dans le cadre de la bithérapie classique devront être définies. À ce jour, les expériences d'utilisation de la trithérapie par interféron-ribavirine/antiprotéases de première génération chez les dialysés restent limitées [46].

Les nouveaux agents antiviraux oraux spécifiques du VHC

Les données sur la pharmacocinétique des nouveaux agents dirigés contre le VHC sont encourageantes. En particulier pour le sofosbuvir et ses métabolites, une élimination rénale à 75 % est rapportée, mais aucun ajustement de dose ne semble nécessaire quand le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 30 ml/min [68]. Aucune donnée solide n'est disponible chez les patients ayant une IRC et des informations devront être fournies, comme celles relatives aux possibles interactions médicamenteuses. L'absence de modification significative des concentrations des immunosuppresseurs en transplantation hépatique chez les patients traités par cet agent [69] devra être confirmée en transplantation rénale. Les mêmes informations sont attendues concernant l'ensemble des molécules en développement.

La tolérance à long terme des analogues nucléotidiques anti-VHB

Des études bien menées sur la potentielle toxicité rénale tubulaire au long cours des analogues nucléotidiques utilisés dans l'infection à VHB et son impact osseux (ostéopénie ou ostéoporose) semblent nécessaires. Elles devront utiliser des outils permettant la détection précoce des atteintes tubulaires proximales et comporter des suivis métaboliques et osseux (ostéodensitométrie).

Les greffes dérogoires

Depuis décembre 2010, une dérogation étendue à la transplantation rénale permet le recours à des donneurs ayant été en contact avec le VHB ou le VHC. Lorsqu'il s'agit de donneurs ayant des marqueurs sérologiques du VHB, les transplantations sont réservées aux receveurs immunisés vis-à-vis du VHB. Lorsqu'il s'agit de donneurs ayant des marqueurs sérologiques du VHC, elles sont réservées aux receveurs ayant un ARN positif du VHC. Les modalités d'attribution des greffons et de suivi des patients sont disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr). Dans la situation d'un donneur ayant des marqueurs du VHC, une surinfection du receveur avec la souche

VHC du donneur est possible. Des cas d'hépatite liés au génotype viral du donneur ont été rapportés chez des patients transplantés rénaux [70]. Les conséquences de ces surinfections doivent être précisées. En France, le suivi des patients est fait par l'Agence de la biomédecine et aucun cas grave n'a jusqu'ici été signalé. Il conviendra de poursuivre cette évaluation et d'en communiquer les résultats.

Problèmes spécifiques liés à l'insuffisance rénale chronique, la dialyse et la transplantation rénale

Points-clés

Hépatite C

1. L'infection par le VHC est plus fréquente chez les patients dialysés et les patients transplantés rénaux que dans la population générale. L'incidence de l'infection par le VHC a fortement diminué chez ces patients grâce à l'application des mesures de prévention.
2. La survie des patients dialysés et des patients transplantés rénaux infectés par le VHC est plus courte que celle des patients de mêmes catégories non infectés par le VHC.
3. L'infection à VHC peut être associée à des manifestations extra-hépatiques, notamment rénales, qui doivent être recherchées et intégrées dans la réflexion thérapeutique. L'association entre l'infection par le VHC et le diabète doit être notamment prise en compte.
4. En cas d'infection virale C, le degré de fibrose hépatique sera évalué par biopsie hépatique, en attendant la validation des tests non invasifs dans cette population.
5. Un traitement anti-VHC doit être proposé à tous les patients candidats à une transplantation rénale, quel que soit le stade de fibrose hépatique, aux patients ayant une insuffisance rénale chronique et un score de fibrose \geq F2, aux patients ayant une insuffisance rénale chronique et des manifestations extra-hépatiques et à tous les patients atteints d'hépatite aiguë C.
6. Les traitements par interféron-ribavirine sont d'utilisation complexe. L'interféron est mal toléré chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et contre-indiqué chez les patients transplantés rénaux, en raison du risque de rejet. La ribavirine est responsable d'anémie sévère chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique et sa dose est difficile à adapter.
7. Les traitements par trithérapie de première génération, associant bocéprévir ou télaprévir à l'interféron pégylé et à la ribavirine, ont été peu évalués chez ces patients. Il n'est pas certain qu'ils aient une place dans les futures stratégies. Les nouveaux agents antiviraux directs développés dans le cadre des stratégies sans interféron et/ou sans ribavirine sont en cours d'évaluation chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou transplantés rénaux.

Hépatite B

8. L'incidence et la prévalence de l'infection par le VHB ont fortement diminué chez les patients dialysés et les patients transplantés rénaux, grâce aux mesures de dépistage et de prévention mises en oeuvre. Tous les patients atteints d'insuffisance rénale chronique doivent être vaccinés contre le VHB.

9. L'infection par le VHB peut être associée à des manifestations extra-hépatiques, notamment rénales, qui doivent être recherchées et intégrées dans la réflexion thérapeutique.
10. En cas d'infection virale B, le degré de fibrose hépatique sera évalué par biopsie hépatique, en attendant la validation des tests non invasifs dans cette population.
11. L'efficacité des traitements par analogues nucléos(t)idiques a transformé le pronostic des patients atteints d'insuffisance rénale chronique et des transplantés rénaux infectés par le VHB, faisant disparaître l'excès de mortalité.
12. Un traitement anti-VHB doit être proposé : (a) à tous les patients ayant une insuffisance rénale chronique candidats à la transplantation et ayant une infection à VHB, quel que soit le score de fibrose et (b) aux patients ayant une néphropathie directement liée au VHB. En l'absence de projet de transplantation, les indications de traitement sont celles des recommandations internationales. L'entécavir et le ténofovir sont les traitements recommandés en raison de leur efficacité et de leur barrière génétique de résistance élevée. Leur posologie doit être adaptée au débit de filtration glomérulaire. Le risque de tubulopathie proximale lié au ténofovir doit être pris en compte.

Recommandations

1. **Renforcer les actions de prévention et de dépistage de l'infection par le VHB et de vaccination contre l'hépatite B** chez tous les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.
2. **Évaluer les performances des tests non invasifs de fibrose** chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, dialysés ou non, et chez les patients transplantés rénaux, infectés par le VHC ou le VHB.
3. **Évaluer très rapidement l'efficacité et la tolérance des nouveaux agents anti-VHC directs** dans ces populations difficiles à traiter, en privilégiant les stratégies sans interféron et sans ribavirine. Cette demande est urgente en raison de l'excès de mortalité lié au VHC chez ces patients.
4. **Étudier la toxicité rénale à long terme des analogues nucléotidiques** utilisés dans le traitement de l'hépatite B, et, pour cela, mettre au point des outils simples de détection précoce des atteintes tubulaires rénales.

Specific problems of chronic renal insufficiency, hemodialysis and kidney transplantation

Key points

Hepatitis C

1. HCV infection is more frequent in patients on dialysis and kidney transplant patients than in the general population. The incidence of HCV infection has markedly declined in these patients thanks to preventive measures.
2. HCV infection reduces survival in dialysis patients and patients with kidney transplantation compared to the same category of patients who are not infected by HCV.

3. HCV is associated with extrahepatic manifestations, in particular in the kidneys, which should be searched for and included when deciding upon the treatment strategy. The association of HCV and diabetes should be taken into account.
4. If HCV infection is diagnosed, the extent of fibrosis should be determined by liver biopsy until non-invasive tests have been validated in this population.
5. Anti-viral HCV treatment should be offered to all patients who are candidates for kidney transplantation, whatever the stage of liver fibrosis, to patients with chronic renal insufficiency with a fibrosis score of \geq F2, to patients with chronic renal insufficiency and extrahepatic manifestations and to all patients with acute hepatitis C.
6. The use of interferon-ribavirin for HCV is complicated. Interferon is poorly tolerated in patients with chronic renal insufficiency and contraindicated in kidney transplant patients because of the risk of rejection. Ribavirin can cause severe anemia in patients with chronic renal insufficiency and the posology is difficult to adapt.
7. First generation tritherapies associating boceprevir or telaprevir and interferon-ribavirin have not been extensively evaluated in these patients. They may not play a role in future treatment strategies. Second generation direct acting antivirals developed for interferon- and/or ribavirin-free treatment strategies are being tested patients with chronic renal insufficiency or kidney transplantation.

Hepatitis B

8. The incidence and prevalence of HBV infection has significantly decreased in dialysis and kidney transplant patients thanks to screening and prevention campaigns. All patients with chronic renal insufficiency should be vaccinated against hepatitis B.
9. HBV infection is associated with extrahepatic manifestations in particular in the kidneys, which should be investigated and included when deciding upon the treatment strategy.
10. If HBV infection is diagnosed, the extent of fibrosis should be determined by liver biopsy until non-invasive tests have been validated in this population.
11. The efficacy of treatment by nucleos(t)ide analogues has changed the prognosis of patients with chronic renal failure and kidney transplant patients with HBV infection, eliminating the increased risk of mortality in this population.
12. Anti-HBV treatment should be offered: (a) to all patients with chronic renal insufficiency who are candidates for transplantation and HBV carriers, whatever their fibrosis score, and (b) to all patients with a kidney disease that is directly related the HBV. Unless the patient is to be transplanted, indications for treatment are the same as international recommendations. Entecavir and tenofovir are the recommended treatment in these patients because of their efficacy and their high genetic barrier to resistance. The dosage should be adapted to the glomerular filtration rate. The risk of proximal tubulopathy associated with tenofovir should be taken into account.

Recommendations

1. **Increase prevention, testing and vaccination against hepatitis B campaigns in all patients with chronic renal insufficiency**

2. Evaluate non-invasive tests of fibrosis in patients with chronic renal insufficiency, under dialysis or not, and in kidney transplant patients and infected with HCV or HBV.
3. **Rapidly evaluate the efficacy of and tolerance to new direct acting antivirals for HCV infection** in difficult to treat populations, privileging interferon- and ribavirin- free strategies. This is urgent because of the increased mortality from HCV in these patients
4. **Study the long-term toxicity of nucleotide analogues used in the treatment of HBV.** Develop simple tools for the early detection of renal tubular damage.

Références

1. Jadoul M, Barril G. Hepatitis C in haemodialysis: epidemiology and prevention of hepatitis C virus transmission. *Contrib Nephrol* 2012 ; 176 : 35-41.
2. Fissell R, Bragg-Gresham J, Woods J, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, *et al.* Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 2335-42.
3. Kliem V, Burg M, Haller H, Suwelack B, Abendroth D, Fritsche L, *et al.* Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data. *Transplant Proc* 2008 ; 40 : 909-14.
4. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian multicenter study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) collaborative group. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 1022-5.
5. Terrier B, Cacoub P. Hepatitis B virus, extrahepatic immunologic manifestations and risk of viral reactivation. *Rev Med Interne* 2011 ; 32 : 622-7.
6. Morales JM, Kamar N, Rostaing L. Hepatitis C and renal disease: epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Contrib Nephrol* 2012 ; 176 : 10-23.
7. Gara N, Zhao X, Collins MT, Chong WH, Kleiner DE, Liang TJ, *et al.* Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 35 : 1317-25.
8. Pol S, Dubois F, Mattlinger B, Carnot F, Legendre C, Bréchet C, *et al.* Absence of hepatitis delta virus infection in chronic hemodialysis and kidney transplant patients in France. *Transplantation* 1992 ; 54 : 1096-7.
9. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 ; 109 (suppl) : S1-99.
10. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) transplant work group. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : S52-7.
11. Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, Pérard L, Karras A, Cacoub P. Rituximab combined with peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1431-6.
12. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, *et al.* Rituximab plus Peg-interferon-(alpha)/ribavirin compared with Peg-interferon-(alpha)/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010 ; 116 : 326-34.
13. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 61 : 623-37.

14. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, Fernandez-Zatarain G, Munoz MA, Andres A, *et al.* Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation* 1997 ; 63 : 1634-9.
15. Cruzado J, Carrera M, Torras J, Grinyo JM. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 2001 ; 1 : 171-8.
16. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat* 2012 ; 19 : 601-7.
17. Goodkin D, Bragg-Gresham J, Koenig G, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, *et al.* Association of comorbid conditions and mortality in haemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the dialysis outcomes and practice patterns. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 3270-7.
18. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, *et al.* Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999 ; 29 : 257-63.
19. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, *et al.* Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010 ; 90 : 1165-7.
20. Pol S, Vallet-Pichard A, Corouge M, Mallet VO. Hepatitis C: epidemiology, diagnosis, natural history and therapy. *Contrib Nephrol* 2012 ; 176 : 1-9.
21. Chan TM, Lok AS, Cheng IK, Chan RT. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993 ; 17 : 5-8.
22. Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K, Ariyama I, Kanamoto-Tanaka Y, Shimizu C, *et al.* Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: a prospective 9-year study. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 1592-600.
23. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, Holmberg SD. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 33-9.
24. Sauné K, Kamar N, Miédouqué M, Weclawiak H, Dubois M, Izopet J, *et al.* Decreased prevalence and incidence of HCV markers in haemodialysis units: a multicentric French survey. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2309-16.
25. 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 : 415-9.
26. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C infection. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 245-64.
27. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36 : S65-73.
28. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 981-99.
29. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, Ciancio G, Sageshima J, Kupin W, *et al.* Effect on kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1152-60.
30. Alric L, Di Martino V, Selves J, Cacoub P, Charlotte F, Reynaud D, *et al.* Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1494-9.
31. Kamar N, Rostaing L, Selves J, Sandres-Saune K, Alric L, Durand D, *et al.* Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 1704-12.
32. Cruzado JM, Bestard O, Grinyo JM. Impact of extrahepatic complications (diabetes and glomerulonephritis) associated with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Contrib Nephrol* 2012 ; 176 : 108-16.
33. Hoffmann CJ, Subramanian AK, Cameron AM, Engels EA. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. *Transplantation* 2008 ; 86 : 784-90.

34. Pol S, Cavalcanti R, Carnot F, Legendre C, Driss F, Chaix ML, *et al.* Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients. A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transplantation* 1996 ; 61 : 1774-6.
35. Zylberberg H, Carnot F, Mamzer MF, Blancho G, Legendre C, Pol S. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1997 ; 63 : 158-60.
36. Fabrizi F, Messa P, Martin P, Takkouche B. Hepatitis C virus infection and post-transplant diabetes mellitus among renal transplant patients: a meta-analysis. *Int J Artif Organs* 2008 ; 31 : 675-82.
37. Guitard J, Rostaing L, Kamar N. New-onset diabetes and nephropathy after renal transplantation. *Contrib Nephrol* 2011 ; 170 : 247-55.
38. Kliem V, Michel U, Burg M, Bock A, Chapman J, Dussol B, *et al.* Geographical prevalence, risk factors and impact of hepatitis B and C after renal transplantation. *Clin Nephrol* 2009 ; 71 : 423-9.
39. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, *et al.* Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009 ; 49 : 739-44.
40. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 2433-40.
41. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2011 ; 18 : e263-9.
42. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC, Janbon B, Juillard L, Morelon E, *et al.* Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: is it feasible? *J Clin Virol* 2013 ; 56 : 146-9.
43. Kamar N, Toupance O, Buchler M, Sandres-Saune K, Izopet J, Durand D, *et al.* Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2092-8.
44. Varaut A, Fontaine H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Nalpas B, *et al.* Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Transplantation* 2005 ; 80 : 1550-5.
45. Liu CH, Liang CC, Huang KW, Liu CJ, Chen SI, Lin JW, *et al.* Transient elastography to assess hepatic fibrosis in hemodialysis chronic hepatitis C patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1057-65.
46. Karino Y, Ozeki I, Hige S, Limura M, Arakawa T, Nakajima T, *et al.* Telaprevir impairs renal function and increases blood ribavirin concentration during telaprevir/pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2013 ; 25 août (online). Doi : 10.1111/jvh.12162.
47. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunness W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 496-501.
48. Pirson Y, Alexandre GP, Ypersele C. Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977 ; 296 : 194-6.
49. Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Mamzer-Bruneel MF, Brechot C, *et al.* The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996 ; 62 : 297-9.
50. Fontaine H, Alric L, Salleron J, Antoine C, Legendre C, Hazan M, *et al.* Updated evaluation of the prognosis impact of hepatitis B and C infections in kidney recipients. Communication de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF), 2013.
51. Pol S, Nalpas B, Legendre C, Kreis H. Effects of interleukin-2 on hepatitis B vaccination in uraemic patients. *Lancet* 1994 ; 344 : 1369.

52. Chen CH, Chen PJ, Chu JS, Yeh KH, Lai MY, Chen DS. Fibrosing cholestatic hepatitis in a hepatitis B surface antigen carrier after renal transplantation. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 1514-8.
53. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic B virus infection. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
54. Kremsdorf D, Soussan P, Paterlini-Bréchet P, Bréchet C. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: paradigms for viral-related human carcinogenesis. *Oncogene* 2006 ; 25 : 3823-33.
55. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1521-31.
56. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, *et al.* Adefovir dipivoxil 438 study group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 1743-51.
57. Chang TT, Gish R, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, *et al.* A comparison of entecavir and lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1001-10.
58. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil (ADV) for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2442-55.
59. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, *et al.* Globe study group. telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2576-88.
60. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Chaix ML, Currie G, Serpaggi J, Verkarre V, *et al.* Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005 ; 80 : 1086-92.
61. Knight W, Hayashi S, Benhamou Y, Currie G, Ebrahimi R, Gill S, *et al.* Dosing guidelines for adefovir dipivoxil in the treatment of HBV infected patients with renal or hepatic impairment. *J Hepatol* 2002 ; 36 : 136.
62. Yi Z, Jie YW, Nan Z. The efficacy of anti-viral-therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2011 ; 10 : 165-73.
63. Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogues. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001 ; 20 : 641-8.
64. Viganò M, Lampertico P, Lavarone M, Tontini GE, Facchetti F, Colombo M. High risk of renal impairment and arterial hypertension during long-term adefovir and lamivudine combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008 ; 48 : 708A.
65. Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, Strasser SI. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B monoinfection. *Antivir Ther* 2013 ; 18 : 945-8.
66. Shu KH, Lan JL, Wu MJ, Cheng CH, Chen CH, Lee WC, *et al.* Ultralow-dose alpha-interferon plus ribavirin for the treatment of active hepatitis C in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004 ; 77 : 1894-6.
67. Aljumah AA, Saeed MA, Al Flawi AI, Traif IH, Al Alwan AM, Al Qurashi SH, *et al.* Efficacy and safety of treatment of hepatitis C virus infection in renal transplant recipients. *World J Gastroenterol* 2012 ; 18 : 55-63.
68. Rodriguez-Torres M. Sofosbuvir (GS-7977), a pan-genotype, direct-acting antiviral for hepatitis C virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013 ; 11 : 1269-79.
69. Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hindes R, *et al.* Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 1601-5.
70. Carbone M, Mutimer D, Neuberger J. Hepatitis C virus and nonliver solid transplantation. *Transplantation* 2013 ; 95 : 778-86.

21

Les hépatites B et C dans les départements et régions d'outre-mer et les collectivités d'outre-mer

La France d'outre-mer regroupe des territoires très divers, qui présentent toutefois un certain nombre de caractères communs sur les plans socio-économique, démographique et sanitaire. Il existe pour ces territoires deux différentes tendances institutionnelles : soit un engagement vers l'intégration avec la France métropolitaine et l'Union européenne, avec les cinq départements et régions d'outre-mer (DROM) (article 73 de la Constitution) : Guadeloupe, Guyane, Martinique, Mayotte et La Réunion, soit la voie d'une autonomie plus ou moins poussée dans les collectivités d'outre-mer (COM) : Nouvelle-Calédonie et Polynésie française. Ces territoires se caractérisent tous par un isolement (insularité, enclavement, faible intégration régionale) et un éloignement de la métropole, qui est le premier partenaire économique. La géographie, le climat et l'histoire coloniale ont des conséquences sur la nature et l'état de la santé des personnes résidant dans ces territoires, avec une population qui a fortement augmenté ces dernières années (atteignant 2,7 millions en 2011), une proportion élevée de jeunes et des flux migratoires très spécifiques en lien avec les situations régionales [1]. Une grande hétérogénéité de cette population est observée sur de nombreux plans, à la fois par rapport à la métropole, entre les territoires et à l'intérieur même de ceux-ci (notamment entre la population native, les populations venues de la métropole et les populations immigrées, en particulier de pays situés à proximité). Ces différences démographiques et comportementales ont des conséquences sur l'épidémiologie et la prise en charge des hépatites virales, ce qui nécessite une adaptation des politiques de santé publique.

