

INFECTION À VHB

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) pose un problème majeur de santé publique en raison de sa prévalence (500 000 à 700 000 morts par an dans le monde), alors qu'il existe un vaccin efficace. Dix pour cent des adultes atteints développent une hépatite B chronique, et 20 % d'entre eux une cirrhose et parfois un cancer. Une infection chronique par le virus de l'hépatite B justifie une prise en charge médicale continue et régulière.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- **Dans le monde, on estime à plus de 240 millions le nombre de personnes porteuses chroniques du virus de l'hépatite B**

(taux de prévalence du VHB estimé à 58 cas pour 1000 personnes). L'OMS distingue 3 situations épidémiologiques évaluées par le taux de portage chronique de l'AgHBs :

- une zone de faible endémie : < 2 % en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest et du Nord dont France hexagonale , et dans le Pacifique (Australie, Japon);

- une zone de moyenne endémie : 2 à 8 % dans les départements français d'outre mer, en Europe de l'Est, dont républiques de l'ex Union soviétique, les pays méditerranéens, le Proche Orient, l'Amérique du Sud et l'Asie du Sud (sous continent indien);

- une zone de forte endémie : > 8 % en Afrique subsaharienne, Asie du Sud et de l'Est. Dans cette zone, la contamination est précoce, le plus souvent à la naissance et dans les premières années de la vie, favorisant le passage à la chronicité.

- **La Société européenne de l'étude des maladies du foie prévoit une augmentation de la prévalence en Europe,** notamment à travers les mouvements de population, et préconise la mise en place d'une réponse concertée pour anticiper et éviter le développement de l'infection dans la population générale.



- **En France, le nombre de porteurs chroniques du virus est estimé à 270 000 en 2004 (6,5 pour 1000)**, dont plus de la moitié l'ignore (55 %), et le VHB est responsable d'environ 1300 décès par an.

- **Dans l'observation du Comede** les prévalences les plus élevées du portage chronique du VHB (AgHBs positif) sont retrouvées pour les personnes originaires d'Afrique de l'Ouest (femmes 78 pour 1000, hommes 176), d'Asie centrale (femmes 175, hommes 63), d'Asie de l'Est (femmes 95, hommes 130) et d'Afrique centrale (femmes 43, hommes 104). Selon les résultats des bilans de santé, plus de la moitié des migrants ne sont pas vaccinés contre le VHB.

- **Le VHB est particulièrement contagieux** : 10 fois plus que le virus de l'hépatite C, 100 fois plus que le VIH. La contamination est périnatale, au sein de la famille ou de certaines collectivités (enfants), sanguine (matériel médical mal stérilisé, partage de brosse à dents ou de rasoir, tatouages, piercing, transfusions, hémodialyse) et sexuelle (augmentée par les partenaires multiples, les autres IST).

CLINIQUE, BIOLOGIE ET MORPHOLOGIE

- **Hépatite B aiguë** : après une durée moyenne d'incubation de 11 semaines (4-28), l'hépatite aiguë est généralement asymptomatique dans 90 % des cas ou évoque une virose banale (fatigue, nausées, douleurs musculaires et articulaires). Dans 10 % des cas, ces signes sont suivis d'un ictère avec augmentation des transaminases (ALAT). Diagnostic : Antigène HBs positif, AgHBe positif, présence d'ADN viral (charge virale) puis Anticorps HBc de type IgM positif. Dans 9 cas sur 10, on observe une évolution favorable : disparition de l'Ag HBs, AgHBe, ADN viral et apparition des Ac anti HBe, Ac anti HBs et Ac anti HBc de type IgG, la présence de ces derniers indicateurs signe la guérison spontanée définitive. L'asthénie (fatigue) peut persister plusieurs mois.

- **Portage chronique du VHB** : il est défini par la persistance de l'antigène HBs plus de 6 mois après l'infection initiale. On distingue plusieurs phases dans l'histoire naturelle de l'infection par le VHB, de durées très variables (de quelques mois à plusieurs années).

