

# HEPATITES

virales

**Association Savoyarde  
De Formation Continue**

**Chambéry**

**Dr François BOURHIS**

**21 janvier 2009**

# POURQUOI ?

Maladies **plus fréquentes** qu'on le pense

Apparition de nouveaux virus (**E**)

Amélioration de la détection des virus (PCR)

**Sous-estimation fréquente de la gravité potentielle**

(ex porteurs « sains » Ag HBs)

En rapport avec la **précarité**

Nouveaux moyens d'exploration de la **fibrose**

Peuvent être **prévenues** (vaccins A , B) et /ou **guéries** (C)

# Hépatite E

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN.

On distingue 4 génotypes (1-4). L'infection par le VHE peut survenir sous deux formes :

des grandes épidémies exclusivement dans les régions endémiques (Sud-Est asiatique, sous-continent indien, Asie centrale, Afrique, Mexique) et des formes sporadiques (pays « développés »).

La transmission du VHE se fait principalement par voie féco-orale.

Il existe un risque de transmission de l'animal à l'homme.

Les cochons "devraient être", pour quelque chose dans la transmission de l'infection à l'homme.

# Hépatite E

Les arguments sont essentiellement ceux d'une grande homologie génétique entre les virus des porcs et ceux mis en évidence chez les infectés

(par exemple le génotype 3f dans l'Ouest de la France),

et le fait qu'à un instant t donné plus de 20 % de tout élevage de porcs soit sécréteur d'un virus qu'on retrouvera évidemment en quantité dans les eaux usées du voisinage.

Si cette hypothèse est la bonne, ce n'est pas demain que les pays développés se débarrasseront du VHE...

# Hépatite E

L'hépatite E doit être considérée comme une maladie plus autochtone qu'importée.

En France où, selon une étude très récente menée au CHU Purpan de Toulouse, l'incidence de l'hépatite est stable dans le Sud-Ouest de la France depuis plusieurs années, avec **97 % des cas acquis sur place...**

Le virus de l'hépatite E circule donc bien dans les pays développés et il pourrait même être devenu, si l'on en croit une « review » du Lancet, **plus fréquent que celui de l'hépatite A :**

le journal cite par exemple des séroprévalences de 3 % à Tokyo, 3,2 % en France (région Centre), 7,3 % en Catalogne ou 16,6 % en France encore (région du Sud-Ouest).

# Hépatite E

Quelques caractéristiques particulières de l'infection à VHE.

Rareté, des cas groupés et des épidémies familiales alors que les formes infra cliniques semblent fréquentes.

L'âge des malades : dans les pays développés, les formes symptomatiques concernent principalement les hommes d'âge mur et les sujets âgés, d'où de fréquentes confusions avec les hépatites médicamenteuses (plus de 20 % des cas répondant aux critères de diagnostic).

Le terrain : formes fulminantes à pronostic péjoratif –jusqu'à 70% de mortalité- (surtout si pathologie hépatique chronique pré existante).

Existence d'infections chroniques bien documentée chez certains patients fragiles comme les transplantés recevant un traitement immunosuppresseur, mais son impact épidémiologique est sans doute très faible.

# Hépatites B et C en France, données nationales actuelles

Pr Doffoël Réseaux Hépatites mars 2006

	B	C	Total
Porteurs chroniques	300 000	500 000	800 000
Hépatites chroniques	170 000	330 000	500 000
Cirrhoses	35 000	45 000	80 000
Cancers du foie	1 500	2 000	3 500
Décès par an	1 500	3 500	5 000

# Estimation des taux de prévalence des infections à VHC et VHB en France métropolitaine

Étude chez les assurés sociaux du régime général

2003-2004



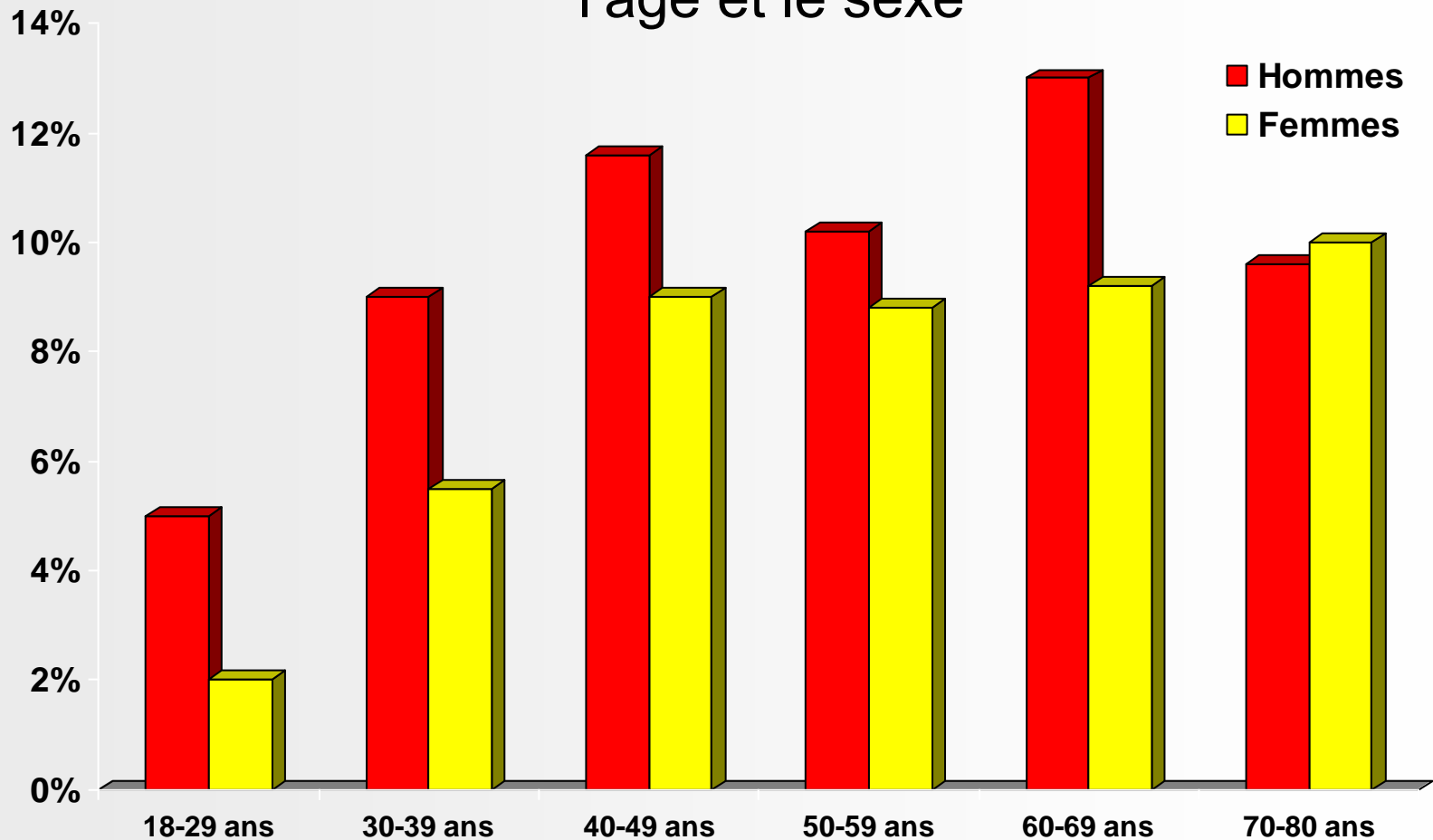
## Résultats VHB

Estimation du taux de prévalence du portage de l'AgHBs  
selon le continent de naissance

	%	IC à 95%
Europe	<b>0,58</b>	<b>0,33-1,02</b>
Afrique du nord	<b>0,36</b>	<b>0,07-1,89</b>
Moyen Orient	<b>1,61</b>	<b>0,47-5,41</b>
Afrique Sub Saharienne	<b>3,75</b>	<b>1,76-7,81</b>
Asie Pacifique	<b>1,36</b>	<b>0,43-4,25</b>
Amérique (nord sud)	<b>0,22</b>	<b>0,03-1,87</b>

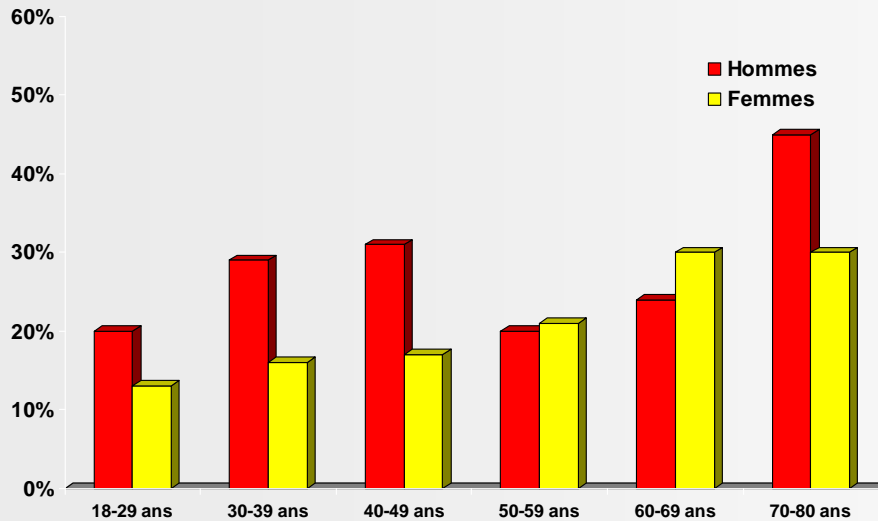
# Résultats VHB

Estimation du taux de prévalence Ac anti-HBc selon l'âge et le sexe

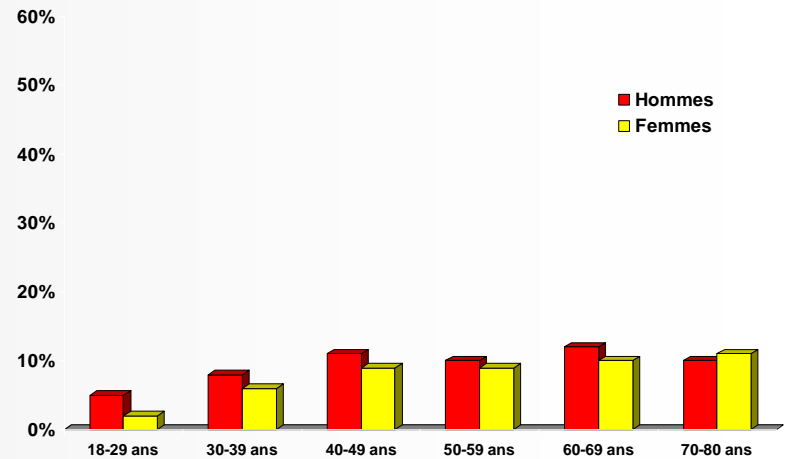


# Résultats VHB

Estimation du taux de prévalence des Ac anti-HBc selon l'âge, le sexe et la CMUc



**Bénéficiaires de la CMUc**



**Non-bénéficiaires de la CMUc**

# L'hépatite B perdue en France

- L'endémie VHB a été **sous-estimée** d'environ 170.000 (0,68% vs 0,4%)  
**400.000** vs 230.000
- La couverture vaccinale des nourrissons est < 30%
- Prévalence femmes enceintes 0,65% (0,3 – 2,72)
- 20% des 6000 nouveau-nés de mère HBs échappent à la vaccination → infectés chroniques