Épidémiologie

Infection par le virus de l'hépatite B

Il existe peu de données récentes permettant de décrire la prévalence de l'hépatite B dans les DROM et les COM.

En 2004, dans l'enquête de prévalence des hépatites B et C réalisée dans la population générale adulte âgée de 18 à 80 ans de France métropolitaine (enquête de l'Institut de veille sanitaire [InVS] de 2004) [2], des prévalences par région et continent de naissance

ont été estimées. Ainsi, dans la population née en France d'outre-mer, la prévalence des anticorps anti-HBc était estimée à 17,44 % [IC95 % : 10,34-27,91], soit près de quatre fois celle estimée dans la population née en France métropolitaine (4,67 % [IC95 % : 4,01-5,45]). La prévalence de l'AgHBs dans la population née en France d'outre-mer n'a pu être estimée au cours de cette enquête.

La prévalence de l'AgHBs dans la population générale dans les DROM et les COM est peu ou pas connue, mais on dispose de données chez les donneurs de sang. Ainsi, en 2004, la prévalence de l'AgHBs chez les nouveaux donneurs de sang était de 56,1 pour 10 000 en Guadeloupe, de 36,8 pour 10 000 en Martinique et de 32,2 pour 10 000 à La Réunion, prévalences qui étaient toutes plus élevées que chez les nouveaux donneurs de France métropolitaine (10,3 pour 10 000) (J. Pillonel, Institut national de veille sanitaire [InVs], Établissement français du sang [EFS], données non publiées). Depuis 2004, alors que les critères de sélection des donneurs n'ont pas été modifiés, les prévalences de l'AgHBs chez les nouveaux donneurs ont eu tendance à diminuer dans tous ces départements (31,6 pour 10 000 en Guadeloupe, 7,9 pour 10 000 en Martinique et 10,2 pour 10 000 à La Réunion en 2012) mais sont restées globalement toujours plus élevées que celle observée chez les nouveaux donneurs de France métropolitaine (5,3 pour 10 000 en 2012).

Des études anciennes ou restreintes à des populations spécifiques ont estimé la prévalence de l'AgHBs dans certains DROM et COM (*Tableau 1*). Sauf pour La Réunion (si on tient compte de la prévalence observée chez les femmes enceintes), la prévalence de l'hépatite B chronique semble plus élevée dans les DROM et les COM qu'en France métropolitaine (0,65 % en 2004) [2]. Ce constat recouvre des réalités contrastées. Cette prévalence est ainsi devenue faible (<2 %) en Guadeloupe, en Martinique et à La Réunion [3]. Une des particularités de la répartition de l'infection virale B aux Antilles françaises est qu'elle concerne essentiellement une population autochtone, née sur place, avec une prévalence homogène dans le territoire. Dans d'autres DROM, tels que la Guyane, la prévalence de l'AgHBs varie beaucoup à l'intérieur même du territoire selon l'origine ethnique et géographique des personnes [4]. La Guyane, Mayotte, la Nouvelle-Calédonie et la Polynésie française semblent se trouver en zone d'endémie virale B intermédiaire (AgHBs 2 à 7 %) ou haute (AgHBs \geq 8 %). Ces données sont anciennes et ne reflètent pas l'impact des différents programmes de prévention et de prise en charge qui ont été mis en place depuis plusieurs années dans les DROM et COM.

Dans les DROM-COM, comme en France métropolitaine, les principaux facteurs de risque des infections liées au virus de l'hépatite B (VHB) sont la provenance de zones d'endémicité virale B haute ou les séjours dans ces zones et la multiplicité des partenaires sexuels. Ces modes de contamination du VHB sont devenus plus fréquents que la contamination de la mère à l'enfant lors de l'accouchement d'une part, prévenue par le dépistage de l'AgHBs au sixième mois de la grossesse et la sérovaccination des nouveau-nés de mères AgHBs positives ou l'exposition familiale d'autre part, prévenue par la vaccination contre l'hépatite B de l'entourage proche de toute personne infectée. Toutefois, l'application de ces mesures de prévention peut être difficile dans les populations marginalisées, notamment celles originaires de zones d'endémicité virale B haute, et la transmission mère-enfant et intrafamiliale du VHB demeure partout une préoccupation. Même à La Réunion (une région à prévalence relativement faible d'infection à VHB), des infections virales B sont trouvées dans l'entourage des patients infectés dans 47 % des cas [5].

L'analyse rétrospective des données, récemment rapportée, d'une cohorte de patients suivis pour hépatite B en Guadeloupe a permis de conclure à une population

Tableau 1. Épidémiologie de l'infection liée au virus de l'hépatite B dans les DROM et COM (Nouvelle Calédonie et Polynésie française).

| | Prévalence AgHBs+ | Facteurs de risque | Couverture vaccinale |
|----------------------------|---|---|---|
| Guadeloupe | Adultes : 1,41 % en 2006-2007 [3] (3,1 % en 1993 [26]) | <i>Piercing</i> [3] Exposition familiale [3] | Adultes : 42,7 % [3] Adolescents 76 % [27] |
| Martinique | 1,4 % Donneurs de sang : 0,35 % en 1999 [28] | | 70 % à 5 ans, 69 % à 15 ans en 2011 [8] |
| Guyane | Femmes enceintes : 1,54 % en 2007 [4, 29] à Cayenne ; 2,1-2,7 % en 2009-2012 dans l'ouest guyanais [30] CDAG et CIDDIST de Guyane : 2,48 % en 2010 et 2,96 % en 2012 [31] | Origine asiatique [4] Peu d'usage de drogues intraveineuses | Enfants et adolescents : 75,8 % en 2009 [32] |
| Mayotte | Population générale : 3 à 5 % [14, 33] Femmes enceintes : 3,4 % en 2009 [34] Donneurs de sang : 5 % en 2009 [35] Population générale : 4,51 % [14] | Partenaires sexuels multiples [34] | Femmes enceintes : 42,6 % [34] Enfants : 90 % Adolescents : 68 % en 2010 [36] |
| La Réunion | Femmes enceintes : 0,63 % et prisonniers : 2 % en 1998 [37] Femmes enceintes : 0,61 % en 2009 [22] | Tatouages/ <i>piercing</i> (prison) [37] Immigration régionale [5] | Enfants : 70 %, Adolescents : 78 % Jeunes adultes : 87 % en 2009 [38] |
| Nouvelle Calédonie | 5 à 10 % Femmes enceintes : 3,3 % en 1996-1999 [39] 4,5 % en 2005-2006 [45] Recrues militaires : 6,6 % en 1999 [40] | | Enfants et adolescents : 49 % en 1999 [41] |
| Polynésie française | 5 à 10 % Population générale : 10,5 % en 1990 [42] | | Enfants et adolescents : 79 % en 1999 [41] |

majoritairement AgHBe négative, anticorps anti-HBe positive (91 %) et à une co-infection VHB/VHD rare (2 %) [6]. À La Réunion, 84 % des patients ayant une hépatite chronique B sont AgHBe négatifs [5]. Ces taux sont voisins de ceux trouvés en France métropolitaine (*cf.* thématique « Épidémiologie »).

Infection par le virus de l'hépatite C

De la même manière, l'épidémiologie de l'hépatite C a été peu évaluée récemment dans les DROM et les COM (*Tableau 2*).

Tableau 2. Épidémiologie de l'infection liée au virus de l'hépatite C dans les DROM et COM (Nouvelle Calédonie et Polynésie française).

| | Prévalence | Facteurs de risque | Génotypes |
|----------------------------|---|---|---|
| Guadeloupe | Adultes : 0,55 % [3] | Transfusion/chirurgie gynécologique [3] Pas d'usage de drogues intraveineuses [3] Migrants (Haïti/Saint-Domingue) | Génotype 1 : >80 % [3] Génotype 1/2/3/4 : 62%/19%/4%/15 % |
| Martinique | Donneurs de sang : 0,05 % en 1996 [28] | Nosocomialité chez les patients âgés [8, 9] Usage de drogues intraveineuses faible [3] ou moyen [8] | Prédominance du génotype 1, en particulier 1b. Faible fréquence des génotypes 2 et 3. Présence du génotype 4 en lien avec une introduction récente depuis l'Europe [8, 9] |
| Guyane | Adultes : 1,5 % en 1997 [43] Femmes enceintes : 0,2-0,5 % entre 2009 et 2012 dans l'ouest guyanais CDAG et CIDDIST : 0,56 % en 2010 et 0,67 % en 2012 [31] | Migrants (Brésil/Haïti) | Génotype 1 : 60 à 65 % |
| Mayotte | Population générale : 2,32 % [14] | | |
| La Réunion | Femmes enceintes : 0,14 % en 1999 [44] | Transfusions ± [44] Usage de drogues intraveineuses ± [44] Usage de drogues intraveineuses en provenance de métropole important [7] | Génotype 1 : 42 % |
| Nouvelle Calédonie | Très basse : 0 % des recrues militaires en 1999 [40], 1 test positif sur >12 000 en 2011 [45] | | |
| Polynésie française | - | - | - |

Dans l'enquête de prévalence de l'InVS de 2004, la prévalence des anticorps anti-VHC dans la population née en France d'outre-mer n'était pas statistiquement différente (0,38 % [IC95 % : 0,12-1,14]) de celle estimée dans la population née en France métropolitaine (0,73 % [IC95 % : 0,52-1,02]).

En 2007, en Guadeloupe, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les adultes a été estimée à 0,55 % [3].

En 2004, la prévalence des anticorps anti-VHC ou de l'ARN du VHC chez les nouveaux donneurs de sang était de 19,8 pour 10 000 en Guadeloupe, prévalence significativement supérieure à celle de la France métropolitaine (5,9 pour 10 000). Cette prévalence était de 5,3 pour 10 000 en Martinique et de 6,9 pour 10 000 à La Réunion. Depuis 2004, alors que les critères de sélection des donneurs n'ont pas été modifiés, cette prévalence chez les nouveaux donneurs a diminué en Guadeloupe (3,5 pour 10 000 en 2012), mais pas dans les deux DROM (7,9 pour 10 000 en Martinique et 6,8 pour 10 000 à la Réunion en 2012). La prévalence globale pour chacun de ces trois DROM réunis est plus élevée que celle observée chez les nouveaux donneurs de France métropolitaine (2,6 pour 10 000 en 2012) (J. Pillonel, InVS, EFS, données non publiées).

Les facteurs de risque d'infection à VHC sont très différents de ceux de la métropole, du fait du faible usage de drogues par voie intraveineuse (UDIV) dans les territoires d'outre-mer. À la Réunion, 53 % des patients infectés sont originaires de la métropole, alors que les sujets originaires de la métropole ne représentent que 10 % de la population.

Le mode de contamination est fortement associé à l'origine géographique des patients (UDIV pour les métropolitains, contamination iatrogène pour les patients originaires de la zone Océan Indien) [7]. De même, en Martinique, l'étude d'une cohorte rétrospective de patients ayant une infection à VHC entre 1994 et 2004, a montré que les femmes contaminées représentaient 51 % de la population infectée, plus de 80 % des personnes contaminées ayant eu une chirurgie lourde ou une transfusion de produit sanguin avant 1991. L'UDIV ne représentait que 13,3 % des modes de transmission [8].

Du point de vue phylogénétique, il existe une prédominance du génotype 1 (en particulier 1b) en Guadeloupe, en Guyane, en Martinique et à La Réunion. Une proportion plus élevée de VHC de génotype 4 à la Martinique serait à mettre en lien avec une introduction de ce génotype depuis l'Europe [9].

Co-infections avec le VIH

L'épidémie de VIH-sida a particulièrement touché les DROM, en particulier la Guyane, la Guadeloupe et la Martinique.

Globalement, l'incidence des nouvelles contaminations par le VIH dans ces trois DROM a eu tendance à diminuer depuis 2005 [10], mais elle reste très élevée sur la période 2003-2010 (59 pour 100 000 habitants) et est plus élevée qu'en Île-de-France ou que dans le reste de la métropole (données InVS, <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Incidence-de-l-infection-par-le-VIH>). Dans ces DROM, la principale voie de transmission du VIH est hétérosexuelle.

La proportion de personnes co-infectées avec le VIH dépend de la spécialité des services où ces patients sont pris en charge. Ainsi, la proportion des infections à VHB ou à VHC parmi les personnes vivant avec le VIH est d'environ 6 % en Guyane [11] et de 8 % en Martinique [12]. Parmi les patients nouvellement pris en charge pour une hépatite chronique dans les deux services-experts hospitalo-universitaires de Martinique et de

Guadeloupe, aucun des patients pris en charge entre 2008 et 2010 pour une hépatite B n'était co-infecté par le VIH et 10 % des patients pris en charge entre 2001 et 2007 pour une hépatite C étaient co-infectés par le VIH (données de surveillance de l'hépatite B et C chronique, InVS-services-experts, données non publiées).

Carcinome hépatocellulaire

Les hépatites virales, notamment B, restent la première cause de carcinome hépatocellulaire en Guadeloupe (36 % pour l'hépatite B, 11 % pour l'hépatite C) [13] et à Mayotte [14].

Prise en charge

L'organisation du système de santé dans les DROM et les COM est identique celle de la métropole : parcours de soin, accès au traitement et remboursement des soins. Cependant, en 2013, la densité médicale pour 100 000 habitants (dont celle des médecins généralistes et des hépatologues) reste nettement inférieure à celle de la métropole (299,7), en particulier en Guyane (201,3), à Mayotte (73,8) et en Polynésie française (184,2) (données disponibles en ligne au 09/12/2013 : http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/dom_tom_2013.pdf). Certains groupes de la population (particulièrement les immigrants, minorités ethniques, personnes en situation précaire ou les populations vivant dans les territoires isolés) rencontrent des difficultés d'accès au soin et de prise en charge thérapeutique. Il peut s'agir d'obstacles à l'initiation du traitement, de mauvaise observance, d'arrêts précoces en lien avec la barrière de la langue, de représentations différentes de la maladie et d'obstacles administratifs (difficultés d'ouverture ou rupture des droits) [15]. En 2013, au moins un hépato-gastroentérologue exerçait dans chaque DROM, et jusqu'à il y a peu de temps à Mayotte où seule une mission d'hépato-gastroentérologie est organisée deux fois par mois. La prise en charge et le suivi des patients atteints d'hépatite virale chronique en sont rendus très difficile. De plus, les problèmes administratifs sont exacerbés par le nombre important de patients clandestins, qui peuvent difficilement obtenir une carte de séjour à titre médical.

Prise en charge des hépatites chroniques B

La prise en charge de l'hépatite chronique B en Guadeloupe, à La Réunion ou en Guyane est semblable à celle en métropole. Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose y sont largement utilisés. Entre un quart et un tiers des patients bénéficient d'un traitement antiviral, le plus souvent par analogues nucléos(t)idiques (plus de 90 % à La Réunion). L'adhésion au traitement est généralement bonne et le nombre d'interruptions est jugé faible. Les autres patients, le plus souvent porteurs inactifs du VHB (environ deux tiers des infections virales B chroniques) ont un suivi annuel par leur médecin traitant, parfois en alternance avec l'hépato-gastroentérologue. L'observance des traitements et le respect des consignes de suivi semblent moins bons en Guadeloupe chez les migrants. On peut également déplorer un délai important entre le diagnostic de l'infection virale B et le début de la prise en charge spécialisée, en particulier à La Réunion où elle est estimée à plus de 3 ans dans 26 % des cas [5].

Prise en charge des hépatites chroniques C

Les patients atteints d'hépatite chronique C ont accès aux mêmes moyens diagnostiques et thérapeutiques qu'en métropole, ainsi qu'à un remboursement complet des soins.

Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique sont très fréquemment prescrits par les spécialistes et sont plus souvent utilisés que la ponction-biopsie hépatique, au stade initial de la prise en charge comme pour le suivi. On estime à 41 % la proportion de patients traités parmi ceux suivis pour une hépatite chronique C dans l'ouest réunionnais [7]. Les praticiens guadeloupéens ont observé une moins bonne réponse à la bithérapie par interféron pégylé-ribavirine chez leurs patients, comparée à celle rapportée en métropole (taux de réponse à la bithérapie au CHU de Pointe-à-Pitre en 2010 : 32 %) [16]. Les facteurs de mauvaise réponse n'ont pas été clairement identifiés ; les hypothèses sont l'insulinorésistance, la consommation excessive d'alcool, le génotype 1 majoritaire, l'ethnie afrocaribéenne, se traduisant par une proportion élevée du polymorphisme IL28B C/T ou T/T, connu pour être associé à des faibles taux de réponse. Ainsi, une étude prospective menée récemment en Guadeloupe a permis d'évaluer la répartition génotypique du polymorphisme IL28B à partir de 54 patients infectés par un VHC de génotype 1, avec 55 % de T/T et 29 % de C/T parmi les patients afrocaribéens de cette cohorte [17].

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 cirrhotiques et non répondeurs à la bithérapie pégylée ont bénéficié de l'autorisation temporaire d'utilisation pour les premiers inhibiteurs de protéase en 2012. Depuis 2013, la trithérapie est prescrite en priorité chez les patients de génotype 1 n'ayant pas répondu au traitement initial. Quelques patients de génotype 1 naïfs de tout traitement, avec un stade de fibrose avancé, ont reçu un traitement incluant des anti-protéases de première génération avec de bons résultats.

Récemment, une étude rétrospective réalisée en Martinique à partir de 51 patients ayant une infection à VHC de génotype 1 (non répondeurs ou répondeurs-rechuteurs dans plus de 60 % des cas) traités par trithérapie, a permis d'obtenir un taux de réponse virologique prolongée de 61 % [18]. Ces résultats sont encourageants comparativement aux données de la littérature [19, 20]. L'avenir est au traitement par les nouveaux agents anti-viraux, plus efficaces et mieux tolérés, administrés en association ou non à l'interféron et à la ribavirine.

Éducation thérapeutique du patient

Avec l'arrivée de ces nouveaux agents, la proportion de patients traités et guéris devrait notamment augmenter de façon très importante [21]. L'éducation thérapeutique est insuffisante dans l'ensemble des DROM et des COM. Aucun établissement de santé ne bénéficie actuellement d'une unité ou d'une organisation permettant aux patients d'accéder à l'éducation thérapeutique.

Le réseau « Hépatites » de Martinique a mis en place pendant sept ans (2005-2012) un programme de prévention relayé par des infirmières scolaires auprès des écoles et un programme d'aide à l'instauration et à l'observance du traitement, faisant notamment appel à un psychologue. Ce réseau situé en dehors de l'hôpital agissait en étroite collaboration avec le CHU. Le programme d'éducation thérapeutique dédié à l'infection à VIH au CHU de Martinique projette d'élargir son activité aux patients atteints d'hépatite chronique. Les structures de consultation manquent souvent de personnel, notamment paramédical. Dans ce domaine, les DROM sont particulièrement sous-dotés par rapport à la métropole.

Formation continue

La formation continue des hépatologues est bonne dans l'ensemble des DROM et des COM. Les hépatologues participent régulièrement à des enseignements post-universitaires régionaux ou à des congrès nationaux ou internationaux. Dans certaines régions, les hépatologues se réunissent avec les infectiologues pour un meilleur partage de connaissances sur les hépatites virales et l'infection à VIH. Il y a plus de difficultés à atteindre

les médecins généralistes, très sollicités par ailleurs ; ne se sentent en fait généralement concernés que ceux intéressés par la prise en charge des hépatites virales.

