

**V**

# **Bilan socio-économique et prise en charge**

# Introduction

La mise en place en France et dans plusieurs pays développés de programmes publics de vaccination contre l'hépatite B, les débats sur les groupes de populations devant être vaccinés contre l'hépatite A et la complexité des choix à réaliser en matière de traitement des hépatites B et C conduisent à s'intéresser à la dimension socio-économique des questions posées par la prévention, le dépistage, le diagnostic et le traitement des hépatites virales.

En effet, les coûts de la prévention comme de la maladie sont élevés en raison du nombre de personnes concernées et de la gravité des problèmes de santé rencontrés, nécessitant souvent la mise en œuvre de moyens techniques, diagnostiques et thérapeutiques sophistiqués. Au regard de ces coûts, les bénéfices socio-économiques potentiels, engendrés par l'efficacité du système de santé, apparaissent considérables puisque cette amélioration permet d'éviter plus fréquemment, soit par la prévention, soit par le traitement, la survenue de complications médicales d'une extrême gravité, parfois même mortelles.

L'intérêt des approches économiques dans ce domaine réside dans la possibilité de prendre pour base des bilans de type coût-bénéfices ou coût-efficacité pour hiérarchiser les politiques, programmes ou interventions médicales susceptibles d'être menés, et pour fixer des objectifs de santé publique, à moyen ou long terme, compatibles avec les ressources disponibles. Par ailleurs, les approches économiques peuvent servir de fondement à une réflexion sur la faisabilité de ces politiques en tenant compte de leur acceptabilité par les individus concernés ainsi que des conditions d'organisation et de financement du système de santé.

Les « hépatites » font l'objet, dans la littérature internationale, de nombreuses publications médico-économiques. La plupart d'entre elles, cependant, visent à montrer quelle stratégie vaccinale serait la plus efficiente dans le cas des hépatites A et B. La synthèse de cette littérature permet de répertorier les principaux acquis dans ce domaine afin de servir de base de discussion sur le choix des actions à entreprendre pour le cas français, peu abordé par la littérature tant internationale que nationale. Il s'agit de proposer concrètement un certain nombre de solutions se rapportant à la mise en place de ces actions et, bien sûr, à leurs modes de financement.

## Analyse économique de la prévention et du traitement

La plupart des articles sélectionnés, dans le cadre de cette analyse, ont été publiés entre 1992 et 1996, parfois dans des revues médicales généralistes, mais surtout dans des revues médicales ou médico-économiques spécialisées (“ Vaccine ”, “ Hepatology ”, “ Pharmaco-economics ”...). Plutôt qu'une revue exhaustive de l'ensemble des études médico-économiques publiées sur le sujet, il convient d'analyser la littérature récente ainsi que certains articles “ de référence ” dont la qualité méthodologique est telle qu'elle leur confère un caractère analytique atemporel. En effet, les résultats des études économiques “ se périment ” assez rapidement, en raison par exemple du changement des prix relatifs des traitements, de l'évolution des schémas diagnostiques et/ou thérapeutiques et de l'impact des rendements d'échelles sur les prix des vaccins. Par ailleurs, certaines études, très spécifiques à des situations locales, soit en termes de santé publique, soit en termes de coûts, n'ont que peu de portée dans le contexte d'une analyse globale.

La grande majorité des articles médico-économiques publiés porte sur l'hépatite B; quelques uns, essentiellement depuis ces deux dernières années, concernent l'hépatite A; très peu s'intéressent à l'hépatite C; enfin, la plupart des études réalisées concernent les pays développés. Peu s'intéressent à la situation particulière des pays en développement.

La prévention, à travers la vaccination, est le sujet le plus souvent abordé pour les hépatites A et B. en raison sans doute de l'existence de vaccins efficaces et des préoccupations actuelles de santé publique relatives à la définition et à mise en place de politiques efficaces pour réduire l'incidence de ces hépatites dans la population générale. Les traitements des hépatites B et C, ainsi que l'appréciation en termes d'état de santé de leurs conséquences, ne sont que très rarement abordés, sans doute en raison de l'efficacité limitée des solutions thérapeutiques disponibles.

On notera par ailleurs, que les travaux publiés, et ici analysés, concernent rarement la situation spécifique de la France. Ceci pose problème notamment en termes décisionnels puisque les résultats des évaluations effectuées dans d'autres pays, même à situation épidémiologique comparable à celle de la France, ne sont pas directement transposables.

## Hépatite A

La mise sur le marché, à partir de 1992, d'un vaccin contre l'hépatite A efficace, bien toléré et susceptible de conférer une immunité de longue durée a conduit à s'interroger sur l'efficacité de stratégies vaccinales concernant des groupes identifiés comme à risque (Kane, 1992; Jilg, 1993). Cette efficacité a été le plus souvent comparée à celle de la stratégie préventive jusqu'alors en vigueur, l'immunisation passive par immunoglobulines anti-hépatite A.

Ainsi, les différentes études réalisées montrent la supériorité médico-économique de la vaccination pour les personnes susceptibles d'effectuer des séjours fréquents et/ou de longue durée dans des pays de forte endémicité, qu'ils s'agissent notamment de touristes (Behrens et coll., 1994; Steffen et coll., 1994; Van Doorslaer et coll., 1994; Tormans et coll., 1992; Zuckerman et Powell, 1994; Severo et coll., 1995), de personnel de compagnie aérienne (Gutersohn et coll., 1996) ou de militaires (Severo et coll., 1995; Jefferson et coll., 1994 a, b).

Toutefois, dans le cas de la France, la vaccination est aujourd'hui la seule mesure de prévention possible, puisque, par précaution, en raison de leur fabrication à partir de produits dérivés du sang, les immunoglobulines anti hépatite A ont aujourd'hui une diffusion très restreinte. On notera, par ailleurs, qu'en France, contrairement aux autres pays, le prix des immunoglobulines était supérieur à celui des vaccins (400 francs pour une dose de 5 ml contre 204 francs pour le vaccin Havrix 720 et 290 francs pour Havrix 1440) (Vidal, 1994 et 1995) remettant ainsi en cause les conclusions de certaines évaluations plutôt en faveur des immunoglobulines pour des séjours peu fréquents et de courte durée en zone endémique (Behrens et coll., 1994; Steffen et coll., 1994; Van Doorslaer et coll., 1994; Tormans et coll., 1992; Zuckerman et Powell, 1994; Jefferson et coll., 1994 a, b).

Certaines études montrent également qu'un dépistage avant vaccination peut être plus efficient qu'une vaccination systématique pour des populations à risques (Tormans et coll., 1992; Severo et coll., 1995; Bryan et Nelson, 1994) et notamment pour les personnes nées avant 1945, compte tenu de la forte séroprévalence du virus de l'hépatite A (VHA) dans cette population (Zuckerman et Powell, 1994).

De même, l'utilisation d'un vaccin nécessitant deux doses au lieu de trois (Havrix 1440 au lieu de Havrix 720) permet d'améliorer l'efficacité de la stratégie vaccinale grâce à une réduction des coûts et à une meilleure compliance (Van Doorslaer et coll., 1994).

La vaccination contre le VHA des enfants et des adolescents, des pays industrialisés ou non, ne semble pas devoir être recommandée pour l'instant, dans la mesure où la durée de protection conférée par la vaccination est encore incertaine (Kane, 1992) et que l'infection est moins grave et moins coûteuse chez l'enfant que chez l'adulte (Jilg, 1993; Chossegros et coll., 1994).

On ne dispose que de peu de données sur le coût des traitements de l'hépatite A en France. Une enquête rétrospective française (Chossegras et coll., 1994), portant sur 100 adultes ayant eu une hépatite A aiguë sérologiquement confirmée, a permis d'estimer le coût médical moyen d'une hépatite A (consultation, diagnostic et médicaments) à 2 775 francs. Ces coûts concernent surtout les adultes, car la contamination est la plupart du temps asymptomatique chez les enfants. Les coûts médicaux d'une hépatite A sévère sont de l'ordre de 15 000 francs. Ceux d'une hépatite fulminante, événement rare, s'élèvent de 82 000 à 400 000 francs en cas, respectivement, d'hépatite A fulminante fatale ou nécessitant une transplantation hépatique (Severo et coll., 1995).

Si l'on peut certes regretter qu'il n'y ait pas plus de travaux publiés sur cette pathologie ou que les coûts de la maladie ne soient pas mieux documentés, les études médico-économiques disponibles apparaissent comme solides, en particulier parce qu'elles n'ont pas à traiter la question complexe que constitue la dynamique temporelle de la maladie (pas de chronicité, ni d'évolution dans le temps vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire). Ainsi, ces études fournissent des éléments d'appréciation satisfaisants des enjeux économiques relatifs à la prévention vaccinale des hépatites A.

## **Hépatite B**

En ce qui concerne la prévention vaccinale de l'hépatite B, de nombreuses études médico-économiques ont été publiées depuis une quinzaine d'années. La plupart d'entre elles sont des études coût efficacité comparant diverses stratégies vaccinales contre le virus de l'hépatite B (VHB), selon un ou plusieurs points de vue (société, autorités sanitaires, financeurs...). On ne dispose que de rares " véritables " études coût-bénéfices, dans la mesure où les bénéfices socio-économiques escomptés pour la société sont très souvent estimés sur la seule base des coûts (directs et parfois indirects) évités. Or une approche par les coûts évités, même lorsqu'elle intègre les coûts indirects, ne conduit qu'à une appréciation partielle des bénéfices. La principale conséquence est que toute conclusion tranchée sur l'impact économique et social réel de telle ou telle stratégie de prévention s'avère difficile, tout particulièrement pour les stratégies portant sur des populations à faible risque.

Ainsi, les études réalisées démontrent généralement l'efficacité a priori des politiques de prévention centrées sur les groupes à risques tels que, par exemple, le personnel de santé (Hatzandieu et coll., 1991; Hicks et coll., 1989; Lahaye et coll., 1987; Mulley et coll., 1982), les toxicomanes (Kerleau et coll., 1995) ou les homosexuels (Mulley et coll., 1982; Kerleau et coll., 1995; Adler et coll., 1983). Le dépistage avant vaccination peut par ailleurs être économiquement justifié lorsque la prévalence des marqueurs est élevée, et donc notamment pour les groupes à risques (Corrao et coll., 1987; Tong et coll., 1988; Oliveira et coll., 1995).

Toutefois, malgré les résultats des études prospectives plutôt en faveur des politiques de vaccination des groupes à risques, les difficultés inhérentes à la vaccination de ces groupes, ainsi que l'insuffisance de ces politiques en terme de réduction de l'incidence globale de la maladie (Hadler, 1990; Margolis et coll., 1990; Alter et coll., 1990) ont conduit à réfléchir sur la définition et l'évaluation prospective de nouvelles politiques de vaccination plus larges: vaccination systématique, voire orientée, des nourrissons et/ou des nouveau nés et/ou des adolescents...

Dans des pays de moyenne endémicité, la vaccination systématique de tous les nourrissons, associée (Ginsberg et coll., 1992) ou non (Ginsberg et Shouval, 1992) à celle des adolescents, est a priori une stratégie efficiente. De même, l'efficience de la vaccination systématique des nourrissons contre le VHB, intégrée au Programme Elargi de Vaccination, a été démontrée pour les pays en développement (Maynard, 1990; Maynard et coll., 1989; Hall et coll., 1993; Aggarwal et Naik, 1994; Ruff et coll., 1995) où l'incidence de la maladie est très souvent forte.

En revanche, lorsque les politiques de vaccination systématiques concernent les pays à faible endémicité, les évaluations économiques fournissent des résultats que l'on peut globalement qualifier de contradictoires: certaines concluant à l'efficience de telles politiques, d'autres non (Tormans et coll., 1993; Arevalo et Washington, 1988; Bloom et coll., 1993; Krahn et Detski, 1993; Kumar et coll., 1987; Koretz, 1989; Van Damme et coll., 1995; Margolis et coll., 1995; Antonanzas et coll., 1995; Demicheli et Jefferson, 1992; Jönsson et coll., 1991; Mangtani et coll., 1995; Kwan Gett et coll., 1994; Cassidy et Mahoney, 1995; Lawrence et Goldstein, 1995; Duma, 1995; Freed et coll., 1994; Hall, 1994; Dobson et coll., 1995; Conway et Leese, 1993).