# Risque de contamination VHB en France (6 mois < hépatite aiguë)

‡	Sexuel	41 %
‡	Voyage en pays d'endémie	15 %
‡	Nosocomial	10 %
‡	Familial	10 %
‡	Vie en institution	8 %
‡	IVDU	6 %
‡	Tatouage, piercing	3 %
‡	Périnatal (2 †)	1 %

## Hépatite B : problème de santé publique

- Prévalence > en cas de précarité sociale
- Vaccination +++ efficace
- Traitement anti -viral bien supporté mais uniquement suspensif

# Qui dépister ?

## Obligatoire :

Donneurs de sang, d'organes, de tissus ou de cellules  
Femmes enceintes

## Recommandé :

Sujets contacts d'un malade ayant une hépatite B

Sujets ayant une augmentation des transaminases

Sujets ayant des facteurs de risque d'infection :

Transfusion sanguine

Toxicomanie

Exposition nosocomiale

Prisonnier

Migrant, zone d'endémie

Partenaires sexuels multiples

# Virus de l'hépatite B



- Virus à ADN

- 2 types :

- Virus sauvage (AgHBe+) : 35 %

- Virus mutant pré-C (AgHBe -) : 65 %



# Quels examens pour diagnostiquer et classer l'hépatite B ?

Tests biochimiques , sérologiques et virologiques :

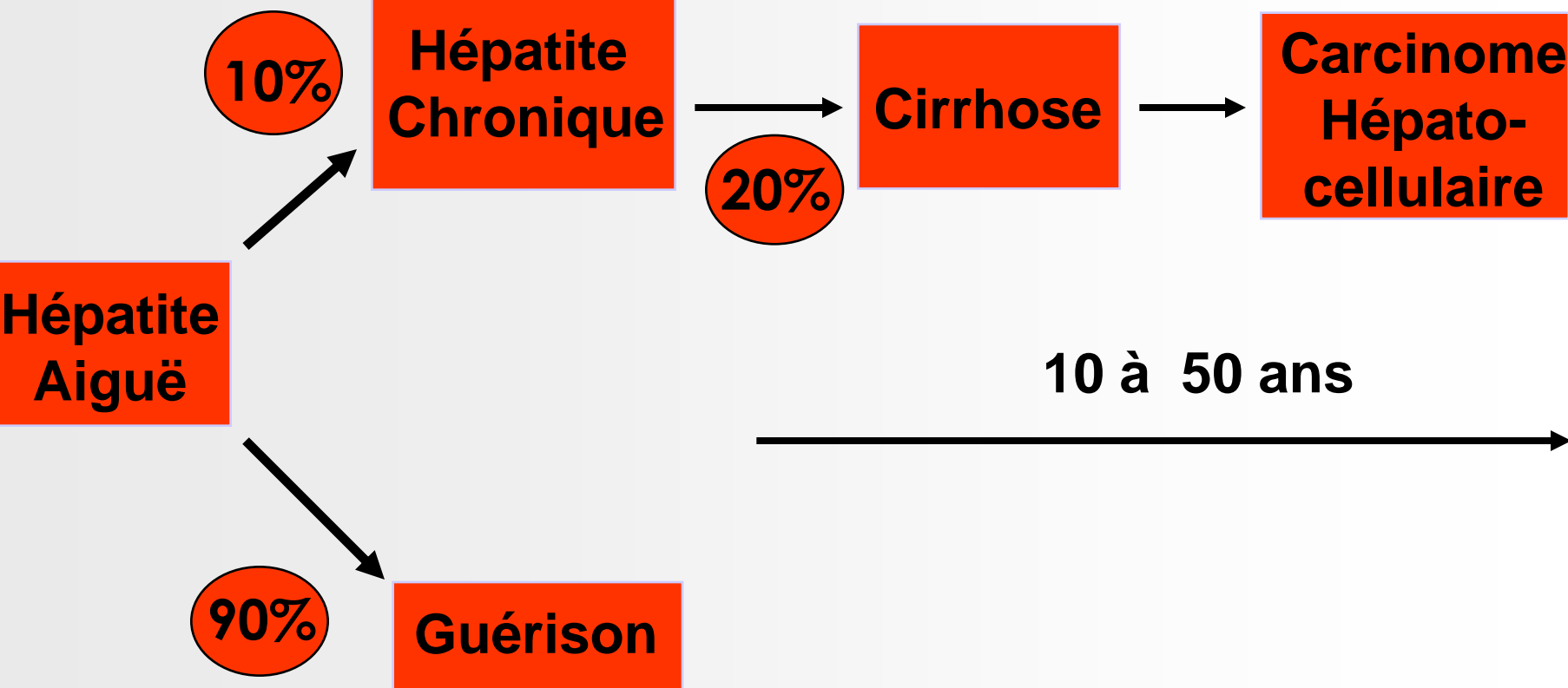
- Transaminases
- Ag HBs , Ag HBe
- AC anti HBs , AC anti HBe , AC anti HBc (totaux et Ig M)
- ADN viral B : PCR, seuil <10-15 UI/ml (50-75 copies/ml)  
(2001 :10 000 copies/ml)

Les techniques de dosage par PCR permettent de mettre en évidence de l'ADN viral B chez des patients anciennement considérés comme porteurs inactifs