Prévention

Connaissance du statut sérologique VHB et VHC

En Guadeloupe, la proportion de personnes ayant une sérologie positive pour le VHB ou le VHC connaissant leur statut, parmi les consultants d'un centre de santé, a été estimée à 25 % et 7 %, respectivement [3]. La population dans cette étude était en situation de précarité, à l'origine possible d'un niveau insuffisant de connaissances du statut sérologique. En France métropolitaine, cette proportion a été évaluée en 2004 à 45 % pour l'antigène HBs et à 57 % pour les anticorps anti-VHC [2]. La proportion de personnes dépistées dans les autres DROM et COM n'est pas connue. Elle devrait être évaluée.

Dépistage systématique de l'hépatite B chez les femmes enceintes

Comme en France métropolitaine, le dépistage de l'infection à VHB chez les femmes enceintes (obligatoire au sixième mois de la grossesse) est la circonstance la plus fréquente de son diagnostic de l'infection à VHB. Viennent ensuite les diagnostics faits en consultation de médecine générale, dans les Centres de santé, les Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) et les Centres d'information et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST).

Le dépistage des femmes enceintes a pris une telle importance par rapport aux autres moyens de dépistage qu'on retrouve aujourd'hui une forte proportion de femmes parmi les patients suivis pour une infection à VHB à La Réunion [5]. Cependant, même si ce dépistage est bien réalisé, seule la moitié des femmes enceintes chez qui l'AgHBs a été trouvé bénéficie d'une consultation spécialisée avant la fin de leur grossesse [22]. La situation est similaire à Mayotte, où les recommandations de sérovaccination des enfants nés de mères positives pour l'AgHBs sont bien appliquées, permettant un contrôle efficace de la transmission verticale l'hépatite B [23].

Connaissances et pratiques des médecins généralistes

En Guadeloupe, l'infection virale B est souvent découverte à l'occasion d'un bilan de santé systématique prescrit par le médecin généraliste [5]. Le médecin généraliste est un élément-clé de cette prise en charge, qu'il s'agisse du dépistage, de la prévention ou du suivi des patients. Une étude a été menée en Guadeloupe auprès de ceux-ci afin d'évaluer leurs connaissances et leurs pratiques [24]. Cent un volontaires (sur 250 médecins généralistes recensés en Guadeloupe) ont accepté d'y participer, en répondant à des questionnaires sur le thème des hépatites virales B et C. Cette étude a montré une bonne connaissance de ces hépatites par les médecins généralistes (75 % et 79 % de bonnes réponses pour les hépatites B et les hépatites C, respectivement, en ce qui concernait les modes de contamination et l'interprétation des tests sérologiques). On constate toutefois des lacunes sur les recommandations de dépistage. Concernant la prévention, 93 % des médecins généralistes sont favorables à une vaccination contre le VHB. Il existe une bonne coordination avec le spécialiste, mais la demande de formation subsiste. Ce type d'études pourrait être renouvelé afin d'évaluer l'évolution des connaissances et des pratiques de dépistage et de mieux cibler les besoins. Il est important de développer de

nouvelles actions de sensibilisation et d'impliquer davantage les médecins généralistes dans le suivi des patients.

Vaccination contre l'hépatite B

D'importantes campagnes de vaccination contre l'hépatite B ont été mises en place, avec de bons résultats. Les enquêtes de couverture vaccinale ont montré que, dans les DROM de façon générale, plus de 3 enfants sur 4 sont correctement vaccinés contre le VHB (*Tableau 1*). En Guyane, la couverture vaccinale est actuellement plus importante dans les zones de l'intérieur 85,3 % (81,1-88,7 %) que sur le littoral 75,1 % (74,2-76,1 %). Les recommandations de sérovaccination des nouveau-nés de mères AgHBs positives sont appliquées, mais trop souvent de manière non optimale [25].

Prévention de la transmission

Dans les années 1990, des efforts considérables ont été faits pour prévenir la transmission des hépatites virales par voie transfusionnelle. Des actions de prévention et de sensibilisation de la population sont régulièrement organisées par des associations de patients dans les DROM, avec la participation des médecins locaux, en particulier lors des journées nationales ou mondiales de lutte contre les hépatites virales. Le rôle des associations de patients dans les DROM et les COM, à toutes les étapes de la prévention, du dépistage et de la prise en charge, devait être renforcé et leurs moyens largement accrus.

Les hépatites B et C dans les départements et régions d'outre-mer et les collectivités d'outre-mer

Points-clés

1. Les territoires d'outre-mer, caractérisés par leur isolement et leur éloignement de la métropole, ont une forte hétérogénéité démographique et sociologique qui conditionne l'épidémiologie et la prise en charge des hépatites B et C.
2. À l'exception de La Réunion, la prévalence de l'AgHBs semble plus élevée dans les DROM-COM (de 1,4 à 10 % selon les territoires) qu'en France métropolitaine. Dans l'enquête InVS de 2004, la prévalence des anticorps anti-HBc des personnes vivant en métropole et nées en France d'outre-mer était quatre fois supérieure à celle des personnes nées en France métropolitaine.
3. La mise en œuvre de la vaccination contre l'hépatite B et du dépistage du VHB chez les femmes enceintes a été efficace dans les DROM-COM, ce qui a permis une baisse de la prévalence de l'hépatite B dans l'ensemble de ces territoires.
4. Dans l'enquête InVS de 2004, la prévalence des anticorps anti-VHC des personnes nées en France d'outre-mer n'était pas statistiquement différente de celle des personnes nées en France métropolitaine. Cependant, en 2012, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les nouveaux donneurs de sang était plus élevée en Guadeloupe (3,5 pour 10 000), en Martinique (7,9 pour 10 000) et à La Réunion (6,8 pour 10 000) qu'en France métropolitaine (2,6 pour 10 000).
5. Les soins et l'accès au traitement des patients infectés par le VHB ou le VHC sont en droit similaires à ceux proposés en France métropolitaine, mais la faiblesse démographique, voire l'absence (Mayotte), de spécialistes en hépato-gastroentérologie limite cet accès dans les faits.

6. Les associations de patients jouent un rôle majeur pour la sensibilisation de la population et l'aide à la prise en charge des personnes infectées. Leurs moyens sont insuffisants.

Recommandations

1. **Actualiser les données épidémiologiques pour chacun des DROM-COM.**
2. **Améliorer le suivi des patients ayant une infection chronique à VHB ou à VHC** par un programme de formation des médecins généralistes adapté à chaque territoire.
3. **Améliorer le recours aux structures spécialisées libérales ou hospitalières et favoriser une prise en charge de proximité.**
4. **Dans le cas particulier de Mayotte, centraliser la prise en charge des patients infectés par le VHB ou le VHC dans un service hospitalier local.**
5. **Permettre aux patients des DROM-COM d'avoir accès aux nouveaux agents antiviraux C directs dans le cadre d'essais thérapeutiques.**
6. **Financer de façon pérenne les associations de patients** impliquées sur le terrain dans la lutte contre les hépatites B et C.

HBV and HCV infections in the overseas departments, regions and collectivities (DROM-COM)

Key points

1. The French overseas territories, characterized by isolation and distance from mainland France, have a high demographic and sociological diversity which affects the management of HBV and HCV infections.
2. Except for La Réunion, the prevalence of HBsAg seems to be higher in the DROM-COM (from 1.4% to 10% depending on the territories) than in mainland France. In an "InVS" study in 2004, the prevalence of anti-HBc antibodies in people living in mainland France and born in the DROM-COM was four times higher than in individuals born in mainland France.
3. The vaccination against hepatitis B and testing campaign in the DROM-COM had a significant impact in pregnant women, resulting in a reduction in the prevalence of HBV infections in all these territories.
4. In the "InVS" survey in 2004, the prevalence of anti-HVC antibodies in persons born in the DROM-COM was not statistically different than that of individuals born in mainland France. However, in 2012, the prevalence of anti-HCV antibodies in new blood donors was higher in Guadeloupe (3.5/10 000), in Martinique (7.9 per 10 000) and in La Réunion (6.8 per 10 000) than on the French mainland (2.6 per 10 000)
5. Treatment and access to treatment in patients with HBV and HCV infections are similar to those offered to patients in metropolitan France, but the demographics, and even the absence (Mayotte) of specialists in hepatogastroenterology limits access in fact.

6. Patient associations have played an important role in the implementation of different campaigns to raise awareness about viral hepatitis, however funding is insufficient.

Recommendations

1. Update epidemiological data for each of the DROM-COM territories.
2. **Improve monitoring of chronic inactive HBV carriers** by a training program for general practitioners that is adapted to each of these territories.
3. **Improve access to specialized private or hospital facilities** to support local patient management.
4. In the specific case of Mayotte, centralize management of patients with chronic hepatitis B in local hospital.
5. **Give patients from the DROM-COM access to new direct acting antivirals for HCV** within the framework of therapeutic trials.
6. **Provide regular funding for patient associations** involved in the field in the fight against HBV and HCV.

Références

1. INSEE. *Bilan démographique 2010* (www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1332).
2. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, *et al.* Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 546-55.
3. Gelu-Simeon M, Pillas V, Deloumeaux J, Delacroix-Maillard H, Saint-Georges G, Do Amaral L, *et al.* Seroepidemiology of chronic hepatitis B and C in the French Caribbean Island of Guadeloupe. *BMC Res Notes* 2014 ; 7 : 55.
4. Henry L, Djossou F, Patient G, Demar M, Louvel D, Vaz T, *et al.* Prévalence de l'hépatite B chez les femmes enceintes au centre hospitalier de Cayenne en Guyane française. *Med Mal Infect* 2009 ; 39 (suppl 1) : S77.
5. Lemièrre M. *Caractéristiques épidémiologiques des patients porteurs chroniques de l'hépatite B sur le territoire ouest de l'île de la Réunion*. BIU Santé. Thèse, Bordeaux-2013-14.
6. Gelu-Simeon M, Brichler S, Saint-Georges G, Do Amaral L, Borel M, Bangou J, *et al.* L'hépatite B chronique en Guadeloupe : un profil épidémiologique original. Lille : Association française pour l'étude du foie (AFEF), 2013 : CA-75.
7. Thurieau H. *Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints d'hépatite C sur le territoire ouest de l'île de la Réunion*. BIU Santé. Thèse, Bordeaux-2011-48.
8. Edouard A, Merle S, Padra I. *L'hépatite C en Martinique*. ORS Martinique, 2009 (www.ors-martinique.org/osm/telechargements/hepatite_c_en_martinique.pdf).
9. Martial J, Morice Y, Abel S, Cabié A, Rat C, Lombard F, *et al.* Hepatitis C virus (HCV) genotypes in the Caribbean island of Martinique: evidence for a large radiation of HCV-2 and for a recent introduction from Europe of HCV-4. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 784-91.
10. Le Vu S, Barin F, Cazein F, Pillonel J, Brunet S, Le Strat Y, *et al.* *HIV incidence in French Caribbean regions, 2003-2010*. Washington : XIXth International Aids Conference, 2012.
11. Corevih Guyane. *Rapport d'activité 2012* (www.ars.guyane.sante.fr/fileadmin/GUYANE/fichiers/Votre_sante/prevenir_les_risques/VIH_BILAN_JCD_2012_COREVIH.pdf).

12. Corevih Martinique. Caractéristiques démographiques, immunovirologiques et thérapeutiques des adultes infectés par le VIH suivis au CHU Fort-de-France en 2012. *BVS* 2012 ; 10 (www.ars.guyane.sante.fr/fileadmin/GUYANE/fichiers/actualites/BVS_2012-10_special_VIH-Sida.pdf).
13. Gelu-Simeon M, Saint-Georges G, Laurent M, Borel M, Saillard E. *Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire en Guadeloupe*. Paris : Association française pour l'étude du foie (AFEF), 2011 : CA-70.
14. Conan L. Données non publiées.
15. Carde E. Le système de soins français à l'épreuve de l'outre-mer : des inégalités en Guyane. *Espace Popul Soc* 2009 ; 1 : 175-89.
16. Gelu-Simeon M. Premier congrès de l'association Guadeloupéenne de formation en HGE, 2010 (données non publiées).
17. Duong S. *Polymorphisme de l'IL-28B dans l'hépatite C chronique : étude observationnelle d'une cohorte de 54 patients*. Thèse, 2013.
18. Pennont S. *Trithérapies antivirales en Martinique : étude rétrospective*. Thèse, 2013.
19. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, *et al*. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1207-17.
20. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, *et al*. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2417-28.
21. Deuffic-Burban S, Mathurin P, Pol S, Larsen C, Roudot-Thoraval F, Desenclos JC, *et al*. Impact of hepatitis C triple therapy availability upon the number of patients to be treated and associated costs in France: a model-based analysis. *Gut* 2012 ; 61 : 290-6.
22. François C. *Évaluation du dépistage et de la prise en charge de l'hépatite B pendant la grossesse dans l'ouest de l'île de la Réunion*. BIU Santé. Thèse, Lille-2011-86.
23. Chakvetadze C, Roussin C, Roux J, Mallet V, Petinelli ME, Pol S. Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers. *Vaccine* 2011 ; 29 : 2846-9.
24. Madeux B. *Hépatites B et C : évaluation des connaissances et de la prise en charge par les médecins traitants en Guadeloupe*. Thèse, 2013. (e-uag.univ-ag.fr/moodle2/mod/data/view.php?id=16&rid=1087).
25. Bergougnioux S. *Prévention vaccinale de l'infection périnatale par le virus de l'hépatite B : nécessité de mesures complémentaires au dépistage prénatal de l'AgHBs afin d'améliorer le suivi des recommandations d'immunisation dans le département guyanais et en France métropolitaine : à partir d'une évaluation rétrospective de la vaccination de nourrissons nés de mères dépistées AgHBs+ dans l'Ouest guyanais*. BIUM. Thèse, Nice-2009-02.
26. Fest T, de Wazières B, Agis F, Viel JF, Gordien E, Dupond JL, *et al*. A unique seroepidemiologic situation for hepatitis B markers in Guadeloupe. Results of a prospective study in blood donors. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : 207-11.
27. Theodore M. *La couverture vaccinale des élèves des classes de 5^e des collèges de Guadeloupe en mars 2007*. ORSaG, 2008.
28. Césaire R, Martial J, Maier H, Kerob-Bauchet B, Bera O, Duchaud E, *et al*. Infection with GB virus C/hepatitis G virus among blood donors and hemophiliacs in Martinique, a Caribbean island. *J Med Virol* 1999 ; 59 : 160-3.
29. Mahamat A, Louvel D, Vaz T, Demar M, Nacher M, Djossou F. High prevalence of HBsAg during pregnancy in Asian communities at Cayenne Hospital, French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 2010 ; 83 : 711-3.
30. Carles G, Folie V. Rapport d'activité du service de gynécologie-obstétrique du Centre hospitalier de l'ouest Guyanais, 2013.
31. ARS Guyane. Analyses portant sur l'ensemble des dépistages réalisés dans les 6 CDAG/CIDDIST de Guyane (4494 prélèvements en 2010 et 5054 en 2012), 2013.
32. CIRE Antilles-Guyane. *BVS* 2011 ; 5.

33. Muszlak M, Lartigau-Roussin C, Farthouat L, Petinelli M, Hebert JC, Santiago J. Vaccination of children against hepatitis B in Mayotte, French Comoros Island. *Arch Pediatr* 2007 ; 14 : 1132-6.
34. Saindou M, Bénét T, Troalen D, Abaine A, Voirin N, Giard M, *et al.* Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B virus, and syphilis among pregnant women in Mayotte, Indian Ocean, 2008-2009. *Int J Gynaecol Obstet* 2012 ; 119 : 61-5.
35. CIRE Océan Indien. *BVS* 2010 ; 10.
36. Solet J. *Enquête de couverture vaccinale à Mayotte en 2010* (2012).
37. Michault A, Faulques B, Sevadjan B, Troalen D, Marais A, Barau G. Prevalence of hepatitis A, B, C virus markers in La Réunion (south hospital and Saint Pierre prison). *Bull Soc Pathol Exot* 2000 ; 93 : 34-40.
38. ORS Réunion. *Enquête de couverture vaccinale 2009* (2009).
39. Ménard, D. Toxoplasmosis, rubella, syphilis, hepatitis B and HIV infection in women being followed for pregnancy in a population on the east coast of New Caledonia. *Bull Soc Pathol Exot* 2001 ; 94 : 403-5.
40. Bauduceau O, Berlioz A, Buisson Y. Hepatitis B, C, and E in New Caledonia. Seroepidemiologic study in military recruits. *Med Trop* 2000 ; 60 : 167-70.
41. Vryheid RE, Kane MA, Muller N, Schatz GC, Bezabeh S. Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview. *Vaccine* 2000 ; 19 : 1026-37.
42. Boutin JP, Sainte Marie FF, Cartel JL, Cardines R, Girard M, Roux J. Prevalence of hepatitis B virus infection in the Austral archipelago, French Polynesia: identification of transmission patterns for the formulation of immunization strategies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ; 84 : 283-7.
43. Talarmin A, Kazanji M, Cardoso T, Pouliquen JF, Sankale-Suzanon J, Sarthou JL. Prevalence of antibodies to hepatitis A, C, and E viruses in different ethnic groups in French Guiana. *J Med Virol* 1997 ; 52 : 430-5.
44. Faulques B, Michault A, Sevidjian B, Barau G, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Prevalence of hepatitis C virus infection in pregnant women on the island of Réunion. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : 355-8.
45. DASS-NC. *Rapport : situation sanitaire en Nouvelle-Calédonie*, 2011.

La recherche sur les hépatites virales B et C

La recherche sur les infections liées aux virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) a été particulièrement productive aux niveaux international et français au cours des deux dernières décennies, tant en recherche fondamentale qu'en recherche clinique. La mise en place des pôles de références « hépatites » (aujourd'hui dénommés services experts), les plans nationaux successifs de lutte contre les hépatites virales B et C, l'augmentation croissante du budget dévolu à la recherche sur les hépatites à l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), au sein de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et en lien avec l'Institut de veille sanitaire (InVS), la mise en place d'études cliniques, d'observatoires ou de cohortes sous l'égide des sociétés scientifiques (Association française pour l'étude du foie [AFEF], Association de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation [ACHBT], Fédération francophone de cancérologie digestive [FFCD]) ou de groupements professionnels (Association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux [ANGH], Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie [CREGG]) ont grandement contribué à ces progrès et aux succès de la recherche française.

Rôle des structures institutionnelles dans la recherche sur les hépatites virales

Établissements publics à caractère scientifique et technologique, universités, hôpitaux

Les Établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST : Inserm et CNRS), les universités et les hôpitaux, universitaires et non universitaires, ont fourni les chercheurs impliqués dans les recherches cliniques et fondamentales sur les virus des hépatites, ainsi que l'environnement nécessaire à cette recherche à travers les services cliniques, les Centres d'investigation clinique (CIC) et les laboratoires de recherche.

L'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales

Depuis 2003, l'ANRS finance la plus grande partie de la recherche publique sur les hépatites virales. L'animation de la recherche a été confiée aux actions coordonnées (AC) : (a) l'AC24 « Essais thérapeutiques dans les hépatites virales » et l'AC mixte 5/24 « Co-infections VIH-VHB et VIH-VHC », qui assurent également la sélection pour le financement des projets d'études cliniques ; (b) l'AC25 « Recherches en santé

publique, sciences de l'homme et de la société dans le domaine des hépatites virales » ; (c) l'AC29 « Mécanismes d'entrée et d'assemblage des virus des hépatites » ; (d) l'AC33 « Résistance des virus des hépatites B et C aux antiviraux », qui assurent l'animation de la recherche fondamentale et translationnelle sur ces sujets, avec le groupe de virologie médicale de l'AC33, en charge de la veille sur les outils virologiques et de la recherche sur la résistance aux antiviraux ; (e) les AC mixtes VIH-hépatites, comme l'AC7 « Cohortes », l'AC12 « Pays du Sud », l'AC23 « Dynamique des épidémies à VIH, VHB et VHC » et l'AC27 « Recherches en économie dans le domaine du VIH et des hépatites virales », « Recherches socio-économiques sur la santé et l'accès aux soins dans les pays du Sud ».