Pour certains auteurs, le dépistage systématique de femmes enceintes suivi de la vaccination des nouveau-nés de mère AgHBs+, par exemple, est une stratégie coût-efficace (Bloom et coll., 1993; Krahn et Detski, 1993), alors que pour d'autres non (Tormans et coll., 1993). Une explication possible de cette différence est que contrairement aux autres études, certains (Tormans et coll., 1993) ne prennent pas en compte les coûts indirects (perte de productivité...) liés à la maladie (Holliday et Faulds, 1994) et dont l'intégration dans les évaluations médico-économiques est d'ailleurs, en général, loin d'être consensuelle. Or l'intégration ou non des coûts indirects, souvent estimés dans le cas de l'hépatite B comme plus élevés que les coûts directs (Ginsberg et coll., 1992; Krahn et Detski, 1993; Jönsson et coll., 1991), a un impact non négligeable sur les résultats en terme d'efficience. L'étude coût-bénéfice réalisée par Margolis et coll. (1995) montre, par exemple, que les stratégies de vaccination des nouveau-nés de mère AgHBs+, des nourrissons et/ou des adolescents permettent de dégager des bénéfices nets lorsque l'on intègre les coûts indirects. De même, l'intégration des coûts indirects permet d'améliorer les ratios coût efficacité des stratégies comparées (Van Damme et coll., 1995).

Certains auteurs, également, recommandent préférentiellement, en terme d'efficience, la vaccination des nouveau-nés (Margolis et coll., 1995), alors que pour d'autres il est plus efficace de vacciner systématiquement les adolescents (Van Damme et coll., 1995; Antonanzas et coll., 1995).

Ainsi, on constate qu'il est extrêmement difficile de conclure avec certitude sur l'efficience de telle ou telle stratégie de vaccination systématique de groupes à faible risque. La première explication tient d'une part à l'horizon nécessairement lointain des bénéfices de ce type de politique qui conduit généralement les auteurs à faire l'hypothèse forte d'un " toutes choses égales par ailleurs " en matière d'incidence, de traitements et de coûts et, d'autre part, à la complexité d'une estimation et d'une valorisation de l'ensemble des bénéfices susceptibles d'être pris en compte.

De plus, les données épidémiologiques, médicales et économiques utilisées dans ces évaluations sont souvent trop incertaines (données peu fiables, voire non disponibles) pour que les extrapolations qui en résultent soient suffisamment convaincantes.

Enfin, les modèles épidémiologiques utilisés consistent à mesurer l'efficacité de la vaccination par le nombre de contaminations, d'hépatites et/ou de décès que l'on évite aux seules personnes vaccinées. Les effets de l'immunisation en matière de réduction du risque infectieux - notion d'immunité de groupe - ne sont jamais intégrés dans ces modèles (Anderson et May, 1991), ce qui constitue d'ailleurs la principale critique que font Edmunds et coll. (1996) à l'étude réalisée par Margolis (Margolis et coll., 1995).

A ce jour, très peu d'études médico-économiques sur le traitement de l'hépatite B et de ses conséquences ont été publiées. Toutefois, il existe deux études coût-efficacité dont l'objectif est de déterminer l'efficience ou non du traitement par interféron pour certains porteurs chroniques (Wong et coll., 1995; Dusheiko et Roberts, 1995). Ces études prospectives montrent une efficience a priori du traitement par interféron pour certaines indications, voire des bénéfices supérieurs au coût du traitement (Dusheiko et Roberts, 1995). Ainsi, certains patients initialement positifs à l'antigène HBs deviendraient négatifs grâce au traitement par l'interféron: la présence de l'antigène Hbe augmentant le risque de contagiosité, le traitement par l'interféron pourrait réduire l'incidence et la prévalence de l'hépatite B. L'ensemble de ces résultats est à prendre avec précaution en terme décisionnel. Comme le font remarquer Koff et Seef (1995) et Koretz et Ofman (1996), ils doivent être confirmés dans la mesure où ils sont obtenus à partir de simulations des coûts et de l'efficacité, pour des cohortes hypothétiques de malades. Ces résultats sont donc fortement dépendants des hypothèses ainsi que des probabilités utilisées.

A l'exception de ces deux articles, les coûts des traitements de l'hépatite B et de ses conséquences sont, tout comme pour l'hépatite A d'ailleurs, essentiellement estimés pour les besoins des évaluations médico-économiques des politiques de vaccination. A ce titre, les seules données françaises dont on dispose aujourd'hui sont celles publiées dans l'étude de Kerleau et coll.

(1995). Or ces données sont déjà anciennes, compte tenu de l'évolution des pratiques médicales relatives au traitement des pathologies concernées.

En conclusion, malgré le grand nombre d'évaluations médico-économiques publiées au niveau international, il demeure extrêmement difficile de trancher sur l'impact socio-économique, et a fortiori l'impact réel, des politiques de vaccination contre l'hépatite B des populations à faible risque infectieux. La disponibilité de données économiques et épidémiologiques fiables et précises, notamment pour la France, ainsi que l'utilisation de modèles épidémiques pertinents, intégrant par exemple la dynamique de transmission du VHB (Williams et coll., 1996), semblent indispensables afin d'améliorer l'intérêt en terme décisionnel, des évaluations médico-économiques réalisées. De nouvelles études comparatives sur les coûts et l'efficacité de l'interféron, ou de tout autre traitement de l'hépatite B et/ou de ses conséquences, paraissent également souhaitables, plus particulièrement dans le contexte français.

## **Hépatite C**

Les aspects économiques de l'hépatite C sont plutôt mal connus. Peu d'évaluations médico-économiques ont été publiées sur le sujet. Dans la mesure où il n'existe pas, à ce jour, de vaccin contre le virus de l'hépatite C (VHC), les rares publications concernent essentiellement l'évaluation du degré d'efficacité ou non de l'administration d'interféron  $\alpha$  (Dusheiko et Roberts, 1995; Shiell et coll., 1994; Michel et coll., 1996; Joliot et coll., 1996).

Ainsi, l'étude de Dusheiko et Roberts (1995), déjà évoquée pour les traitements de l'hépatite B, conclut à l'efficacité de ce type de traitement dans certaines situations et cela d'autant plus qu'il permettrait également de réduire, de la même manière que pour l'hépatite B, l'infectiosité de certains patients et donc l'incidence et la prévalence de l'hépatite C.

Toutefois, les conclusions de l'étude de Shiell et coll. (1994) sont beaucoup moins tranchées dans la mesure où les auteurs font remarquer que l'efficacité a priori du traitement de l'hépatite chronique active par interféron est fortement dépendante des hypothèses faites dans l'étude et qu'il existe de grandes incertitudes sur l'impact à long terme de l'interféron sur l'histoire naturelle de la maladie.

Enfin, les résultats de l'étude de Michel et coll. (1996) sont en défaveur de l'utilisation systématique de l'interféron comme traitement de toutes les hépatites chroniques, voire des seules hépatites chroniques actives.

Dès lors, pour les mêmes raisons que celle évoquées pour l'hépatite B (incertitudes sur les données, hypothèses nombreuses, manque de recul...), il semble qu'aucune conclusion définitive ne se dégage quant à l'efficacité ou non de l'utilisation d'interféron pour le traitement des hépatites C. Des études complémentaires sur ce sujet sont absolument nécessaires.



Par ailleurs, en l'absence de vaccin contre l'hépatite C, le seul mode de prévention aujourd'hui envisageable est le dépistage des sujets porteurs du VHC afin de limiter le risque de diffusion de l'infection et de débiter un traitement précoce.

Toutefois, en raison de la faible prévalence de l'infection et de la possibilité d'identifier certains groupes, un dépistage ciblé pour les individus appartenant à ces groupes est justifié en terme de santé publique.

**En conclusion**, l'analyse critique de la littérature internationale concernant les aspects socio-économiques des hépatites permet de dégager les principaux points suivants:

- Il semble raisonnable, à propos de l'hépatite B, de promouvoir les politiques de vaccination de masse, dépassant les seuls groupes à risque;
- La politique de vaccination contre l'hépatite A doit, au contraire, rester liée à des indications précises définies sur la base de l'appartenance d'un individu à un groupe à risque ou de l'existence d'une situation épidémique;
- En ce qui concerne le traitement des hépatites B et C, les études économiques montrent qu'il est primordial d'optimiser l'efficacité des stratégies thérapeutiques par une meilleure sélection des patients.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Adler MW, Belsey EM, Mc Cutchan JA, Mindel A. Should homosexuals be vaccinated against hepatitis B virus ? A cost and benefit assessment. *Br Med J* 1983, **286**: 1621-1624

Aggarwal R., Naik SR. Prevention of hepatitis B infection: the appropriate strategy for India. *Natl Med J India* 1994, **7**: 216-220

Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander JW, Pin Ya Hu et coll. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990, **263**: 1218-1222

Anderson RM, May RM. Infectious diseases of human. Oxford, England: Oxford University Press, 1991.

Antonanzas F, Garuz R, Rovira J, Anton F, Trinxet C, Navas E, Salleras L. Cost-effectiveness analysis of hepatitis B vaccination strategies in Catalonia, Spain. *Pharmacoeconomics* 1995, **7**: 428-443

Arevalo JA, Washington AE. Cost effectiveness of prenatal screening immunization for hepatitis B virus. *JAMA* 1988, **259**: 365-369

Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while ? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *Br Med J* 1994, **309**: 918-922

Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993, **118**: 298-306

Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med* 1994, **154**: 663-668

Cassiday WA, Mahoney FJ. A hepatitis B vaccination program targeting adolescents. *J Adolesc Health* 1995, **17**: 244-247

Chossegros P, Chevallier P, Ritter J, Trepo C, Sepetjan M. Coût en France des hépatites A aiguës de l'adulte. *Presse Med* 1994, **23**: 561-564

Conway SP, Leese B. Routine Childhood immunisation. Is it worth it ? *Pharmacoeconomics* 1993, **3**: 183-191

Corrao G., Zotti C, Tinivella F. Moiraghi Ruggenini A. HBV pre-vaccination screening in hospital personnel. Cost effectiveness analysis. *Eur J Epidemiol* 1987, **3**: 25-29

Demicheli V, Jefferson TO. Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against hepatitis B in Italy. *J Public Health Med* 1992, **14**: 367-375

Dobson S, Scheifele D, Bell A. Assessment of an universal school-based hepatitis B vaccination program. *JAMA* 1995, **274**: 1209-1213

Duma R. Establishing a national universal vaccination programme. *Vaccine* 1995, **13**: S58-S60

Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology* 1995, **22**: 1863-1873

Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Cost effectiveness of hepatitis B virus immunization (letter to the Editor). *JAMA* 1996, **275**: 907

Freed GL, Bordley WC, Clark SJ, Konrad TR. Universal hepatitis B immunization of infants: reactions of pediatricians and family physicians over time. *Pediatrics* 1994, **93**: 747-751

Ginsberg GM, Berger S, Shouval D. Cost-benefit analysis of a national wide inoculation programme against viral hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *Bull WHO* 1992, **70**: 157-767

Ginsberg GM, Shouval D. Cost-benefit analysis of a national wide inoculation programme against viral hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *J Epidemiol Community Health* 1992, **46**: 587-594

Gutersohn T, Steffen R, Van Damme P, Holdener F, Beutels P. Hepatitis A infection in aircrews: Risk of infection and cost-benefit analysis of hepatitis A vaccination. *Aviat-Space-Environ-Med* 1996, **67**: 153-156

Hadler SC. Hepatitis B virus infection and health care worker. *Vaccine* 1990 **8**: S24-S28

Hall AJ, Roberston RL, Crivelli PE, Lowe Y, Inskip H, Snow SK, Whittle H. Cost effectiveness of hepatitis B vaccine in the *Gambia*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993, **87** :333-336

Hall AJ. Control of hepatitis B by childhood vaccination. *Rev Med Microbiol* 1994, **5** :123-130

Hatzandieu EJ, Hatzakis A, Hatziyannis S, Kane MA, Weinstein WC. Cost effectiveness of hepatitis B vaccine in Greece. *Intern J Technol Assess Health Care* 1991, **7**: 256-262