## Comment interpréter une sérologie VHB ?

	Hépatite	Vaccin	Guérison
Ag HBs	+	-	-
Ac anti-HBs	-	+	+
Ac anti-HBc	+	-	+

# Histoire naturelle : une maladie silencieuse

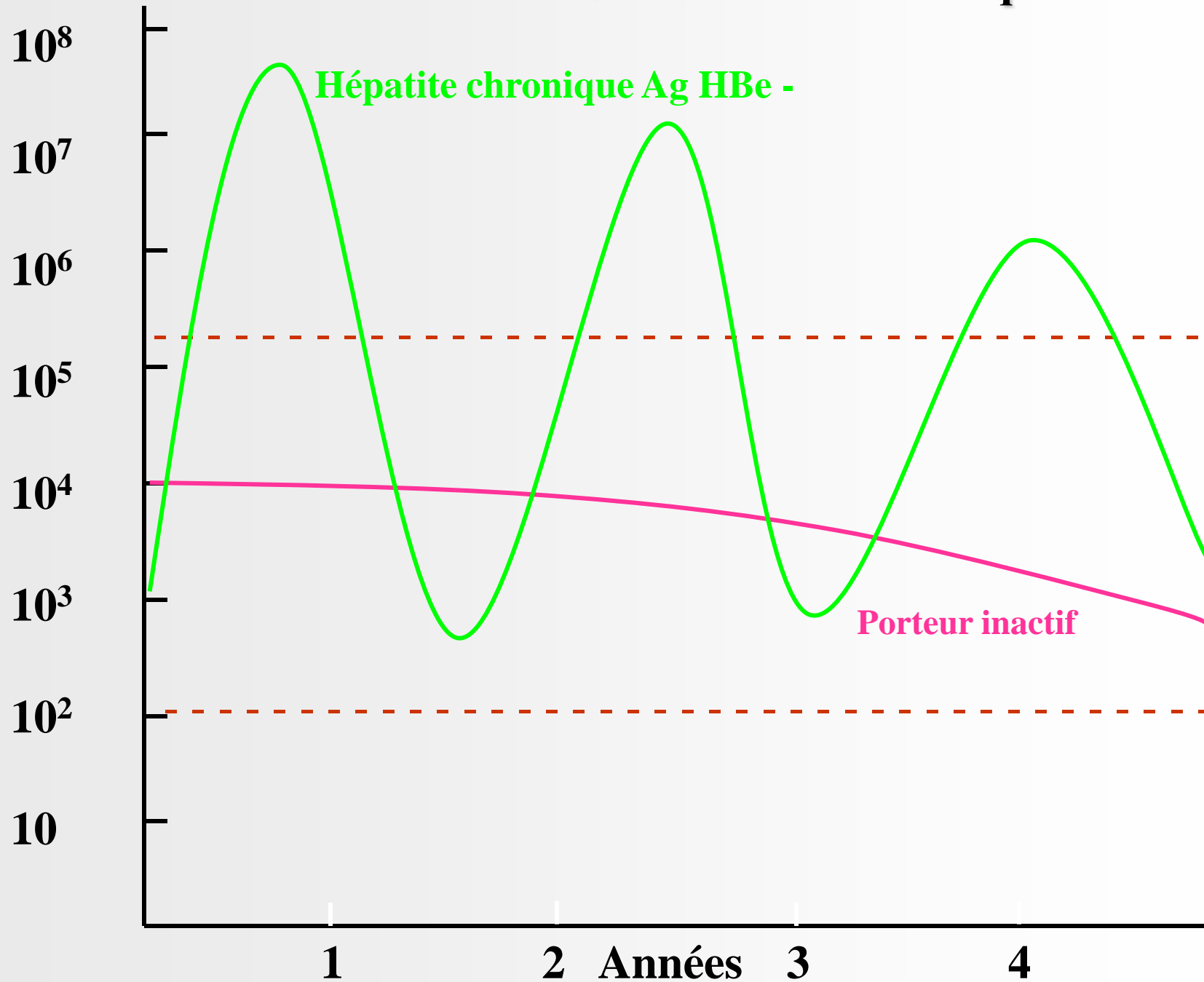


## Définitions :

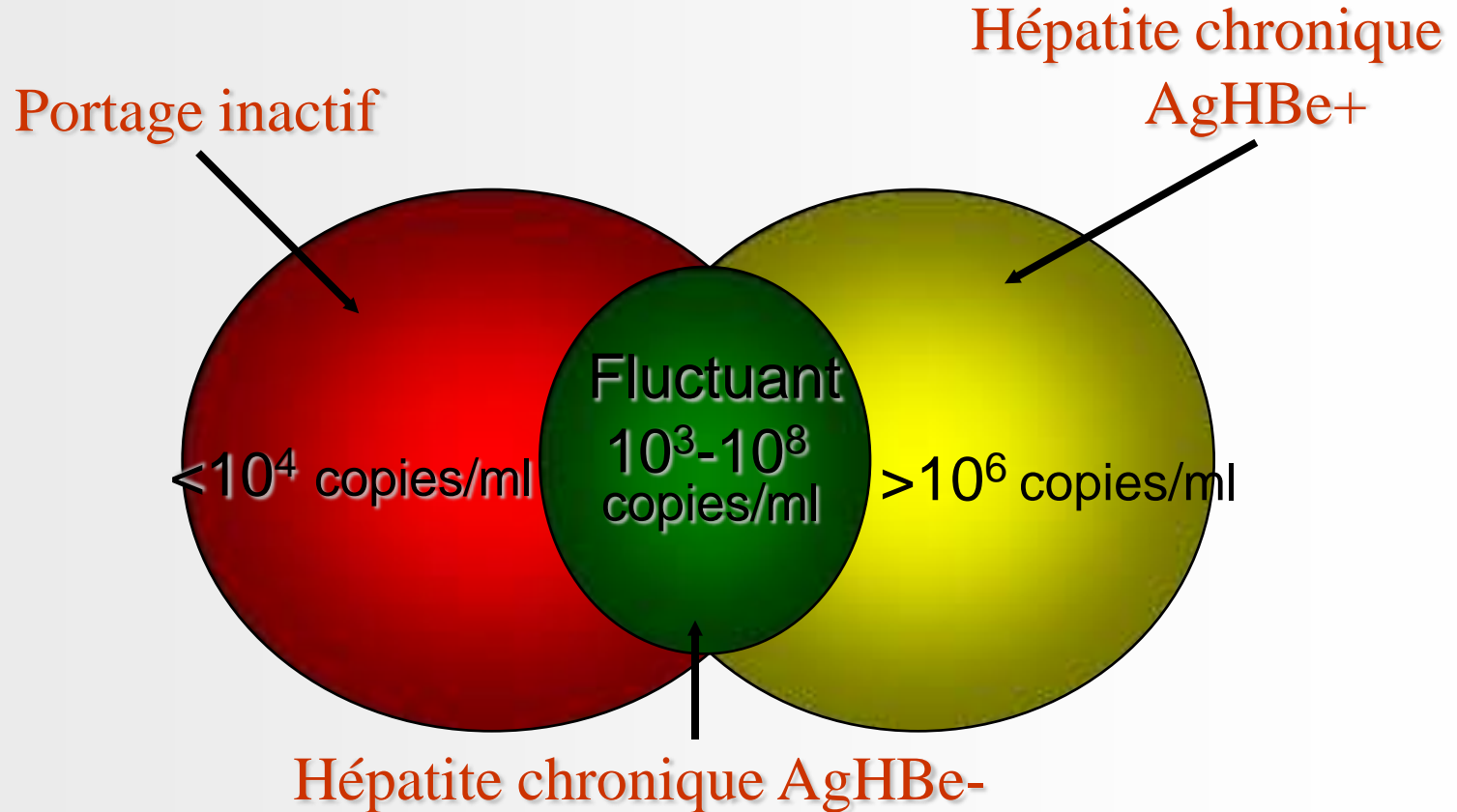
- Infection par le VHB :** Ag HBs ou ADN viral B présent dans sérum
- Hépatite B aiguë :** Anamnèse , AC anti HBc IgM +
- Hépatite B active :** Élévation transaminases et/ou lésions inflammatoires à la PBH
- Porteur inactif du VHB :** Ag HBs + , Ag HBe - , Ac anti HBe + ADN viral B à un taux très faible en PCR

La différenciation entre un porteur inactif et un patient ayant une hépatite B chronique Ag HBe – nécessite un suivi des transaminases et de l'ADN viral B sur 1 an .

# Évolution de l'ADN viral B sérique



# ADN du VHB



L'ADN VHB ne permet pas de bien discriminer les porteurs inactifs des malades atteints d'hépatite chronique AgHBe négatif. Seul le suivi régulier permet d'affirmer le diagnostic de porteur sain

# Hépatite B chronique : 3 tableaux possibles selon le stade

## - Phase d'immuno-tolérance :

Ag HB s + , Ag HBe + ( Ag HBe – si mutant )

ADN viral B + + +

Transaminases normales ou peu élevées

## - Phase de réponse immunitaire :

ADN viral B +

Transaminases élevées + +

Peut être suivie d'une séroconversion Ag HBe

## - Phase de réplication faible ou nulle : « porteur inactif »

ADN viral B inférieur au seuil de détection .

Peut aboutir à la guérison : Ag HB s - , Ac anti HBs +

Rare : 1 à 2 % / an en occident

# Estimation des taux de prévalence des infections à VHC et VHB en France métropolitaine

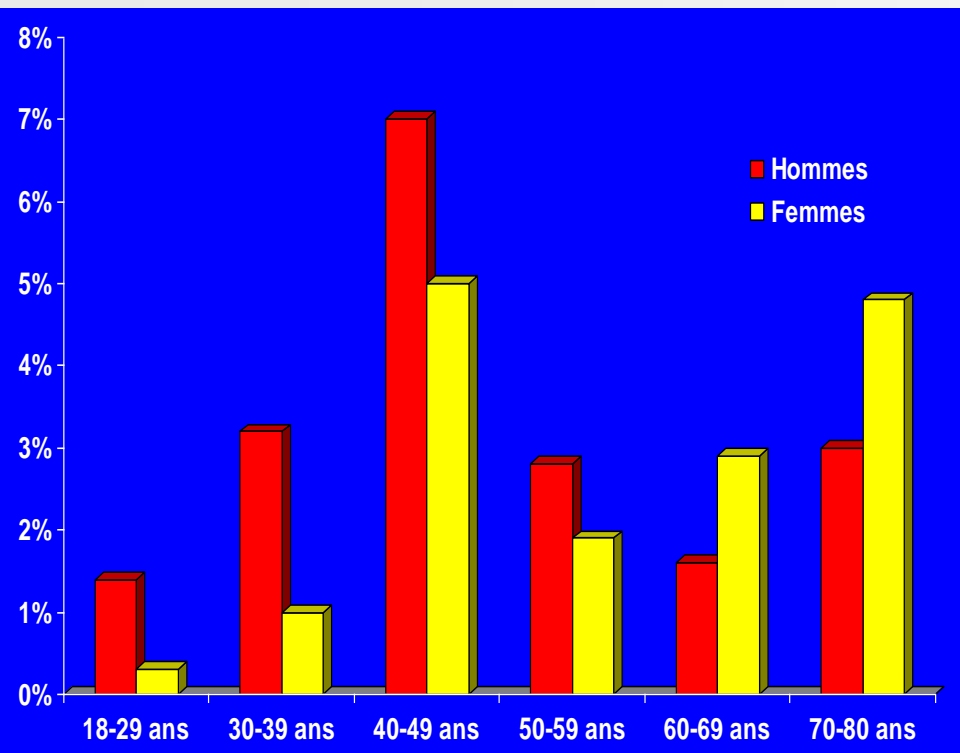
Étude chez les assurés sociaux du régime général

2003-2004

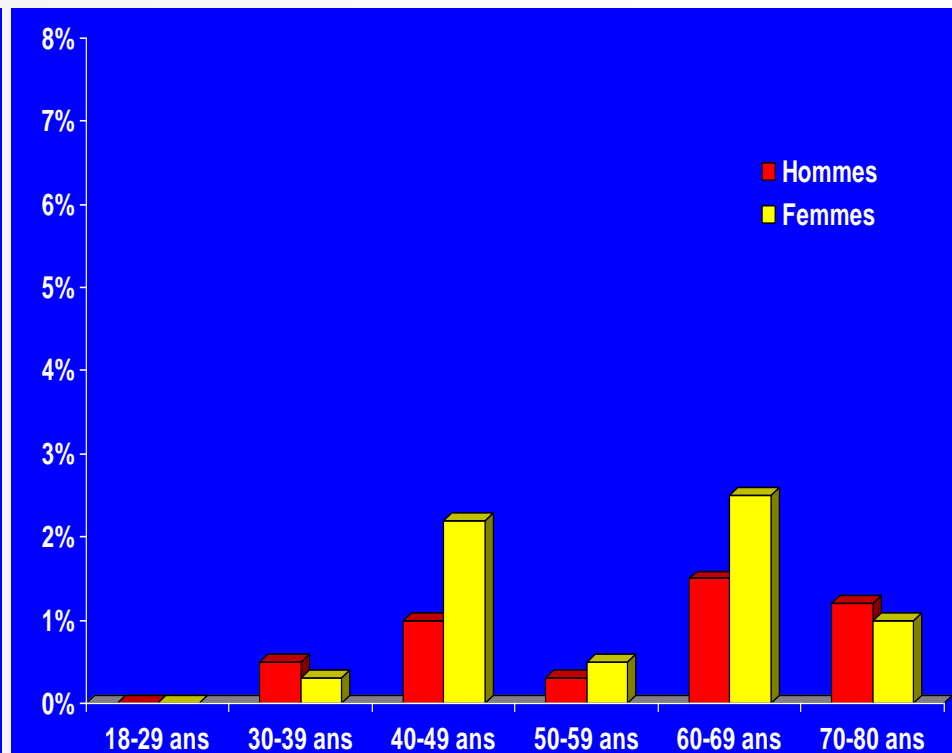


# Résultats VHC

Estimation du taux de prévalence des Ac anti-VHC selon l'âge, le sexe et la CMUc



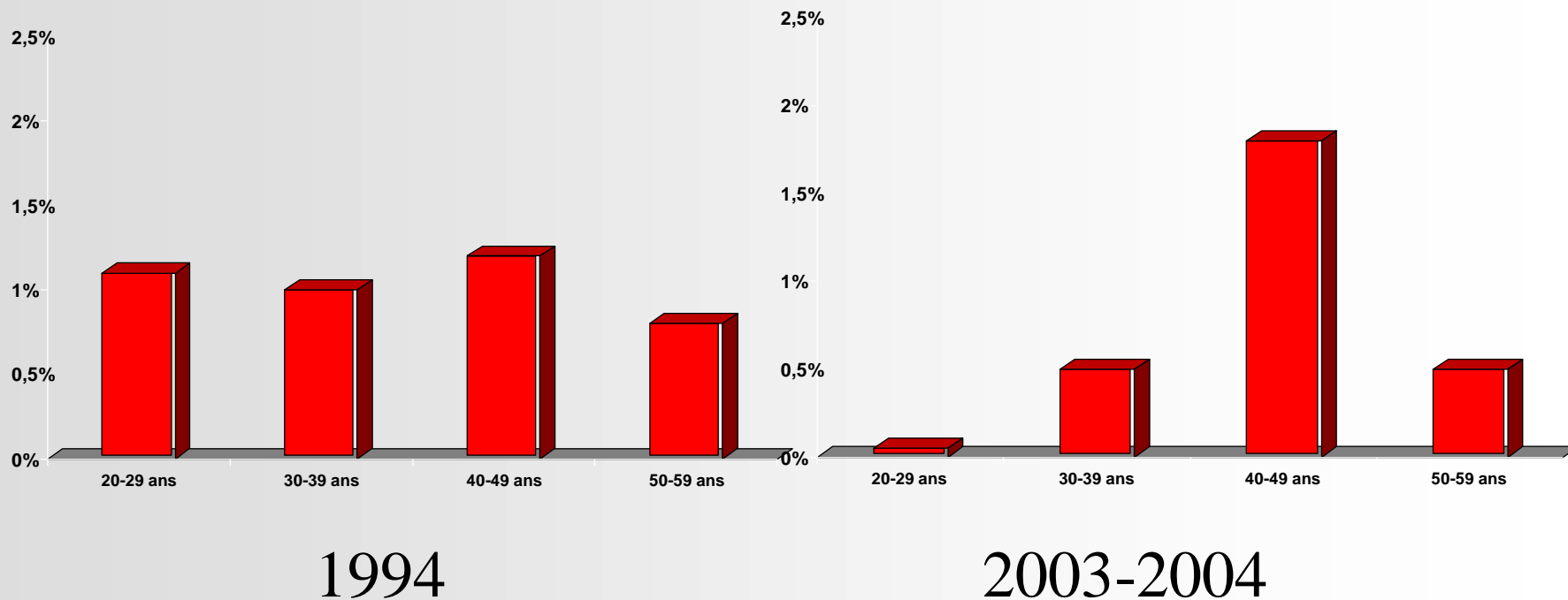
Bénéficiaires de la CMUc



Non-bénéficiaires de la CMUc

# Résultats VHC

Estimation du taux de prévalence des anticorps anti-VHC  
en 1994 et 2003-2004



## Résultats VHC

Proportion de sujets connaissant leur séropositivité vis à vis du VHC parmi ceux confirmés positifs

