

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 17 Juin 2014

Par Mlle NGUYEN Vu Thuy Anh

Situations sanitaires de l'hépatite B en France et au Vietnam

Membres du jury :

Président : Mme Christel NEUT
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs : Mme Anne GOFFARD
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien Hospitalier au CHRU de Lille

Mme Fanny LALLOYER
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : M. Alexandre LOUVET
Maître de Conférences à la Faculté de Médecine de Lille
Praticien Hospitalier au CHRU de Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	BiologieCellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÀ	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions
émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer mes remerciements aux membres de jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.

Merci à Mme Anne GOFFARD d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de ma thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

Merci à Mme Christel NEUT pour votre accompagnement, votre gentillesse et votre disponibilité. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

Merci à M. Alexandre LOUVET d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Merci à Mme Fanny LALLOYER d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Permettez-moi de vous exprimer ma reconnaissance.

Merci à mes parents. C'est à vous ce que je dois ce que je suis aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci de votre soutien, de votre amour. Je suis fière d'être votre fille. Je vous dédie cette thèse.

Merci à Nhung, Minh, Michel et Joachim, ma deuxième famille en France. Merci de votre soutien, de votre présence et de votre sympathie durant mes années en France.

Merci à Tom. Merci de ton amour, de ta générosité, de ton soutien et de ta présence tout au long de mon parcours universitaire. Sans toi, je ne serais pas là aujourd'hui.

Merci à Dung. Merci d'être toujours à mes côtés, dans les bons comme les mauvais moments de ma vie. Cette thèse marque la fin de mes études, mais le début de notre nouvelle vie. Je t'aime tout simplement.

Merci à ma famille et mes autres amis.

Sommaire

Tables des abréviations.....	1 1
Introduction	13
1 Généralités.....	14
1.1 Classification et structure du VHB	14
1.2 Modes de transmission du VHB.....	17
1.2.1 Transmission verticale	18
1.2.2 Transmission sexuelle	19
1.2.3 Transmission parentérale	19
1.2.4 Cas particulier des transmissions intrafamiliales.....	20
1.3 Physiopathologie de l'infection par le VHB.....	20
1.4 Epidémiologie mondiale de l'infection par le VHB	21
1.4.1 Prévalence mondiale de l'infection par le VHB.....	21
1.4.2 Incidence mondiale de l'infection par le VHB.....	23
1.4.3 Morbi-Mortalité mondiale associée au VHB.....	23
1.5 Tableaux cliniques.....	24
1.5.1 Durée d'incubation	24
1.5.2 Hépatite aiguë.....	24
1.5.3 Hépatite chronique	25
1.5.4 Résumé de l'histoire naturelle de l'infection par le VHB	26
1.6 Diagnostic et suivi biologiques des infections à VHB.....	26
1.6.1 Marqueurs sérologiques	26
1.6.2 ADN du VHB	27
1.6.3 Diagnostic biologique des hépatites aiguës à VHB	27
1.6.4 Suivi biologique des hépatites aiguës à VHB	28
1.6.5 Diagnostic biologique des hépatites chroniques à VHB.....	28
1.6.6 Suivi biologique des hépatites chroniques à VHB.....	29
1.6.7 Infection par le VHB guérie	30
1.6.8 Récapitulatif de l'interprétation des sérologies.....	30

1.7	Prévention des infections par le VHB	32
1.7.1	Mesures non vaccinales	32
1.7.2	Vaccination contre l'hépatite B.....	33
1.8	Traitement	37
1.8.1	Hépatite B aiguë.....	37
1.8.2	Hépatite B chronique	37
2	Situation des infections à VHB en France	41
2.1	Données économiques et démographiques françaises	41
2.2	Transmission du VHB en France.....	42
2.2.1	Transmission sexuelle	42
2.2.2	Transmission périnatale	43
2.2.3	Transmission parentérale	43
2.2.4	Notion de population à risque	45
2.3	Epidémiologie en France.....	45
2.3.1	Prévalence de l'hépatite B en France	46
2.3.2	Incidence	49
2.3.3	Morbi-Mortalité	50
2.4	Prévention en France	51
2.4.1	Vaccination.....	51
2.4.2	Mesures préventives non vaccinales	53
2.5	Traitement de l'hépatite B en France	55
2.5.1	Prise en charge des hépatites B aiguës.....	55
2.5.2	Prise en charge des hépatites fulminantes.....	55
2.5.3	Prise en charge des hépatites B chroniques	56
3	Situation des infections à VHB au Vietnam.....	58
3.1	Données économiques et démographiques vietnamiennes	58
3.2	Particularité de la transmission du VHB au Vietnam	60
3.2.1	Transmission périnatale	60
3.2.2	Transmission parentérale	61