La sélection pour financement des projets de recherche translationnelle et fondamentale et des bourses pré- et post-doctorales associées est sous la responsabilité des Comités scientifiques sectoriels (CSS) : (a) le CSS4 « Recherches fondamentales dans les hépatites virales », (b) le CSS5 « Recherches en santé publique, sciences de l'homme et de la société » (mixte VIH-hépatites), (c) le CSS6 « Recherche dans les pays en développement » (mixte VIH-hépatites) et (d) le CSS7 « Recherches cliniques et épidémiologiques dans les hépatites virales ».

Entre 2003 et 2012, les recherches réalisées avec le soutien de l'ANRS ont été à l'origine de 875 publications internationales et ont permis à la communauté scientifique française de se placer au deuxième rang mondial dans le domaine de la recherche sur les hépatites virales.

Recherche fondamentale

En recherche fondamentale, plusieurs domaines ont été explorés avec succès par les équipes françaises, avec le soutien de l'ANRS. C'est en particulier le cas des travaux ayant permis de comprendre, grâce au développement d'approches expérimentales originales, les mécanismes de l'entrée du VHC dans l'hépatocyte et des phases précoces de son cycle [1-3]. Ces travaux ont permis d'identifier des inhibiteurs directs de l'entrée du virus dans la cellule [4] et de mieux comprendre les mécanismes de la réponse anticorps neutralisante, générant ainsi une information utile à la compréhension des mécanismes de persistance de l'infection et au développement d'approches vaccinales fondées sur la neutralisation [5].

La caractérisation structurale des protéines du VHC, à laquelle plusieurs équipes françaises ont contribué de façon significative, a permis la compréhension des mécanismes du cycle viral et le développement de molécules antivirales spécifiques puissantes, qui arrivent aujourd'hui sur le marché [6-8].

L'étude des mécanismes impliqués dans le déclenchement et la progression des lésions hépatiques au cours des hépatites virales chroniques B et C est importante, dans le contexte d'une grande efficacité des approches antivirales sur l'infection, mais pas sur la maladie hépatique. C'est en particulier le cas lorsque le contrôle de l'infection survient alors que la maladie est à un stade avancé. Les équipes françaises se sont illustrées dans ce domaine, en contribuant à une meilleure compréhension des mécanismes des lésions hépatiques (stéatose, fibrose, cirrhose, carcinome hépatocellulaire [CHC]) et des perturbations métaboliques (lipidiques, glucidiques) survenant au cours des infections virales chroniques par le VHB et le VHC. Elles ont en particulier démontré l'implication de ces virus dans le déclenchement du processus carcinogène hépatique et, sans doute, dans la croissance tumorale [9-11].

Épidémiologie et santé publique

Plusieurs études en épidémiologie et santé publique ont été menées sous l'égide de l'ANRS. Parmi elles, l'enquête Coquelicot a permis de mesurer l'ampleur de l'épidémie d'hépatite C dans la population des usagers de drogues, de montrer que l'usage du crack était associé à un risque d'acquisition de l'hépatite C et d'adapter les politiques de réduction des risques dans ces populations [12]. L'enquête ANRS-Méthaville a évalué l'intérêt de la primo-prescription de méthadone en ville chez les usagers de drogues [13]. Les travaux de modélisation de l'épidémie d'hépatite C ont permis de caractériser l'impact de la maladie et d'estimer le nombre de patients qui devront être traités par les nouvelles stratégies thérapeutiques afin de réduire la morbidité et la mortalité à moyen et long terme [14]. Ces résultats guident les politiques de santé mises en œuvre pour combattre l'hépatite C.

Essais cliniques et cohortes

L'ANRS a permis de structurer un réseau de 28 centres cliniques de référence, prenant en charge plus de 65 000 patients infectés par le VHB ou le VHC, dont certains co-infectés par le VIH. Ces centres ont conduit en 10 ans plus de 40 travaux de recherches cliniques de l'ANRS, incluant environ 5 500 patients qui ont pu bénéficier d'un accès précoce aux nouveaux médicaments en développement ou d'une nouvelle stratégie thérapeutique.

Les essais cliniques réalisés sous l'égide de l'ANRS ont montré l'intérêt de la bithérapie pégylée dans le traitement des patients co-infectés par le VIH et le VHC [15]. Ils en ont précisé les limites et ont identifié des facteurs prédictifs de réponse [16-19]. Plusieurs essais ont évalué des stratégies d'optimisation des traitements de l'hépatite chronique C (dose, durée, ajout d'interféron γ ou d'IL2) et de prévention des effets indésirables des médicaments [20-22]. L'intérêt des sartans ou de l'interféron pégylé, associé ou non à la ribavirine, sur la prévention de la progression de la fibrose hépatique a été évalué chez des patients mono ou co-infectés en échec de traitement [23]. Des essais de stratégie de traitement de l'hépatite chronique B ont également été menés.

La cohorte ANRS CO 20 CUPIC, mise en place avec le soutien et la collaboration de l'AFEF, autour de l'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de la trithérapie fondée sur la combinaison d'interféron α pégylé, de ribavirine et d'un inhibiteur de protéase de première génération (télaprévir ou bocéprévir), a permis de connaître l'efficacité antivirale et l'incidence et la sévérité des effets indésirables chez des patients ayant une cirrhose compensée en échec d'un traitement antérieur par interféron α pégylé et ribavirine. Cette cohorte d'un nouveau type a permis, en particulier, d'identifier les patients ayant une chance de bonne réponse au traitement dans la vie réelle et ceux pour lesquels le rapport bénéfice-risque était défavorable [24]. Parallèlement, deux études ont évalué l'intérêt de ces trithérapies chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC en échec d'un traitement antérieur par interféron α pégylé et ribavirine (ANRS HC 27 BOCEPREVIH et ANRS HC 26 TELAPREVIH). D'autres études évaluent actuellement : (a) l'intérêt d'une quadrithérapie associant deux antiviraux directs à la bithérapie pégylée chez les patients co-infectés VIH-VHC (ANRS HC 30 QUADRIH) ; (b) l'intérêt de la trithérapie avec un inhibiteur de protéase de première génération chez les patients en attente de transplantation hépatique (ANRS HC 29 BOCEPRETRANSPLANT) ; (c) l'intérêt d'une quadrithérapie avec deux antiviraux directs associés à la bithérapie pégylée chez des patients infectés par un VHC de génotype 4 en échec de traitement (ANRS HC 32 QUATTRO) ; (d) en partenariat avec les industriels du médicament, l'intérêt d'une association d'antiviraux directs avec ou sans ribavirine et sans interféron chez des patients cirrhotiques mono-infectés par le VHC en échec d'une trithérapie avec un inhibiteur de protéase de

première génération. Une étude identique va prochainement débiter chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant préalablement été traités dans un essai de l'ANRS.

Cinq cohortes observationnelles, incluant près de 10 000 patients, ont été mises en place dans les centres du réseau ANRS. La cohorte ANRS CO13 HEPAVIH a permis de mesurer le niveau de prise en charge de l'hépatite C et ses freins chez plus de 1 300 patients co-infectés par le VIH. La morbidité et la mortalité associées à l'infection par le VHC ont été mesurées dans cette population, tandis que de nouveaux facteurs associés à la morbidité étaient identifiés [25-31]. La cohorte ANRS CO 12 CIRVIR a inclus plus de 1 800 patients cirrhotiques infectés par le VHB ou le VHC en 6 ans. L'incidence des complications, dont le CHC, et de la mortalité a été mesurée [32]. Les facteurs génétiques, nutritionnels et les comorbidités associées à la progression de la maladie et à la survenue de complications ont été étudiés. La cohorte ANRS CO 12 CIRVIR permettra de quantifier l'impact économique de la cirrhose et de ses complications. Une autre étude observationnelle a permis d'objectiver les freins à la transplantation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC avec une première décompensation de leur cirrhose ou un CHC (ANRS CO 25 PRETHEVIC). La cohorte ANRS CO 16 LYMPHOVIR a, quant à elle, permis de définir les meilleures modalités thérapeutiques pour les lymphomes liées au VHC chez des patients mono-infectés ou co-infectés par le VIH [33].

La cohorte ANRS CO 22 Hépather, qui bénéficie d'un co-financement public/privé par l'ANRS, le programme « Investissements d'Avenir » et des partenaires de l'industrie pharmaceutique, a été lancée en 2012 en collaboration avec l'AFEF, l'ANSM, l'InVS, la HAS et la DGS. Inserm Transfert joue un rôle important dans la construction administrative et financière de la cohorte. Elle a pour objectif d'inclure 25 000 patients (10 000 infectés par le VHB et 15 000 par le VHC) et de les suivre 8 ans. Elle constituera la base de projets de recherche fondamentale, translationnelle ou clinique de quatre types : physiopathologie, virologie, thérapeutique et sciences humaines et sociales. La cohorte ANRS CO 23 Hépather sera également l'occasion de poursuivre la recherche sur le même modèle que la cohorte ANRS CO 20 CUPIC, par le recueil de données d'efficacité et de tolérance des nouveaux traitements mais également l'étude des résistances.

Au sein de cette cohorte, la sous-cohorte CUPILT étudie l'intérêt des traitements par les nouveaux antiviraux directs chez des transplantés hépatiques ayant une récurrence de l'infection par le VHC.

Le support des études cliniques et des cohortes a permis la réalisation de nombreuses études à visée physiopathologique ou d'amélioration des techniques diagnostiques. L'intérêt des méthodes non invasives pour l'évaluation de la fibrose a été validé chez des patients mono-infectés et co-infectés par le VIH [34-37]. Des études génétiques ont été réalisées pour comprendre le rôle du polymorphisme de l'IL28B sur le passage à la chronicité de l'infection aiguë par le VHC et sur la progression de l'inflammation et de la fibrose chez les patients infectés par un VHC de génotype non-1 [38]. Elles ont identifié des facteurs génétiques associés à la progression de la fibrose au cours de l'hépatite C [39].

Au cours de l'infection par le VHB, les études physiopathologiques se sont principalement intéressées à la réponse immunitaire induite par le virus et aux rôles respectifs des différentes cytokines dans cette réponse (ANRS HB EP 02 HBSP-FIBRO) [40]. Des essais cliniques ont étudié l'effet des stratégies d'immuno-modulation par l'interféron ou la vaccinothérapie sur la séroconversion HBs chez des patients mono-infectés par le VHB ou co-infectés par le VIH et le VHB chez qui la réplication du VHB était contrôlée par un analogue nucléosidique ou nucléotidique. Deux études ont comparé différents schémas

de vaccination contre l'hépatite B chez des patients infectés par le VIH ayant une primo-vaccination ou non répondeurs à une première vaccination (ANRS HB 03 VIH-VAC-B) [41]. Elles ont permis d'établir les schémas de vaccination les plus immunogènes et les mieux tolérés chez les malades infectés par le VIH. En 2013, l'ANRS a décidé de mettre en avant la guérison de l'infection par le virus de l'hépatite B (*HBV cure*) parmi les objectifs de l'Agence pour les prochaines années. Pour démarrer la réflexion et fixer la politique et la stratégie, un groupe de travail « *HBV cure* » a été mis en place.

Recherche avec les pays en développement

Un centre de recherche consacré au VHC, financé par l'ANRS, a été créé au Caire, capitale du pays ayant la plus forte endémicité mondiale de l'infection (prévalence de l'ordre de 10 % dans la population générale) [42], en collaboration avec les équipes de l'Institut Pasteur de Paris. Les travaux réalisés ont permis de caractériser les modalités de la transmission actuelle du VHC en Égypte, où plus de 150 000 nouveaux cas sont observés chaque année [43]. Les premiers essais de traitement des hépatites chroniques C par bithérapie pégylée ont été réalisés dans ce cadre [44]. En partie grâce à ces travaux, un programme national de traitement des infections par le VHC a été lancé en 2008 dans 23 centres. Il a permis de traiter environ 200 000 patients. Par ailleurs, alors que les recommandations thérapeutiques, modifiées en 2010, ont exclu du traitement les patients au stade de cirrhose (F4), une analyse coût-efficacité a permis de montrer qu'il est efficace et coût-efficace de traiter les patients à ce stade. Si on considère un nombre limité de traitements disponibles, il apparaît plus efficace de traiter les patients au stade F4 que les patients au stade F1 (qui pourront être traités plus tard) [45]. Ces résultats ont conduit à une modification des recommandations thérapeutiques en Égypte.

D'autres études sont en cours au Cambodge, en Côte d'Ivoire et au Cameroun sur les facteurs de risque d'infection par le VHC ou la transmission mère-enfant dans des populations mono- ou co-infectées par le VIH [46-48].

L'Institut de veille sanitaire

L'InVS joue un rôle majeur dans la surveillance épidémiologique des hépatites virales, à travers sa collaboration avec les pôles de référence et réseaux hépatites (actuels services experts) et le Centre national de référence (CNR) des hépatites virales B, C et D, localisé à l'hôpital Henri Mondor de Créteil.

Une surveillance nationale de la prise en charge de l'hépatite C a été instituée en 2000 avec les pôles de référence ; elle a été étendue à l'hépatite B en 2007. Ce programme a permis de mieux comprendre les modes de découverte de ces infections, de décrire la progression de la maladie hépatique associée, de mesurer la mortalité liée à ces infections et d'analyser le rôle des comorbidités dans le pronostic, en particulier celui de la co-infection par le VIH [49-52]. La proportion de patients diagnostiqués ayant eu accès au traitement et les freins à la mise en route du traitement ont été évalués. La prévalence des marqueurs d'infection par les virus des hépatites et par le VIH a été mesurée chez les donneurs de sang, ainsi que le risque résiduel chez les receveurs de transfusions, en collaboration avec l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS) [53, 54]. Les travaux menés sous l'égide de l'InVS ont mesuré la prévalence de l'infection par le VHC chez les usagers de drogues et chez les personnes détenues, identifié les facteurs associés à la progression de la maladie dans ces populations et caractérisé l'épidémie d'hépatite C en cours chez les homosexuels masculins [55-57]. Les besoins d'information et d'éducation de la population française sur l'hépatite B ont été identifiés et les succès et les freins à la

vaccination caractérisés [58-60]. Ces études soulignent la nécessité d'un engagement fort de l'État à renforcer le caractère systématique de la veille sanitaire.

En collaboration avec le CNR des hépatites virales B, C et D, la performance intrinsèque des tests virologiques utilisés dans le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques a été caractérisée et de nouvelles approches ont été validées [61-64]. Le CNR a également assuré le volet virologique de l'ensemble des enquêtes et études menées en collaboration entre l'InVS et les pôles de référence et réseaux hépatites.

L'Association française pour l'étude du foie

L'AFEF, société scientifique française regroupant l'ensemble des acteurs universitaires, hospitaliers et libéraux impliqués dans le soin, l'enseignement et la recherche sur la physiologie et les maladies du foie, est un partenaire important des structures impliquées dans la recherche sur les hépatites virales en France. Des études de pratique en hépatologie ont été conduites en partenariat avec elle, notamment une étude sur la pratique de la biopsie hépatique [65], une étude sur l'utilisation des inhibiteurs de protéase de première génération en trithérapie chez les transplantés hépatiques [66] et la cohorte CUPIC [24]. Sous son égide, plusieurs conférences de consensus nationales sur la prise en charge de l'hépatite C ont été tenues et leurs résultats ont été publiés. Des recommandations ont été émises sur les indications de la transplantation hépatique, sur l'utilisation du sorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire et sur l'utilisation des inhibiteurs de protéase de première génération chez les patients co-infectés par le VIH, en collaboration avec d'autres sociétés scientifiques [67-70].

L'Association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux

L'ANGH a réalisé plusieurs études épidémiologiques et de pratique, dont l'une consacrée à la gestion des effets indésirables hématologiques sous traitement par interféron pégylé-ribavirine de l'hépatite chronique C [71, 72], ainsi que des études prospectives sur la prise en charge des hépatites aiguës C [73], sur l'utilisation de la bithérapie pégylée au cours de l'hépatite chronique C [74] et sur la réactivation du VHB au cours du traitement des maladies inflammatoires du tube digestif [75].

Priorités pour la recherche sur les hépatites virales

Depuis l'identification, entre le début des années 1970 et la fin des années 1980, des cinq virus responsables d'hépatites, la recherche sur les hépatites virales s'est principalement focalisée sur la compréhension de l'épidémiologie des infections, la description des maladies hépatiques et extra-hépatiques associées, le développement de modèles d'études *in vitro* (modèles acellulaires et en culture cellulaire) et *in vivo* (modèles animaux de types primates ou murins), la compréhension des différentes étapes des cycles viraux et l'identification des acteurs cellulaires et viraux impliqués, l'identification de cibles thérapeutiques pour les virus responsables d'infections chroniques et le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Les hépatites virales sont considérées comme un problème majeur de santé publique en France comme dans de nombreuses régions du monde. Les manifestations cliniques associées à ces infections et leur histoire naturelle ont été parfaitement caractérisées, et le rôle des comorbidités et facteurs de terrain est connu. La révolution thérapeutique a touché successivement l'hépatite B il y a quelques années et l'hépatite C plus récemment. Le

traitement de l'hépatite chronique B repose aujourd'hui soit sur l'administration d'interféron α pégylé, pendant une période d'un an, qui peut entraîner une rémission prolongée de l'infection, soit sur l'administration à long terme, sans doute à vie, d'un analogue de nucléoside (entécavir) ou de nucléotide (ténofovir), qui contrôle la réplication virale tant que le médicament est administré, généralement à des niveaux indétectables par les techniques de virologie classiques (cf. thématiques « Tests virologiques » et « Conséquences et traitement de l'infection virale B »). Le contrôle de la réplication ne s'accompagne cependant pas d'une guérison de l'infection, puisque le VHB persiste dans le foie sous la forme d'ADN superenroulé (ADNccc) et ne peut aujourd'hui en être éliminé. Au contraire, l'infection chronique par le VHC est curable et l'élimination du virus est définitive. De 6 % au début des années 1990, les taux de guérison ont progressivement augmenté avec le développement de nouvelles approches thérapeutiques. La mise sur le marché de nouvelles molécules en 2014 et l'arrivée prochaine d'autres antiviraux laissent entrevoir des taux de guérison de l'infection supérieurs à 90 %. Ces changements récents sont loin d'avoir résolu tous les problèmes. Les questions restent nombreuses et le soutien de l'État et des structures de recherche ne doit pas faiblir, sous peine de laisser l'intégralité de la recherche sur les hépatites virales aux laboratoires pharmaceutiques.

Nouvelles approches et stratégies pour un accès large à la prévention, au dépistage, au diagnostic et aux traitements

La présence sur le marché de traitements efficaces contre le VHB et le VHC pose la question de l'accès de tous les patients qui en ont besoin à la thérapeutique. L'accès au traitement suppose la possibilité d'un dépistage efficace d'infections qui sont le plus souvent a-ou pauci-symptomatiques avant que la maladie n'ait atteint le stade avancé que l'on veut prévenir. Il suppose également une capacité de confirmation de l'infection et de décision de la mise en place d'un traitement, un système de soins adapté à la prise en charge et la possibilité d'une couverture du coût des médicaments et du suivi.

L'analyse des parcours individuels de vie et des parcours de santé est un élément important pour comprendre les difficultés psychologiques, culturelles, sociales et économiques, ainsi que les freins liés à l'organisation du système de santé. Ces dimensions seront explorées pour l'hépatite B chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne dans l'enquête ANRS-PARCOURS. Ce type de recherche devrait être étendu à d'autres groupes de personnes à risque.