Hicks RA, Cullen JW, Jackson MA, Burry F. Hepatitis B vaccine. Cost benefit analysis of its use in a children's hospital. *Clinical Pediatrics* 1989, **28**: 359-365

Holliday SM, Faulds D. Hepatitis B vaccine: A pharmaco-economics evaluation of its use in the prevention of hepatitis B virus infection. *Pharmaco-economics* 1994, **5**: 141-171

Jefferson T, Demicheli V, Wright D. An economic evaluation of the introduction of vaccination against hepatitis A in a peacekeeping operation: The case of the United Nation Protection Force in Yugoslavia. *Intern J Technol Assess Health Care* 1994a, **10**: 490-497

Jefferson TO, Behrens RH, Demicheli V. Should British soldiers be vaccinated against hepatitis A ? An economic analysis. *Vaccine* 1994b, **12**: 1379-1383

Jefferson T, Demicheli V. Is vaccination against hepatitis B efficient. A review of world literature. *Health Economics* 1994, **3**: 25-37

Jilg W. Adult use of hepatitis A in developed countries. *Vaccine* 1993, **11**: S6-S8

Joliot E, Vanlemmens C, Kerleau M, Le Galès C, Woronof-Lemsi MC et coll. Analyse coût efficacité du traitement de l'hépatite chronique C. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20**: 958-967

Jönsson B, Horisberger B., Bruguera M, Matter L. Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. A computerized decision model for Spain. *Intern J Technol Assess health Care* 1991, **7**: 379-402

Kane MA. Perspectives on the control of hepatitis A by vaccination. *Vaccine* 1992, **10**: S93-S96

Kerleau M, Flori YA, Nalpas B, Lanoë JL, Berthelot P, Fardeau-Gautier M. Analyse coût-avantage d'une politique de prévention vaccinale de l'hépatite virale B. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, **43**: 48-60

Koff RS, Seef LB. Economic modeling of treatment in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C: promises and limitations. *Hepatology* 1995, **22**: 1880-1882

Koretz RL. Universal prenatal hepatitis B testing: is it cost-effective ? *Obstet Gynecol* 1989, **74**: 808-814

Koretz RL, Ofman J. Interferoning with natural history: dollars and sense. *Gastroenterology* 1996, **110**: 313-315

Krahn M, Detski AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B ? A cost-effectiveness analysis. *Med Decis MaLing* 1993, **13**: 4-20

Kumar ML, Dawson NV, Mc Cullough AJ, Radivoyevitch M, King KC et coll. Should all pregnant women be screened for hepatitis B ? *Ann Intem Med* 1987, **107**: 475-479

Kwan-Gett TS, Whitaker RC, Kemper KJ. A cost-effectiveness analysis of pre-vaccination testing for hepatitis B in adolescents and preadolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994, **148**: 915-920

Lahaye E, Strauss P, Baleux C, Van Ganse W. Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. *Lancet* 1987, **2**: 441-442

Lawrence MH, Goldstein MA. Hepatitis B immunization in adolescents. *J Adolesc Health* 1995, **17**: 234-243

Mangtani P, Hall AJ, Normand CE. Hepatitis B vaccination: the cost effectiveness of alternative strategies in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1995, **49**: 238-244

Margolis HS, Schatz GC, Kane MA. Developpement of recommendations for control of hepatitis B virus infections: the role of cost analysis. *Vaccine* 1990, **8** : 81-85

Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: an economic analysis of current recommendations. *JAMA* 1995, **274**: 1201-1208

Maynard JE, Kane MA, Hadler SC. Global control of hepatitis B through vaccination: the role of hepatitis B vaccine in the expanded programme on immunization. *Rev Infect Dis* 1989, **11**: S574-S578

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

Michel P, Merle V, Gourier C, Hochain P, Colin R, Czernichow P. Efficience comparée de trois stratégies de prise en charge de l'hépatite chronique C. Influence sur le risque de cirrhose à 8 ans. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20**: 47-54

Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JL. Indications for use of hepatitis B vaccine based on a cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1982, **307**: 644-652

Oliveira PM, Silva AE, Kemp VL, Juliano Y, Ferraz ML. Comparison of three different schedules of vaccination against hepatitis B in health care workers. *Vaccine* 1995, **13**: 791-794

Ruff TA, Gertig DM, Otto BF, Gust ID, Sutanto A, Soewarso TI, Kandun N, Marschner IC, Maynard JE. Lombok hepatitis B model immunization project: toward universal infant hepatitis B immunization in Indonesia. *J Infect Dis* 1995, **171**: 290-296

Severo CA, Fagnani F, Lafuma A. Cost-effectiveness of hepatitis A prevention in France. *Pharmaco-economics* 1995, **8**: 46-61

Shiell A, Briggs A, Farrell GC. The cost effectiveness of alpha interferon in the treatment of chronic active hepatitis C. *Med J Aust* 1994, **160**: 268-272

Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, Billo N, SchoellLorn KJ, Van Damme P. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers (see comments). *JAMA* 1994, **272**: 885-889

Tong MJ, Co RL, Marci RD, Michaelson PM, Ortega G. A cost comparison analysis for screening and vaccination of hospital personnel with high and low prevalence hepatitis B antibodies in California. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988, **9**: 66-71

Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992, **10**: S88-S92

Tormans G, Van Damme P, Carrin G, Clara R, Eylenbosh W. Cost-effectiveness of prenatal screening and vaccination against hepatitis B virus: the case of Belgium. *Soc Sci Med* 1993, **37**: 173-181

Van Damme P, Tormans G, Beutels P, Van Doorslaer E. Hepatitis B prevention in Europe: a preliminary economic evaluation. *Vaccine* 1995, **13**: S54-S57

Van Doorslaer E, Tormans G, Van Damme P. Cost effectiveness analysis of vaccination against hepatitis A in travellers. *J Med Virol* 1994, **44** 463-469

Williams JR, Nokes DJ, Medley GF, Anderson RM. The transmission dynamics of hepatitis B in the UK: a mathematical model for evaluating cost and effectiveness of immunization programmes. *Epidemiol Infect* 1996, **116**: 71-89

Wong JB, Koff RS, Tine F, Panker SG. Cost effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995, **122**: 664-675

Zuckerman JN, Powell L. Hepatitis A antibodies in attenders of London Travel Clinics: Cost-benefit of screening prior to hepatitis A immunization. *J Med Virol* 1994, **44**: 393-394

## **Modalités de prise en charge de la prévention, du dépistage et du traitement**

La revue de la littérature et les analyses des experts conduisent à préconiser la définition claire de stratégies de vaccination, de traitement, voire de dépistage. Globalement, les stratégies ainsi proposées, même si on ne peut évaluer exactement leur bilan coût-bénéfice, ni leur avantage comparatif par rapport à d'autres stratégies possibles, apparaissent économiquement raisonnables au sens où les ressources nécessaires à leur mise en œuvre peuvent être effectivement mobilisées et sont compatibles avec les grands équilibres macro-économiques.

Toutefois, la question qui reste posée est celle des moyens à mobiliser pour que ces stratégies soient effectivement mise en place et aient de bonnes chances d'être efficaces.. En d'autres termes, il s'agira, dans certains cas, d'arbitrer (pour les individus ciblés) entre une politique (ou un programme) fondée sur “ l'obligation ” ou au contraire fondée sur la recommandation. Dans d'autres cas, se posera plus particulièrement la question du financement des actions choisies. Pour la France, ce sera souvent celle des places respectives que doivent occuper l'Etat, le système d'Assurance Maladie obligatoire, le système assurantiel privé complémentaire (et en son sein le secteur mutualiste) ainsi que les ménages.

A la lumière d'un rappel des grands principes relatifs à la prise en charge du risque maladie, aux conditions de “ solvabilisation ” de la demande de soins et de la prévention et après une revue des conditions actuelles de prise en charge et de remboursement, il est possible d'envisager ce que pourraient être les conditions stratégiques et financières d'une mise en œuvre efficace en matière de prévention et de traitement des différentes hépatites.

### **Rappel des grands principes relatifs à la prise en charge du risque maladie**

En France, la prise en charge du risque maladie, à travers l'Assurance Maladie obligatoire pour tous les individus, relève simultanément d'une logique d'assurance privée (transfert de risque, équilibre des comptes...) et d'une logique de solidarité sociale (cotisations obligatoires assises sur les revenus du travail, redistribution...) (Bourguignon et Kessler, 1994).

Il est classique de montrer qu'une logique purement assurantielle de prise en charge du risque maladie est difficilement envisageable pour des raisons liées:

- à l'inéquité d'un tel système, qui feraient que les individus les plus à risques d'être malades pourraient ne pas avoir les moyens de souscrire une assurance privée;
- à l'imperfection et l'asymétrie de l'information par méconnaissance et/ou sous estimation des risques réels, phénomènes de sélection adverse et de risque moral<sup>2</sup>...
- à la probable impossibilité pour des assurances privées d'absorber financièrement certains risques à caractère catastrophique, comme par exemple une épidémie.

Pour ces raisons, la couverture du risque maladie repose sur une logique d'assurance sociale, souvent obligatoire, qui, dans sa version la plus générale, mutualiste le "risque maladie" entre tous les individus. Son acceptation sociale repose sur une proportionnalité des cotisations assises sur les revenus et sur une logique de redistribution en terme de prestations, allant, sans considération de revenus, des non-malades vers les malades. Toutefois, un système d'assurance privée ou mutualiste conserve toute sa place puisqu'il peut compléter le système d'assurance sociale, voire s'y substituer dans certains cas (remboursement d'actes non ou mal remboursés par l'Assurance Maladie). Dans la mesure où ce financement complémentaire reste limité, on admet généralement que les inégalités ainsi engendrées ne menacent pas les principes de solidarité sociale. La question qui reste alors principalement posée est celle de la prise en charge financière des actions collectives, autrement dit: " Qui doit financer quoi " en matière de Santé Publique et notamment de prévention ? Traditionnellement, on admet que c'est à l'Etat de prendre en charge ce qui relève de l'intérêt collectif, à travers la définition, la mise en place et le financement de politiques de santé publique. Pourtant, lorsqu'on observe les données nationales, on remarque que l'Etat n'est pas le seul financeur, tant s'en faut, de la prévention. En effet, dans le financement total de ce qui, en France, est identifié, dans les Comptes de la Santé (1995), comme des dépenses de prévention, individuelle ou collective, la part de l'Assurance Maladie s'élève à 19,5 % (soit environ 17,5 milliards de francs), quand celle de l'Etat, collectivités locales comprises, et celle des entreprises, principalement au titre de la médecine du travail, sont respectivement de 47,5 et 33 %.

---

1. mécanisme lié à l'asymétrie d'Information, entre assureur et assuré, conduisant à ce que les individus les plus à risque soient les plus gros demandeurs d'assurances. Or, en l'absence d'obligation, l'assurance qui aurait la possibilité de connaître le niveau de risque élevé d'un individu (mécanismes incitatifs) pourrait refuser de l'assurer (Dionne, 1994a).

2. risque supplémentaire créé par l'individu qui, parce qu'il est assuré, va réduire son comportement préventif (Dionne et Bourguignon, 1994).

A ce titre, environ 30 % des dépenses engagées par l'Assurance Maladie le sont dans le cadre des interventions du Fond de Prévention telles qu'elles sont définies par arrêté ministériel, le reste comprenant les dépenses engagées par le fond d'Action Sanitaire et Sociale ou par la “ gestion du risque ”. Le rôle de l'Assurance Maladie à ce seul niveau, où ne sont pas comptabilisées la plupart des dépenses de prévention et de dépistage réalisées en secteur libéral ou à l'hôpital, apparaît donc loin d'être négligeable.

Dès lors, cette participation à des activités sanitaires, qui dans leur mise en œuvre et leur financement sembleraient devoir relever de la seule responsabilité de l'Etat et des collectivités locales, traduit la singularité de l'Assurance Maladie dans le système de santé français. Celle-ci, de fait, ne gère pas seulement le risque maladie (dépenses de soins) mais s'avère être, plus généralement, le principal gestionnaire de la santé des français (dépenses de santé). Ainsi est elle amenée à solvabiliser tout ou partie de la demande de prévention ou de dépistage, relative à des programmes ou politiques de santé publique, en incitant parfois, par la gratuité, à la révélation de cette demande. Par ailleurs, l'Assurance Maladie peut parfois être amenée à financer directement certains programmes, se substituant ainsi aux budgets publics dont ils pourraient relever. Il en est ainsi dans le domaine des vaccinations où, à titre d'exemple, c'est l'Assurance Maladie, à travers le Fond de Prévention, qui en 1995 et 1996 a financé l'achat de vaccins pour la campagne de vaccination contre l'hépatite B des élèves de classe de 6ème, alors qu'il s'agit d'une politique publique relevant de la médecine scolaire.