3.2.3	Transmission sexuelle	61
3.3	Epidémiologie de l'hépatite B au Vietnam.....	61
3.3.1	Prévalence de l'Ag HBs au Vietnam	62
3.3.2	Incidence	64
3.3.3	Morbi-Mortalité	65
3.4	Prévention de l'hépatite B au Vietnam.....	65
3.4.1	Vaccination.....	65
3.4.2	Mesures non vaccinales	68
3.4.3	Efficacité des mesures préventives :.....	69
3.5	Traitement de l'hépatite B au Vietnam	69
3.5.1	Prise en charge des hépatites aiguës.....	69
3.5.2	Prise en charge des hépatites fulminantes.....	69
3.5.3	Prise en charge des hépatites chroniques	69
4	Rôle du pharmacien d'officine	72
4.1	En France.....	72
4.2	Au Vietnam	72
4.3	Accompagner les patients à l'officine	72
	Conclusion.....	74
	Bibliographie	75

Liste des abréviations

Ac anti HBc : Anticorps anti-protéine “core”

Ac anti HBe : Anticorps anti-protéine “précore”

Ac anti HBs : Anticorps anti-protéine de surface

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALD : Affection de Longue Durée

Ag HBe : Protéine “précore”

Ag HBs : Antigène de surface

ALAT : ALanineAmino Transférase

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : AcideRiboNucléique

ASAT : Aspartate Amino Transférase

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CMUC : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CTV : Comité Technique de Vaccination

DGS : Direction Générale de la Santé

DO : Déclarations Obligatoires

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

InVS : Institut de Veille Sanitaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymérase Chain Reaction

PEV : Plan Elargi de Vaccination

SEP : Sclérose En Plaque

UNICEF : The United Nations Children's Fund

VASLD : Vietnam Association for the Study of Liver Diseases

VHB: Virus de l'Hépatite B

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

L'hépatite B est l'une des maladies les plus répandues dans le monde. Selon l'OMS, le virus de l'hépatite B (VHB) est 50 à 100 fois plus contaminant que le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). En 2012, environ 2,5 milliards de personnes sont infectées par le VHB, soit 30% de la population mondiale. Parmi eux, au moins 350 millions sont des porteurs chroniques, essentiellement sur les continents Asiatiques et Africains.

La répartition géographique de l'hépatite B est très variable d'une région à l'autre. L'OMS a donc divisé le monde en 3 zones : de forte, de moyenne et de faible endémie. La France se trouve en Europe de l'Ouest, une région de faible endémie. Au contraire, le Vietnam se trouve en Asie-Pacifique, une région dont la prévalence de l'hépatite B chronique est la plus importante au monde [1], [2].

Deux pays, deux situations différentes. La France est un pays développé avec un haut niveau socio-économique. A l'inverse, le Vietnam est un pays en pleine voie de transition. Le système de santé français est un système public, qui assure l'accès à la santé à tous les citoyens. Quant au Vietnam, le système d'assurance de santé ne concourt qu'à 13% des dépenses de santé. Du fait de son développement accéléré, le système de santé vietnamien est confronté encore à plusieurs défis [3].

En France, selon les statistiques de l'InVS, il y a environ 3,1 millions de personnes qui ont été en contact dans le passé avec le VHB et 300 000 personnes avec une infection chronique. La voie de transmission principale est la voie sexuelle. La politique vaccinale repose sur l'identification et la vaccination des sujets à risque, ainsi que la vaccination des nourrissons et celle de rattrapage pour les adolescents.

Au Vietnam, faute de moyens et d'investissements, les statistiques officielles sont encore très limitées. On estime qu'il y a de 7 à 14 millions de personnes ayant une hépatite B chronique [4]–[7]. La voie de transmission essentielle ici est la voie périnatale. C'est la raison pour laquelle que la politique vaccinale du Vietnam repose sur la vaccination à la naissance de tous le nourrissons. En raison des coûts élevés du traitement, beaucoup de patients infectés chroniques au Vietnam n'ont pas de moyen pour accéder aux soins médicaux.

Que ce soit au Vietnam ou en France, les pharmaciens d'officine jouent un rôle important dans la lutte contre cette menace sanitaire.

1 Généralités

1.1 Classification et structure du VHB

Le VHB appartient à la famille des *Hepadnaviridae* et au genre *Orthohepadnavirus* [8].

Le VHB est un virus à ADN partiellement double brin. Son génome est formé d'environ 3,2kb, repartis en 4 gènes principaux [8] (Figure1) :

- Prés/S codant 3 protéines de surface : S est la protéine majeure, Prés2/S est la protéine moyenne et Prés1/Prés2/S est la grande protéine.
- PréC/C codant la protéine core (l'Ag HBe et l'Ag HBc). En pratique clinique, les mutants préC sont les plus fréquemment rencontrés. Il s'agit soit des mutations introduisant un codon stop dans la région préC en position 1896, à l'origine de l'arrêt de la synthèse de l'Ag HBe, soit des mutations dans le promoteur préC, à l'origine d'une diminution de l'expression de l'AgHBe. Ces 2 profils correspondent donc aux infections par des variants négatifs pour l'Ag HBe [9].
- Pol codant la polymérase virale, qui possède également une activité transcriptase inverse.
- X codant la protéine X, qui joue un rôle transactivateur sur des oncogènes cellulaires.