	%	IC à 95%
Global	56,35	40,5-71,0
UDIV (Utilisateurs de Drogues par voie Intra Veineuse)	93,97	77,9-98,6
Transfusés avant 1992 (non UDIV)	72,43	47,1-88,6
Autres (non transfusés avant 1992 et non UDIV)	28,22	14,1-48,5

# Le parcours coordonné de soins appliqué à l'hépatite C

Médecin généraliste

HGE hospitalier ou libéral

Médecin généraliste et HGE hospitalier ou libéral

- facteurs de risque
- dépistage
- recherche ARN viral

- sévérité de la maladie
- initiation du traitement

- surveillance du traitement
- observance du traitement



-optimisation de la prise en charge  
-succès du traitement

Pôle de soutien au traitement

Réseau de soins

# EXPLORATION DE LA FIBROSE

PBH

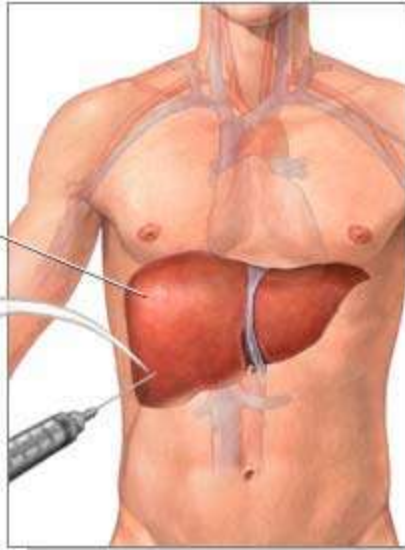
Marqueurs sériques

Elastométrie

# Biopsie hépatique ( PBH )

A small slender core of tissue is removed with a biopsy needle

Liver



ADAM.

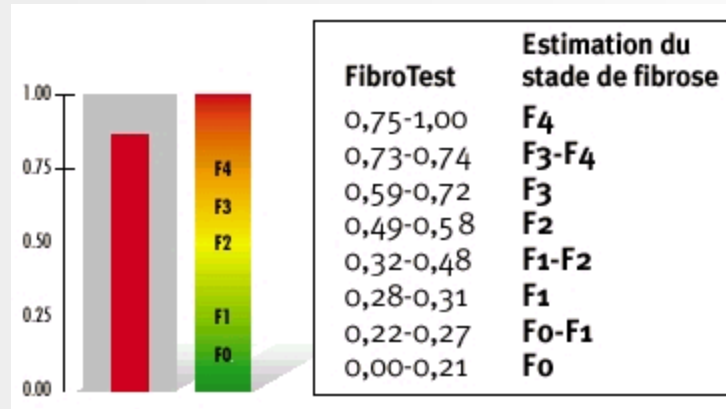
La PBH est un examen qui permet d'obtenir un prélèvement de foie afin d'en effectuer l'étude histologique



# FIBROTEST

Détermine la fibrose de façon globale au niveau du foie

Exprimé en score



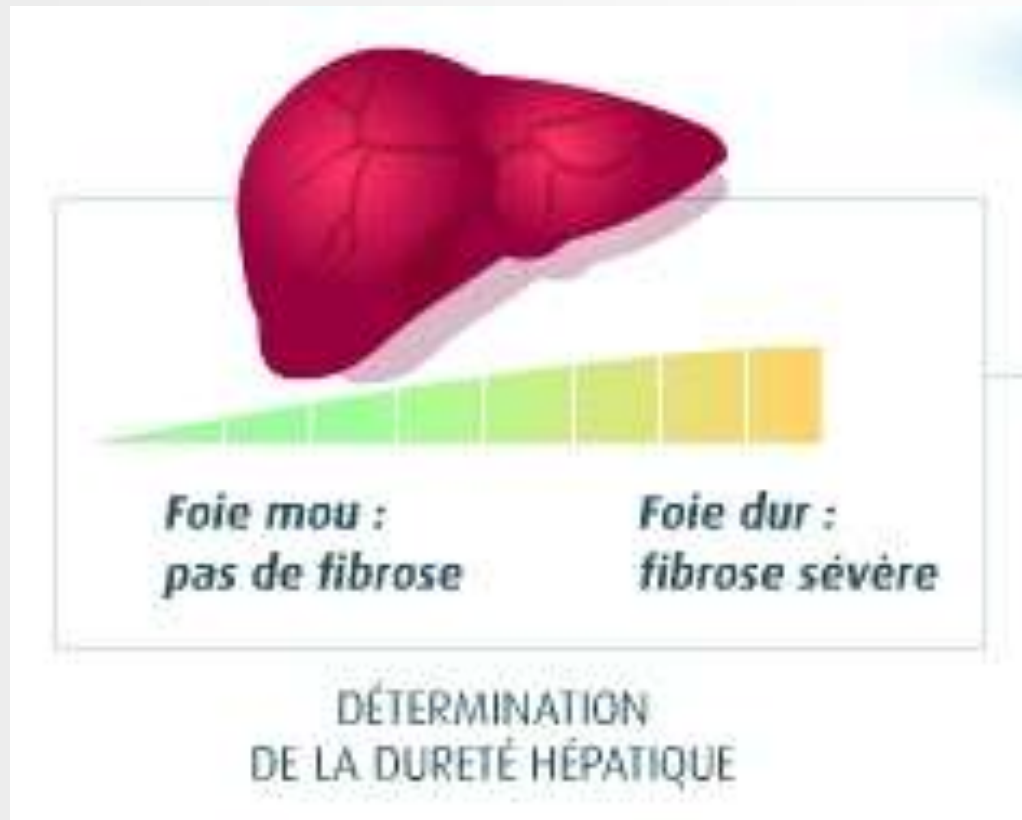
Simple, reproductible, intérêt pour le suivi des patients

D'autres scores biologique de fibrose sont en développement

# FIBROSCAN (élastométrie)

Principe :

Le principe utilisé est simple : plus le foie est dur fibrose est importante.





# FibroScan®

## **Electronique spécifique**

Carte d'acquisition des ultrasons

Traitement de signal numérique

## **Ordinateur intégré**

Base de données patients

Mesure de l'élasticité



# La sonde

**La tête de la sonde agit comme**

- ‡ **un générateur d'onde de cisaillement**
- ‡ **et un transducteur ultrasonore.**

Un **transducteur**  
émet et reçoit les  
ultrasons



Un **vibreux** génère  
l'onde de cisaillement

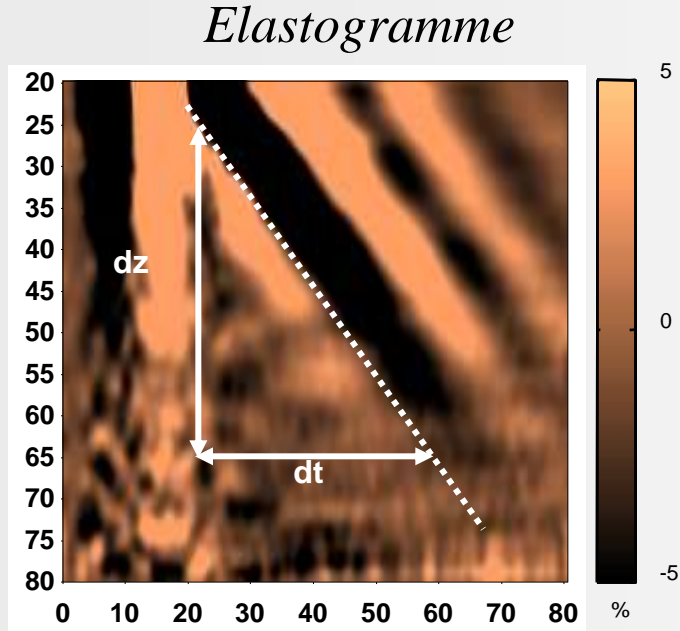
# L'examen

- Les mesures sont réalisées sur le lobe droit du foie par voie intercostale.
- Le patient est allongé sur le dos avec le bras droit relevé derrière la tête.
- La sonde doit être perpendiculaire à la surface de la peau.
- La pression exercée par l'opérateur est contrôlée.
- Réaliser l'examen au moins deux heures après un repas.
- Si le patient est stressé, il peut être utile de faire les mesures en apnée.
- L'opérateur doit réaliser 10 mesures valides.
- Le résultat final est la médiane des mesures valides.



# Mesure de la vitesse $V_s$

Comparaison des signaux ultrasonores consécutifs pour cartographier les déformations locales du milieu

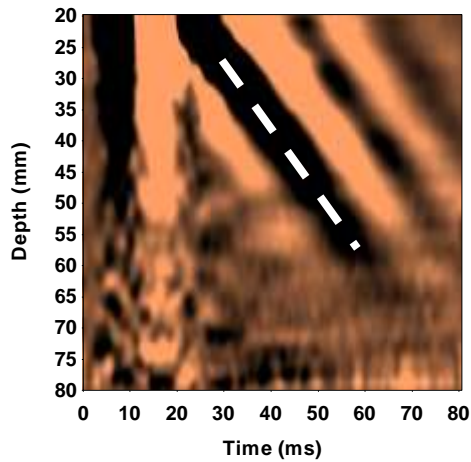


Vitesse de l'onde  
élastique (m/s)



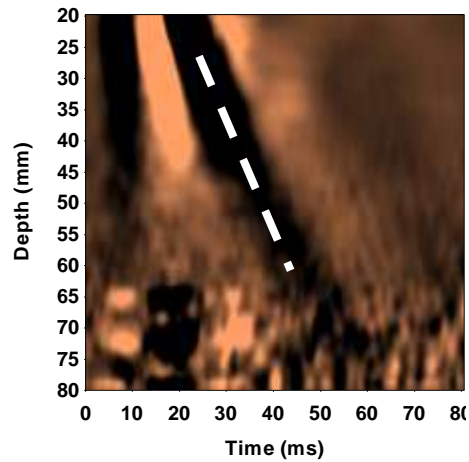
Elasticité  
(kPa)

# Exemples dans le foie



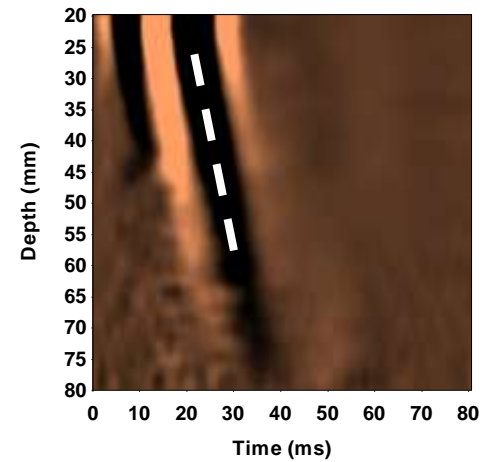
$$V_S = 1.1 \text{ m/s}$$
$$E \sim 3 \text{ kPa}$$