A la question sur les rôles respectifs que doivent occuper, en matière de santé publique, l'Etat et l'Assurance Maladie, s'ajoutent également des interrogations sur ceux que peuvent tenir les autres assureurs (mutuelles, assureurs privés). A ce titre, deux types de questionnements émergent:

- peut-on considérer qu'un assureur, même de type mutualiste, soumis aux contraintes d'équilibres financiers à court terme, peut se transformer en acteur efficace des politiques publiques sans être tenté de gérer la santé publique comme il gère la maladie ?
- puisque l'Assurance Maladie finance une partie des politiques publiques souvent comme elle finance les dépenses de soins (par exemple, le vaccin contre l'hépatite B est remboursé à 65 % comme de nombreux médicaments), les assurances complémentaires doivent elles suivre une telle logique ? Si oui, elles pérenniseraient et renforceraient alors un système qui, de facto, considère prévention et soins comme de même nature.

Il est courant que les actions de prévention (et ceci est d'autant plus vrai pour les hépatites dont les conséquences médicales et économiques se manifestent à long terme) nécessitent un investissement immédiat dont la rentabilité, en terme de dépenses de soins évitées, est souvent lointaine, voire incertaine.



Une telle situation est incompatible avec les obligations d'équilibre financier des assurances complémentaires, mais aussi de l'Assurance Maladie tenue, théoriquement, à l'équilibre de ses comptes.

La prévention, contrairement aux autres modes de protection que sont l'assurance privée et l'auto-assurance, permet d'agir sur la probabilité de survenue d'un risque (Dionne, 1994b; Eeckhoudt, 1991). Ainsi, il est aisé de montrer qu'en théorie, les assureurs ne souhaitent prioritairement favoriser la prévention que sous certaines conditions, et notamment pour les individus à risque élevé. C'est en effet pour eux que la probabilité de débours est forte et qu'il y a intérêt à ce que leur niveau de risque diminue. Toutefois, comme le fait remarquer Eeckhoudt (1991) en s'appuyant sur les conclusions de Wildawski (1988), au niveau collectif, " un excès de prévention peut très bien conduire à une société plus dangereuse ", à cause d'un sentiment de sécurité exagérément développé. En outre, il semble évident qu'à partir par exemple d'un certain niveau de couverture vaccinale, un faible gain en terme de réduction du risque est associé à un coût marginal croissant, les personnes non vaccinées étant de plus en plus difficiles à atteindre (Eeckhoudt, 1986).

Ainsi, d'un point de vue théorique, on s'aperçoit qu'en matière de prévention l'intérêt des assureurs, quels qu'ils soient, se limite à certaines situations ou cas particuliers.

Pourtant dans la pratique, le rôle des assureurs, surtout lorsqu'il s'agit de mutuelles, n'est pas limité à la simple vente de contrat d'assurance. Ils peuvent avoir d'autres intérêts que ceux évoqués précédemment, à promouvoir la prévention, voire même utiliser leur expertise afin d'aider ou d'inciter leurs assurés à une meilleure gestion de leurs risques.

Toutefois, ce n'est que lorsque la prévention n'est pas complètement prise en charge par l'Etat ou l'Assurance Maladie que les assureurs privés ont surtout la possibilité de jouer un rôle actif en matière de prévention. En effet, lorsque des actions de santé publique nouvelles sont prises en charge à 100 % à travers le Fond de Prévention notamment (la situation serait bien évidemment la même si l'Etat finançait), les assureurs n'ont en fait à supporter aucun des coûts relatifs à ces actions, mais " encaissent " alors probablement une partie des bénéfices puisque les populations couvertes voient leur risque spécifique, concerné par ces actions, diminuer. Par contre, dans des conditions de remboursement des actions de Santé Publique, par l'Assurance Maladie, identiques à celles relatives au remboursement des soins, les mutuelles et les assurances complémentaires peuvent alors retrouver un rôle qui leur est propre.

Si les mutuelles et les assurances ont trouvé leur place en complétant la couverture du risque maladie et en couvrant des dépenses non ou mal remboursées (prothèse dentaires, lunettes...), une participation active au financement de la prévention constitue, pour elles, un enjeu décisionnel susceptible de conférer à celles qui choisiraient une telle stratégie un avantage concurrentiel notable.

## **Hépatite A**

Le traitement de l'hépatite A ne constitue pas actuellement un enjeu majeur dans la mesure où les conséquences d'une contamination par le virus de l'hépatite A sont rarement graves et coûteuses: seule une faible proportion des complications de l'hépatite A chez l'adulte nécessite une hospitalisation et les hépatites fulminantes sont exceptionnelles. Toutefois, lorsque ces complications sont graves et médicalement coûteuses, l'accès aux soins est assuré dans les conditions générales de solvabilité de la demande.

### **Prévention vaccinale**

Le calendrier vaccinal français recommande la vaccination de l'hépatite A pour un certain nombre de populations à risque parmi lesquelles on peut citer les voyageurs vers les pays en développement, les militaires en opérations extérieures, les employés des centres de collecte et de traitement des déchets, les employés des centres de restauration collective... Deux vaccins sont disponibles: l'un nécessitant pour une primo-vaccination l'administration de deux doses (Havrix 720 U/ml), l'autre n'en nécessitant qu'une (Havrix 1440 U/ml), un rappel devant être fait dans les deux cas (6 à 12 mois après la première injection) afin de prolonger l'immunité.

Ainsi, le coût d'une vaccination complète (primo vaccination et rappels) peut être estimé, sur la base raisonnable de deux consultations, à environ 720 voire 840 francs selon le vaccin utilisé lors de la primo-vaccination. Or le vaccin, qui représente la majeure partie de ce coût, n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie. Le financement collectif et complémentaire est donc minime et limité seulement aux consultations. Finalement, l'individu qui souhaite se faire vacciner, s'il n'a pas de mutuelle, qu'il appartienne ou non aux groupes identifiés comme à risque et pour lesquels la vaccination est recommandée, devra déboursier au minimum 570 francs, dont 494 pour les vaccins uniquement.

Dès lors, il peut paraître légitime de se demander quelle est l'efficacité réelle d'une telle politique basée seulement sur des recommandations. En effet, le coût en vaccin à la charge des individus peut être considéré comme un élément dissuasif, susceptible de menacer l'efficacité réelle de la politique et cela, sans doute, d'autant plus que les individus concernés seront peu sensibilisés à l'intérêt de cette vaccination.

Par ailleurs, cette politique, en laissant à la charge des individus le coût du vaccin, risque de dissuader d'y avoir recours ceux pour qui la probabilité qu'elle soit utile est la plus forte.

Il faut remarquer ici que la situation actuelle paraît d'autant plus surprenante, voire paradoxale, qu'avant la disponibilité d'un vaccin contre l'hépatite A (1988) et jusqu'à leur retrait des officines en 1995, les immunoglobulines

anti-hépatite A utilisées même à titre préventif étaient remboursées à 100 % par l'Assurance Maladie, alors qu'elles étaient plus onéreuses que les vaccins.

Sur ces bases, et compte tenu des résultats des évaluations médico-économiques plutôt en faveur d'une efficacité de la vaccination des groupes à risque, il semble raisonnable de penser que la vaccination ne devrait pas être laissée à la charge des individus pour lesquels elle est recommandée.

Pourtant, si les vaccins ne doivent pas être laissés à la charge des individus ciblés, qui doit les financer ? Doivent-ils être pris en charge intégralement ou partiellement seulement ? La réponse à ces questions est loin d'être évidente.

La première possibilité serait que l'Assurance Maladie rembourse le vaccin pour toutes les personnes faisant partie des groupes à risque identifiés. Une telle mesure pourrait être justifiée par le fait que la vaccination de ces groupes à risque a été démontrée comme étant une stratégie coût-efficace permettant de réaliser des économies. Un remboursement à 100 %, comme auparavant pour les immunoglobulines, aurait comme avantage de donner un fort signal aux individus concernés sur l'intérêt que présente pour eux cette vaccination, et d'éliminer ainsi le caractère désincitatif lié au prix élevé du vaccin. Toutefois, une telle mesure, même si elle paraît a priori souhaitable, semble difficilement envisageable et réalisable aujourd'hui. Si l'Assurance Maladie rembourse un jour ces vaccins, ce sera au mieux à 65 % comme le vaccin contre l'hépatite B (et pourquoi pas à 30 % si prévenir une hépatite A est considéré comme une intervention de “ confort ” !). Les mutuelles pourraient alors prendre en charge tout ou partie de la différence.

Une seconde possibilité pourrait être d'envisager un financeur différent selon les catégories de groupes à risque, comme par exemple demander aux employeurs de financer la vaccination pour leur personnel expatrié, comme le fait actuellement l'armée. Les mutuelles pourraient également décider de prendre en charge une partie, voire l'intégralité, du coût des vaccins pour ses adhérents désireux d'effectuer des séjours touristiques dans des zones d'endémicité, afin de les inciter à se faire vacciner et les informer sur les risques encourus.

En tout état de cause, pour que la vaccination des groupes à risques puisse réellement avoir une efficacité, il semble important que le coût des vaccins contre l'hépatite A ne soit pas laissé dans son intégralité à la charge des individus concernés.

## **Hépatite B**

Aujourd'hui, les patients contaminés par le VHB et atteints d'un carcinome hépatocellulaire, ou d'une cirrhose traitée par l'interféron sont pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie au titre de “ la longue maladie ”. Dans les autres cas (surveillance du passage ou non vers la chronicité...), les

patients sont pris en charge dans les conditions générales de solvabilité de la demande, c'est-à-dire selon les taux de remboursement des consommations médicales et des différents actes médico-techniques réalisés. La différence entre les taux de remboursement et les prix payés est alors à la charge du patient ou de sa mutuelle le cas échéant.

Jusqu'à ces derniers mois, l'interféron était exclusivement réservé à l'usage hospitalier et donc financé sur le budget global de l'hôpital. Maintenant, alors que l'interféron à 6 millions d'unités est toujours exclusivement réservé à l'usage hospitalier, celui dosé à 3 millions d'unités est disponible en officine et peut être prescrit par les hépato-gastroentérologues. Cette situation pose la question du financement de ces dépenses par les patients et les mutuelles, puisqu'en secteur de ville, l'interféron est remboursé à 65 % seulement par l'Assurance Maladie, sauf si le patient bénéficie du 100 % au titre de " la longue maladie " (ce qui n'est semble-t-il pas toujours le cas). Or, le traitement par interféron coûte cher, en raison du prix unitaire élevé de ce médicament (environ 123 francs les 3 millions d'unités) et de la durée du traitement, qui est au minimum de six mois. A titre indicatif, un patient traité par interféron en médecine de ville, sur la base de 3 millions d'unités, trois fois par semaine, pendant 6 mois (protocole minimum ou " classique "), et non pris en charge à 100 %, doit déboursier plus de 3 000 francs, pour un coût global d'environ 9 500 francs, sauf s'il a une mutuelle.

Sur ces bases, il parât indispensable que tout patient pour lequel un traitement par l'interféron semble être indiqué, c'est à dire dans une situation où l'efficacité d'un tel traitement pour une indication donnée a été démontrée, soit pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, et cela d'autant plus que la durée des traitements et le dosage tendent à augmenter.

### **Prévention vaccinale**

La vaccination contre l'hépatite B est aujourd'hui obligatoire pour les personnels de santé, recommandée pour certaines personnes à risque (toxicomanes, hémophiles...) mais aussi, depuis 1994, pour les nourrissons et les élèves en classe de 6ème dans le cadre d'une vaccination de masse.