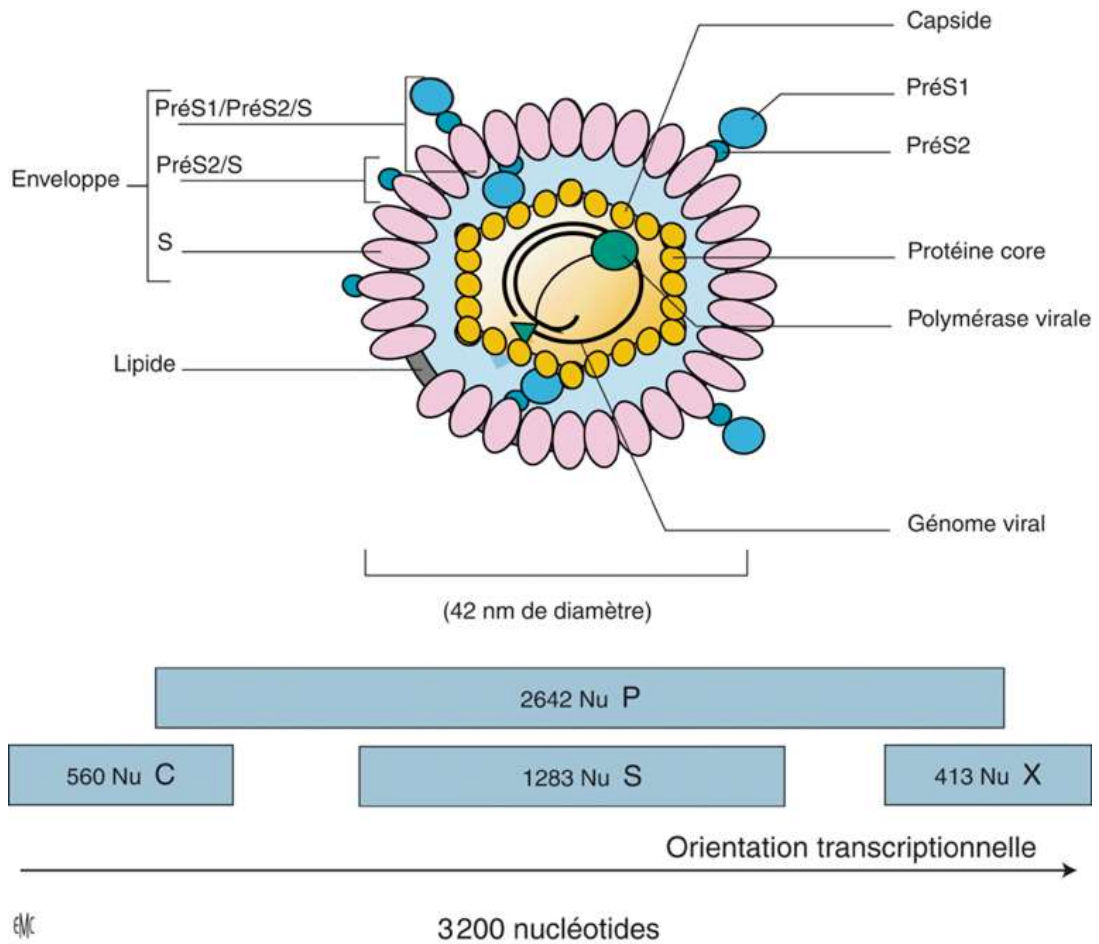


Figure 1 : Structure du virus de l'hépatite B [10].

Le VHB est un virus enveloppé à capsidre icosaédrique. Son enveloppe externe lipoprotéique est uniquement formée de protéine de surface S. Cette enveloppe entoure une nucléocapside de 28nm constituée de la protéine de capsidre (core) [10].

Avant le développement de la biologie moléculaire, le VHB était caractérisé en se basant sur l'hétérogénéité de l'Ag HBs. Aujourd'hui, le génotypage du VHB est le plus souvent réalisé pour caractériser le VHB, soit par séquençage direct du génome viral, soit par des tests commerciaux fondés sur l'hybridation moléculaire [11]. Huit génotypes de VHB, de A à H, sont actuellement connus et se distinguent par leur distribution géographique (Figure2).



Figure 2 : Distribution géographique des génotypes de l'hépatite B. Plus la lettre est grande, plus la présence du génotype dans cette région est importante [10].