Il sera également nécessaire de développer la recherche sur le développement et l'application d'outils innovants comme les « *Patient-Reported Outcomes* ». L'observance, la qualité de vie, la perception de la personne ou la poursuite du travail sous traitement sont des paramètres importants pour l'évaluation des traitements antiviraux à efficacité virologique identique. La mauvaise observance aux traitements, qu'ils soient de longue durée dans les infections à VHB ou de courte durée dans les infections à VHC, est le facteur majeur d'échec de ces traitements. Il est important d'évaluer des outils simples et performants pour mesurer l'observance des traitements. Il est également important d'évaluer en pratique les éléments prédictifs de l'observance, notamment vis-à-vis des nouveaux traitements de l'infection à VHC.

La question de la généralisation des traitements, au-delà des centres participant aux études d'enregistrement, devra être anticipée. Des évaluations médico-économiques, sociologiques et épidémiologiques au sein des cohortes devra permettre d'apprécier leur diffusion dans la « vraie vie ».

À terme, la question de l'utilisation de ces traitements et du suivi en dehors de services spécialisés hospitaliers sera également posée, de même que celle des réseaux. Une réflexion et une recherche en amont en termes de politique de santé seraient souhaitables.

Des méthodes de dépistage et de diagnostic de l'infection (tests rapides d'orientation diagnostique [TROD]) et d'évaluation de la gravité de la maladie hépatique associée (tests non invasifs d'évaluation de la fibrose) doivent par ailleurs être développées et validées à large échelle, dans différentes populations de patients. La diffusion des TROD doit être encouragée, mais aussi évaluée, afin d'élargir les populations cibles. Les études devront évaluer la pertinence de l'utilisation des TROD dans ces populations, leurs modalités de dispensation (centres de soins primaires, accès direct en libre-service, etc.) et leur acceptabilité par la population générale et les professionnels de santé. Leur évaluation doit également prendre en compte le circuit de soins que ces tests modifient (*cf.* thématique « Tests virologiques »).

Des études médico-économiques, des recherches-actions sur les populations non dépistées et l'évaluation précise du rapport coût-efficacité des différentes approches de dépistage et de traitement devront continuer à être réalisées en France. Ces études devront permettre de définir de nouvelles stratégies globales de dépistage des hépatites virales, en particulier B et C.

La surveillance de l'épidémiologie devra être poursuivie afin de mesurer l'incidence et la prévalence des infections et leur évolution et l'impact des mesures de prévention et des nouveaux traitements sur la transmission des virus des hépatites et sur l'histoire naturelle des hépatites chroniques B et C. Des tableaux de bord épidémiologiques (ou cascades), régulièrement mis à jour, seront nécessaires pour connaître la proportion de sujets dépistés, évalués, traités, guéris ou contrôlés. Une collaboration étroite avec les pays du Sud et les instances internationales impliquées dans l'accès au dépistage et aux soins sera nécessaire.

Les recherches en prévention dans l'infection à VHC devront se concentrer sur la population des usagers de drogues, en particulier sur de nouvelles approches de réduction des risques. Si les avancées sont principalement tributaires des initiatives politiques, leur efficacité pratique et leur acceptabilité doivent faire l'objet de travaux de recherche appliqués et interventionnels fondés sur l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales. Les outils de la réduction des risques en milieu carcéral devront aussi faire l'objet d'évaluations.

On sait par ailleurs que les consommations excessives d'alcool et/ou d'autres drogues ont un impact sur la prise de risque, la moins bonne efficacité des mesures de prévention, l'accès aux traitements et la morbi-mortalité en général des hépatites virales. La recherche sur les hépatites virales doit donc inclure ce volet à la fois sur les plans psychologiques, sociaux, médico-économiques et de parcours de soins. De même, des projets de recherche-action visant à évaluer des nouvelles molécules de substitution ou de contrôle de consommation sont à développer chez les personnes atteintes d'hépatites virales.

Enfin, concernant le vaccin contre l'hépatite B, disponible depuis plus de 30 ans, la France accuse toujours un retard vis-à-vis de ses voisins européens pour la couverture vaccinale, même si ce retard se réduit. Il faut replacer cette question dans le mouvement plus global de la « *vaccine hesitancy* » qui dépasse notre seul pays et ne se résume pas à la question des mouvements anti-vaccinaux. La recherche sur la vaccination en France doit prendre en compte cet élément et s'insérer dans un contexte plus vaste d'acquisition des connaissances. S'agissant plus spécifiquement de la vaccination contre l'hépatite B,

il faut poursuivre la recherche sur les freins à la fois organisationnels, psychologiques et judiciaires.

Recherches thérapeutiques

L'arrivée de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces contre le VHB et le VHC ne dispense pas d'une vigilance extrême quant à leur utilisation et à la nécessité absolue de générer des informations complémentaires de celles contenues dans les essais de phase III, indépendantes de l'industrie pharmaceutique. Ces informations permettront de mieux encadrer les pratiques cliniques, d'affiner les indications et les mesures de suivi des traitements et de générer des recommandations thérapeutiques officielles claires, pouvant servir de base au remboursement des soins. À ce niveau, tout reste à faire et l'investissement public, en collaboration avec les industriels du diagnostic et du médicament, devra être rapide et massif. Il s'agit là d'une des missions de l'ANRS.

De nombreuses études devront être greffées sur la cohorte observationnelle nationale ANRS CO 22 Hépather qui inclura 25 000 malades. Parmi les différents aspects qui devront être étudiés pour le VHB et plus encore pour le VHC dans la mesure où l'on ne bénéficie d'aucun recul sur les nouvelles thérapeutiques, il sera particulièrement important : (a) d'établir avec précision les schémas thérapeutiques optimaux pour chaque sous-population de patients (combinaison thérapeutique, durée du traitement) ; (b) de caractériser, pour le VHB comme pour le VHC, la tolérance à court, moyen et long terme des différentes approches thérapeutiques ; (c) de comprendre les mécanismes des échecs thérapeutiques et en particulier le rôle de la résistance des virus des hépatites aux antiviraux. La création d'un observatoire national de la résistance du VHC aux antiviraux sous l'égide de l'ANRS est à cet égard une priorité.

La recherche sur la résistance aux antiviraux bénéficiera des nouvelles approches de séquençage à haut débit, permettant de caractériser avec précision les dynamiques des populations virales sensibles et résistantes au cours des traitements et après ceux-ci, ainsi que des approches mathématiques de modélisation de ces dynamiques et de la décroissance des charges virales. Si la résistance du VHB n'est pas apparue comme un problème majeur avec les nouveaux médicaments (entécavir et ténofovir) à moyen terme, il convient de ne pas relâcher la vigilance, en particulier parce qu'aucune alternative thérapeutique n'est aujourd'hui disponible si la résistance devient un problème chez des malades traités pendant plusieurs décennies par ces médicaments. De même, si les taux de guérison de l'infection par le VHC sont impressionnants dans les essais de phase III, les taux d'échec en pratique courante, avec des praticiens moins expérimentés, des patients plus difficiles à guérir et moins compliants, pourraient avoisiner les 10-15 % avec les traitements par les inhibiteurs directs du VHC, sans interféron. Chez ces patients en échec, la multi-résistance aux médicaments administrés pourrait être la règle, avec, pour certains, des virus résistants qui persisteront après l'arrêt, peut-être pour toujours. Des stratégies de retraitement devront être testées et validées chez ces patients.

Il sera important de mettre en place des outils simples et performants de mesure de l'observance des traitements et d'identification de ces facteurs prédictifs. L'évaluation des parcours individuels de vie et des parcours de santé sera également importante pour comprendre les difficultés culturelles, socio-économiques ou psychologiques et les freins à l'accès aux soins. Des évaluations médico-économiques, socio-culturelles et épidémiologiques devront être réalisées au sein des différentes cohortes, pour apprécier la diffusion des traitements dans la vie réelle et les environnements les plus propices au traitement et au suivi des patients infectés.

Compréhension des mécanismes de survenue des complications des hépatites virales chroniques et développement d'approches préventives

Le contrôle de l'infection par le VHB et la guérison de l'infection par le VHC réduisent l'incidence des complications de la maladie hépatique, y compris chez les patients cirrhotiques. Ces derniers ont cependant toujours un risque de décompensation ou de CHC, même si la virémie est indétectable. Le pic des complications de l'infection virale C est attendu en 2014-2015 en France et leur incidence ne devrait diminuer ensuite que très progressivement. Des registres devront être établis afin de mieux caractériser l'incidence réelle des complications chez les personnes infectées par le VHB ou le VHC, avec une infection active, contrôlée ou guérie.

Il est primordial d'élucider les mécanismes de la carcinogenèse hépatique déclenchée par les infections virales chroniques et ceux de la croissance tumorale, en l'absence ou en présence d'une inflammation hépatique, et les paramètres et comorbidités associés à la survenue du cancer. L'identification précise de ces mécanismes permettra de mettre en place des études expérimentales d'approches préventives de la survenue des complications chez les patients cirrhotiques ayant contrôlé ou guéri leur infection. Ces résultats pourront ensuite être appliqués à la réalisation d'études cliniques chez l'homme. Ces recherches revêtent une importance toute particulière car ces complications représenteront le problème clinique dominant au cours des deux prochaines décennies.

Les études cliniques et épidémiologiques ont clairement mis en évidence l'association de la consommation excessive d'alcool, du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance et de l'âge plus élevé des patients avec une évolution plus rapide vers les complications graves des hépatites virales (cirrhose et carcinome hépatocellulaire). Toutefois, les mécanismes qui sous-tendent ces interactions défavorables n'ont pas été identifiés. La prévalence élevée de ces facteurs d'aggravation rend primordiale les recherches visant à élucider et contrer ces mécanismes.

Développement d'approches thérapeutiques innovantes contre le virus de l'hépatite B

Le traitement de l'infection chronique par le VHB repose sur l'utilisation d'interféron α ou d'analogues de nucléos(t)ides. Même si les analogues utilisés aujourd'hui sont puissants et n'induisent pas d'échec thérapeutique lié à la sélection de virus résistants, ils doivent être administrés à vie et en cas de résistance à l'entécavir et au ténofovir, qui pourrait survenir après des années de traitement, il n'existe à ce jour aucun recours. Il est donc important de poursuivre une recherche active sur le développement d'approches antivirales alternatives pouvant être utilisées en relais ou en association avec les analogues nucléos(t)idiques en cas d'échec thérapeutique.

Le contrôle à long terme de la réplication du VHB n'est par ailleurs pas associé à une guérison définitive de l'infection, puisque l'ADNccc persiste dans le noyau des hépatocytes et, complexé à des histones, se réplique de façon synchronisée avec le génome des cellules infectées. De nouvelles stratégies thérapeutiques devront être trouvées pour, de façon directe (le ciblage de l'ADNccc,) ou indirecte (par exemple, la stimulation de la réponse immunitaire de l'hôte), neutraliser, inactiver ou détruire l'ADNccc, ou empêcher sa formation ou sa régénération *de novo* par rétro-transcription d'un ADN pré-génomique au cours du cycle viral. La clairance de l'ADNccc, même si elle représente un objectif très difficile à atteindre, signe la guérison complète de l'infection et pourrait permettre d'arrêter le traitement par les analogues.

Développement d'approches vaccinales protectrices contre le virus de l'hépatite C

Avec 120 millions de personnes atteintes d'une infection chronique à VHC dans le monde, cette infection ne pourra être éradiquée par une simple approche antivirale. L'accès aux médicaments sera trop limité et leur coût trop élevé pour aboutir à ce résultat. La recherche d'un vaccin contre le VHC se heurte à deux obstacles, l'un technique (difficulté de développer des approches efficaces), l'autre théorique (difficulté d'identifier la population cible, donc le marché potentiel, et d'étudier les groupes pouvant bénéficier de la vaccination avant la mise sur le marché par les agences de régulation). Les réponses à ces deux questions devront être trouvées. L'identification des populations cibles est nécessaire et des études médico-économiques des différentes approches vaccinales devront être réalisées. La recherche en immunologie devra être encouragée si elle vise à développer des approches vaccinales prophylactiques (mais la protection absolue semble illusoire au vu des connaissances actuelles) ou protectrices (visant à empêcher le passage à la chronicité en cas d'infection aiguë). La disponibilité d'un modèle murin immunocompétent infectable par le VHC (idéalement un modèle de souris doublement humanisé pour les hépatocytes et le système immunitaire) est nécessaire. Dans ce contexte, l'ANRS finance depuis 2013 le programme de recherche d'un consortium regroupant les équipes françaises impliquées dans le développement d'un tel modèle.

Développements thérapeutiques dans l'hépatite D

Il n'existe pas aujourd'hui de traitement efficace contre l'infection chronique par le VHD. L'interféron α donne des résultats différents selon les études et le plus souvent décevants. Aucun inhibiteur spécifique du VHD n'est disponible et les approches expérimentales sont encore très préliminaires. Il sera nécessaire d'encourager une recherche fondamentale sur la meilleure compréhension du cycle cellulaire du VHD, sur l'identification de cibles thérapeutiques et sur le développement de modèles permettant de tester des molécules et de les conduire au développement clinique.

Recherche fondamentale sur le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C, utilisation de ces virus comme modèles

L'arrivée sur le marché de traitements antiviraux efficaces ne règlera pas le problème de santé publique lié aux hépatites virales chroniques, qui touchent aujourd'hui quelque 400 millions de personnes dans le monde. La vigilance scientifique doit donc être maintenue et la recherche fondamentale sur ces infections virales doit être poursuivie. Les infections par le VHB et le VHC sont par ailleurs d'excellents modèles et peuvent être utilisés comme tels dans le cadre d'une recherche consacrée à des virus proches. De nombreux modèles et approches de recherche ont en effet été développés pour ces virus qui manquent pour d'autres infections virales, potentiellement importantes en pathologie humaine, animale ou végétale.

Il sera important de finaliser la caractérisation complète des étapes du cycle viral du VHB et du VHC et d'identifier les acteurs impliqués ainsi que la structure des protéines virales. Ces recherches peuvent aboutir au développement de nouvelles approches antivirales spécifiques à spectre élargi ou dirigées contre des acteurs de la cellule hôte impliqués dans le cycle viral. Elles pourraient conduire à des stratégies thérapeutiques panvirales, ciblant en particulier des infections pour lesquelles aucun traitement n'est aujourd'hui disponible.

De nouveaux *hepacivirus* ont été récemment identifiés chez des rongeurs, la chauve-souris, le chien et le cheval. On ignore aujourd'hui si certains d'entre eux peuvent infecter l'homme. Cette découverte suggère néanmoins que la famille des *hepacivirus* est grande et que de nombreuses autres espèces, dont certaines sont potentiellement pathogènes pour l'homme, restent à découvrir.

Recherche en santé publique et sciences sociales avec les pays en développement

La collaboration actuelle, au sein de l'ANRS, entre des équipes françaises et des équipes provenant de pays en développement doit être poursuivie et intégrer les équipes de recherche associatives. Ses objectifs seront l'évaluation des politiques de santé, des politiques associatives, des politiques de dépistage et de l'accès aux traitements et de ses freins. La stigmatisation des personnes atteintes est un élément important à prendre en compte.

L'évaluation des thérapeutiques par médicaments génériques devra également être réalisée.

Conclusion

Malgré le développement récent de thérapeutiques efficaces contre le VHB et le VHC, l'effort de recherche sur les hépatites, qui a mis la France en deuxième position mondiale dans ce domaine, ne doit pas être ralenti. De nombreuses questions restent en effet sans réponse en recherche fondamentale, physiopathologique, clinique, épidémiologique, en santé publique et en sciences sociales. Ces recherches doivent être coordonnées et le rôle de l'ANRS à cet égard est capital. Le budget de la recherche sur les hépatites virales doit être accru afin de permettre à la communauté scientifique nationale de profiter de son avance pour progresser dans la direction d'une éradication à terme des virus responsables d'hépatites virales.

La recherche sur les hépatites virales B et C

Points-clés

1. La recherche française sur les hépatites virales B et C a été particulièrement productive au cours des dix dernières années et s'est hissée au deuxième rang mondial, en particulier grâce au soutien financier et organisationnel de l'ANRS. La contribution des équipes françaises à la connaissance sur les hépatites virales et aux progrès thérapeutiques récents est importante.
2. De très nombreuses questions scientifiques concernant les hépatites virales, cliniques, translationnelles et fondamentales, restent sans réponse.
3. L'efficacité des nouvelles thérapeutiques contre le VHB et le VHC ne résout pas le problème des hépatites virales au plan international, qui concerne environ 400 millions de personnes dans le monde et est associé à une mortalité annuelle qui dépasse un million.
4. L'effort de recherche français dans le domaine des hépatites virales doit être renforcé.
5. La prévention des hépatites B et C doit être développée en France, au vu : (a) de la couverture très incomplète de la population par le vaccin contre l'hépatite B et (b)

du dépistage très partiel des hépatites B et C et de la prise en charge insuffisante de certains groupes de la population : usagers de drogues, migrants, détenus et personnes en situation de précarité.

6. La recherche sur les hépatites virales s'inscrit dans une perspective d'éradication des infections au niveau international à long terme. Même s'il s'agit d'un objectif difficile, la combinaison des approches vaccinales, thérapeutiques et de prévention de la transmission le rend envisageable.

Recommandations

1. **Augmenter progressivement le financement de la recherche sur les hépatites virales** dans les cinq années à venir.
2. **Faire que l'ANRS**, en collaboration avec les établissements publics à caractère scientifique et technologique, l'AFEF, les universités, les hôpitaux, l'InVS, l'ANGH, le CREGG, **reste la structure de financement, d'animation et de coordination de la recherche sur les hépatites virales.**
3. **Mener une recherche indépendante de l'industrie pharmaceutique** pour répondre aux grandes questions en matière de thérapeutique des hépatites virales chroniques, non résolues par les essais de phase III.
4. **Mettre en place un observatoire de la résistance aux antiviraux** utilisés dans les hépatites B et C sous l'égide de l'ANRS, de l'AFEF et de l'InVS.
5. **Soutenir la recherche visant à comprendre les mécanismes de la carcinogénèse** et de la croissance tumorale hépatique au cours des hépatites virales chroniques et après leur contrôle ou leur guérison. Encourager le développement d'approches préventives de la survenue du carcinome hépatocellulaire.
6. **Soutenir la recherche visant à élucider et contrer les mécanismes d'aggravation des hépatites virales par la consommation excessive d'alcool, le syndrome métabolique et l'insulinorésistance ou le vieillissement.**
7. **Financer la recherche d'approches thérapeutiques innovantes visant à l'éradication du VHB (HBV cure).**
8. **Financer la recherche en immunologie visant au développement d'approches vaccinales contre le VHC.**
9. **Identifier de nouvelles approches thérapeutiques contre le VHD**, sur la base d'un travail de recherche fondamentale d'amont.
10. **Poursuivre la recherche fondamentale sur le VHB et le VHC.** Ces deux virus et les méthodes et modèles originaux développés pour leur étude sont également d'excellents modèles pour une recherche fondamentale sur des infections par des virus proches.
11. **Développer des analyses médico-économiques** permettant de comparer les efficacités de différentes stratégies de dépistage et de traitement des hépatites B et C.
12. **Consacrer des efforts de recherche aux questions de santé publique mal résolues** en France en matière d'hépatites B et C, notamment dans le domaine de la prévention.
13. **Lancer des programmes de recherche ambitieux en santé publique et en sciences sociales avec les pays en développement.**

Research on hepatitis B and C virus

Key points

1. French research on HBV and HCV has been particularly productive in the past ten years, and France is now in the second place worldwide, in particular thanks to the financial and organizational support of the “Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales”(ANRS) French research teams have made significant contributions to the understanding of viral hepatitis and recent therapeutic advances.
2. Numerous scientific questions concerning the clinical, translational and basic aspects of viral hepatitis remain unanswered.
3. The efficacy of new treatments for HBV and HCV infections do not solve the problem of viral hepatitis on an international scale. This concerns 400 million individuals worldwide and is associated with an annual mortality of more than one million patients.
4. Efforts in French research in viral hepatitis should be increased.
5. The prevention of HBV and HCV infections has to be develop in France because : (a) vaccination against hepatitis B coverage is very incomplete and (b) testing for HBV and HCV is partial, while access to treatment is insufficient in certain populations: drug users, immigrants and other underprivileged individuals.
6. Research in viral hepatitis is part of a long-term effort to eradicate infection on an international scale. Even if this is a difficult goal, the combination of vaccination, treatment and prevention of transmission, makes this a viable goal.