Les vaccins, dont le prix unitaire est assez élevé (70 francs pour la forme pédiatrique et 130 ou 143 francs pour la forme destinée aux adultes) sont systématiquement remboursés à 65 % dès lors qu'il y a prescription médicale. Au coût des vaccins nécessaires à une vaccination complète en secteur privé, soit 280 francs pour les nourrissons (quatre doses) et 390 francs, minimum, pour un adulte, s'ajoute bien entendu celui des consultations.

Or, que l'individu appartienne ou non à un groupe cible, 35 % du coût de la vaccination seront à sa charge, ou celle de sa mutuelle. En d'autres termes, alors que la politique actuelle, en définissant des groupes cibles pour lesquels la vaccination contre l'hépatite B est recommandée, permet de différencier les individus, le choix d'un taux de remboursement uniforme tend à gommer cette distinction.

Ce choix d'un taux unique, encourageant la vaccination de la même manière pour tous les individus, est une mesure égalitaire, mais pas nécessairement équitable puisque ceux qui devraient être vaccinés, compte tenu de la politique, ne sont pas plus incités que les autres à le faire. Le coût de la vaccination, même remboursée à 65 %, peut être un élément dissuasif pour certains individus cibles, alors qu'il ne l'est pas forcément pour ceux qui, conformément à la politique, ne devraient pas être vaccinés, et d'autant plus qu'ils disposent d'une assurance complémentaire. Toutefois, certains groupes cibles comme les nourrissons, les élèves de classe de 6ème, les personnels de santé ont la possibilité de se faire vacciner gratuitement en secteur public (respectivement dans les centres de protection maternelle et infantile (PMI), par la médecine scolaire ou par la médecine du travail).

Dès lors, on peut penser que la situation qui vient d'être décrite, associée à un manque d'information des différents acteurs concernés par la politique (médecins, individus...), peut en majeure partie expliquer le fait qu'aujourd'hui ce n'est pas toujours ceux qui, selon les recommandations en vigueur, devraient être vaccinés qui le sont effectivement; ceci laisse présager une inefficacité de la politique à atteindre ses objectifs en termes de couverture de la population cible. En effet, d'après les données de l'Etude Sofres Medical SmithKline Beecham, obtenues à partir d'un échantillon national représentatif de 20 000 foyers français, à la fin de l'année 1995, seuls 11 % des 0-2 ans étaient vaccinés, alors qu'ils étaient 17 % dans la classe d'âge 3-10 ans qui a priori n'est pas concernée par les recommandations actuelles. Or, le choix des nourrissons a été essentiellement justifié par le fait que c'était une population facile à vacciner, en raison de la possibilité d'intégrer la vaccination contre l'hépatite B dans le calendrier vaccinal (en même temps que le DTCP). Ceci ne semble donc pas être le cas puisque, avec les plus de 55 ans, c'est dans cette classe d'âge que l'on observe les taux de couverture les plus bas, alors que 68 % des 11-15 ans, 36 % des 19-24 ans et 19 % des 25-34 ans, populations les plus à risques mais que l'on pensait être les plus difficiles à toucher, auraient été vaccinés.

De plus, la situation actuelle ne permet pas de savoir si les individus qui se font vacciner, qu'ils appartiennent ou non aux groupes ciblés, sont réellement ceux qui à terme auraient été contaminés par le VHB. Les personnes les plus informées, et souvent les moins à risque d'être contaminées un jour, ne sont-elles pas les seules à se faire vacciner ? Si tel était le cas, alors la contrepartie en terme de réduction de l'incidence de l'hépatite B pourrait être faible au regard des sommes engagées par tous les acteurs concernés.

### **Comment améliorer l'efficacité de la prévention vaccinale ?**

Si l'on considère qu'il est réellement important que les groupes cibles soient effectivement vaccinés, l'idéal pourrait être de rendre obligatoire et gratuite la vaccination pour ces groupes. Toutefois, l'obligation paraît difficilement

envisageable, excepté peut être pour les nourrissons et les élèves de 6ème, en raison notamment de la difficulté à mettre en place des mécanismes de contrôle du respect de l'obligation.

Une solution plus réaliste serait que l'Assurance Maladie rembourse à 100 % la vaccination pour les individus appartenant aux groupes ciblés par la politique, afin que les coûts de la vaccination à la charge des individus ne soient pas considérés comme dissuasifs. L'Assurance Maladie, en agissant ainsi, donnerait un fort signal aux individus ciblés. Une manière d'accentuer ce signal serait d'accepter, en contrepartie, de réduire le taux de remboursement de la vaccination pour les individus non concernés par la politique, voire de ne pas rembourser la vaccination en dehors des groupes cibles.

Enfin, il semble qu'aujourd'hui des efforts d'information sur l'hépatite B. ses modes de transmissions, de prévention et ses conséquences, soient nécessaires aussi bien au niveau des individus directement concernés par la politique (y compris les médecins) que de la population générale. A ce titre, les mutuelles pourraient participer à cet effort d'information pour ses adhérents en leur expliquant, notamment, les raisons des recommandations de la politique actuelle.

## **Hépatite C**

L'efficacité de l'interféron pour traiter certains types d'hépatites C a été démontrée, mais des recherches sont actuellement en cours pour préciser les indications, les doses et la durée des traitements. La connaissance de ces données est indispensable en terme d'efficience, dans la mesure où elles conditionnent le coût et l'efficacité réelle des traitements.

De la même manière que pour l'hépatite B. il est important que tout patient pour lequel un traitement par interféron est indiqué soit pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie au titre de la "longue maladie", en raison du coût élevé de ce type de traitement: environ 10 000 francs aujourd'hui, voire près de 40 000 francs si le traitement passe, comme cela semble être suggéré, de 3 à 6 millions d'unités, 3 fois par semaine pendant 12 mois (au lieu de 6 mois). De plus, l'association de l'interféron à une autre molécule telle que la Ribavirine, dont on attend une grande efficacité, risque de contribuer à renchérir le coût des traitements actuels, rendant ainsi la prise en charge à 100 % des patients d'autant plus indispensable.

## **Prévention par le dépistage**

En l'absence de vaccin le seul mode de prévention demeure le dépistage des porteurs du virus C afin de limiter la diffusion.

Dès lors, il semble raisonnable et logique de considérer que les tests de dépistage doivent être remboursés partiellement, voire intégralement, pour les individus appartenant aux groupes cibles (voir circulaire de la DOS) et qu'en dehors de ces indications de dépistage ciblées, il n'existe a priori aucune raison pour qu'il soit pris en charge par les assureurs (privés ou de type mutualiste).

De la même manière, il semble raisonnable de penser que le remboursement des tests réalisés cette fois pour orienter un diagnostic ou pour suivre l'évolution de la maladie doivent être pris en charge dans la limite du respect d'un " protocole de bonne pratique médicale " et non de façon systématique.

**En conclusion**, quels que soient les modes de financement des politiques de prévention, de diagnostic et de traitement des hépatites qui auront été choisis, il convient qu'un accès équitable au système de soins soit préservé, voire renforcé. Ceci s'explique non seulement pour des raisons d'éthique collective - il serait inacceptable que le recours des individus à la prévention soit, par exemple, lié à des contraintes de revenu - mais aussi parce que les bénéfices socio-économiques attendus sont tributaires de l'efficacité de ces politiques, qui elles même supposent que les individus ou groupes d'individus qui en font l'objet y aient effectivement recours.

Ainsi, pour l'Assurance Maladie ou les pouvoirs publics, on peut admettre qu'un remboursement à 100 % en faveur des individus appartenant aux " groupes cibles " permettrait à la solvabilisation de la demande de jouer pleinement son rôle incitatif et de donner un fort signal à ces individus, conduisant ainsi à l'efficacité maximale. D'un autre côté, les dépenses supplémentaires ainsi engendrées pourraient trouver une compensation par le moindre remboursement des individus non ciblés.

Par ailleurs, la logique économique des mutuelles et assureurs privés, qu'il s'agisse de réduire la morbidité de leurs adhérents et en outre les dépenses futures ou de faire face à un marché concurrentiel, pourrait les conduire à envisager un financement complémentaire de certaines mesures de prévention et/ou de traitement lorsque celles-ci sont imparfaitement prises en charge par l'Assurance Maladie (trop fort ticket modérateur ou absence de remboursement).

En conséquence, afin d'optimiser l'efficacité et l'équité des politiques publiques à l'égard des hépatites, il apparaît comme fondamental que la gestion de leur financement ne soit pas déconnectée et accompagne au contraire la réflexion globale sur les modalités pratiques de mise en œuvre de ces politiques.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Bourguignon F. Kessler D. Assurance sociale. *Risques* 1994, **17**: 19-23

Dionne G. Antisélection. *Risques* 1994a, **17**: 12-14

Dionne G. Auto protection et auto assurance. *Risques* 1994b, **17**: 27-29

Dionne G. Bourguignon F. Risque moral. *Risques* 1994, **17**: 140-141

Eeckhoudt L. Le risque en économie et médecine: du diagnostic au traitement. Facultés Universitaires Catholiques de Mons. Leçon inaugurale du 13 octobre 1986

Eeckhoudt L. Théorie de la prévention. *Risques* 1991, **4**: 19-25

Wildawski A. Searching for Safety. Publication of the Social Philosophy and Policy Center. Bowling Green State University, 1988



# Synthèse

Différents virus hépatotropes sont responsables d'affections rassemblées sous le terme “ Hépatites virales ”. Les hépatites virales sont toutefois très dissemblables sur les plans étiologie, épidémiologie et surtout pronostic clinique à moyen et long terme car certains des virus hépatotropes sont à l'origine d'affections chroniques se développant dans les années suivant la contamination et susceptibles de dégénérer en cirrhose et en carcinome hépatocellulaire. La primo-infection par ces virus peut passer inaperçue ou donner lieu à une hépatite aiguë s'accompagnant ou non d'ictère, avec inflammation du foie suivie de nécrose des cellules hépatiques et élévation des transaminases sériques.

Les hépatites virales ont commencé à être individualisées à partir des années 40 quand il a été reconnu qu'il existait deux modes de transmission virale: entérale ou parentérale. Bien que de nombreuses études aient permis de connaître la biologie moléculaire des virus en cause, beaucoup d'inconnues persistent quant à la physiopathologie de l'infection hépatique. Ainsi, on ignore aujourd'hui l'étendue du pouvoir pathogène du virus de l'hépatite G isolé récemment.

## **Les infections par les virus des hépatites sont un problème important de santé publique en France**

Les virus des hépatites B, C et D (VHB, VHC et VHD) sont transmis par voie parentérale et peuvent induire, avec une fréquence variable, une infection chronique souvent associée à des lésions d'hépatite et susceptible de dégénérer en cirrhose suivie de carcinome hépatocellulaire. Les infections par le VHC ont une prévalence forte puisqu'on estime qu'environ 1 à 1,2 % de la population générale ont été en contact avec le virus. Ce pourcentage représente actuellement 500 000 à 650 000 sujets dont 80 % sont porteurs du VHC. L'incidence des hépatites post-transfusionnelles dues au VHC, actuellement estimée à environ 1/220 000 dons, a considérablement été réduite depuis la mise en place de la recherche des anticorps anti-VHC en 1990 (cette incidence pouvait atteindre 1/15 en 1988). Le risque post transfusionnel résiduel correspond à la fenêtre sérologique, c'est-à-dire à la période après la contamination pendant laquelle les tests de dépistage demeurent négatifs alors que le sujet est porteur du virus.

La prévalence des porteurs du VHB est estimée à 0,2-0,3 % (soit environ 100 000 à 150 000 sujets). Dans l'étude d'une cohorte de femmes enceintes, cette prévalence était de 0,4 %.

L'incidence des infections par le VHB devrait être progressivement réduite par la diffusion de la vaccination et les campagnes de prévention de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le risque post transfusionnel lié au VHB, deux fois plus élevé que pour le VHC, concerne environ 1/120 000 dons, le risque d'une infection à VIH post transfusionnelle étant actuellement évalué à 1/700 000 dons. Environ 5 % des patients atteints d'hépatite chronique B sont porteurs d'une co-infection par le virus de l'hépatite D (VHD).

Enfin, un nouveau virus hépatotrope à transmission parentérale dont l'impact en pathologie hépatique reste incertain, le virus de l'hépatite G (VHG), encore connu sous le nom virus GB-C, a récemment été identifié. Il pourrait se révéler fortement prévalent dans la population générale: des chiffres de 2 à 3 % ont été récemment avancés d'après des données partielles obtenues chez les donneurs de sang par détection de l'ARN du virus.