- **Phase de tolérance immunitaire** : AgHBe+, et ADN viral > 20 000 UI/mL, mais il n'existe pas de signes de souffrance

hépatique significative. Les transaminases (ALAT) et l'échographie sont normales. Aucun traitement n'est indiqué, mais si cette phase se prolonge, le risque de cancer du foie est accru. Dans tous les cas, le risque de transmission est majeur et l'information des patients, le dépistage et la vaccination de l'entourage doivent être proposés.

• **La phase d'hépatite chronique active ou phase**

de « clairance immune » correspondant à l'apparition de lésions hépatiques nécrotiques et inflammatoires et nécessitant des examens morphologiques. Deux profils se dégagent :

l'hépatite chronique active à virus sauvage : AgHBe+/Ac

Anti HBe , ADN viral diminué mais positif, ALAT augmentées ;

l'hépatite chronique à virus mutant pré-C : AgHBe /Ac Anti HBe+, ADN viral faible et fluctuant, voire négatif, ALAT normales, augmentées ou fluctuantes. Les infections par les virus mutants pré C représentent 30 à 80 % des hépatites chroniques selon les régions d'endémie. Dans la population des migrants, notamment originaires d'Afrique subsaharienne, l'existence de la sélection du virus mutant pré C signe l'ancienneté de l'infection. Il est souvent difficile de différencier une infection par un virus mutant d'un portage inactif ;

portage inactif d'un virus sauvage : AgHBe /Ac Anti HBe+, ADN viral négatif ou faible, ALAT normales et absence de lésions hépatiques. Seule une surveillance régulière clinique, sérologique, virologique, biologique et morphologique va permettre de le différencier du portage chronique de l'infection à virus mutant.

La disparition du virus est rare (1%), mais la réplication virale s'interrompt spontanément chaque année chez 10 % des porteurs (AgHBs négatif, ADN viral négatif, AchBs positif). Cependant, à tout moment et quelle que soit la phase, une réactivation virale peut survenir (réascension de l'ADN viral et augmentation des transaminases), notamment en cas de prise de certains médicaments, (corticoïdes, immunosuppresseurs), de surinfection par le VHD et/ou co infection par le VIH, de cancers/lymphomes et de toute situation susceptible de favoriser l'immunodépression, dont la grossesse.

• **Le virus delta (VHD) est un virus défectif qui ne peut se multiplier qu'en présence du virus de l'hépatite B.**

Il est recherché uniquement chez les porteurs de l'AgHBs. La co infection simultanée VHB/VHD aggrave le risque d'hépatite fulminante et la surinfection par le VHD chez un porteur chronique du VHB aggrave celui de maladie hépatique chronique sévère.



- **Cirrhose et cancer** (carcinome hépatocellulaire) : diagnostiquée par la ponction biopsie hépatique (PBH), la cirrhose est rarement réversible et évolue pour son propre compte même en l'absence de réplication virale. Les facteurs de risque d'évolution vers la cirrhose et le développement d'un carcinome hépatocellulaire sont l'intensité de la réplication virale (AgHBe positif et ADN viral positif), l'infection par un virus mutant pré C, l'âge avancé, l'ancienneté de l'infection, la présence d'une nécrose hépatocellulaire (*voir PBH infra*), la surinfection par les virus des hépatites C (VHC) et Delta (VHD), la consommation régulière d'alcool et de tabac, certaines affections chroniques comme le diabète et l'exposition aux aflatoxines. L'incidence de la cirrhose chez les patients souffrant d'une hépatite chronique à VHB sauvage (AgHBe+) est estimée à 2-6 % par an, et celle des patients souffrant d'une hépatite chronique à VHB mutant (AgHBe-) à 8-10 % par an. Le taux de survie dépend de la gravité de la cirrhose (55 % à 5 ans). Le risque de survenue d'un carcinome est de 1 % par an chez les patients souffrant d'une hépatite chronique. Ce risque justifie une surveillance biologique (ALAT, ADN viral) avec échographie tous les 6 mois.