Recommendations

1. **Gradually increase funding of research in viral hepatitis in the next five years.**
2. **Make sure that the ANRS**, in association with scientific and technological public groups “AFEF”, universities, hospitals, “InVS”, “ANGH”, ”CREGG”, **remains the structure that funds, manages and coordinates viral hepatitis research.**
3. **Perform research that is independent from the pharmaceutical industry** to respond to major questions in the treatment of chronic viral hepatitis that have not been solved by phase III studies.
4. **Create an observatory for antiviral resistance** used for HBV and HCV infections in association with “ANRS”, “AFEF” and “InVS”.
5. **Support research to understand the mechanisms of carcinogenesis** and the growth of liver tumors during chronic viral hepatitis and after they have been controlled or cured. Encourage the development of approaches to prevent the development of hepatocellular carcinoma.
6. **Support research to understand and control the mechanisms responsible for the worsening of viral hepatitis from excess alcohol consumption, the metabolic syndrome, insulin resistance and ageing.**
7. **Fund innovative therapeutic research for HBV eradication (HBV cure).**
8. **Fund immunological research to develop vaccine approaches against HCV.**
9. **Develop new therapeutic approaches to HDV infection from basic research.**

10. **Continue basic research in HCV and HBV.** These two viruses and the original models developed to study them are also excellent models for basic research on similar viruses.
11. **Perform macroeconomic analyses** to compare the efficacies of the different HCV and HBV testing and therapeutic strategies.
12. **Perform more research on unsolved public health issues** in France in relation the HBV and HCV, in particular in the field of prevention.
13. **Create ambitious research projects in the developing countries in the fields of public health and social sciences.**

Références

1. Bartosch B, Vitelli A, Granier C, Goujon C, Dubuisson J, Pascale S, *et al.* Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 41624-30.
2. Cocquerel L, Op de Beeck A, Lambot M, Roussel J, Delgrange D, Pillez A, *et al.* Topological changes in the transmembrane domains of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *EMBO J* 2002 ; 21 : 2893-902.
3. Bartosch B, Dubuisson J, Cosset FL. Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 633-42.
4. Lupberger J, Zeisel MB, Xiao F, Thumann C, Fofana I, Zona L, *et al.* EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med* 2011 ; 17 : 589-95.
5. Beaumont E, Patient R, Hourieux C, Dimier-Poisson I, Roingard P. Chimeric hepatitis B virus/hepatitis C virus envelope proteins elicit broadly neutralizing antibodies and constitute a potential bivalent prophylactic vaccine. *Hepatology* 2013 ; 57 : 1303-13.
6. Bressanelli S, Tomei L, Roussel A, Incitti I, Vitale RL, Mathieu M, *et al.* Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 13034-9.
7. Krey T, Meola A, Keck ZY, Damier-Piolle L, Fong SK, Rey FA. Structural basis of HCV neutralization by human monoclonal antibodies resistant to viral neutralization escape. *PLoS Pathog* 2013 ; 9 : e1003364.
8. Montserret R, Saint N, Vanbelle C, Salvay AG, Simorre JP, Ebel C, *et al.* NMR structure and ion channel activity of the p7 protein from hepatitis C virus. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 31446-61.
9. Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, Ladeiro Y, Pelletier L, Maad IB, *et al.* Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 694-8.
10. Higgs MR, Lerat H, Pawlowsky JM. Hepatitis C virus-induced activation of beta-catenin promotes c-Myc expression and a cascade of pro-carcinogenic events. *Oncogene* 2013 ; 32 : 4683-93.
11. Lerat H, Kammoun HL, Hainault I, Mèroux E, Higgs MR, Callens C, *et al.* Hepatitis C virus proteins induce lipogenesis and defective triglyceride secretion in transgenic mice. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 33466-74.
12. Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, Thierry D, Rondy M, Quaglia M, *et al.* A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infect Dis* 2009 ; 9 : 113.

13. Roux P, Michel L, Cohen J, Mora M, Morel A, Aubertin JF, *et al.* Methadone induction in primary care (ANRS-Methaville): a phase III randomized intervention trial. *BMC Public Health* 2012 ; 12 : 488.
14. Deuffic-Burban S, Mathurin P, Pol S, Larsen C, Roudot-Thoraval F, Desenclos JC, *et al.* Impact of hepatitis C triple therapy availability upon the number of patients to be treated and associated costs in France: a model-based analysis. *Gut* 2012 ; 61 : 290-6.
15. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, *et al.* Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 2839-48.
16. Bani-Sadr F, Carrat F, Bédossa P, Piroth L, Cacoub P, Perronne C, *et al.* Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients: analysis of risk factors. *AIDS* 2006 ; 20 : 525-31.
17. Bani-Sadr F, Goderel I, Penalba C, Billaud E, Doll J, Welker Y, *et al.* Risk factors for anaemia in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting patients treated with interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2007 ; 14 : 639-44.
18. Bani-Sadr F, Bédossa P, Rosenthal E, Merrien D, Perre P, Lascoux-Combe C, *et al.* Does early antiretroviral treatment prevent liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 ; 50 : 234-6.
19. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Pol S, Halfon P. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfecting patients: HOMAVIC-ANRS HC02 Study. *Antivir Ther* 2009 ; 14 : 839-45.
20. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, Six A, Carrat F, Thibault V, Sene D, *et al.* Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2067-77.
21. Couzigou P, Pérusat S, Bourlière M, Trimoulet P, Poynard T, Leroy V, *et al.* Interferon-gamma with peginterferon alpha-2a and ribavirin in nonresponder patients with chronic hepatitis C (ANRS HC16 GAMMATRI). *J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 28 : 329-34.
22. Halfon P, Pérusat S, Bourlière M, Bronowicki JP, Trimoulet P, Benhamou Y, *et al.* Neutralizing antibodies to interferon-alpha and circulating interferon in patients with chronic hepatitis C non-responding to pegylated interferon plus ribavirin re-treated by pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin (ANRS HC16 GAMMATRI substudy). *J Med Virol* 2010 ; 82 : 2027-31.
23. Chaplain JM, Bellissant E, Guyader D, Molina JM, Poizot-Martin I, Perré P, *et al.* The effects of a maintenance therapy with peg-interferon alpha-2a on liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients: a randomized controlled trial. *J Infect* 2013 ; 67 : 313-21.
24. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, *et al.* Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 434-41.
25. Winrock M, Bani-Sadr F, Pambrun E, Loko MA, Carrieri P, Neau D, *et al.* Factors associated with guideline-based hepatitis C virus (HCV) treatment initiation in HIV/HCV-coinfecting patients : role of comorbidities and physicians' perceptions. *HIV Med* 2013 ; 14 : 430-6.
26. Marcellin F, Lions C, Winrock M, Salmon D, Durant J, Spire B, *et al.* Self-reported alcohol abuse in HIV-HCV co-infected patients: a better predictor of HIV virological rebound than physician's perceptions (HEPAVIH ANRS CO13 cohort). *Addiction* 2013 ; 108 : 1250-8.
27. Loko MA, Bani-Sadr F, Valantin MA, Lascoux-Combe C, Fontaine H, Bonnard P, *et al.* Antiretroviral therapy and sustained virological response to HCV therapy are associated with slower liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfecting patients: study from the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort. *Antivir Ther* 2012 ; 17 : 1335-43.
28. Carrieri MP, Cohen J, Salmon-Céron D, Winrock M. Coffee consumption and reduced self-reported side effects in HIV-HCV co-infected patients during PEG-IFN and ribavirin treatment : results from ANRS CO13 HEPAVIH. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 745-7.

29. Carrieri MP, Sogni P, Cohen J, Loko MA, Winnock M, Spire B, *et al.* Elevated coffee consumption and reduced risk of insulin resistance in HIV-HCV coinfecting patients (HEPAVIH ANRS CO-13). *Hepatology* 2012 ; 56 : 2010.
30. Carrieri MP, Lions C, Sogni P, Winnock M, Roux P, Mora M, *et al.* Association between elevated coffee consumption and daily chocolate intake with normal liver enzymes in HIV-HCV infected individuals: results from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort study. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 46-53.
31. Roux P, Lions C, Cohen J, Winnock M, Salmon-Céron D, Bani-Sadr F, *et al.* Impact of HCV treatment and depressive symptoms on adherence to HAART among coinfecting HIV-HCV patients: results from the ANRS-CO13-HEPAVIH cohort. *Antivir Ther* 2013 ; 28 octobre (*online*).
32. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizot-Martin I, *et al.* Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepavih and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012 ; 36 : 214-21.
33. Terrier B, Costagliola D, Prévot S, Chavez H, Missy P, Rince P, *et al.* Characteristics of B-cell lymphomas in HIV/HCV-coinfecting patients during the combined antiretroviral therapy era: an ANRS CO16 LYMPHOVIR cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 ; 63 : 249-53.
34. Calès P, Boursier J, Bertrais S, Oberti F, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, *et al.* Optimization and robustness of blood tests for liver fibrosis and cirrhosis. *Clin Biochem* 2010 ; 43 : 1315-22.
35. Guéchet J, Lasnier E, Sturm N, Paris A, Zarski JP, ANRS HC EP 23 fibrostar study group. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort. *Clin Chim Acta* 2010 ; 411 : 86-91.
36. Castéra L, Winnock M, Pambrun E, Paradis V, Perez P, Loko MA, *et al.* Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Med* 2014 ; 15 : 30-9.
37. Loko MA, Castéra L, Dabis F, Le Bail B, Winnock M, Coureau G, *et al.* Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfecting patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 1973-80.
38. Bochud PY, Bibert S, Kutalik Z, Patin E, Guernon J, Nalpas B, *et al.* IL28B alleles associated with poor hepatitis C virus (HCV) clearance protect against inflammation and fibrosis in patients infected with non-1 HCV genotypes. *Hepatology* 2012 ; 55 : 384-94.
39. Patin E, Kutalik Z, Guernon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, *et al.* Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 1244-52.
40. Bayard F, Godon O, Nalpas B, Costentin C, Zhu R, Soussan P, *et al.* T-cell responses to hepatitis B splice-generated protein of hepatitis B virus and inflammatory cytokines/chemokines in chronic hepatitis B patients. ANRS study: HB EP 02 HBSP-FIBRO. *J Viral Hepat* 2012 ; 19 : 872-80.
41. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel ML, Piroth L, Rey D, *et al.* Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 1432-40.
42. El-Zanaty F, Way A. Egypt demographic and health survey 2008. Available 2009 at : http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNADO806.pdf.
43. Paez Jimenez A, Sharaf Eldin N, Rimlinger F, El-Daly M, El-Hariri H, El-Hoseiny M, *et al.* HCV iatrogenic and intrafamilial transmission in Greater Cairo, Egypt. *Gut* 2010 ; 59 : 1554-60.

44. El Makhzangy H, Esmat G, Said M, Elraziky M, Shouman S, Refai R, *et al.* Response to pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *J Med Virol* 2009 ; 81 : 1576-83.
45. Obach D, Deuffic-Burban S, Esmat G, Anwar WA, Dewedar S, Canva V, *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of immediate versus delayed treatment of hepatitis C virus-infected patients in a country with limited resources: the case of Egypt. *Clin Infect Dis* 2014 ; 8 mars (*online*).
46. Goyet S, Lerolle N, Fournier-Nicolle I, Ken S, Nouhin J, Sowath L, *et al.* Risk factors for hepatitis C transmission in HIV patients, Hepacam study, ANRS 12267 Cambodia. *AIDS Behav* 2014 ; 18 : 495-504
47. Njouom R, Pasquier C, Ayouba A, Tejiokem MC, Vessiere A, Mfoupouendoun J, *et al.* Low risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus in Yaounde, Cameroon: the ANRS 1262 study. *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; 73 : 460-6.
48. Rouet F, Chaix ML, Inwoley A, Msellati P, Viho I, Combe P, *et al.* HBV and HCV prevalence and viraemia in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Abidjan, Cote d'Ivoire: the ANRS 1236 study. *J Med Virol* 2004 ; 74 : 34-40.
49. Marcellin P, Péquignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 200-7.
50. Delarocque-Astagneau E, Pillonel J, de Valk H, Perra A, Laperche S, Desenclos JC. An incident case-control study of modes of hepatitis C virus transmission in France. *Ann Epidemiol* 2007 ; 17 : 755-62.
51. Brouard C, Pradat P, Delarocque-Astagneau E, Silvain C. Epidemiological characteristics and medical follow-up of 61 patients with acute hepatitis C identified through the hepatitis C surveillance system in France. *Epidemiol Infect* 2008 ; 136 : 988-96.
52. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L, *et al.* Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill* 2008 ; 13 (22).
53. Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Couroucé AM, Transfusion-transmissible agents working group of the French society of blood transfusion. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002 ; 42 : 980-8.
54. Pillonel J, Brouard C, Laperche S, Barin F, Bernillon P, de Valk H, Groupe de travail Afssaps, EFS, INTS et InVS. Quantitative estimate of the risk of blood donation contamination by infectious agents. *Transfus Clin Biol* 2009 ; 16 : 138-45.
55. Jauffret-Roustide M, Cohen J, Poisot-Martin I, Spire B, Gossop M, Carrieri MP, Manif 2000 study group. Distributive sharing among HIV-HCV co-infected injecting drug users: the preventive role of trust in one's physician. *AIDS Care* 2012 ; 24 : 232-8.
56. Larsen C, Bousquet V, Delarocque-Astagneau E, Pioche C, Roudot-Thoraval F, HCV surveillance steering committee, HCV surveillance group, Desenclos JC. Hepatitis C virus genotype 3 and the risk of severe liver disease in a large population of drug users in France. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 1647-54.
57. Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Aupérin I, *et al.* Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. *PLoS One* 2011 ; 6 : e29322.
58. Brouard C, Gautier A, Saboni L, Jestin C, Semaille C, Beltzer N, KABP France group. Hepatitis B knowledge, perceptions and practices in the French general population: the room for improvement. *BMC Public Health* 2013 ; 13 : 576.
59. Denis F, Lévy-Bruhl D. Mass vaccination against hepatitis B: the French example. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006 ; 304 : 115-29.

60. Lévy-Bruhl D. Successes and failures of anti-HBV vaccination in France: historical background and questions for research. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2006 ; 54 : 1S89-94.
61. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009 ; 4 : e8209.
62. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Hézode C, Pawlotsky JM. Performance of version 2.0 of the Cobas Ampliprep/Cobas Taqman real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2010 ; 48 : 3641-7.
63. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Rodriguez C, Soulier A, Poveda JD, Pawlotsky JM. The Cobas Ampliprep/Cobas Taqman HCV test, version 2.0, real-time PCR assay accurately quantifies hepatitis C virus genotype 4 RNA. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 1078-82.
64. Chevaliez S, Challine D, Naija H, Luu TC, Laperche S, Nadala L, *et al.* Performance of a new rapid test for the detection of hepatitis B surface antigen in various patient populations. *J Clin Virol* 2014 ; 59 : 89-93.
65. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000 ; 32 : 477-81.
66. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S, *et al.* Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 78-86.
67. Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, Bronowicki JP, Delasalle P, Pariente A, *et al.* Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French association for the study of the liver. *Liver Int* 2012 ; 32 : 1477-92.
68. ACHBT, HAS, AFEF. Indications for liver transplantation. Text of recommendations-long version. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 577-89.
69. Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O, Groupe de travail carcinome hépatocellulaire Prodigé-Afef. Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 ; 32 : 3-7.
70. Salmon D, Arvieux C, Bourlière M, Cacoub P, Halfon P, Lacombe K, *et al.* Use of first-generation HCV protease inhibitors in patients coinfecting with HIV and HCV genotype 1. *Liver Int* 2013 ; 18 octobre (*online*).
71. Cadranel JF, Di Martino V, Cesbron H, Cazier A, Demontis R, Coutarel P, *et al.* Hepatitis C epidemiology at a general hospital center. Management and natural history as a function of the manner of identification. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 161-7.
72. Thévenot T, Cadranel JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, *et al.* A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007 ; 45 : 377-83.
73. Morin T, Pariente A, Lahmek P, Rabaud C, Silvain C, Cadranel JF, *et al.* Acute hepatitis C: analysis of a 126-case prospective, multicenter cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 22 : 157-66.
74. Pariente A, Lahmek P, Duprat C, Denis J, Faroux R, Renou C, *et al.* Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve patients in true life: a plea in favor of independent postmarketing evaluations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 22 : 1297-302.
75. Poupardin C, Nahon S, Pariente A, Cadranel JF, Renou C, ANGH. Hepatitis B reactivation in patients with inflammatory bowel disease: a prospective survey on screening and prevention practices at general hospitals in France. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 669-70.

Synthèse

Les hépatites virales B et C sont reconnues comme une grande cause sanitaire en France. Les raisons en sont leur prévalence élevée (environ 500 000 personnes atteintes), leur gravité potentielle (environ 4 000 décès annuels) et leur impact, notamment psychologique et social, sur de la qualité de vie des personnes atteintes.

Ce rapport, organisé selon 22 thèmes traités de façon collégiale par des personnalités de disciplines diverses, a conduit à des recommandations en direction, notamment, des pouvoirs publics, des professionnels de la santé, des industriels des produits de santé et des patients et associations de patients. Ce rapport est marqué par les perspectives qu'ont ouvertes les performances nouvelles des outils diagnostiques et pronostiques et les succès des traitements maintenant disponibles. Chez les patients atteints d'hépatite B, ces moyens permettent le contrôle complet de la maladie et la vaccination permet d'interrompre la transmission du virus dans la population. Chez les patients atteints d'hépatite C, la guérison définitive grâce à ces traitements est désormais possible. Ce rapport s'inscrit aussi dans les avancées que laisse prévoir la construction en cours d'une stratégie nationale de santé dans notre pays.

Dans ce sens, le rapport propose notamment :

- de relancer la prévention des hépatites B et C, jugée en retard sur plusieurs points,
- d'articuler les étapes de la prise en charge des patients atteints d'hépatites B et C selon un parcours de soins organisé, pour chacune de ces deux affections,
- de soutenir les valeurs d'équité dans le dépistage et l'accès aux soins des patients atteints d'hépatites B et C, par des propositions concrètes de lutte contre les inégalités sociales (dont les hépatites représentent un marqueur frappant) et territoriales (entre les régions dont la France d'outre-mer).

Dans cette logique, les rédacteurs ont été attentifs à proposer d'étendre la place reconnue aux patients atteints d'hépatite B et C, dont les représentations ne sont pas suffisamment prises en compte par les professionnels de santé. Ils ont aussi souhaité que les Agences régionales de santé, seules en situation d'adapter les politiques de santé aux spécificités de chaque région, prennent toute leur place dans la lutte contre les hépatites B et C.

Prévenir les hépatites B et C en France

Cette prévention relève essentiellement des soins de premier recours, au sens de la loi « hôpital, patients, santé, territoires » du 21 juillet 2009. Le rapport recommande deux actions complémentaires :

- inciter les médecins traitants à développer les actions de prévention dans leur patientèle, vaccination et dépistage pour l'hépatite B et dépistage pour l'hépatite C, en utilisant les rémunérations sur objectifs de santé publique (ROSP),
- intégrer de façon systématique ces actions de prévention dans les dispositifs de soins au contact des personnes en situation sociale difficile : pauvreté et précarité, migrants, usagers de drogues, personnes détenues, en particulier.