Les virus des hépatites A et E, à transmission entérale, n'induisent pas d'infection chronique mais sont une cause importante de morbidité car ils sont responsables d'hépatites aiguës ou de l'aggravation d'hépatopathies chroniques. En France, l'incidence des hépatites A aiguës, est estimée actuellement entre 20 et 50/100 000. L'amélioration des conditions d'hygiène et la diminution de la taille des fratries dans les dernières décades ont entraîné une baisse de l'incidence et une élévation de l'âge de la primo-infection. Quant aux infections par le virus de l'hépatite E, elles restent exceptionnelles dans notre pays (environ 50 cas par an) et sont essentiellement observées chez des sujets ayant séjourné dans des zones "à risque" telles que l'Inde ou les pays de l'Afrique du Nord et de l'Est.

### **Les facteurs de risque de contamination par les virus des hépatites demeurent difficiles à appréhender**

Les études épidémiologiques montrent que les facteurs de risque pour certaines de ces infections sont en cours de modification.

Du fait de l'amélioration des conditions d'hygiène dans les pays développés, le statut immunologique de la population générale vis-à-vis de l'hépatite A a été modifié: 50 % des sujets âgés de 20 ans étaient séropositifs au VHA à la fin des années 70, contre 15 % aujourd'hui. Pour les sujets de 50 ans, ce pourcentage était de 80 %, il n'est plus que de 50 %. Cette évolution a entraîné une augmentation de la fréquence relative des manifestations symptomatiques chez des sujets adultes exposés au risque. Par ailleurs, la gravité de la maladie augmenterait avec l'âge, et des chiffres de 1 % de létalité par hépatite fulminante après 40 ans ont été rapportés.

Un tiers des cas de contamination par le VHC ou le VHB ont une cause indéterminée qui pourrait souvent être liée à un acte médical de type invasif. La transmission nosocomiale semble être non négligeable pour le VHC.

La toxicomanie par voie veineuse est un facteur de risque important de transmission du VHC. La prévalence du virus est très élevée (près de 70 %) dans cette population et la pratique de la toxicomanie par voie intraveineuse a pu conduire à l'introduction de nouveaux géotypes de VHC dans cette population.

L'impact de la transmission de la mère à l'enfant et par voie sexuelle diffère suivant les virus: important pour le VHB mais très faible pour le VHC. Néanmoins, il convient de garder à l'esprit que dans 30 % des cas, la cause de la contamination par le VHC reste indéterminée.

### **Des histoires naturelles très dissemblables et encore beaucoup d'inconnues**

Les infections par les virus des hépatites A et E n'induisent pas de portage chronique et la primo-infection, qu'elle ait ou non donné lieu à des manifestations cliniques, permet l'établissement d'un état d'immunité.

Au contraire, les infections par les virus des hépatites B,C et D peuvent induire des lésions chroniques de nécrose hépatocytaire associée à une inflammation et à une fibrose qui signent l'hépatite chronique. Cinq à dix pour cent des hépatites à VHB et 60 à 80 % des hépatites à VHC évoluent vers la chronicité. Sur l'ensemble de ces sujets infectés chroniquement, 30 % environ présenteront des lésions de cirrhose du foie. La cirrhose hépatique constitue en elle-même un facteur de risque important de développement d'un cancer primitif du foie, dont la forme histologique la plus fréquente est le carcinome hépatocellulaire: en effet, 30 à 50 % des sujets présentant une cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie, développent ce type de tumeur après 10 ans d'évolution. Le virus de l'hépatite D constitue un facteur hautement aggravant des manifestations cliniques du VHB.

Les lésions hépatiques associées à l'infection virale par le VHG semblent nettement moins sévères que pour les hépatites B et C. L'infection aiguë est souvent compliquée par une infection chronique. Le rôle de certains isolats de VHG/GBC dans la pathogénie d'hépatites fulminantes est discuté. La co-infection VHB-VHG ou VHC-VHG ne semble pas aggraver les lésions hépatiques liées au VHB ou VHC, ni modifier leur réponse au traitement anti-viral.

Les facteurs d'environnement jouent un rôle important dans le développement des lésions hépatiques. En particulier, la consommation régulière d'alcool, même modérée, est un facteur de risque majeur, qui potentialise les effets de l'infection virale sur les cellules hépatiques et pourrait également augmenter, par des mécanismes encore inconnus, la multiplication virale.

L'association de l'infection virale à une dépression immunitaire induite par le VIH ou par des traitements immunosuppresseurs, par exemple lors d'une transplantation hépatique ou rénale, est également susceptible d'aggraver les lésions hépatiques et d'influencer l'évolution de ces infections.

Les infections chroniques par le VHB et le VHC ont une évolution virologique fondamentalement différente qui conditionne leur histoire naturelle et donc leur pronostic clinique. L'infection par le VHB est généralement caractérisée par un arrêt progressif de la multiplication virale, souvent contemporain de l'installation des lésions de cirrhose, les séquences d'ADN viral persistant sous forme intégrée dans le génome cellulaire. Au contraire, l'infection à VHC est caractérisée, lors de l'aggravation des lésions hépatiques, par l'absence d'intégration du génome viral et la persistance de la multiplication virale, même aux stades de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Les manifestations cliniques de l'infection par le VHB et les différents paramètres de la réponse immunitaire impliqués dans ce processus pathogène sont bien établis. Seuls 30 % des sujets contaminés présentent des symptômes d'hépatite aiguë, l'infection passant inaperçue dans la grande majorité des cas. Cinq à dix pour cent de l'ensemble des sujets contaminés vont développer une infection persistante à potentiel cirrhogène et oncogène. L'évolution vers la cirrhose intervient dans 30 % des cas d'hépatite chronique et s'étale en moyenne sur 10 ans. Les nouveaux-nés nés de mères positives pour l'antigène HBe (phase de répllication), présentent un cas particulièrement dramatique. En effet, 95 % d'entre eux sont contaminés dont la quasi totalité va développer une affection chronique. Malgré les nombreuses études qui se sont intéressées aux bases moléculaires de l'infection par le VHB, les étapes du développement du carcinome hépatocellulaire demeurent encore largement inconnues.

L'histoire naturelle des infections à VHC reste mal connue et les éléments permettant d'apprécier l'évolution prévisible de l'affection chez un sujet donné sont à l'heure actuelle mal définis. Cet état de fait provient de l'absence d'homogénéité dans la sélection des patients suivant les études: patients suivis à l'hôpital, donneurs de sang, population "générale". Ces populations diffèrent considérablement en termes de sévérité des lésions hépatiques et de la fréquence avec laquelle persiste une multiplication virale active: en effet, une virémie est détectée chez 80 à 90 % des patients présentant une hépatite chronique et chez 40 à 50 % des sujets ayant des anticorps anti-VHC mais des transaminases normales, ce deuxième type de patient étant le moins fréquent.

On peut schématiquement attribuer trois caractéristiques à l'évolution de l'hépatite C vers la chronicité:

- généralement lente, s'étalant sur une période de 15 à 30 ans. Le risque de cirrhose chez un sujet porteur chronique du virus est souvent estimé à environ 30 à 50 %, la cirrhose étant elle-même un facteur de risque majeur pour la survenue d'un carcinome hépatocellulaire;
- très variable d'un individu à l'autre, certaines hépatites chroniques apparemment peu actives évoluant en 3 à 5 ans vers la cirrhose:

- modifiée par certains facteurs, en particulier virologique (génotype et charge virale) dont l'importance reste discutée.

**L'interféron a est à la base du traitement des hépatites B et C, mais ses modalités d'application sont encore à préciser.**

Il n'existe pas de traitement des hépatites virales aiguës, quelle que soit leur étiologie. En cas d'hépatite fulminante, seule la greffe de foie peut être envisagée. Environ 50 transplantations sont réalisées par an en France à la suite d'infections par le VHA ou le VHB. Les traitements ont donc pour objectif de prévenir ou stopper une affection chronique, de type B ou C.

Pour les infections dues au VHB, les stratégies thérapeutiques sont devenues relativement stéréotypées. Le traitement antiviral n'a de sens que lors de la phase de multiplication virale, avant le développement de la cirrhose qui est souvent associée à une diminution spontanée de la réplication de l'ADN viral. Un tel traitement est donc indiqué devant une multiplication virale persistante associée à des lésions d'hépatite chronique active repérables sur une biopsie hépatique, qui est indispensable avant toute décision thérapeutique. Le traitement de base repose actuellement sur l'interféron  $\alpha$  et l'adénine arabinoside, qui ne permettent l'arrêt de la réplication virale que dans 30 à 40 % des cas. Le traitement " standard " à base d'interféron  $\alpha$  administré à la dose de 5 millions d'unités, trois fois par semaine pendant 6 mois, représente un coût de 20 000 francs, il est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie.

Les possibilités de traitement de l'infection à VHB ont été récemment renforcées par deux approches complémentaires, l'utilisation de nouveaux analogues nucléosidiques prescrits par voie orale, le 3TC (Lamivudine) et le Fanciclovir, et le développement des essais d'immunothérapie active par administration du vaccin anti-VHB aux porteurs chroniques.

Le traitement ne peut pas éliminer complètement le virus, puisque les formes intégrées de l'ADN viral persistent dans les cellules hépatiques et dans certaines autres cellules, comme celles de la lignée leucocytaire. Ce traitement permet par contre de limiter l'inflammation hépatique, l'aggravation de la fibrose et le risque de cancer primitif du foie. La réactivation de la multiplication après traitement est moins fréquente pour les infections à VHB que pour celles à VHC, mais elle est favorisée par une immunodépression associée.

Pour les infections par le VHC, le traitement est indiqué devant la mise en évidence de lésions d'hépatite chronique active par une biopsie du foie qui est nécessaire, comme pour le VHB, avant toute décision thérapeutique. La recherche d'une virémie et la détermination du génotype viral peuvent guider la stratégie choisie mais ne sont pas des facteurs décisionnels.

Le traitement, basé sur l'interféron  $\alpha$ , permet une normalisation prolongée des transaminases chez environ 20 % des sujets, associée dans la majorité de ces cas à un arrêt de la multiplication virale et parfois même à une éradication complète du virus, le génome viral ne s'intégrant pas dans le génome cellulaire. Chez environ 40 % des sujets, une réactivation de la multiplication virale est observée pendant le traitement ou à son arrêt. D'après certains travaux récents qui doivent être confirmés, le traitement pourrait, en dépit d'une réactivation de la multiplication virale, présenter une certaine efficacité en termes de diminution des lésions et de prévention du risque de dégénérescence vers un cancer. Ces travaux ont une importance essentielle pour établir une stratégie thérapeutique: poursuite ou arrêt précoce d'un traitement en cas de persistance de l'infection virale, thérapie chez les sujets ayant une faible probabilité de réponse antivirale, par exemple atteints de cirrhose ou infectés par le génotype 1 et avec une forte charge virale.

Le traitement prévoit l'administration de 3 millions d'unités, trois fois par semaine pendant 12 mois. Il a été suggéré qu'une augmentation des doses à 6 millions d'unités trois fois par semaine et de la durée de prescription (jusqu'à 18 mois) pourrait diminuer la fréquence des rechutes. Par ailleurs, des études cliniques ont montré que l'association à l'interféron  $\alpha$  d'un analogue nucléosidique, la Ribavirine, pourrait également réduire le risque de rechute. Le coût du traitement d'une hépatite chronique à VHC est de l'ordre de 25 000 francs pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie. Le renouvellement de la prescription médicale est maintenant autorisée par les gastroentérologues, hépatologues et bientôt les médecins généralistes en ville. Le coût représente un problème aigu, d'autant que seuls 20 000 à 30 000 des 600 000 sujets estimés infectés sont actuellement traités, et que l'on peut s'attendre à 3 000 à 5 000 demandes de traitements supplémentaires par an du fait de l'intensification du dépistage.

Il est actuellement difficile de décider de l'opportunité de traiter des patients présentant des lésions hépatiques minimales. Face à une évolution potentiellement favorable d'une hépatite C, le thérapeute doit mettre en balance les effets secondaires du traitement, le risque d'aggravation dans un pourcentage de cas encore mal connu, et l'efficacité incertaine du traitement.