- Génotype A : majoritaire en Afrique, présent en Europe, aux Etats-Unis, en Amérique latin et en Océanie.
- Génotype B : majoritaire en Asie, présent en Océanie, en Afrique et en Amérique latin.
- Génotype C : majoritaire en Asie, présent en Océanie, en Afrique et en Amérique.
- Génotype D : majoritaire en Méditerranée, présent en Océanie, en Afrique et en Amérique.
- Génotype E : majoritaire en Afrique subsaharienne.
- Génotype F : majoritaire en Amérique du Sud, présent en Alaska.
- Génotype G : majoritaire aux Etats-Unis, présent en Europe.
- Génotype H : majoritaire en Amérique centrale.

La distribution géographique des génotypes explique l'influence de la géographie dans l'évolution du virus [12], [13]. En Asie, les études semblent montrer que le génotype B serait plus sensible au traitement par interféron. Au contraire, le génotype C est plus souvent associé à une progression de la maladie vers une cirrhose ou un cancer du foie. En Europe, le génotype D est majoritaire, il serait associé à un tableau clinique plus sévère et à une moins bonne réponse au traitement par interféron que le génotype A.

Dans le sérum d'un sujet infecté, il existe 2 types de particules virales [4] (Figure 3) :

- Les particules infectieuses sphériques de 42nm de diamètre, encore nommés particules de Dane, qui constituent le virion complet.
- Des enveloppes vides non infectieuses de 22nm de diamètre, de forme sphérique ou filamenteuse, produites par la synthèse en excès de protéine S.

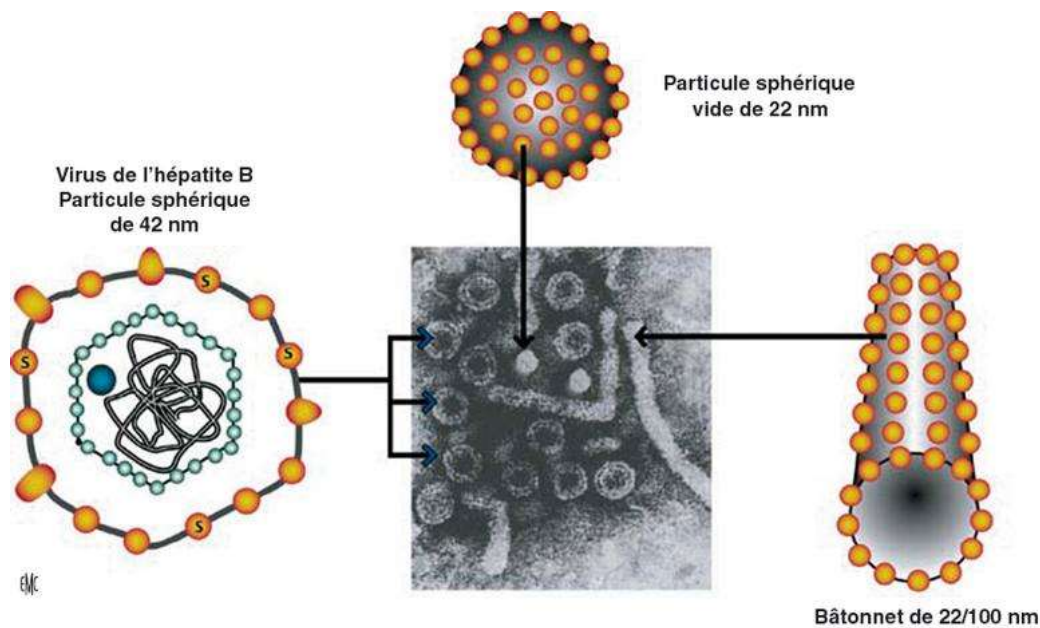


Figure 3 : Particules virales observées en microscopie électronique. Une forme infectieuse (particule sphérique de 42nm de diamètre) et deux formes vides (bâtonnet, particule sphérique de 22 nm de diamètre) [10].

1.2 Modes de transmission du VHB

Selon l'OMS, le VHB est 50 à 100 fois plus contaminant que le VIH. C'est donc une maladie virale très contagieuse.

La contamination s'explique par la présence du VHB dans la plupart des liquides biologiques comme le sang, le sperme et les sécrétions vaginales, mais également dans la salive, et à une plus faible concentration dans le lait maternel, l'urine, la sueur et les larmes à un titre encore plus faible [14].

Il existe 3 voies classiques de transmission de la maladie [15]:

- Transmission périnatale (ou encore appelée voie verticale),
- Transmission sexuelle,

- Transmission parentérale.

Pourtant, selon l'OMS, la source de contamination n'est pas identifiée dans 35% des cas.