La vaccination B : prévention universelle

Le rapport s'inscrit dans la perspective de l'éradication de l'infection virale B à long terme au niveau international, soutenue par l'Organisation mondiale de la santé. Cette perspective justifie la vaccination généralisée de la population contre l'hépatite B. Les enjeux de cette vaccination (des centaines de décès et des dizaines de transplantations hépatiques pour cirrhose ou carcinome hépatocellulaire évitées chaque année) impliquent des actions fortes et ciblées, notamment en direction des adolescents actuellement, pour une grande part, non vaccinés. Un objectif de santé publique pourrait à cet égard être proposé aux médecins traitants.

La couverture vaccinale des professionnels de santé, par leur niveau d'exposition à ces infections mais aussi leur exemplarité, doit par ailleurs être renforcée.

Réduire les risques pour la santé : une exigence pour les usagers de drogues et leur entourage

Les usagers de drogues sont à la fois le groupe social le plus lourdement touché par les hépatites virales, et le principal réservoir de ces infections, au moins pour le virus de l'hépatite C. Pour briser ce cercle vicieux, le choix de la réduction des risques liés aux injections doit être expliqué et les moyens déployés sur le terrain, à la rencontre de ces personnes où qu'elles se trouvent. Des mesures nouvelles plus efficaces, détaillées dans ce rapport, doivent être mises en place. Cette orientation sera bénéfique aux usagers de drogues eux-mêmes et à leur entourage et permettra de casser la chaîne du virus dans ces groupes exposés.

Dépister et conseiller

Le dépistage, lorsqu'il est proposé à des personnes très exposées au risque d'infection par les virus B ou C, peut, en cas de résultat négatif, paradoxalement conforter ces personnes dans la poursuite de comportements à risque. Le rapport recommande d'associer systématiquement des conseils de prévention à la remise de tels résultats, en particulier par les médecins traitants, principaux prescripteurs des tests de dépistage.

Ce dépistage, puisqu'il cible des groupes à risque élevé, concerne évidemment aussi les migrants issus de zones d'endémicité moyenne ou élevée. Chez ces personnes, d'une grande diversité culturelle, la perception négative de l'acte de dépistage et la représentation qu'elles ont de l'infection correspondante peuvent constituer des facteurs de réticence. La formation des intervenants impliqués dans le dépistage, une démarche spécifique (recours à un interprète) et l'utilisation de supports adaptés sont indispensables pour augmenter la couverture actuelle, très incomplète, du dépistage.

Construire un parcours de santé cohérent pour tous les patients

Construire un parcours de santé implique d'anticiper les évolutions attendues du système de soins.

- Tout parcours implique d'explicitier les règles sur lesquelles repose sa construction. Le rapport propose de mettre à jour les protocoles ALD6 élaborés par la Haute autorité de santé, en précisant les aides sociales et médico-sociales dont peuvent avoir besoin les patients atteints d'hépatite B ou C.
- L'inscription dans la durée et de façon cohérente des soins des patients atteints d'hépatite B ou C pose la question du financement de ces soins. Le rapport recommande d'expérimenter un financement forfaitaire de parcours de soins pour chacune de ces deux infections, sur la base des protocoles ALD6 étendus. Cette expérimentation devra inclure une comparaison médico-économique avec les prises en charge actuelles.
- L'amélioration du parcours de soins pourrait aussi bénéficier de la mise en place de dispositifs de coordination, sur la base des mêmes protocoles ALD6 étendus et avec la même exigence d'évaluation médico-économique.

Offrir à plus de patients un parcours adapté et efficace

La part élevée des personnes ignorant qu'elles sont infectées par les virus des hépatites B ou C justifie un effort particulier. Du fait des progrès thérapeutiques récents, cette méconnaissance est à l'origine d'une perte de chance de contrôle ou de guérison. Elle fait aussi courir un risque persistant de contamination de l'entourage. Le rapport recommande un effort portant à la fois :

- sur la cohérence : en associant systématiquement le dépistage du VHB, du VHC et du VIH,
- sur les méthodes : en développant le recours aux tests rapides d'orientation diagnostique, apportés par des intervenants non professionnels de santé aux personnes en situation sociale difficile ou accédant mal aux soins,
- sur les cibles : en réalisant le dépistage chez les femmes enceintes dès leur première consultation et chez les hommes de 18 à 60 ans au moins une fois dans leur vie (en dehors des situations de risque).

La concertation avant traitement

Le rapport souligne la multiplicité des éléments entrant dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite B ou C : indications, prescription et suivi des traitements antiviraux, prise en compte des complications de la maladie hépatique et des désordres associés qui peuvent relever de différents spécialistes, approche globale de la santé, difficultés sociales nécessitant des compétences particulières. Pour les cas les plus complexes, le rapport recommande la mise en place, dans chaque région, de réunions de concertation multidisciplinaire, à l'image de la démarche suivie en cancérologie. Ces réunions impliqueront médecin traitant, médecin spécialiste (hépatologue ou hépato-gastroentérologue, interniste, infectiologue), médecin compétent en addictologie et travailleur social. Elles déboucheront sur la rédaction d'une proposition de prise en charge à l'intention des patients. Ce temps initial du parcours de soins devra assurer :

- une réponse à l'infection virale, en tenant compte pour la décision thérapeutique du degré de fibrose hépatique avec la recommandation du rapport que l'évaluation des tests non invasifs dans certaines situations, dont l'hépatite B, puisse être rapidement finalisée par les autorités compétentes,
- une réponse aux comorbidités : le rapport insiste sur la prise en compte de l'état psychique, du mésusage de l'alcool et des autres substances addictives et de la présence d'un syndrome métabolique (excès de poids, insulino-résistance),
- la recherche et la prise en compte systématique de la vulnérabilité sociale, sans lesquelles les meilleures prescriptions seront inopérantes.

Cette démarche concertée doit permettre d'optimiser la prise en charge dans les situations les plus complexes. Le rapport développe plus particulièrement les questions posées par les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, les patients co-infectés par le VIH, les femmes en âge de procréer et les futures mères.

Impliquer les patients : l'éducation thérapeutique

Comme dans d'autres affections chroniques, les patients atteints d'hépatites B et C ont un rôle actif dans leur propre prise en charge et une solidarité, entre eux et avec eux, s'est développée, notamment sous la forme d'associations. Le parcours de soins de ces patients doit systématiquement comporter l'offre d'un programme d'éducation thérapeutique répondant à leurs attentes. Ces programmes doivent être accessibles aux patients les plus en difficulté et dans toutes les régions, dont l'outre-mer, et prendre en compte les différents aspects de leur santé. Ils doivent s'étendre à toutes les étapes de la prise en charge et pouvoir aussi accompagner les patients dans la durée. Le rapport préconise de développer les programmes d'éducation thérapeutique chez les patients atteints d'hépatite B, en s'appuyant sur l'expérience acquise dans l'hépatite C.

Une rémunération sur objectifs de santé publique paraît ici aussi pertinente pour impliquer les médecins traitants dans ces programmes, gage d'accessibilité et d'approche globale de la santé.

Le traitement : mise en œuvre et accompagnement

Même si des issues très favorables sont désormais possibles pour bon nombre de patients, le rapport confirme la place des hépatites B et C au sein des maladies chroniques, nécessitant un parcours de soins s'inscrivant dans la durée.

Le rapport souligne l'extraordinaire avancée dans la prise en charge de l'hépatite C : traitements plus courts, plus efficaces et mieux tolérés. Il recommande d'utiliser les nouvelles stratégies chez les patients ayant un risque d'évolution vers une maladie grave du foie et les patients ayant des manifestations extra-hépatiques quel que soit le degré de fibrose.

Une surveillance prolongée incluant le suivi des réponses au traitement et la vigilance vis-à-vis de nouveaux médicaments pour lesquels le recul est encore limité, est essentielle. Le rapport souligne la différence qui s'accroît entre la prise en charge des patients atteints d'hépatite C, avec des traitements beaucoup plus courts, et celle des patients atteints d'hépatite B dont la durée du traitement reste très prolongée.

Chez les uns et les autres, le suivi et l'accompagnement sont nécessaires du fait de risques qui ne sont pas seulement infectieux. Le rapport souligne notamment l'écart préoccupant entre les avantages d'une détection précoce des carcinomes hépatocellulaires chez les patients atteints de cirrhose, et la pratique très limitée de ce dépistage. L'identification

de la cirrhose est également insuffisante. Une amélioration sensible du pronostic résultera d'une optimisation des pratiques sur ces deux points.

Dans le même esprit, le rapport souligne à nouveau l'importance d'une prise en charge dans la durée des comorbidités et les difficultés sociales, auxquelles une part importante des patients est confrontée et qui impliquent, elles aussi, des efforts dans la continuité, au-delà même des interventions proprement médicales.

Qu'est-ce que guérir d'une hépatite B ou C ?

Le rapport reprend les critères déjà établis pour juger de l'efficacité du traitement des hépatites, avec là encore une différence notable entre l'hépatite C pour laquelle l'éradication virale est possible et l'hépatite B pour laquelle il s'agit seulement d'un contrôle de l'infection.

Néanmoins, le risque de carcinome hépatocellulaire, toujours présent en cas de cirrhose, même si l'infection est éteinte ou contrôlée, fait que le terme de « guérison » n'est pas exactement adapté pour tous les patients. L'augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires dans les prochaines années doit être anticipée, y compris (bien qu'à un moindre degré) chez les patients dont la répllication virale a été arrêtée. La fréquence et la prégnance des facteurs de comorbidités, en particulier le mésusage d'alcool ou de drogues et l'existence d'un syndrome métabolique ou d'un désordre psychiatrique concomitant, évoluent pour leur propre compte ; ils peuvent concourir à un état de santé très altéré, alors même que la situation virologique paraît satisfaisante. Le résultat des prises en charge se juge sur les patients, et pas seulement sur l'hépatite dont ils sont (ou ont été) atteints.

Tout cela justifie la recommandation d'une utilisation plus large d'échelles de qualité de vie pour juger des effets, sur ces multiples dimensions, de la prise en charge des patients atteints d'hépatites B et C.

Réduire les inégalités de santé liées aux hépatites B et C

Le rapport illustre les inégalités observées dans la population en matière d'hépatite B et C, aussi bien sur le plan social que territorial. Le suivi d'actions correctives, comme celles préconisées dans le rapport, nécessite de disposer d'un système d'information permettant d'en suivre la mise en œuvre.

Dans cette perspective, l'InVS pourrait mettre au point un dispositif s'appuyant sur les multiples sources d'informations et bases de données médico-économiques couvrant la prévention (vaccination contre l'hépatite B, dépistage des hépatites B et C), les prises en charge (patients en ALD¹ et PMSI² dans le cadre du SNIIR-AM³), voire l'inclusion du patient dans les programmes d'éducation thérapeutique. Ce dispositif pourrait conduire à un tableau de bord national, susceptible d'une déclinaison régionale.

De même, la possibilité d'utiliser le bénéfice de la Couverture maladie universelle complémentaire pour analyser les réponses apportées en matière de prévention et de prise en charge des hépatites B et C chez les personnes confrontées à des difficultés sociales, doit être explorée.

1. ALD : affection de longue durée.

2. PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information.

3. SNIIR-AM : système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie.

Inégalités sociales de santé

L'association des infections virales B et C à la pauvreté et à la précarité identifiée dans l'enquête de prévalence réalisée par l'InVS en 2004 incitait à accompagner les réponses proprement sanitaires faites aux patients par des mesures sociales d'ordre général (hébergement, revenus, lien social...) pour leur apporter des conditions de vie décentes pendant leur prise en charge et leur suivi. Il va de soi que ces mesures dépassent largement le cadre des seules infections virales B et C.

Trois groupes doivent faire l'objet d'une attention particulière.

- *Les usagers de drogues.* Ce groupe est particulièrement exposé au risque de contamination. Il est souvent aussi marqué par la pauvreté et la précarité, ce qui concourt à son exclusion des soins. L'entrée dans les soins pour ces personnes passe par une offre facile d'accès, compatible avec leur mode de vie et intégrant les composantes nécessaires (autres addictions, santé mentale).
- *Les migrants issus de pays d'endémicité moyenne ou élevée.* Ce groupe, par le nombre des personnes concernées, le niveau de risque qui le caractérise et les obstacles de tous ordres (culturels, sociaux, techniques) auxquels il est confronté, est l'un des plus emblématiques des inégalités sociales en matière d'hépatites B et C en France. La réduction de ces inégalités est un enjeu pour notre système sanitaire et les hépatites mettent à jour l'état de santé, souvent précaire, des migrants et les difficultés qu'ils rencontrent pour leurs soins. Le rapport préconise des réponses portant à la fois sur notre protection sociale (amélioration de la couverture complémentaire santé), sur des principes éthiques (droit au séjour pour raisons médicales), sur des mesures sociales d'accompagnement, sur l'accès aux soins et sur la lutte contre les refus de soins, d'où qu'ils viennent.
- *Les personnes placées sous main de justice.* Ces personnes sont particulièrement touchées par les hépatites B et C du fait de leurs pratiques, de leur situation sociale et de leur isolement. Lorsqu'elles sont incarcérées, leur accès au dépistage et aux dispositifs de réduction des risques et, en cas d'infection, leur accès aux soins ne respectent pas le droit commun en la matière. D'un autre côté, leur sortie après la détention peut induire une rupture de continuité des soins et doit faire l'objet d'un suivi approprié. L'équité impose que les mêmes soins que ceux mis à disposition pour tout citoyen leur soient systématiquement dispensés.

Inégalités territoriales de santé

D'importantes inégalités inter-régionales sont suggérées par les données disponibles : prévalence des hépatites B et C, nombre des tests diagnostiques réalisés et de tests positifs, prises en charges hospitalières, en particulier dans les services experts. Les Agences régionales de santé conduisent depuis 2010 les politiques de santé dans les régions et sont donc chargées de réduire ces inégalités. Elles ne disposent toutefois que de données lacunaires et parfois anciennes sur la situation régionale des hépatites B et C. Le rapport préconise de produire de façon régulière et pour chaque région un tableau de bord regroupant l'ensemble des données disponibles, mais dispersées entre les différents schémas d'organisation (prévention, soins, médico-social) des projets régionaux de santé. Ces tableaux devraient également permettre de suivre au niveau national la situation des régions caractérisées par une situation défavorable sur le plan épidémiologique (haute prévalence, populations spécifiques) ou de l'organisation de l'accès aux soins.

Le cas de la France d'outre-mer est emblématique à cet égard. Quoique la situation épidémiologique paraisse plus préoccupante qu'en métropole, elle n'est connue

que globalement, alors que les territoires sont particulièrement hétérogènes. Un éclairage épidémiologique rapide, condition d'une politique adaptée, est particulièrement recommandé.

Conclusions

Pour mettre en œuvre les recommandations de ce rapport, selon des priorités qu'il appartient aux pouvoirs publics de définir, plusieurs conditions sont nécessaires.

Conforter le dispositif de surveillance épidémiologique

La lutte contre les hépatites B et C a pu se référer à un dispositif de surveillance de grande qualité, animé plus particulièrement par l'InVS, combinant des estimations en population générale et dans des groupes spécifiques, portant sur les indicateurs de santé aussi bien que de recours aux soins ou à la prévention. Ce dispositif doit être maintenu et même amplifié, pour rendre compte de la mise en œuvre et des effets des mesures, en particulier pour certains groupes de patients et à l'échelon régional, y compris dans les territoires d'outre-mer. La mise en place de cohortes, comme Hépather, et l'accès aux bases de données médico-économiques rendent cette condition réaliste.

Prendre en compte les coûts et les effets attendus

Les rédacteurs de ce rapport ont eu pleinement conscience de la contrepartie économique des traitements nouveaux et des réponses à apporter aux difficultés d'accès aux soins de certains patients atteints d'hépatites B ou C. Dans un contexte macro-économique contraint, cette dimension implique d'argumenter les choix des stratégies de prévention et de soins par des évaluations médico-économiques. Elles sont préconisées dans ce rapport.

Maintenir un haut niveau de recherche

L'expérience des hépatites C dans les dernières années a montré à quel point la mise au point de traitements nouveaux pouvait transformer les perspectives d'une affection. Le rapport recommande la poursuite d'un soutien fort des partenaires institutionnels et notamment de l'ANRS à une recherche fondamentale et translationnelle de niveau élevé comme aux travaux relevant des sciences humaines et sociales et de l'organisation des soins.

Summary

Viral hepatitis B and C are major health issues in France, owing not only to their high prevalence (about 500 000 cases) and potential severity (about 4 000 deaths annually), but also to their impact on patients' mental and social well-being.

This report, organized into 22 themes examined collectively by specialists from various disciplines, makes a number of recommendations aimed at the public authorities, healthcare professionals, healthcare industry, patients and patient associations. It takes into account the prospects raised by new diagnostic and prognostic tools and more effective treatments. Indeed, hepatitis B virus infection can now be effectively controlled by treatment, and also prevented through vaccination. Likewise, it is now possible to permanently cure patients with hepatitis C. Further advances should come from the construction in 2014 of a coherent national health strategy in France.

In this respect, the authors of the report propose:

- to reinforce the prevention of hepatitis B and C, which is suboptimal in several respects,
- to organize specific healthcare pathways for patients with hepatitis B and those with hepatitis C,
- to ensure equitable treatment of patients with hepatitis B and C, based on concrete proposals designed to fight social inequities (of which hepatitis is a striking marker) and geographic disparities (across French regions, including overseas territories).

The authors call for efforts to enhance awareness of patients with hepatitis B and C, whose representatives do not receive the attention they deserve from healthcare professionals. The authors also encourage regional health agencies, which are in charge of adapting healthcare policy to local specificities, to lend their full weight to the fight against hepatitis B and C.

Hepatitis B and C prevention in France

Prevention of these two viral infections is mainly the responsibility of the primary care, as defined in the 21 July 2009 law on «Hospitals, Patients, Health and Territories». The authors of the report make two complementary recommendations:

- to encourage general practitioners to promote preventive measures among their patients, based on vaccination and screening for hepatitis B, and screening for hepatitis C; these activities should be specifically remunerated, based on achievement of public health goals (*ROSP, rémunérations sur objectifs de santé publique*),

- to integrate these preventive measures in all healthcare facilities dealing with people in difficult social situations, including the poor and vulnerable, immigrants, drug users, and prisoners.

Hepatitis B vaccination: universal prevention

This report represents a contribution to the goal of long-term hepatitis B virus eradication at the international level, a goal supported by the World Health Organization and one that warrants mass vaccination. The stakes (hundreds of deaths and dozens of liver grafts for cirrhosis or hepatocellular carcinoma avoided each year in France) are such that major efforts have to be made especially to the large number of adolescents who have been unvaccinated. A relevant specific remuneration associated with these achievements of public health target might be proposed to general practitioners.

Vaccinal coverage of healthcare professionals must also be reinforced, not only because of their particular risk of exposure, but also to serve as an example to patients.

Risk reduction: a requirement for drug users and their close contacts

Drug users are both the social group most heavily affected by viral hepatitis and the main source of these viruses, at least in the case of hepatitis C. In order to break this vicious cycle, risk-reduction measures for drug injections must be explained to public opinion, and more resources must be deployed in the field to meet drug users in the places they frequent. New, more effective measures are outlined in this report. These measures will benefit both drug users and their contacts.

Screening and advice

When offered to people at high risk of hepatitis B or C virus infection, screening may paradoxically reinforce risky behaviors if the test result is negative. The authors of this report therefore recommend that individuals concerned should systematically receive preventive advice at the same time as the results. This advice would be best delivered by general practitioners, who are the main prescribers of these tests.

As this screening targets high-risk groups, it also concerns migrants from areas of moderate or high endemicity, who are culturally highly diverse. Some may have negative perceptions of screening and poor knowledge of the disease, and may therefore be reluctant to be screened. Training of those involved in the screening process, as well as specific measures (use of an interpreter, for example) and the use of appropriate media are all essential to increase screening coverage, which is currently highly inadequate.

A coherent care pathway for each patient

The design of a coherent care pathway must take into account anticipated changes in the healthcare system.