F0



$$V_S = 1.7 \text{ m/s}$$
$$E \sim 9 \text{ kPa}$$

F1



$$V_S = 3.6 \text{ m/s}$$
$$E \sim 40 \text{ kPa}$$

F3

F4

# CONCLUSION

Y penser

Moins rare qu'on l'a cru

Attention aux « porteurs sains »

Peuvent être prévenues (vaccins A , B)

et /ou guéries (C)

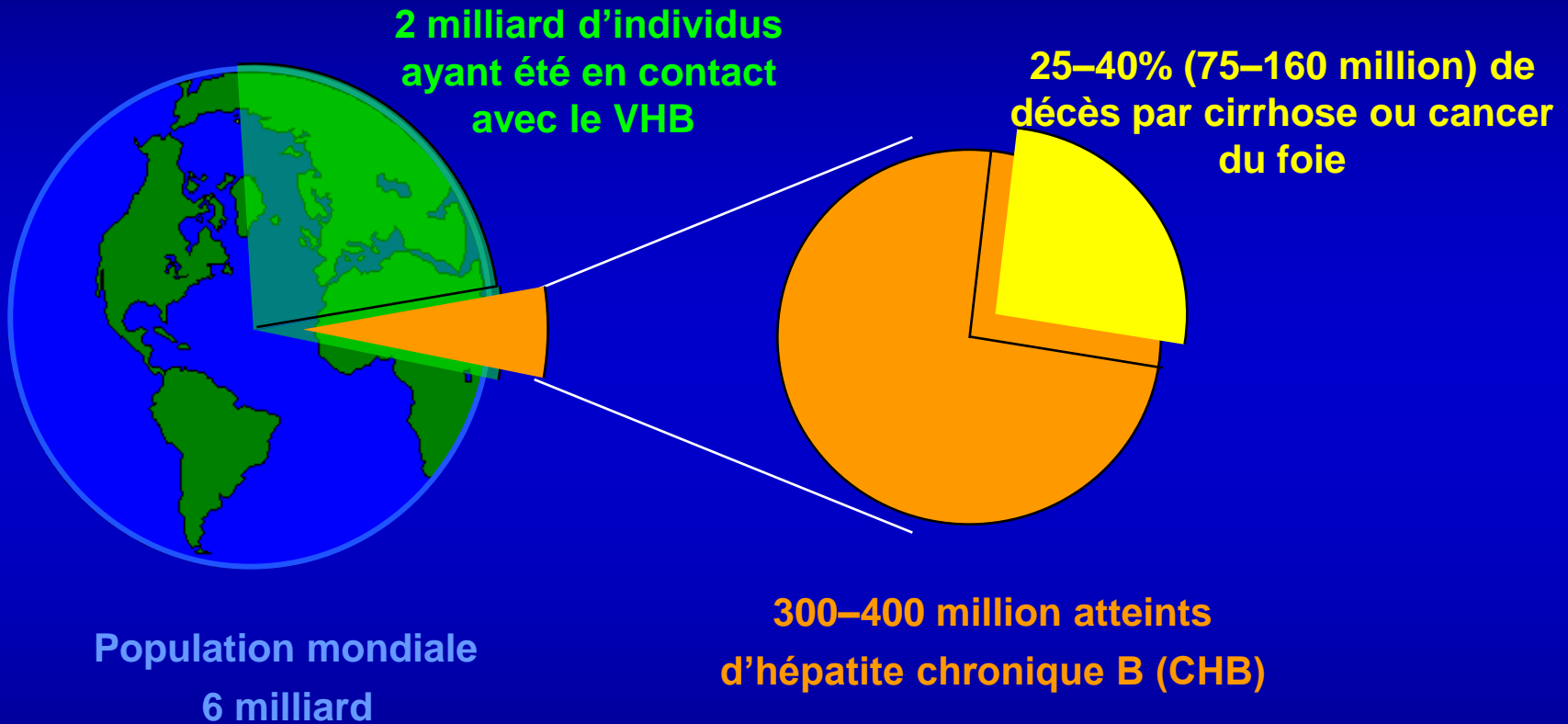
# Vaccination contre l'hépatite B

Dr François BOURHIS

Service Hépatogastroentérologie  
Centre Hospitalier de Chambéry

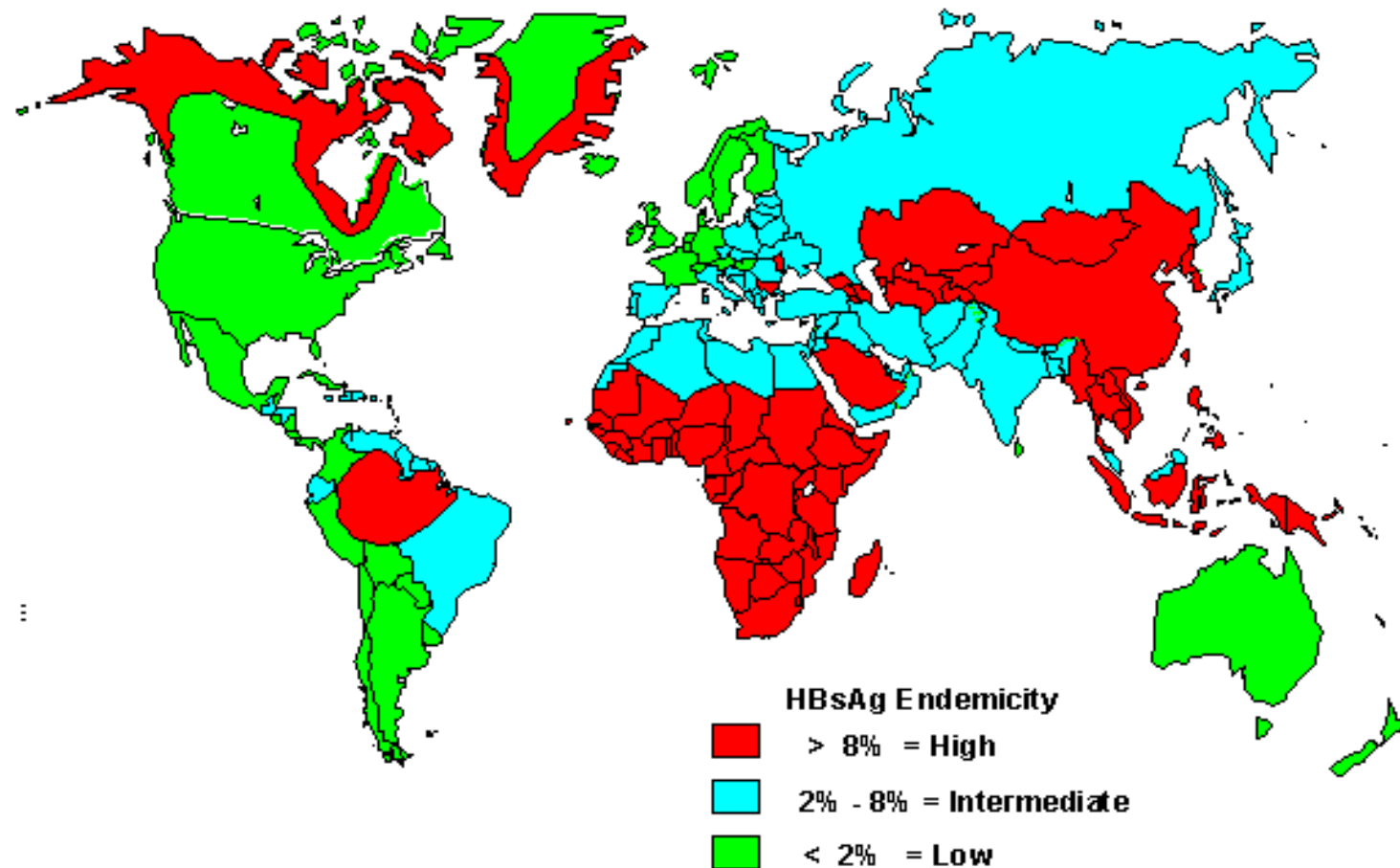
2 octobre 2007

# L'hépatite B dans le monde





## Geographic Pattern of Hepatitis B Prevalence, 1997



Data as of 06/04/98

# L'hépatite B perdure en France

L'endémie VHB a été sous-estimée d'environ  
170.000 (0,68% vs 0,4%)

400.000 vs 230.000

Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004.