1.2.1 Transmission verticale

Le terme de transmission verticale désigne la transmission d'une maladie infectieuse de la mère à son enfant pendant l'accouchement. Selon l'OMS, dans les zones de forte endémie, surtout en Asie, c'est le mode de transmission le plus important.

La majorité des infections mère-enfant (95%) sont acquises au moment de l'accouchement [16]. Elle peut se faire par voie transplacentaire, au décours d'une excoriation cutanée, par contact ou ingestion des sécrétions vaginales ou du sang contaminé, ou bien par une contamination sanguine lors d'une césarienne.

D'après une étude américaine en 2002 réalisée chez les mères porteuses chroniques de l'hépatite B, le risque de transmission de la maladie à leur enfant par le biais du lait maternel est nul [17]. La transmission *in utero* est rare. Elle représente moins de 5% des infections mère-enfant.

Le risque de transmission de la maladie varie selon la date de début de l'infection pendant la grossesse et selon la présence de l'Ag HBe chez la mère.

Si une hépatite aiguë se déclare pendant la grossesse, le risque de transmission est [18] :

- Faible au cours du premier trimestre de la grossesse, sauf si la mère devient porteuse chronique,
- D'environ 6% au cours du deuxième trimestre,
- D'environ 67% au cours du troisième trimestre.

Pour les femmes porteuses chroniques de l'Ag HBs, le risque de transmission à l'enfant est d'environ [16] :

- 70 à 90% si la sérologie Ag HBe est positive (70 à 90% des nouveau-nés infectés deviendront eux-mêmes porteurs chroniques),
- 10 à 20% si la sérologie HBe est négative.

La prévalence de l'Ag HBe chez les femmes enceintes est plus importante en Asie qu'en Afrique (40% vs 15%). La transmission verticale est alors plus importante [16]. Elle a une conséquence importante sur la pérennisation du réservoir du VHB sur ce continent.

1.2.2 Transmission sexuelle

L'hépatite B est une maladie sexuellement transmissible. Elle se transmet au cours de pratiques sexuelles non protégées, si l'une des deux personnes est infectée [8]. C'est l'une des principales voies d'infection dans les pays de faible endémie. On estime qu'elle est à l'origine d'environ 50% des nouveaux cas d'infection chez les adultes dans ces pays [15].

Les personnes à haut risque de transmission sexuelle sont [15] :

- Hétérosexuels avec de multiples partenaires sexuels,
- Hommes qui ont des relations avec des hommes (rapports anaux réceptifs),
- Personnes ayant déjà d'autres infections sexuellement transmissibles (IST),
- Travailleurs et travailleuses du sexe.

1.2.3 Transmission parentérale

La transmission parentérale est la transmission par voie sanguine (transfusion de sang, par injection ou piqûre accidentelle avec du matériel mal stérilisé). La transmission par voie parentérale existe dans toutes les zones d'endémie.

Les usagers de drogues sont largement exposés aux hépatites B. Par voie intraveineuse ou par voie nasale, le virus se transmet lors des échanges des seringues ou de pailles entre personnes contaminées [19].

L'hépatite B est considérée comme l'une des infections professionnelles les plus importantes dans le monde médical et paramédical. Le risque de contracter l'hépatite B est 2 à 5 fois supérieur à celui de la population générale [20]. Le risque augmente avec la fréquence d'exposition au sang ou aux dérivés sanguins, et la durée de l'exercice professionnel [21].

Le VHB peut également être transmis lors des soins [22], notamment suite à :

- Un acte chirurgical ou un soin dentaire avec du matériel souillé,
- Des injections réalisées avec les aiguilles réutilisées,
- Une hémodialyse réalisée avec du matériel souillé,
- Une transfusion sanguine utilisant du sang contaminé,
- Un contact des muqueuses avec du matériel mal désinfecté,
- Une séance d'acupuncture réalisée avec des aiguilles réutilisées non stérilisées.

En cas de non-respect des règles d'hygiène et de décontamination des matériels souillés, le tatouage et le piercing (perçage d'oreille ou d'autres) constituent également un facteur de risque dans la transmission du virus, mais ceux-ci restent des facteurs mineurs [22].

1.2.4 Cas particulier des transmissions intrafamiliales

La transmission horizontale résulte d'une transmission au sein d'une famille ou des collectivités. Il se produit souvent suite au contact de la peau lésée ou des muqueuses avec des larmes, de la salive, des sécrétions biologiques ou bien du sang contaminé [23]. La transmission *via* le partage d'objets tels que brosse à dents, rasoir, linge de toilette... reste possible [24]. Ce mode de transmission est souvent rencontré chez les jeunes enfants, mais peut exister à tout âge [18]. Il est souvent rencontré en Afrique [15], [16].