DÉPISTAGE ET VACCINATION

- **La proposition du dépistage d'emblée est justifiée pour tous les migrants**, compte tenu de la fréquence et de la gravité potentielle du VHB. L'objectif est triple : prise en charge précoce de l'hépatite chronique, vaccination des sujets à risque qui n'ont jamais eu de contact avec le virus et dépistage et vaccination de l'entourage. La Haute Autorité de santé recommande la recherche d'emblée des 3 marqueurs AgHBs, Ac anti HBc, et Ac anti HBs. L'analyse et l'explication des résultats réclament de la part du médecin une bonne maîtrise de l'histoire naturelle du VHB et des modes de contamination. Les informations doivent être bien comprises par le patient, si besoin à l'aide d'un interprète, pour lui permettre d'être acteur de prévention, en capacité de faire des choix et ainsi de s'inscrire dans le soin. Le risque individuel est très difficile à prévoir.

Que faire en cas d'Ac anti-HBc + isolés ?

Pour les patients venant de pays à forte endémie, il s'agit le plus souvent d'une infection ancienne guérie avec perte des Ac anti HBs. Cependant, le risque d'une infection chronique par un virus n'exprimant pas l'AgHBs n'est pas négligeable.

Selon l'avis du comité restreint du comité national de suivi du plan hépatites 2012 actualisé avec le rapport 2014, deux stratégies sont possibles : soit d'emblée une quantification plasmatique de l'ADN du VHB ; soit un dosage des Ac anti HBs un mois après une injection vaccinale anti VHB :

- Si Ac anti HBs > 10 UI/ml : fin des investigations ;
- Si Ac anti HBs < 10 UI/ml : quantification plasmatique de l'ADN du VHB.

• **La vaccination est recommandée lorsque les anticorps anti-HBs et l'antigène HBs sont négatifs (ENERGIX B[®], GENHEVAC B[®]) :**

injection IM à 0, 1 et 6 mois ; et particulièrement pour :

- les personnes vivant avec des porteurs du VHB, dont le ou la conjointe, les nouveau nés de mère AgHBs+ ;
- les personnes susceptibles de retourner dans les régions de forte ou moyenne prévalence (Asie, Afrique, certains pays d'Amérique latine) ;
- les personnes présentant des risques de contamination sexuelle (partenaires multiples, IST) ;
- les personnes porteuses du VIH et/ou du VHC ;
- les personnes ayant des antécédents d'usage de drogues par voie veineuse ou nasale ;
- les personnes ayant eu un tatouage, un piercing, de l'acupuncture sans utilisation de matériel à usage unique ;
- les personnes susceptibles de recevoir des produits dérivés du sang, candidats à la greffe ;
- les soignants et personnes potentiellement en contact avec des produits biologiques ;
- les enfants et adolescents accueillis dans des institutions collectives.

L'effectivité de la vaccination doit être contrôlée par le dosage des Ac anti HBs. Le taux protecteur d'Ac anti HBs doit être supérieur à 10 UI/ml.

L'enjeu majeur de la vaccination est de continuer à protéger les nourrissons (notamment grâce au vaccin

hexavalent INFANRIX HEXA[®]) et de vacciner les adolescents n'ayant pas bénéficié de la vaccination à la naissance.

Les études épidémiologiques ont permis de conclure que le vaccin ne favorise pas l'apparition d'affections neurologiques démyélinisantes comme cela avait été suspecté en 1997.



SUIVI MÉDICAL, TRAITEMENT ET SOINS

Hépatite chronique : Ag HBs+ > 6 mois
▼
- Protection maladie indispensable (admission immédiate CMU-C, instruction prioritaire AME) - NFS-Plaquettes, ADN viral, Ag HBe, Ac anti-HBe, Ac anti-Delta, ALAT, γGT, PAL, TP, électrophorèse des protéines, αfoetoprotéine, créatinine, bandelette urinaire + échographie-Doppler hépatique
Si ADN viral < 2 000 UI/ml et ALAT normales et échographie hépatique normale. ▼ Surveillance en médecine générale avec dosage trimestriel des transaminases et de l'ADN viral et échographie pendant la première année de suivi.
Si ADN viral > 2 000 UI/ml et/ou ALAT augmentées à 2 reprises, ▼
Avis spécialisé. Indication à des explorations morphologiques complémentaires d'évaluation de la fibrose : marqueurs sériques de fibrose (FIBROTEST®, FIBROMÈTRE®, HÉPAScore®), élastographie impulsionnelle ultrasonore (FIBROSCAN®) et/ou ponction biopsie hépatique (PBH). Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose/cirrhose hépatique n'ont été évaluées par la HAS que pour les patients souffrant d'une hépatite chronique C, et ne sont pris en charge par l'assurance maladie que dans cette indication. L'accès à ces méthodes non invasives reste difficile et cantonné aux hôpitaux publics pour les patients précaires souffrant d'hépatite B.