L'absence de système efficace de culture du virus ralentit les avancées thérapeutiques. En effet, des modèles *in vitro* seraient extrêmement utiles pour tester l'efficacité potentielle de nouveaux outils thérapeutiques et mieux définir le "rationnel" des traitements utilisés. Les progrès rapides de la compréhension de la biologie du virus font cependant espérer le développement à moyen terme de nouveaux antiviraux et en particulier d'anti-protéases visant à inhiber la maturation des protéines virales.

## **La prévention des hépatites virales dépend des modes de transmission**

La prévention doit tenir compte des caractéristiques épidémiologiques et virologiques de chacune des infections virales. En France, les problèmes majeurs sont ceux posés par les infections par le VHB et le VHC et, à un moindre degré, par le VHA. La prévention de l'hépatite D épouse celle de l'hépatite B à laquelle elle est toujours associée. L'infection à VHE est exceptionnelle et sa prévention ne concerne que les voyageurs.

La prévention de l'hépatite A implique le respect des conditions sanitaires individuelles et collectives (crèches, cantines, internats, instituts pour handicapés...). La prévention primaire des hépatites B, C et D repose d'abord à l'évidence sur la diffusion des campagnes de prévention des maladies sexuellement transmissibles et celles visant la toxicomanie par voie intraveineuse, en mettant l'accent sur les risques infectieux qui y sont liés, et le renforcement de l'application des règles générales d'hygiène dans tous les actes médicaux pour éviter la transmission nosocomiale.

La prévention spécifique des hépatites B et C doit tenir compte des caractères propres à chacune d'entre elles: l'infection par le VHB, avec d'importantes variations individuelles, est facilement transmissible d'un individu à l'autre, en particulier par voie sexuelle; la contamination rapide d'un nouveau groupe d'individus à partir d'un sujet contaminé est un risque suffisamment important pour justifier d'une part une stratégie vaccinale, puisqu'un vaccin est disponible et, éventuellement d'autre part, l'utilisation de l'immunothérapie passive (immunoglobulines anti HBs) chez les sujets récemment exposés.

Le profil épidémiologique de l'infection à VHC est bien différent, le risque de diffusion de l'infection virale, en particulier par voie sexuelle, étant beaucoup plus réduit. Du fait du dépistage de l'infection chez les donneurs de sang et de la diminution progressive du risque d'infection iatrogénique, on peut s'attendre dans l'avenir à une diminution significative des formes sporadiques et post transfusionnelles. Le problème majeur est donc celui des toxicomanes par voie veineuse, population difficile à protéger chez laquelle la prévalence de l'infection à VHC est déjà très forte (70 % d'après certaines études). Toutefois, le très faible risque de transmission par voie sexuelle devrait permettre d'éviter une diffusion massive à d'autres groupes.

Les stratégies de vaccination doivent, d'une façon générale, tenir compte de la prévalence de l'infection, du risque encouru par une population considérée et des coûts respectifs du dépistage et de la vaccination.

## **Des vaccins sont disponibles contre les hépatites A et B: efficacité et innocuité**

Un vaccin contre l'hépatite A, contenant le virus entier inactivé, est disponible depuis 1988. Pour l'hépatite B, plusieurs vaccins sont disponibles.

Les vaccins plasmatiques ont été préparés depuis 1975 puis remplacés dans la plupart des pays par les vaccins produits par génie génétique. Ces vaccins anti VHB contiennent soit uniquement la protéine majeure de l'enveloppe virale (antigène HBs), soit l'entité HBs-PreS2. Le bénéfice de la présence d'un antigène d'enveloppe supplémentaire, suggéré par certaines données expérimentales, n'a pas été démontré dans la pratique. De nouveaux types de vaccins, basés sur l'addition de la protéine PreS1, sont en cours d'évaluation en particulier chez des sujets non-répondeurs aux vaccins traditionnels. Il n'existe pas encore de vaccin contre le VHC et son obtention à court ou moyen terme sera techniquement difficile. Enfin, une préparation vaccinale pourrait être mise au point rapidement vis-à-vis du VHE, mais son utilisation devrait être très limitée du fait de l'incidence minimale de cette infection en France.

Les vaccins anti-VHA et anti-VHB ont démontré leur efficacité et permettent de protéger contre les différents isolats viraux et, pour le vaccin anti-VHB, contre l'infection à virus D, puisque ce dernier emprunte l'antigène de surface du VHB

Depuis la mise sur le marché du vaccin anti-VHB, de nombreuses études portant sur des millions de sujets ont documenté son innocuité. La mise en évidence d'atteintes démyélinisantes chez des sujets ayant été vaccinés a récemment soulevé des craintes dans la population. Entre janvier 1989 et décembre 1996, 106 atteintes démyélinisantes centrales (69 poussées de sclérose en plaque, 27 manifestations ophtalmiques et 10 myélites) ont été notifiées pour environ 17,5 millions de sujets vaccinés. L'analyse épidémiologique indique que les fréquences observées de scléroses en plaque chez les sujets vaccinés, compte tenu du sexe et de l'âge, ne sont pas supérieures à celles attendues dans la population générale (incidence annuelle de 2 000 à 3000 cas). Le 13 décembre 1996, la Direction générale de la Santé et l'Agence du médicament ont donc déclaré à ce propos que " L'examen de ces cas n'a pas permis d'apporter d'éléments scientifiques nouveaux (cliniques, épidémiologiques, expérimentaux) sur un lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaque ". Il existe donc une association temporelle mais non d'imputabilité entre les cas de sclérose en plaque ou de lésions démyélinisantes et la vaccination anti-VHB. Par mesure de prudence, la Direction générale de la Santé et l'Agence du Médicament ont renouvelé la recommandation faite aux praticiens à l'automne 1995 de peser les facteurs de risque de contamination par le VHB avant de vacciner des sujets ayant des antécédents personnels de sclérose en plaque.

Il faut souligner que la vaccination anti-VHB est la première campagne de primo-immunisation de masse chez l'adulte et que de nombreuses pathologies se développent spontanément dans cette population. Des études cas-témoins devraient permettre de régler définitivement la question de l'innocuité dans la population générale adulte.



La vaccination doit être répétée tous les 5 à 10 ans chez les sujets à risque. Il faut cependant noter que l'immunité persiste quand les anticorps anti-HBs sont devenus indétectables. De plus, chez l'enfant, la persistance de l'immunité serait beaucoup plus longue, ce qui implique de rediscuter la fréquence des rappels.

Les facteurs, en particulier génétiques, de non réponse au vaccin nécessitent une nouvelle définition des modalités vaccinales. Cette question est particulièrement importante pour certaines populations telles que les sujets hémodialysés ou les alcooliques chroniques, mais aussi les adultes à partir de 35 ans, car l'efficacité de la vaccination décroît rapidement avec l'âge. Dans certains cas, l'utilisation de protocoles " renforcés " d'immunisation, incluant un nombre plus élevé d'injections et/ou l'utilisation de doses doubles, est justifié. L'intérêt de l'association de nouveaux adjuvants est en cours d'évaluation.

Des infections par le VHB ont été répertoriées chez des enfants pourtant vaccinés lors du suivi de programmes de vaccination en Gambie, en Italie et en Asie. Ces observations suggèrent qu'il existe un risque d'échappement du virus au vaccin. Elles ont conduit à la recherche et à la détection de mutations dans la séquence codant pour la protéine d'enveloppe de ces isolats viraux, mutations modifiant la conformation d'un déterminant majeur de l'antigénicité, le déterminant " a ". Ces études suggèrent que la vaccination peut induire la sélection de mutants capables d'échapper à la protection par les anticorps anti HBs induits spécifiquement par le vaccin administré. Des observations comparables ont été rapportées chez des nouveau-nés, nés de mère infectée par le VHB et chez lesquels une infection par le VHB s'est établie malgré une protection apparemment efficace à la naissance par immunothérapie active et passive. Ces données pourraient amener à inclure, dans les vaccins futurs, les épitopes correspondant aux séquences mutées, permettant ainsi une protection plus " large ". Toutefois, ces mutations restent exceptionnelles et ne remettent pas en cause l'efficacité des vaccins actuels, d'autant que ces " mutants d'échappement " peuvent être identifiés en l'absence de toute pression vaccinale et que leur pouvoir pathogène n'est pas prouvé.

### **Les impératifs d'une politique vaccinale universelle ou ciblée sur des groupes à risque**

Les indications d'utilisation des vaccins anti-VHA et anti-VHB ont été données en France par le Comité Technique des Vaccinations. La vaccination anti-VHA est actuellement indiquée pour les groupes à risque, tenant compte de la transmission par voie orale du virus: sujets exposés professionnellement à un risque de contamination, personnel de crèches d'internats des établissements et services pour l'enfance et de la jeunesse handicapée, personnels de traitement des eaux usées.

La vaccination est également recommandée pour les adultes non immunisés voyageant en zone d'endémie, les jeunes des internats des établissements spécialisés pour handicapés, les personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective et les personnes exposées à des risques particuliers tels les patients avec hépatopathie chronique.

L'utilisation de la vaccination anti-VHA a été également proposée pour enrayer un risque d'épidémie. Cette indication semble intéressante, mais sa mise en œuvre pratique est difficile.

L'évolution récente des stratégies de vaccination contre le VHB dans tous les pays et particulièrement en Europe est marquée par l'élargissement de ses indications aux classes d'âge les plus jeunes. En France, la vaccination des pré-adolescents à l'entrée en classe de 6<sup>ème</sup> a été instituée en 1994, dans le cadre de la médecine scolaire. Il est important de souligner que cette couverture vaccinale reste incomplète: en effet, selon les données récentes sur les résultats de la campagne de vaccination 1994-1995 portant sur une cohorte de 900 000 enfants, le statut vaccinal restait inconnu pour 200 000 d'entre eux.

La vaccination est également recommandée chez les nourrissons. Cette stratégie permet, dans un pays comme la France où l'exposition au virus à la naissance est très faible (moins de 1% des nourrissons), d'établir une mémoire immunologique afin qu'une dose unique en rappel à l'adolescence assure une réponse immunitaire protectrice à l'âge du risque maximum de contamination. Le problème majeur demeure l'acceptation de la vaccination chez les parents puisque seuls 20 à 30 % des nourrissons seraient actuellement vaccinés.

Par ailleurs, la vaccination anti-VHB doit être systématique chez les sujets appartenant à un groupe à risque, professionnels de santé, nouveau-nés nés de mères porteuses de l'antigène HBs, insuffisants rénaux, hémophiles, polytransfusés, entourage familial des personnes porteuses de l'antigène HBs, en particulier les nourrissons s'ils n'ont pas été vaccinés dans le cadre de l'application du calendrier vaccinal, toxicomanes, homosexuels et hétérosexuels à partenaires multiples, voyageurs ou résidents en zones d'endémie.

Il est nécessaire de prendre en compte et d'analyser toutes les causes de refus de la vaccination. Il peut s'agir de considérations morales et éthiques, souvent vagues mais qui incitent à rejeter la vaccination ou une méfiance générale sur la médecine, aggravée par la publicité récente donnée aux suspicions de complications neurologiques. Ces attitudes justifient la poursuite et l'extension de campagnes d'information sur la vaccination anti-VHB ciblant la population générale mais également les médecins qui, ayant encore une perception erronée du risque pour les nourrissons, contribuent à la réticence des familles.

## Perspectives pour la mise à disposition de nouveaux outils vaccinaux

La diffusion de toute vaccination est nettement améliorée par la diminution du nombre d'injections nécessaires à l'obtention d'une immunisation efficace, le but ultime étant la possibilité d'induire une réponse protectrice après administration d'une seule dose initiale, suivie éventuellement d'un rappel.

La mise à disposition de vaccins combinés devrait faciliter le respect des calendriers de vaccination. Une préparation contenant les vaccins anti-VHA et anti VHB est actuellement en cours d'évaluation clinique de phase III. Par ailleurs, plusieurs préparations vaccinales destinées aux enfants sont actuellement à l'étude, associant l'antigène du VHB aux vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et *Haemophilus influenzae b*.