1.3 Physiopathologie de l'infection par le VHB

Une fois entré dans le sang, le VHB se dirige vers les cellules hépatiques [8]. Le VHB est considéré comme peu cytotoxique. Autrement dit, la physiopathologie de la maladie dépend essentiellement de la réponse immunitaire de l'hôte, surtout de l'immunité cellulaire. Les antigènes cibles sont les protéines HBc et HBs, exprimées à la surface des hépatocytes infectés [8].

D'après une étude sur le «Mécanisme de la pathogenèse des hépatites chroniques B et C et nouvelles stratégies antivirales» de l'équipe du professeur Zoulim, suite à une contamination par le VHB, le système immunitaire de l'organisme va réagir de deux manières :

- En premier temps, c'est la réponse précoce. Il s'agit d'une réponse non spécifique, qui limite la multiplication et la dissémination du virus dans l'organisme.
- Puis, la réponse adaptative est activée. Celle-ci est plus efficace mais plus tardive, fait appel à des Ac et des cellules immunitaires spécifiques des Ag viraux. Elle contrôle donc l'infection sur le long terme.

L'étude du Professeur Zoulim a montré que l'évolution de la maladie dépend probablement de la première ligne de défense de l'organisme. Suite à une infection, une réponse immunitaire adaptée conduira à l'élimination du virus, après une hépatite aiguë. Mais si la réponse immunitaire est trop forte, il y aura une destruction massive des hépatocytes, aboutissant à l'hépatite fulminante. L'immunotolérance permet une multiplication virale

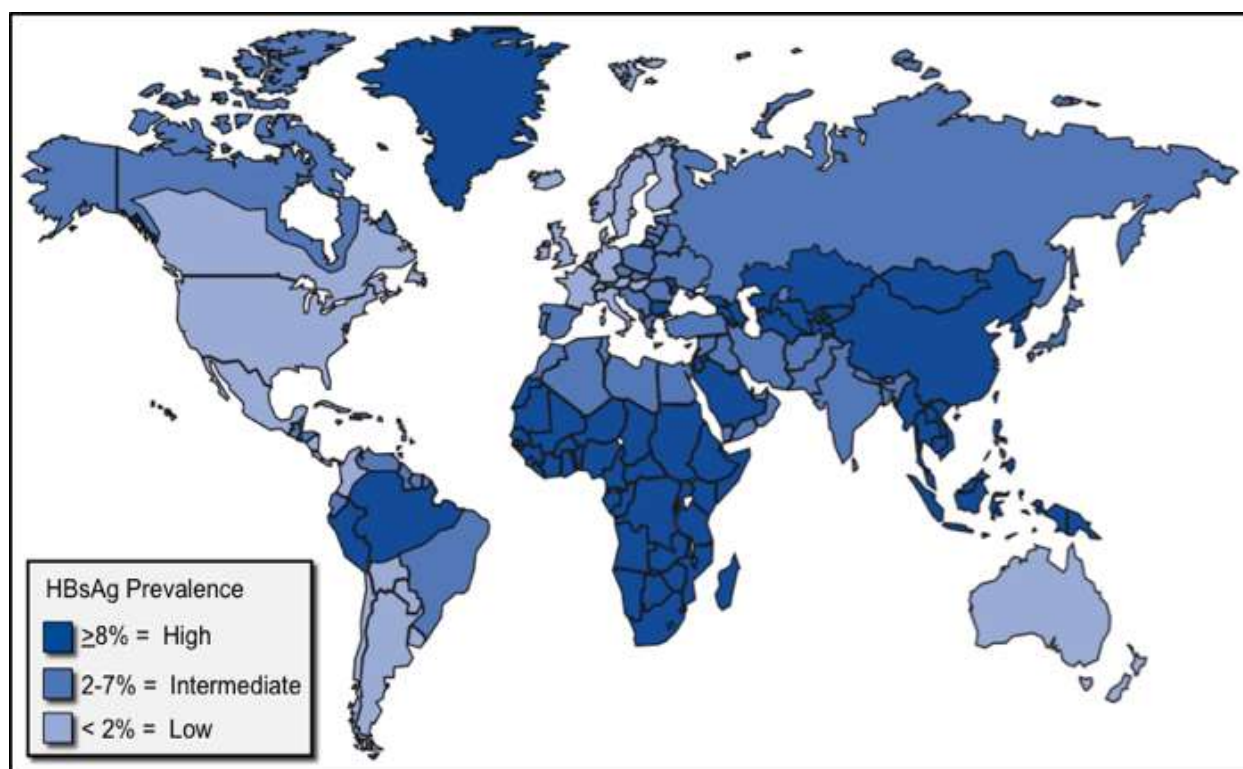
abondante mais asymptomatique. Et enfin, si la réponse immunitaire existe mais est insuffisante pour éliminer le virus, une hépatite chronique va survenir [8].