- All care pathways must be based on explicit rules. The authors of the report propose to update the ALD6 protocols developed by the French national authority for health recommendations, and to define the needs of patients with hepatitis B or C in terms of welfare and medico-social assistance.
- Coherent, long-term care of patients with hepatitis B or C will require specific funding. The authors of the report recommend experimenting with a fixed sum for each of the HBV and HCV care pathways, based on the extended ALD6 protocols.

This experimental period should include a medico-economic comparison with the current system.

- Coherent care pathway could also benefit from improved coordination, based on the same extended ALD6 protocols and also involving a medico-economic comparison with the current system.

Screening in order to offer more patients an appropriate and effective care pathway

The large proportion of individuals who are unaware they are infected by hepatitis B or C virus calls for a special effort. In view of recent therapeutic advances, this lack of awareness results in a significant loss of opportunity for disease control or even cure. It also represents a continuing risk of viral transmission. The authors of the report recommend efforts focusing on:

- coherence: by systematically screening for HBV, HCV and HIV simultaneously,
- methods: expanding the use of rapid diagnostic tests proposed by persons who do not necessarily belong to a medical profession, targeting people in difficult social situations and those with poor access to standard care,
- targets: extending screening to pregnant women at their first medical visit and to men aged 18 to 60 years, at least once in their lifetime (in addition to situations at risk).

Pretreatment concertation

The report highlights the multiple factors involved in the management of patients with hepatitis B or C, including the indications, prescription and monitoring of antiviral treatment, the complications of liver disease and related disorders (which may involve different specialists), and social difficulties (requiring specific skills). The authors of the report recommend the creation of multidisciplinary teams in each region, modeled on the approach currently used in oncology, especially for the most complex cases. These meetings should involve the patient's physician, medical specialists (hepatologist, gastroenterologist, internist, or infectious diseases specialist), a physician trained in addiction, and a social worker, in order to develop a draft proposal for patient management. This initial step in the care pathway will ensure:

- a response to the viral infection, taking into account the degree of hepatic fibrosis, namely for treatment decision. This latter factor is crucial, and the authors of the report recommend finalizing health authority evaluation of non invasive tests in certain situations (including hepatitis B),
- a response to comorbidities: the report insists on the need to take account of the patient's psychological status, including misuse of alcohol and other drugs, and the possible presence of the metabolic syndrome (overweight, insulin resistance),
- systematic detection and management of social precariousness and property, without which even the best treatment plan will be ineffective.

This collaborative approach should help to optimize patient care in even the most complex of cases. The report further deals with questions posed by patients with chronic renal failure, patients co-infected with HIV, women of childbearing age, and future mothers.

Getting patients involved: therapeutic patient education

As in other chronic diseases, patients with hepatitis B and C have an active role to play in their own care. Solidarity is growing, particularly in the form of patient associations. The care pathway for these patients should systematically include an invitation to participate in a therapeutic education program. Such programs must be accessible even to the most disadvantaged patients and in every region, including French overseas territories, and must take into account all the different facets of health. They must also ensure that patients are accompanied in the long term. The authors of the report recommend the development of therapeutic education programs for patients with chronic hepatitis B, based on experience gained in hepatitis C.

Specific remuneration based on public health goals would have the advantage of involving physicians in these programs, in turn helping to make them more accessible and holistic.

Treatment: implementation and accompaniment

Although very good outcomes are now possible for many patients, the report underlines the fact that hepatitis B and C are chronic diseases necessitating sustained long-term management.

The report highlights the most important advances in the cure of hepatitis C: shorter, more efficient and better tolerated treatments. It recommends that new therapeutic strategies be adopted for patients with a high risk of developing severe liver disease and for patients with extrahepatic manifestations regardless of the degree of fibrosis.

Long-term patient accompaniment must include monitoring of the treatment response and drug surveillance focusing on new drugs with limited follow-up data. The report highlights the difference between the management of patients with hepatitis C, who are tending to receive shorter treatments, and patients with hepatitis B, whose treatment remains very lengthy.

Monitoring and support are necessary for both patient categories, as the risks are not only related to the infections themselves. In particular, the report highlights the worrying discrepancy between the clear benefits of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis and the very low screening rate. Screening for cirrhosis is also inadequate. Improvement of these two points would significantly improve patient outcomes.

In the same vein, the report restates the importance of long-term support for the many patients with comorbidities and social difficulties, above and beyond strictly medical interventions.

What does it mean to “cure” hepatitis B or C?

The report summarizes established criteria used to judge the effectiveness of treatments for viral hepatitis, again underlining the major difference between hepatitis C, in which the virus can be cleared, and hepatitis B, in which the virus can still only be controlled.

Nevertheless, the ever-present risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis, even when the virus is cleared or controlled, means that the term «cure» is not entirely appropriate. An increase in the incidence of hepatocellular carcinomas in coming years should be anticipated, including (although less frequently) in patients in whom viral replication has been controlled. The frequency and significance of comorbidities,

especially the misuse of alcohol and illicit drugs and the presence of the metabolic syndrome or psychiatric disorders, are separate issues that can greatly undermine overall health, even when the virological situation appears satisfactory. Thus, the results of patient management must be judged on the basis of the patient's overall condition, and not just the outcome of viral hepatitis. This implies more extensive use of quality-of-life scales to assess the impact of patient management in its different dimensions.

Reducing health inequities related to hepatitis B and C

The report also examines population inequities, both social and territorial, with respect to hepatitis B and C. The implementation and impact of corrective measures such as those recommended in this report must be monitored through a dedicated information system.

In this respect, the *Institut national de veille sanitaire* (InVS) might develop a system based on multiple sources of information and medico-economic databases that cover prevention (vaccination against hepatitis B, screening for hepatitis B and C), care management, and even participation in therapeutic patient education programs. This would provide a regular nationwide picture of the situation, as well as regional analyses.

Similarly, it may be possible to use data from the universal healthcare assurance system (*couverture médicale universelle*, CMU) to analyze new responses to the prevention and management of hepatitis B and C among patients facing social difficulties.

Social inequities in health

The link identified by the 2004 InVS prevalence survey between viral hepatitis B and C and poverty-precariousness calls for strictly medical approaches to be combined with general welfare measures (accommodation, financial support, socialization, etc.) in order to ensure decent living conditions at least during treatment and monitoring.

These measures have implications far beyond hepatitis B and C virus infection.

Three groups require special attention.

- *Drug users*. This group is at a particularly high risk of infection. The frequent poverty and precariousness of these individuals contributes to their exclusion from normal care pathways. Entry to care for these patients requires easy access, compatibility with their lifestyles, and integration of the various care components (other addictions, mental health, etc.).
- *Migrants from countries with moderate or high endemicity*. The large number of persons in this category, as well as their level of risk and multiple obstacles of a cultural, social or technical nature, perpetuates social inequities with respect to hepatitis B and C in France. Reducing these inequalities represents a challenge for our healthcare system. Viral hepatitis reveals the often precarious health of immigrants and the difficulties they face in obtaining treatment. The authors call for responses at the level of the welfare system (improved complementary health assurance coverage), ethics (right to residence for medical reasons), social measures, access to care, and the fight against refusal of treatment, regardless of the reason.
- *Prisoners*. These individuals are particularly affected by hepatitis B and C because of their behaviors, social status and isolation. Their legal rights, in terms of access to screening and, if necessary, to treatment, are not respected. In addition, their release

from detention can interrupt the care they had been receiving. Fairness requires that these persons receive precisely the same health care as all other citizens.

Territorial inequities in health

Available data reveal significant regional inequities in the prevalence of hepatitis B and C, the number of diagnostic tests and the number of positive results, and also hospital care, particularly in specialized units. Since 2010, regional health agencies have been responsible for regional health policies and, thus, for reducing these inequities. However, they have only incomplete and sometimes outdated data on the regional situation with respect to hepatitis B and C. The authors of this report recommend that all available data, which are currently scattered around different organizations (prevention, treatment, medico-social), be regularly collated for each region. This would help the national authorities to monitor regions with unfavorable epidemiological situations (high prevalence, specific populations) or poorly organized access to care.

The case of French overseas territories is particularly revealing. Although the epidemiological situation appears more worrying than in mainland France, we have only a vague overall picture of the situation in these highly heterogeneous territories. The report calls for urgent epidemiological studies, as a prerequisite for formulating appropriate healthcare responses.

Conclusions

Several preconditions must be met if the recommendations contained in this report are to be successfully implemented.

Reinforced epidemiological surveillance

The fight against hepatitis B and C in France has benefitted from a high-quality information system, in which InVS played a noteworthy role, combining estimates of health indicators, treatment and prevention in both the general population and specific subgroups. This system must be maintained and expanded in order to monitor the implementation and impact of these measures, especially in high risk patient groups and regions. This will be facilitated by the creation of cohorts such as Hepather, and by access to medico-economic databases.

Likely costs and impact

The authors are fully aware of the economic burden of new treatments and improved access to care for patients with hepatitis B or C. In this difficult macroeconomic context, the choice of preventive and therapeutic strategies must be justified by medico-economic arguments, as recommended in this report.

Maintaining research activity

The recent history of hepatitis C illustrates how new treatments can transform the prognosis of a given disease. The authors of this report call for continued strong support for high-level basic and translational research and projects in public health and social sciences, as exemplified ANRS.

Index

A

Accouchement 425, 428
Actions coordonnées (AC) 473
Addictions 95, 291, 292, 299, 301, 303, 343, 390, 393, 401
ADNccc 116, 171, 261, 479, 482
AERLI 75
Aide médicale de l'État (AME) 401, 405
Alcool 153, 202, 281, 282, 283, 480, 482
Allaitement 429
Analogues nucléos(t)idiques anti-VHB 129, 172, 175, 176, 177, 179, 180, 259, 260, 261, 433, 448, 449
Analyse coût-efficacité 156
Anticorps anti-HBc isolés 58
Antigène de capsid du VHC 118, 119
Antigène HBc 118, 169, 170, 175, 176
Antiviraux à action directe anti-VHC 131, 205, 320, 321, 450, 479
Antiviraux anti-VHC dirigés contre l'hôte 208
Appartements de coordination thérapeutique 386, 410
Assistance médicale à la procréation 432, 433
Association française pour l'étude du foie 387, 473, 478
Association nationale des hépatogastroentérologues des hôpitaux généraux 473
Associations des patients 363, 370, 390
Attentes des patients 350
Autorisation temporaire d'utilisation 214, 475

B

Biopsie du foie 141, 142, 478

C

Carcinome hépatocellulaire 175, 200, 205, 235, 269, 270, 271, 283, 285, 464, 474, 478, 482
Centre national de référence des hépatites B, C et D 9, 477, 478
Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) 79, 385
Centres de ressources biologiques 246, 247
Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSA-PA) 79, 384
Centres d'investigation clinique 473
CIDDIST 30
Cirrhose 55, 146, 172, 174, 200, 204, 243, 389, 474, 476, 482
CMU complémentaire 401, 404, 405
Cohorte Hépater 1, 474, 475, 476, 478, 481
Co-infections 9
Co-infections VHB-VHC-VIH 202, 311
Co-infection VHB-VHC 10, 185, 311
Co-infection VHB-VHD 9, 183, 434
Co-infection VIH-VHB 10, 153, 183, 268, 311, 323, 434, 444, 463, 473
Co-infection VIH-VHB-VHD 311, 327
Co-infection VIH-VHC 10, 152, 269, 311, 434, 463, 473, 476
Co-infection VIH-VHD 311
Collectivités d'outre-mer 459
Comités scientifiques sectoriels 474
Comorbidités 281, 291
Consultations de dépistage anonyme et gratuit 30, 384
Contraception 421

Coopération entre professionnels de santé 374

Couverture vaccinale 44

D

Départements et régions d'outre-mer 459

Dépistage 19, 20, 21, 22, 27, 31, 32, 33, 77, 78, 96, 124, 125, 126, 235, 240, 241, 243, 244, 349, 387, 393, 425, 466, 479

Détection et quantification de l'ADN du VHB 121

Détection et quantification de l'ARN du VHC 121

Diabète 281, 282, 284, 446

Dialyse 55, 443

Donneurs de sang 4, 477

Donneurs de sang et d'organes 2, 4, 96, 256, 477

E

Éducation thérapeutique du patient 271, 327, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 371, 372, 373, 465

Élastométrie hépatique 144, 149, 150, 313

Enfant 181, 215, 421, 431

Épidémiologie 1, 22, 235, 236, 247, 255, 256, 257, 269, 291, 292, 311, 321, 323, 423, 426, 430, 431, 444, 447, 459, 461, 462, 475, 480

Excès de poids 281, 284

Exposition professionnelle 102

F

Facteurs liés à l'hôte 201

Facteurs liés au virus 203

Facteurs prévisionnels de réponse 216

Fibrose hépatique 141, 204, 282, 313, 475

G

Génotype viral 11, 123, 175, 176, 184, 209, 212, 213, 214, 475, 208

Grossesse 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 434, 466

H

Haut conseil de santé publique 101

Hépatite aiguë B 126, 169, 183

Hépatite aiguë C 129, 199

Hépatite B occulte 170

Hépatite chronique B 126, 151, 156, 169

Hépatite chronique C 130, 154, 199, 292, 313, 391

Hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes 34, 401, 477

I

Immunodépression 56

Immunoglobulines anti-HBs 259, 260, 261

Immunotolérance 169, 174

Inégalités sociales de santé 401

Infections nosocomiales 97

Inhibiteurs de la protéase du VHC 205

Inhibiteurs du complexe NS5A du VHC 208

Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B du VHC 205

Institut de veille sanitaire 2, 8, 9, 10, 12, 19, 23, 25, 34, 35, 473, 477, 478

Institut national de la santé et de la recherche médicale 473

Insuffisance rénale chronique 55, 443

Insulinorésistance 282, 284, 482

Interféron 129, 130, 131, 175, 176, 177, 178, 180, 296, 301, 302, 323, 450, 475

Interprétariat 409

M

Maison du patient 363, 392

Manifestations extra-hépatiques liées au VHB 187

Manifestations extra-hépatiques liées au VHC 476

Migrants 3, 4, 81, 83, 341, 342, 401, 403, 406

Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation 383

- Missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation 383
- Modélisation 13, 217, 237, 475, 481, 482
- Mortalité 12, 27, 205, 236, 237, 283, 476, 480
- Mutations de résistance 178, 474, 476, 481
- O**
- Obésité 281
- Organisation et parcours de soins 381
- P**
- Parcours de soins 381
- Personnes âgées 216
- Personnes détenues 3, 5, 83, 106, 401, 408, 477
- Personnes en situation de handicap 407
- Personnes en situation de vulnérabilité 401
- Piercings* 103
- PMSI 13
- Point-of-care testing 114
- Pôles de référence 477, 478
- Portage inactif du VHB 170, 174
- Précarité 81
- Prévention 67, 73, 95, 97, 100, 235, 421, 446, 447, 466, 467, 479, 480
- Professionnels de santé 52, 187, 188, 189, 348, 367, 381, 387, 390
- Pronostic 127, 153, 170, 282
- Prostitution 401, 407
- PVVIH 311, 321, 322, 324, 325, 327
- Q**
- Qualité de vie 271, 294, 299, 337, 338, 345
- Quantification des antigènes et des anticorps 113, 116
- R**
- Réactivation virale 128, 174, 185, 448, 478
- Recherche 242, 246, 473, 474, 481
- Récidive virale post-transplantation 259, 263, 264
- Réduction des risques 67, 73, 480
- Représentations sociales 337, 339, 341, 348
- Réseaux de microstructures médicales 392
- Résistance aux antiviraux 123
- Re transplantation hépatique 266
- Réunions de concertation pluridisciplinaire spécialisées 245
- Ribavirine 130, 131, 323, 450, 475
- S**
- Salles de consommation 76
- Sciences sociales 474, 484
- Score METAVIR 142
- Séquençage 122, 481
- Services experts de lutte contre les hépatites virales 382
- Stéatose 284, 474
- Syndrome métabolique 153, 202, 281
- T**
- Tatouages 103
- Tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique 141, 143, 146, 313, 450
- Tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique 141, 143, 146, 147, 149, 150, 151, 153, 313, 450
- Tests virologiques 113, 124, 171
- Traitement antirétroviral 314, 315
- Traitement de l'infection virale C 130, 155, 199, 203, 205, 208, 212, 213, 215, 300, 318, 322, 423, 446, 464, 479, 481
- Traitement de l'infection virale B 127, 169, 171, 173, 175, 325, 448, 464, 477, 479, 481, 482
- Traitement du carcinome hépatocellulaire 237, 238, 239, 245
- Traitement de substitution aux opiacés 68
- Transfusion 96

Transmission du VHB de patient à patient 99
 Transmission du VHB de soignant à soigné 100
 Transmission du VHC de patient à patient 97
 Transmission du VHC de soignant à soigné 100
 Transmission entre personnes vivant sous le même toit 105
 Transmission sexuelle 104
 Transplantation hépatique 237, 238, 240, 255, 450, 475, 478
 Transplantation rénale 443, 446
 TROD 20, 28, 29, 78, 114, 125, 126, 480
 Troubles psychiatriques 291, 295, 296, 302, 390

U

Unités de consultations et de soins ambulatoires 386
 Usagers de drogues 3, 5, 34, 57, 67, 95, 343, 393, 401, 407, 477, 480

V

Vaccination contre l'hépatite B 41, 45, 46, 50, 51, 57, 172, 187, 348, 388, 430, 431, 467, 477, 480
 Virus de l'hépatite D 11, 121, 123, 131, 132, 262, 483
 Virus de l'immunodéficience humaine 31, 56, 267, 268, 311, 463, 474, 476, 477, 478

Mise en page par Arts'Print Numeric

Achévé d'imprimer par Corlet Imprimeur – 14110 Condé-sur-Noireau
N° imprimeur : 162130 – Dépôt légal : mai 2014 – *Imprimé en France*

Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

Ce premier «*Rapport de recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C*» est le fruit d'une démarche collective impulsée par la Ministre de la Santé et réalisée sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF).

Ce rapport a été coordonné par le Pr Daniel Dhumeaux (hépatologue au CHU Henri Mondor de Créteil et président du Programme national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012). Pour produire ses recommandations, il a mobilisé pendant plus d'une année quelque 200 cliniciens, chercheurs, patients et associations de patients.

L'élaboration du rapport s'est organisée autour de 22 groupes thématiques d'experts et d'un comité indépendant des experts, fait de personnalités scientifiques et du monde associatif, dont la mission a été d'assurer la validation et la synthèse des textes.

Par les mesures qu'il met en avant, ce rapport se propose, selon trois axes :

- de relancer la prévention des hépatites B et C, jugée en retard sur plusieurs points (vaccination contre l'hépatite B notamment),
- d'articuler les étapes de la prise en charge des patients atteints d'hépatites B et C selon des parcours de soins et des stratégies thérapeutiques spécifiques qui leur sont propres,
- de soutenir, à tous les niveaux, les valeurs d'équité dans les soins par des mesures concrètes de lutte contre les inégalités sociales.

En émettant ces recommandations, le collectif responsable du rapport a eu clairement conscience de la contrepartie économique des traitements nouveaux, en particulier de l'hépatite C, qui implique des choix et des indications raisonnables. Avec des thérapeutiques dont l'efficacité est désormais proche de 100%, l'éradication de cette infection peut devenir un objectif réaliste. En l'absence de vaccin, elle ne passera que par l'identification et la prise en charge de tous les patients atteints et des coûts de médicaments réduits.

Ce premier rapport, destiné aux pouvoirs publics, à tous ceux qui luttent contre ces maladies (professionnels de santé, associations de patients, industriels du médicament) et aux médias, apporte un état des lieux épidémiologique, sanitaire et social de l'épidémie dans notre pays et émet des recommandations fortes pour être plus efficace à tous les échelons de la riposte. Il est souhaité qu'il donne lieu à une véritable mobilisation collective afin que ces hépatites soient maîtrisées à tous les niveaux de notre société, y compris dans les groupes les plus vulnérables et les régions les plus touchées.



edp sciences



30 €