Invs

**Figure 5 : Estimation du taux de prévalence et IC à 95% du portage de l'antigène HBs selon l'âge et le sexe**

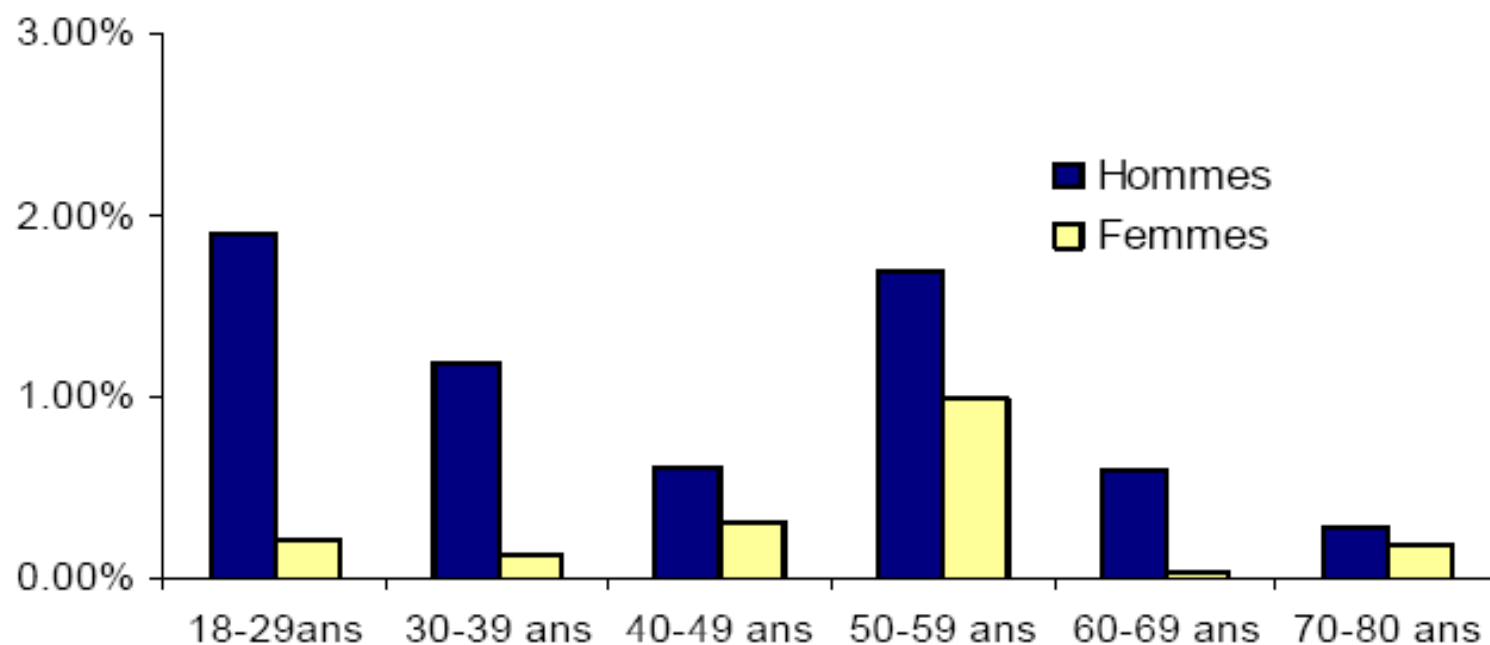
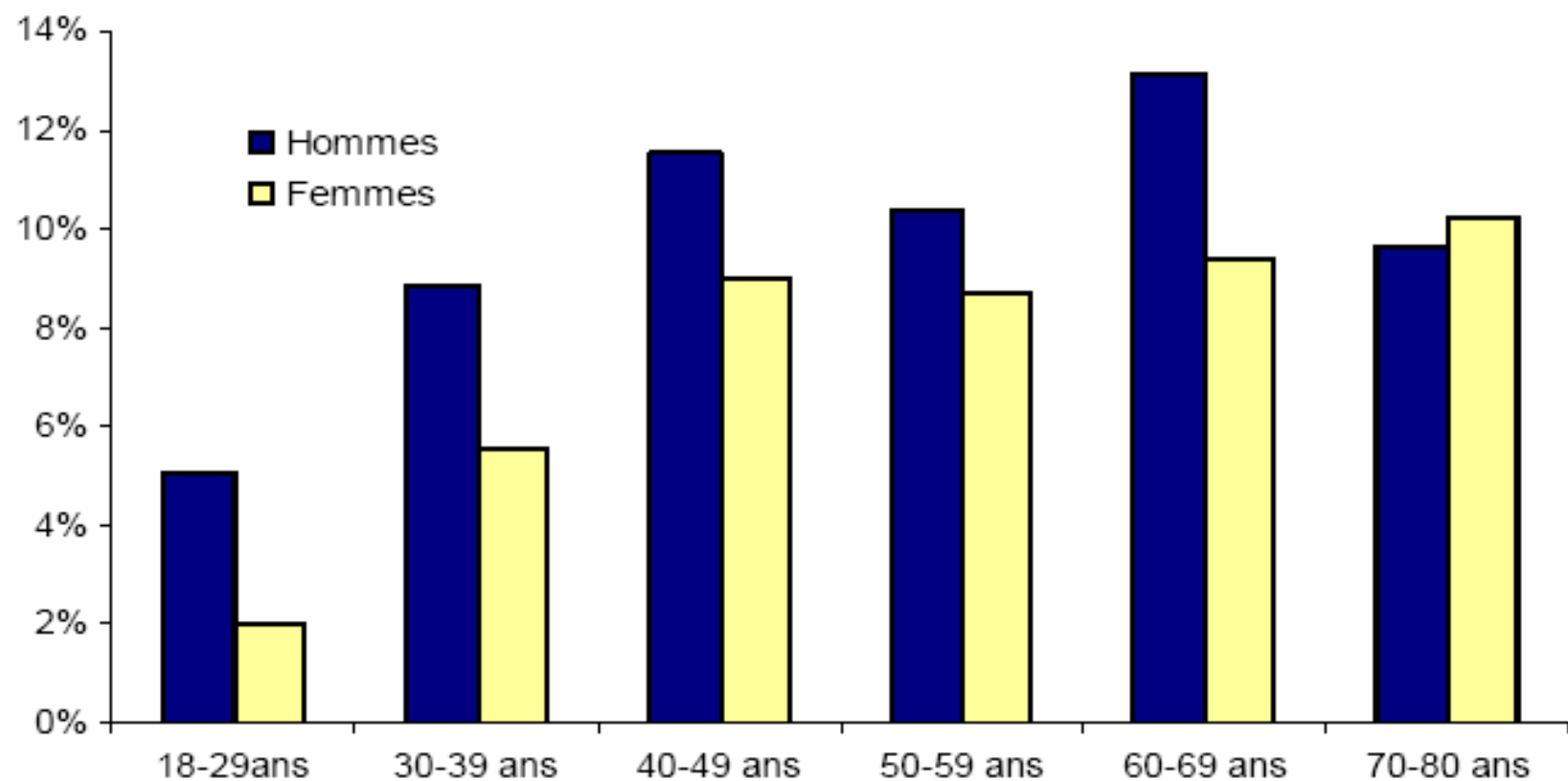
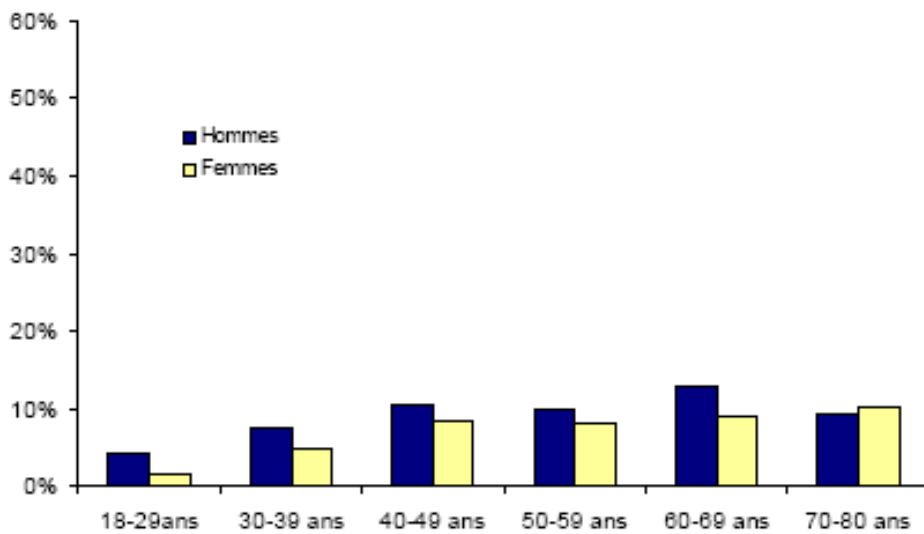
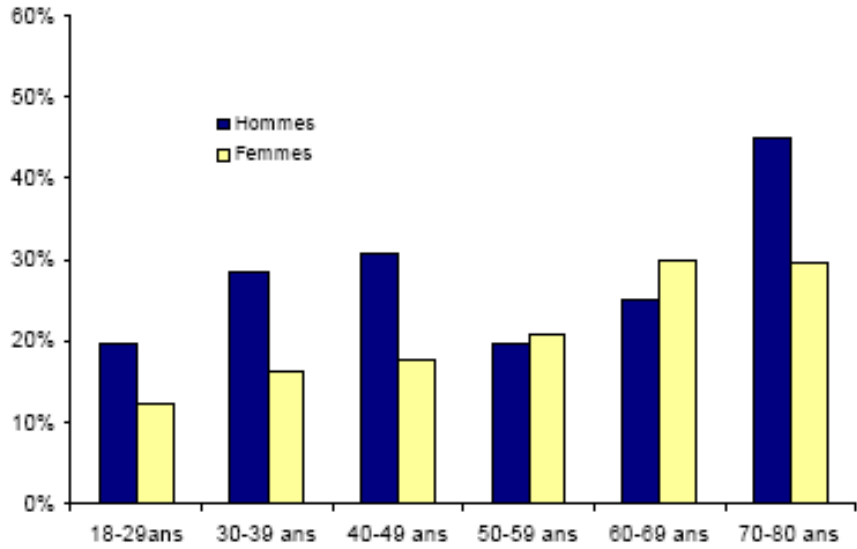


Figure 7 : estimation du taux de prévalence des anticorps anti-HBc selon l'âge et le sexe



**Figure 8 : estimation du taux de prévalence des anticorps anti-HBc selon le fait d'être bénéficiaire ou non de la CMUc**



# Risque de contamination en France (6 mois < hépatite aiguë)

• Sexuel	41 %
• Voyage en pays d'endémie	15 %
• Nosocomial	10 %
• Familial	10 %
• Vie en institution	8 %
• IVDU	6 %
• Tatouage, piercing	3 %
• Périnatal (2 †)	1 %

# Que faut-il prendre en compte pour justifier une vaccination ?

- Fréquence de la maladie
- Gravité potentielle de la maladie
- Efficacité du vaccin
- Innocuité du vaccin

# Objectifs de la vaccination

- L 'individu :
  - Le bénéfice du vaccin est lié au risque individuel du sujet de rencontrer le VHB
  - Objectif : protéger le sujet contre le virus
- La communauté :
  - Le bénéfice va dépendre du nombre de sujets qui auront accès à la vaccination : couverture vaccinale
  - L 'objectif : disparition de la maladie, éradication virale



# Vaccin VHB : bénéfiques

- Taiwan ( Chan et al New Engl J Med 1997):
  - RR cancer du foie chez un porteur du VHB = 390
  - 30 cas / 100 000 / an
  - Programme de vaccination en 1984
  - Portage de l 'AgHBs chez les enfants < 5 ans  
1984 : 9,3%      1989 : 2%      1995 : 1%
  - Incidence du cancer du foie chez l 'enfant :
    - 6 à 14 ans : - 1984 : 0,7/100 000/an - 1989 : 0,36/100 000/an
    - 6 à 9 ans : - 1984 : 0,52 /100 000/an - 1989 : 0,13/100 000/an

# Vaccination contre l'hépatite B en Suisse

- **Diminution de l'incidence de 82% chez les 15-19 ans**  
(de 4,6 à 0,7 cas pour 100 000 habitants)
- **Aucun cas de maladie démyélinisante signalé**  
(400 000 doses administrées entre 1999 et 2002 chez les 11-16 ans)

# Vaccin VHB : les dates (1)

- 30/03/1981 : AMM vaccin inactivé dérivé du plasma
- 1982 - 1991 : vaccination des personnes à risque
- 1984 : remboursement par la sécurité sociale
- 1986 : vaccin recombinant disponible
- 1992 : l'OMS recommande l'introduction de la vaccination dans le programme vaccinal des pays à forte prévalence (>8%) dès 1995, puis de tous les pays dès 1997
  - 20 pays en 1991; 129 en 2000 (32% des naissances)

# Vaccin VHB : les dates (2)

- 1994 : recommandation adoptée par la France
  - Campagne de vaccination scolaire
  - Relais médiatique important
  - Vaccination non obligatoire
- En quelques années : 7 M de moins de 15 ans et 18 M d'adultes sont vaccinés
- 1996 : lésions neurologiques secondaires au vaccins évoquées en France
- 1997-98 : dépôts de plainte contre les laboratoires

# Vaccin VHB : les dates (3)

- 1998 :
  - simplification du schéma vaccinal et disparition des rappels
  - Experts de l'OMS : pas de risque vaccinal établi
  - Comité technique des vaccinations : Bénéfice considérable / risque non démontré
- **Octobre 1998** : décision ministérielle (principe de précaution)
  - **Retrait de la vaccination en milieu scolaire**
  - perçu comme une reconnaissance d'un risque lié à la vaccination