1.4 Epidémiologie mondiale de l'infection par le VHB

1.4.1 Prévalence mondiale de l'infection par le VHB

La prévalence renseigne sur le nombre de personnes atteintes par une maladie au sein d'une population à un moment donné. Elle comptabilise à la fois les nouveaux cas et ceux diagnostiqués plus anciennement à un instant précis.

L'hépatite B est un problème de santé publique majeur dans le monde. En 2012, l'OMS estimait qu'il y avait environ 2,5 milliards de personnes infectées par le VHB dans le monde, soit environ 1/3 de la population mondiale. Quant à l'infection chronique, en 2012, elle touchait plus de 350 millions de personnes, soit environ 1/20 de la population mondiale [1], [2]. Pourtant, la répartition géographique de l'infection par le VHB est très inégale. La prévalence du VHB varie significativement selon les différentes régions du monde. L'OMS distingue 3 zones : les zones de forte, de moyenne et de faible endémie (Figure 4).



Bleu foncé : Prévalence Ag HBs forte (> 8%) ; Bleu moyen : Prévalence Ag HBs intermédiaire (2-7%) ;

Bleu clair : Prévalence Ag HBs faible (<2%)

Figure 4 : Distribution géographique de l'infection chronique de l'hépatite B, 2006 [1].

1.4.1.1 Zones de forte endémie

Les régions classées dans cette première catégorie sont celles où plus de 8% de la population présente une infection chronique à VHB. Ce sont [1] :

- La plupart des îles Pacifiques (excepté l’Australie, la Nouvelle-Zélande et le Japon),
- L’Asie du Sud-est,
- La Chine,
- Le Moyen Orient,
- L’Afrique subsaharienne,
- Le bassin amazonien en Amérique du Sud,
- Le Groenland.

Dans ces régions, la plupart des gens sont infectées par le VHB avant l’âge de 40 ans (70 à 90%) [25]. Plus de 75% des porteurs chroniques se trouvent sur le continent Asiatique, soit 300 millions de personnes environ [26]. En plus, la prévalence varie selon les pays [27]. Les pays asiatiques les plus touchés sont le Vietnam, la Chine, le Taiwan et les Philippines [27].

1.4.1.2 Zones de moyenne endémie

Les régions classées dans cette deuxième catégorie sont celles où 2 à 8% de la population présente une infection chronique à VHB. Ces zones sont [1] :

- L’ex-URSS et l’Europe de L’Est,
- L’Inde,
- Le Proche Orient,
- L’Afrique du Nord,
- Certains pays d’Amérique centrale et du sud : le Honduras, le Nicaragua, le Venezuela, le Guyana, le Surinam, les Guyanes et une partie du Brésil,
- Le nord du Canada,
- L’Alaska.

Environ 20 à 55% de la population de ces régions a été en contact avec le virus dans le passé.

1.4.1.3 Zones de faible endémie

Les régions classées dans cette troisième catégorie sont celles où moins de 2 % de la population présente une infection chronique. Ces zones sont [1] :

- L’Australie,

- L'Europe du Nord et de l'Ouest,
- L'Amérique du Nord,
- Une partie de l'Amérique du Sud : l'Argentine, le Chili, l'Uruguay.

Dans ces pays, moins de 20% de la population a été en contact avec le virus.

En conclusion, la prévalence de la maladie est souvent inversement proportionnelle au niveau socio-économique des pays touchés. Approximativement, 45% de la population mondiale vivrait dans des zones de forte endémie et 43% dans des régions de moyenne endémie [28].

1.4.2 Incidence mondiale de l'infection par le VHB

L'incidence est le nombre de nouveaux cas d'une maladie pendant une période donnée et dans une population donnée.

D'après l'OMS, en 2012, il y a plus de 4 millions de nouveaux cas d'hépatites aiguës à VHB chaque année. Souvent, seuls les cas d'hépatites aiguës symptomatiques sont notifiés par les systèmes de surveillance, ce qui ne représentent que 30 à 50 % des infections contractées par les adultes et seulement 5 à 15% de celles concernant les enfants [19]. L'estimation de l'incidence globale serait donc obtenue après la prise en compte de l'exhaustivité des notifications.

1.4.3 Morbi-Mortalité mondiale associée au VHB

D'après l'OMS, plus de 600 000 personnes meurent chaque année des conséquences aiguës ou chroniques de l'infection par le VHB [2] : 76% de ces décès surviennent en Asie-Pacifique, 11% en Afrique, 8% en Europe, 3% dans le bassin méditerranéen et 2% en Amérique.

Les conséquences de l'hépatite B chronique (cirrhose et ses complications, carcinome hépatocellulaire) sont responsables de 94% des décès. Les 6% restant sont dus aux hépatites B aiguës [29]. L'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) a augmenté dans le monde et devient maintenant le 5^{ème} cancer le plus fréquent. Il tue 300 000 à 500 000 personnes chaque année, et 75% des CHC sont liés aux VHB [28].