L'immunothérapie des porteurs chroniques du virus est une indication nouvelle de la vaccination, actuellement en cours d'évaluation. Les résultats préliminaires des études entreprises montrent une diminution de la charge virale. Si ces résultats étaient confirmés, ils permettraient d'envisager la vaccination comme thérapeutique, en remplacement ou en association avec les antiviraux.

La vaccination pourrait bénéficier dans l'avenir de progrès technologiques récents, en particulier de la possibilité de remplacer les antigènes protéiques par les séquences d'ADN correspondantes. Les avantages potentiels de ces vaccins " ADN " sont une facilité de préparation, une flexibilité d'utilisation permettant de façon plus aisée l'inclusion de différentes séquences de l'enveloppe virale afin d'augmenter la protection contre certaines variantes et l'induction d'une réponse immunitaire de type cellulaire. Il existe toutefois des limitations à cette approche, telles que le risque théorique de mutagenèse insertionnelle et des difficultés d'adaptation des protocoles actuellement réalisés chez la souris au chimpanzé puis à l'homme. De plus, il faut s'attendre au maintien d'un coût relativement élevé de ces vaccins.

L'obtention d'un vaccin efficace contre le VHC constitue un objectif important, bien que les indications d'un tel vaccin paraissent plus restreintes que celles du vaccin anti VHB, compte tenu du risque plus faible de transmission. En fait, son utilisation pourrait dépasser la prévention et s'appliquer au traitement des porteurs chroniques du virus. La réalisation de ce vaccin est difficile du fait de la variabilité génétique du génome viral, de l'absence de protection croisée entre différents isolats et de la faible immunogénicité des protéines d'enveloppe virale actuellement produites par recombinaison génétique. Les résultats des expériences en cours, visant à évaluer chez le chimpanzé la protection induite par l'injection de ces protéines d'enveloppe, sont globalement négatifs. En effet, les taux d'anticorps obtenus sont faibles et ne permettent pas une protection complète malgré l'utilisation d'isolats identiques ou très proches pour les tests de protection.



Par contre, les tests sérologiques disponibles pour le virus E sont encore en cours d'évaluation.

La réglementation concernant le diagnostic de l'infection par le VHC est en cours d'élaboration. Les directives antérieures imposaient de pratiquer deux tests, généralement de type ELISA, il est actuellement question d'utiliser un seul de ces tests et de le valider par une autre technique qui reste à préciser.

Le suivi thérapeutique des infections par le VHB, le VHC ou le VHD repose sur l'évolution de marqueurs viraux détectés par différentes techniques de biologie moléculaire. Un cas particulier est celui d'une virémie encore notable plus de six semaines après le début d'une hépatite B avérée, pour lequel il serait hautement souhaitable que les patients concernés soient soumis à des examens diagnostiques systématiques afin de déterminer le plus tôt possible l'établissement d'une chronicité.

La détection de l'ADN du VHB et de l'ARN du VHD sont des éléments essentiels pour évaluer la multiplication virale, identifier les patients à traiter et déterminer l'efficacité des traitements.

La détection de l'ARN du VHC par des tests qualitatifs présente un intérêt diagnostique dans certains cas d'hépatite aiguë ou chronique dont l'étiologie demeure incertaine. La quantification de l'ARN sérique du VHC, de même que la détermination du génotype ou du sérotype, sont essentiels pour l'optimisation des protocoles thérapeutiques.

La recherche de l'ARN du VHG/GB-C est actuellement le seul test disponible pour la détection de cette infection virale, mais ses indications sont limitées et en cours d'évaluation. La détection d'anticorps anti-E2, dirigés contre une protéine d'enveloppe virale, devrait permettre d'identifier les individus préalablement exposés au virus. Ce test n'est pas encore commercialisé.

### **Les bénéfices socio-économiques potentiels d'une politique efficace de prévention et de traitement des hépatites sont considérables**

La mise en place en France et dans plusieurs pays développés de programmes publics de vaccination contre l'hépatite B. les débats sur les groupes de populations devant être vaccinés contre l'hépatite A et la complexité des choix à réaliser en matière de traitement des hépatites B et C conduisent à s'intéresser à la dimension socio-économique de la prévention, du dépistage, du diagnostic et du traitement des hépatites virales. En effet, les coûts de la prévention comme ceux du traitement sont élevés, tant en raison du nombre de personnes concernées que de la gravité des problèmes de santé rencontrés, qui nécessitent souvent la mise en œuvre de moyens diagnostiques et thérapeutiques sophistiqués.

Néanmoins, ces moyens peuvent permettre d'éviter la survenue de complications médicales d'une extrême gravité et parfois mortelles.

L'intérêt des approches économiques dans ce domaine réside donc, en premier lieu, sur la base de bilans de type coût-bénéfices ou coût efficacité, dans la possibilité de hiérarchiser les politiques, programmes ou interventions médicales susceptibles d'être menés, et d'aider à fixer des objectifs de santé publique, à moyen ou long terme, compatibles avec les ressources disponibles. Par ailleurs, les approches économiques peuvent servir de fondement à une réflexion la faisabilité de ces politiques en tenant compte de leur acceptabilité par les individus concernés, des conditions d'organisation et de financement du système de santé.

Peu de travaux sont disponibles sur la situation spécifique de la France. Même si l'épidémiologie des pays où des évaluations médico-économiques ont été effectuées est globalement comparable à celle de la France, il est difficile d'en transposer les résultats.

En ce qui concerne la prévention de l'hépatite A, les études montrent un bénéfice médico-économique de la vaccination pour les personnes susceptibles d'effectuer des séjours fréquents et/ou de longue durée dans des pays de forte endémicité. Dans certains pays, l'administration d'immunoglobulines anti-hépatite A est recommandée pour des séjours peu fréquents et de courte durée. En France, cette stratégie a été abandonnée car les immunoglobulines coûtaient plus cher que les vaccins. Compte tenu de la forte séroprévalence du virus de l'hépatite A (VHA) chez les personnes nées avant 1945, un dépistage avant vaccination pourrait être plus efficace qu'une vaccination systématique. On ne dispose que de peu de données sur le coût des traitements de l'hépatite A en France. Le coût moyen d'une hépatite aiguë est estimé à 3 000 francs chez l'adulte, la contamination chez l'enfant étant la plupart du temps asymptomatique. Le coût moyen d'une hépatite fulminante peut s'élever jusqu'à 400 000 francs. Les populations non immunes étant de plus en plus âgées, le risque d'hépatite aiguë sévère est en augmentation.

En ce qui concerne la prévention de l'hépatite B, une politique basée seulement sur la vaccination des groupes à risque est insuffisante en termes de réduction de l'incidence globale de la maladie. Cette analyse a conduit à promouvoir la vaccination universelle des nourrissons et des pré-adolescents tout en poursuivant la vaccination des groupes à risque. Cette stratégie semble efficace dans des pays de moyenne endémicité comme dans les pays en développement où l'incidence de la maladie est très forte. Le dépistage avant vaccination semble économiquement justifié pour les groupes à risque.

En l'absence de vaccin contre l'hépatite C, le seul mode de prévention aujourd'hui envisageable pour cette infection est le dépistage des sujets porteurs du VHC afin de limiter le risque de diffusion du virus et de débiter un traitement précoce.

En raison du taux de prévalence de l'infection et de la possibilité d'identifier les groupes à risque, seul un dépistage ciblé sur ces individus et non sur la population générale est à préconiser d'un point de vue économique.

Les études prospectives disponibles montrent une efficacité a priori du traitement par l'interféron  $\alpha$  pour certaines indications. De plus, le traitement réduirait l'infectiosité de certains patients. Les coûts de traitement, même très élevés unitairement, devraient à terme représenter, en contrepartie, des coûts évités d'un montant équivalent ou supérieur.

# Résumé des principales informations

## Hépatite A

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

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

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

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

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

**Traitement:** pas de traitement spécifique.

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

## Hépatite B

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

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

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

**Populations “ à risque ”:** professionnels de santé, nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs, insuffisants rénaux, hémophiles, polytransfusés, entourage familial des personnes porteuses de l'antigène HBs, en particulier les nourrissons non vaccinés dans le cadre de l'application du calendrier vaccinal, toxicomanes par voie intraveineuse, homosexuels et hétérosexuels à partenaires multiples, voyageurs ou résidents en zones d'endémie. Dépistage systématique (recherche des anticorps HBs) chez les femmes enceintes et les donneurs de sang ou d'organes.



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

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

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

## Hépatite C

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

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

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

**Physiopathologie:** infection chronique dans 60 à 80 % des cas, le plus souvent associée à une multiplication virale et des lésions d'hépatite chronique active; cirrhose chez 20 % des hépatites chroniques; cancer primitif du foie après 10 ans chez 30 à 50 % des sujets cirrhotiques.

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

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

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

## **Hépatite E**

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

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

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

## **Hépatite G (ou virus GB-C)**

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

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

**Physiopathologie:** pouvoir pathogène encore discuté. Dépistage: pas de test sérologique fiable; ARN viral délectable en PCR (trousses diagnostiques disponibles); niveau de virémie potentiellement dix fois supérieur à celui du VHC.

# Recommandations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La vaccination universelle des nourrissons a été préconisée pour permettre d'atteindre un seuil de couverture suffisant.

La vaccination des nourrissons, remboursée à 65 % par l'Assurance Maladie, présente l'avantage d'être réalisée en même temps que les autres vaccinations infantiles. L'efficacité de la réponse immunitaire au vaccin administré chez le nourrisson permet d'établir une mémoire immunologique suffisante pour qu'une seule dose de rappel soit nécessaire l'adolescence, âge du risque maximum de la contamination. L'adhésion des familles à la stratégie de vaccination chez le nourrisson est impérative pour permettre l'éradication du VHB. En dehors du calendrier vaccinal du nourrisson, la vaccination après les premiers mois de la vie jusqu'à la pré-adolescence n'est pas justifiée.

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

*En termes de recherche*

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

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

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

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

### **Etudier les conditions de développement des vaccins " ADN "**

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

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

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

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

L'amélioration des conditions d'hygiène dans les pays industrialisés a provoqué une baisse de l'immunité naturelle dans l'ensemble de la population, et plus particulièrement chez les jeunes générations, mettant à l'ordre du jour à plus ou moins long terme la discussion sur la nécessité d'une vaccination systématique.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*En termes de recherche*

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

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

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

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

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

Le dépistage du VHB est systématiquement effectué chez les donneurs de sang ou d'organes et les femmes enceintes. Ce test doit être prescrit dans toutes les populations à risque, nouveau-nés nés de mère infectée, professionnels de santé, insuffisants rénaux, hémophiles, polytransfusés, entourage familial des personnes porteuses de l'antigène HBs, en particulier les nourrissons s'ils n'ont pas été vaccinés dans le cadre de l'application du calendrier vaccinal, toxicomanes par voie intraveineuse, homosexuels et hétérosexuels à partenaires multiples, voyageurs ou résidents en zones d'endémies. En cas de piqûre accidentelle par une aiguille souillée avec du sang, des bilans hépatiques mensuels sont recommandés pendant au moins six mois.

Le test du VHC est effectué systématiquement chez les donneurs de sang et d'organes. Il n'y a pas d'indication à un dépistage du VHC en population générale. Il est toutefois recommandé chez les sujets ayant des antécédents de transfusion sanguine même unique, les sujets vivant au contact de personnes infectées, les toxicomanes, les femmes enceintes et les femmes entrant dans un protocole de fécondation in vitro.

Le remboursement du test sérologique anti-VHC, pris en charge actuellement par l'Assurance Maladie quelle qu'en soit l'indication, pourrait être limité aux seuls sujets relevant d'une action de dépistage. En attendant la réalisation, dans différents types de populations, d'études " coût-efficacité " permettant d'évaluer le bénéfice socio-économique d'un dépistage, les populations actuellement ciblées sont celles définies par le ministère du Travail et des Affaires Sociales (DGS): antécédent transfusionnel, antécédent de toxicomanie intraveineuse, personne de l'entourage familial d'un sujet atteint d'hépatite C, antécédent d'acte invasif, diagnostique ou thérapeutique, anomalie constatée lors d'un dosage de transaminases ou de  $\gamma$ -GT, atteinte inexplicquée de l'état général ou asthénie persistante.

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

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

*En termes de recherche*

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

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

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

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

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

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



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

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

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