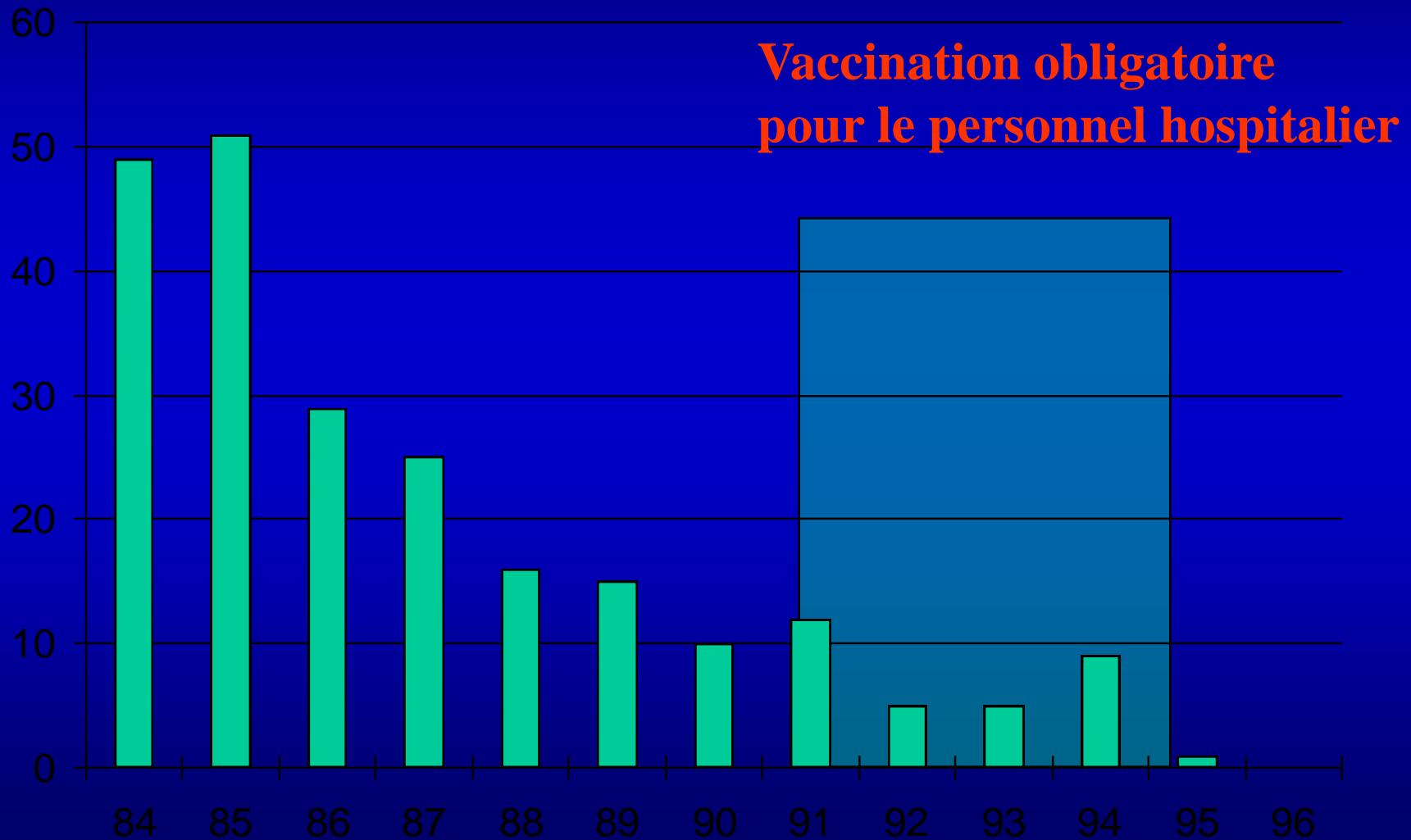
# Vaccin VHB : les dates (4)

- **2 mars 1999** : publication de la totalité de l'étude bénéfice/risque par le RNSP :
  - les bénéfices de la vaccination hépatite B apparaissent supérieurs au risque potentiel de la vaccination (BEH n° 9 - 1999)
- **Mai 2000** : la DGS rend public une décision d'indemnisation pour troubles neurologiques observés dans les suites d'une vaccination

# Vaccin VHB : les dates (5)

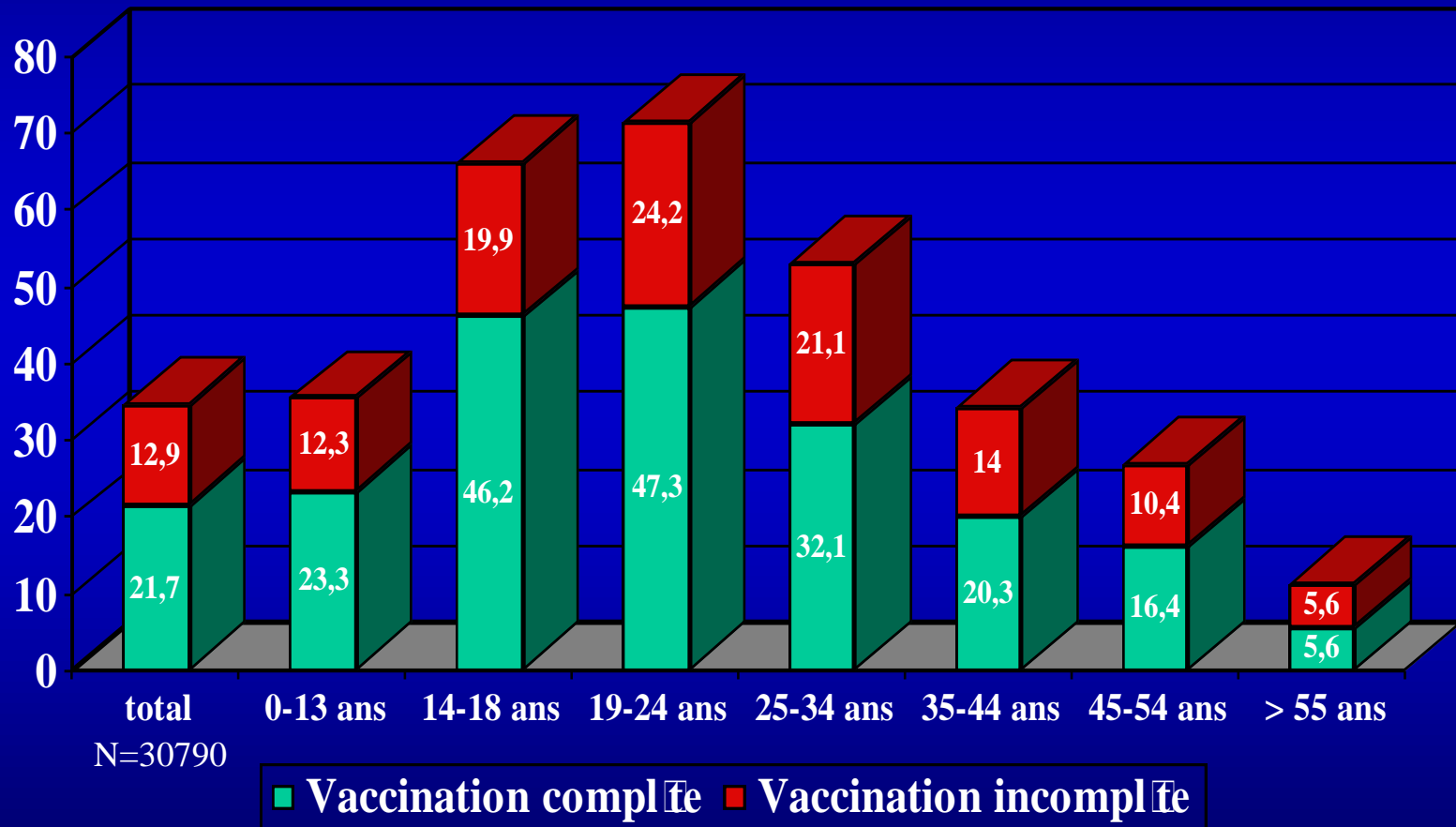
- **2001** : 2 larges études cas témoin ne montrent pas de relation entre le vaccin VHB et le développement d'une SEP ou la survenue d'une poussée de SEP
  - Aschério et al, Confavreux et al; N Engl J Med 2001
- **Juin 2001** : Conférence de consensus sur la SEP :
  - « Les vaccinations peuvent être proposées dans les mêmes indications et avec les mêmes risques que dans la population générale »
- **Septembre 2003** : Réunion de consensus sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B