• **Qui faut-il traiter ?** Les critères du traitement sont histologiques (Score MÉTAVIR > A1 et/ou F1). L'objectif est de prévenir l'évolution vers la cirrhose et/ou le carcinome en diminuant ou en interrompant la réplication virale de manière prolongée. En termes de santé publique, le traitement permet de réduire le nombre de porteurs et le risque de transmission.

Score MÉTAVIR	Activité	absente A0	minime A1	modérée A2	sévère A3	
	Fibrose	absente F0	minime F1	modérée F2	sévère F3	cirrhose F4

• **Comment traiter ?** Le choix existe entre :

des traitements par injections sous cutanées d'Interféron $\alpha 2a$ (ROFERON-A®), d'Interféron 2b (VIRAFERON® ou INTRONA®)

ou, le plus souvent actuellement, de PegInterféron $\alpha 2a$

sur prescription hospitalière. Parmi les contre indications :

grossesse, atteinte sévère du cœur, du rein, du foie, du système nerveux (épilepsie). Effets secondaires : syndrome grippal systématique, risque de dépression, anxiété. Le suivi médical régulier est indispensable ;

- et/ou l'utilisation de traitements par voie orale : des

analogues nucléosidiques (lamivudine/ZEFFIX®, telbivudine/SEBIVO® ou entécavir/BARACLUDE®) ou des analogues nucléotidiques

(adéfovir/HEPSERA® ou ténofovir/VIREAD®). En monothérapie,

le ténofovir et l'entécavir ont particulièrement démontré leur efficacité sur la virosuppression avec une excellente

tolérance et un moindre risque d'induction de résistance.

Ces traitements développés en monothérapie peuvent être

utilisés en combinaison d'analogues nucléosidiques. L'objectif

principal de ces traitements est l'amélioration de la qualité de

vie des patients infectés par le VHB en prévenant l'apparition

des complications (cirrhose et/ou carcinome). La réponse au

traitement est jugée favorable par l'observation de plusieurs

critères : un maintien durable de la virosuppression (négativité

de l'ADN viral), une amélioration des paramètres biochimiques

(normalisation des transaminases : ASAT, ALAT), sérologiques

(perte de l'AgHbe si positif en début de traitement avec

apparition des Ac anti Hbe) et histologiques (régression

de la fibrose hépatique). Si la virosuppression est actuellement

obtenue de façon durable dans 60 à 80 % des cas tant que

le traitement est poursuivi, la guérison, confirmée par la perte

de l'AgHBs et l'apparition des Ac anti HBs, reste un idéal non

encore atteint (entre 0 et 7 % après un an de traitement).

• **Quel que soit le choix du traitement, sa durée est longue, souvent de plusieurs années et justifie une**

surveillance continue et régulière par une équipe spécialisée

pluridisciplinaire (suivi conjoint spécialiste et généraliste,

éducation thérapeutique, accompagnement social et juridique)

ayant une grande connaissance de l'histoire naturelle

de la maladie et des outils virologiques. L'éducation

thérapeutique du patient (*voir p. 345*) est particulièrement

indiquée pour les personnes vulnérables afin d'améliorer

l'observance, le suivi et la gestion des comorbidités.

De plus, à l'instar de ce qui s'est développé autour du VIH,

le développement du partenariat avec les associations

de malades est fondamental.