# Hépatites B déclarées comme maladies professionnelles

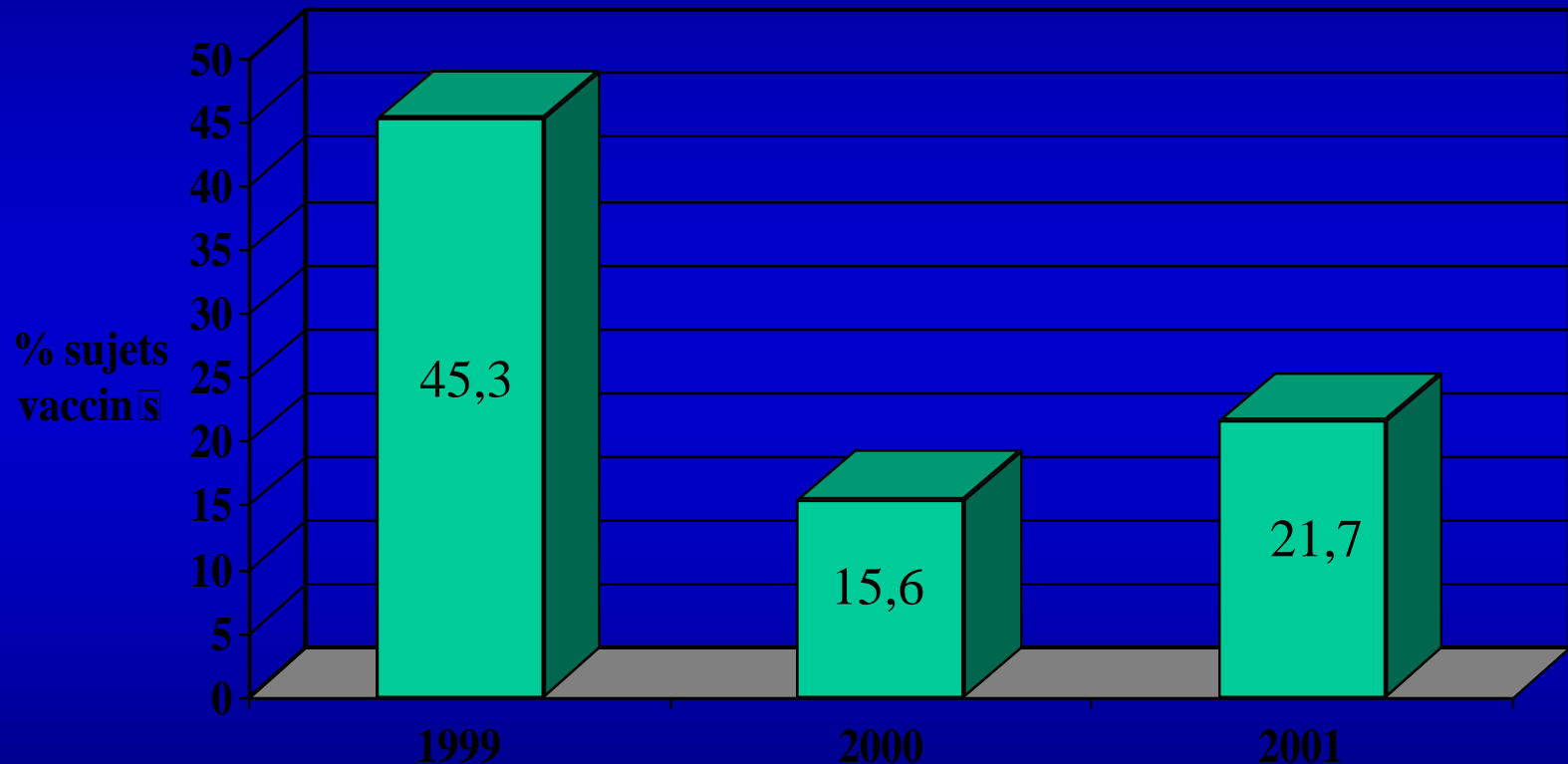




# Situation de la vaccination en France avril 2002

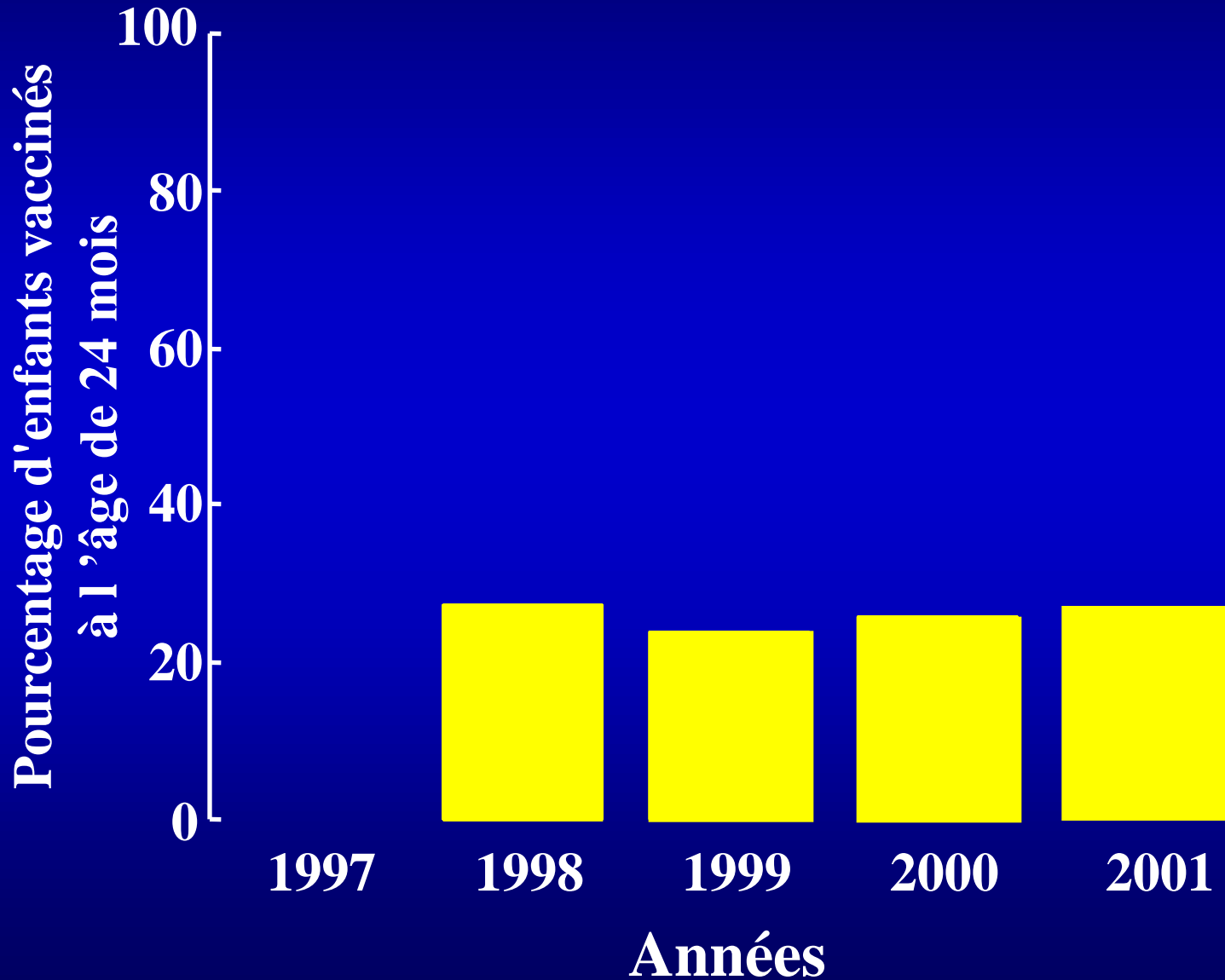


# Diminution de la couverture vaccinale VHB chez les toxicomanes



Statut vaccinal chez des sujets toxicomanes consultant pour la première fois au Centre Marmottan. BEH 2003

# Couverture vaccinale VHB



# Efficacité vaccinale

- Vaccin très immunogène
- 181 études, 32 904 sujets vaccinés, 0, 1, 6 mois
  - Séroprotection ( $>10\text{mIU/ml}$ ) : 95%
  - Enfants et adolescents : 98%
- Réponse moindre liée à l'âge ( $> 30$  ans), l'obésité, le tabagisme, l'alcoolisme, l'immunodépression
- Immunité « cellulaire » possible chez certains « non répondeurs »

# Durée de la protection

- **Persistance des anti-HBs > 10 ans**
- La perte ou la diminution du titre des anticorps n 'entraîne pas de perte de protection face à la maladie
- La protection est probablement définitive chez les sujets correctement vaccinés
- **Pas de rappel systématique en l 'absence d 'immunodépression**

# VACCIN VHB : EFFETS SECONDAIRES

- **Minimes :**
  - Douleurs locales, fièvre, myalgies (10 à 30%)
  - Chute des cheveux : non documenté
- **Sévères :**
  - Réactions anaphylactiques : 1/600 000
  - Fatigue chronique : non confirmé
  - Diabète : pas de lien
  - Polyarthrite rhumatoïde : cas rapportés, études NS
  - Leucémie aiguë (thiomersal) : 1 étude ?
  - Myofasciite à macrophage (hydroxyde d'aluminium)
  - Affections démyélinisantes (SEP)

# VACCIN VHB et SEP

- Problème apparu en France (29,5 M au 31.12.01)
- 3 hypothèses :
  - Coïncidence
  - Facteur déclenchant
  - Lien de cause à effet
- Sujets vaccinés : 29,5 M (10 M < 15 ans et 2,4 M nourrissons)
- 1012 cas d 'ADC (802 SEP) rapportées
- Etudes assez nombreuses, rétrospectives ne permettant pas de conclure quant à un lien causal
- Un risque important est exclu, un risque faible n 'est pas démontrable

# RISQUE RELATIF APRES VACCINATION VHB

*HMO 130 000 Sujets*

	<u>Vaccinés</u>	<u>non vaccinés</u>	<u>RR</u>
	27 000	107 000	
<b>Céphalées</b>	<b>2,2%</b>	<b>1,5%</b>	<b>1,6</b> <b>(1,3 - 2,0)</b>
<b>Epilepsie</b>	<b>0,6%</b>	<b>1,1%</b>	<b>0,6</b> <b>(0,2 - 1,9)</b>
<b>Affections démýélinisantes</b>	<b>0,2%</b>	<b>0,16%</b>	<b>1,3</b> <b>(0,4 - 4,8)</b>

*Zipp, Nature Medicine, 1999*



# VACCIN VHB et SEP

Ascherio et al; N Engl J Med 2001 :

- Etude cas témoins dans 2 larges cohortes d'infirmières américaines :

**192 SEP/645 témoins appariés**

- Risque relatif de SEP associé au vaccin VHB :
  - 0,9 quelque soit la date du vaccin
  - 0,7 si le vaccin était reçu dans les 2 ans précédant la maladie
- **Pas d'association entre le vaccin VHB et la survenue d'une SEP**

# Effets secondaires chez l 'enfant

- Maladies autres que les atteintes démyélinisantes :
  - Arthrite, fièvre, diabète, asthme, leucémie :
  - Aucun argument actuel en faveur d 'une association avec la vaccination anti-VHB
- Atteintes démyélinisantes :
  - Pas de cas rapportés
  - Aucun argument pour une association

# **LE RAPPORT BENEFICE / RISQUE**

# **BENEFICES/RISQUE**

## **de la vaccination hépatite B**

**Pour une cohorte de 800 000 enfants en France**

**Si un lien causal existait  
entre SEP et vaccin**

**1 à 2 cas de maladie  
démyélinisante**

**Conséquences inéluctables  
de l'hépatite B**

**3 cas d'hépatite fulminante**

**3000 cas d'hépatite aigue**

**60 à 150 hépatites chroniques**

**15 à 30 hépatocarcinomes**

# Le pire n'est jamais certain

- Dans le cas de la vaccination VHB il est exclu
- Mais si on le prenait en compte
  - au maximum en France
  - 2 SEP par an chez les ados/adultes jeunes
- Le problème ne se pose pas chez les nourrissons

# Vaccins hépatite B : études de tolérance mise à jour, mars 2000 (AFSSAPS)

## Conclusion :

Le réexamen des données tant épidémiologiques qu'issues de la notification de pharmacovigilance ne permet pas de conclure sur l'existence d'une association entre la vaccination contre l'HB et la survenue d'AD ou de maladies auto-immunes.

Les résultats permettent d'exclure l'existence d'un risque élevé d'AD ou d'affections auto-immunes associées à la vaccination contre l'HB.

L'existence d'un risque faible d'AD ou d'affections auto-immunes associé au vaccin contre l'HB ne peut pas être exclu, ni l'existence de certaines sous-populations présentant des facteurs de sensibilité particuliers.

# Recommandations conférence de consensus INSERM-ANAES 2003

- **Vaccination universelle des nourrissons**
- **Programme de rattrapage des enfants et adolescents**
- *en raison du bénéfice attendu, collectif et individuel à long terme, de la qualité et de la durée de la protection immunitaire, et de l'absence de données actuelles permettant de suspecter un risque d'effet secondaire grave.*

# Conclusions

1. L'hépatite B reste un problème de santé publique en France
2. La rumeur et l'auto-amplification médiatique ont :
  - Effrayé l'opinion
  - Déconcerté et démotivé la profession
3. La confiance n'est pas restaurée par la réhabilitation du vaccin
4. L'indemnisation, bien que dérisoire, ne peut qu'ajouter à la confusion.