• **Prévention et éducation pour la santé (en dehors de la vaccination) :**

relations sexuelles : promotion des pratiques à moindre risque et utilisation du préservatif ;

vie sociale : éviter le partage des objets de toilette tels que rasoirs, coupe ongles, ciseaux et brosses à dents ;

éviter les tatouages, piercings ou encore l'acupuncture par des non professionnels ;

grossesse et accouchement (le dépistage du VHB est obligatoire dans le bilan de grossesse) : le nouveau né de mère infectée reçoit dès la naissance une séro vaccination par immunoglobulines anti VHB (Immunoglobuline humaine de l'hépatite B, 100 UI en IM), et la première injection de vaccin. Plus largement, une approche globale de la sexualité et des IST doit être encouragée et développée.

ASPECTS MÉDICO-JURIDIQUES ET DROIT AU SÉJOUR DES ÉTRANGERS MALADES (VOIR RAPPORT MÉDICAL POUR LE DROIT AU SÉJOUR, P. 312)

• **Un étranger « sans-papiers » atteint d'une infection chronique par le VHB, traité ou non, et ressortissant d'un pays en développement, remplit les critères médicaux de « régularisation ».** En effet, les moyens nécessaires à un suivi efficace et adapté n'étant habituellement pas accessibles en l'état actuel des systèmes de santé dans les pays en développement, il convient de considérer qu'un traitement approprié pour une personne atteinte d'une infection chronique par le VHB n'existerait pas en cas de retour dans le pays d'origine.

Sources pour l'aide à la décision :

- Organisation mondiale de la santé (OMS), Onusida et Programme des Nations unies pour le développement (PNUD), indicateurs relatifs au système de santé, à l'accès aux soins et au développement humain (*voir Accès aux soins dans le pays d'origine, p. 20*);
- conférence internationale des acteurs de lutte contre les hépatites en Afrique francophone, à Dakar, en juillet 2011, qui souligne l'insuffisance de dépistage, de suivi et de traitements pour les hépatites virales B et C, www.hepatitesafrique.org/images/docs/consensus/declaration.pdf
- instruction DGS/MC1/RI2/2011/417 du 10 novembre 2011 relative aux avis médicaux pour les étrangers malades,



Annexe 2 :

« En ce qui concerne les hépatites, les recommandations établies dans le cadre des travaux du comité national de suivi et de prospective du plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009 2012) sont sensiblement similaires à celles établies pour le VIH :

lorsque l'évaluation clinique, biologique et virologique justifie une indication thérapeutique immédiate, les difficultés évoquées ci dessus font obstacle à l'accès effectif aux soins dans l'ensemble des pays en développement ;

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 (cirrhose, cancer primitif du foie) en l'absence de traitement, et puisque le délai de survenue de ces complications n'est pas individuellement prévisible, une surveillance régulière aux plans clinique, biologique, virologique et morphologique (échographie, méthodes non invasives d'exploration de la fibrose hépatique...) s'impose. Les moyens nécessaires à un suivi efficace et adapté ne sont habituellement pas accessibles dans l'ensemble des pays en développement. »

• **Dans l'observation du Comede concernant des malades remplissant ces critères** (données 2005 2011 sur 572 procédures documentées), les taux d'accords préfectoraux sont de 54 % pour les demandes de première délivrance de titre de séjour et de 71% pour les demandes de renouvellement, alors que les tribunaux administratifs annulent 43 % des décisions de refus de titre de la part de l'administration. Les taux d'accord sont plus fréquents pour les hépatites B en cours de traitement que pour les hépatites B nécessitant une surveillance biologique, sérologique, virologique et échographique, et ce en dépit des instructions du ministère de la Santé (*voir encadré supra*).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES, POUR EN SAVOIR PLUS

Comede, Hépatites et infections à virus VHB et VHC chez les exilés, Maux d'exil n° 29, mars 2010.

Dhumeaux D., Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B et C, Rapport d'expert en partenariat avec l'AFEF et l'ANRS, 2014, <http://www.hepatites.sn/images/stories/docs/compterendufinal.pdf>

EASL, Clinical Practice Guidelines : management of chronic hepatitis B, J. Hepatol. 2012, Vol. 57.

Inpes, Prévention de l'hépatite B, Repères pour votre pratique, Inpes www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/931.pdf

OMS, Prevention & control of viral hepatitis infection : framework for global action, 2012.