Globalement, la plupart des décès liés aux VHB sont les résultats des séquences de l'infection chronique contractée lors de la période périnatale et la petite enfance [29]. L'infection par le VHB contractée à la période périnatale, la petite enfance (inférieur à 5 ans), et après 5ans, est responsable de 21%, 48% et 31 % des décès, respectivement [29].

1.5 Tableaux cliniques

Cliniquement, l'infection par le VHB est responsable d'hépatites aiguës, fulminantes, chroniques pouvant être asymptomatiques.

1.5.1 Durée d'incubation

L'incubation est de 1 à 3 mois pour l'infection par le VHB.

1.5.2 Hépatite aiguë

L'hépatite B aiguë peut se présenter sous différentes formes.

1.5.2.1 Formes anictériques voire asymptomatiques

Environ 70% des sujets porteurs d'une hépatite chronique n'ont aucun antécédent d'hépatite aiguë ictérique. Parmi eux, la majorité des cas n'ont présenté ni manifestation clinique ni anomalie biochimique. Cependant, certains se plaignent d'une asthénie ou de myalgies. Mais souvent, ces signes ne sont pas invalidants [30].

1.5.2.2 Formes ictériques ou symptomatiques

Cette forme représente environ 30% des infections à VHB. La maladie commence souvent par une phase pré-ictérique avec une altération de l'état général, des manifestations pseudo-grippales (asthénie, douleurs musculaires et articulaires, céphalées et frissons), associées éventuellement à une légère fièvre. Environ 50% des patients présentent des signes digestifs, notamment perte d'appétit, douleurs épigastriques, nausées et vomissements. Certaines manifestations cutanées de type érythème maculopapuleux ou urticaire ont été aussi signalées. La durée de cette période pré-ictérique est de une à deux semaines [30].

S'installe ensuite la période d'ictère, avec un pic en 4 à 8 jours après le début de l'ictère. Les signes cliniques principaux sont un jaunissement de la peau et des muqueuses avec une coloration foncée des urines. Un prurit est inconstamment présent [30].

L'ictère décroît progressivement. Sa durée moyenne est de 2 à 6 semaines. L'évolution est souvent favorable. La plupart des sujets présentent une amélioration progressive. Malheureusement, les complications surviennent dans 1 à 2 % des cas [30].

1.5.2.3 Complication : Hépatite fulminante

Cette forme grave de l'hépatite B peut survenir à tout moment lors de l'évolution de l'hépatite aiguë. Elle se caractérise par une destruction massive des hépatocytes, soit l'évolution est favorable, soit l'aggravation devient irréversible, pouvant entraîner le décès

du patient. La survie spontanée des hépatites fulminantes varie en fonction de l'étiologie et de l'âge. La mortalité globale des hépatites virales fulminantes est de l'ordre de 50% si le sujet a moins de 20 ans, 75% entre 20 et 40, 90% entre 40 et 60 et 100% au-delà de 60. A ce stade, la transplantation hépatite est le seul espoir [30].

1.5.3 Hépatite chronique

Suite à une hépatite aiguë, certains sujets évoluent vers la chronicité. On parle de chronicité quand l'Ag HBs est présent dans le sang plus de 6 mois [30].

Le risque de passage à la chronicité est inversement proportionnel à l'âge auquel survient l'infection. Ce risque est d'autant plus élevé que l'infection survient avant l'âge de 5 ans. Si l'infection survient pendant les premiers jours de la vie, la quasi-totalité des nourrissons vont développer une infection chronique. Pour les enfants infectés avant l'âge d'un an, le chiffre se situe aux alentours de 90%, et 30 à 50% pour les enfants infectés entre un an et quatre ans. Par contre, chez l'adulte immunocompétent, seulement 5 à 10% des cas vont évoluer vers la chronicité [8].

Au stade chronique, environ 30% des sujets tolèrent l'infection et deviennent porteurs sains. Mais environ 70% des autres patients développent une maladie du foie chronique, encore appelée hépatite chronique active. Le passage mutuel entre ces deux formes est possible.

Cliniquement, il est très difficile de diagnostiquer une hépatite chronique. Plusieurs années peuvent s'écouler avant qu'une expression clinique se manifeste. L'asthénie est le symptôme principal de l'infection chronique. Une cirrhose peut se développer progressivement avec une asthénie, des œdèmes, une ascite, des ecchymoses ou des hémorragies digestives. En cas d'insuffisance hépatocellulaire aggravée, l'apparition d'une encéphalopathie risque de provoquer la mort du patient. Enfin, la cirrhose hépatique peut se compliquer d'un carcinome hépatocellulaire [8].

1.5.4 Résumé de l'histoire naturelle de l'infection par le VHB (Figure 5)

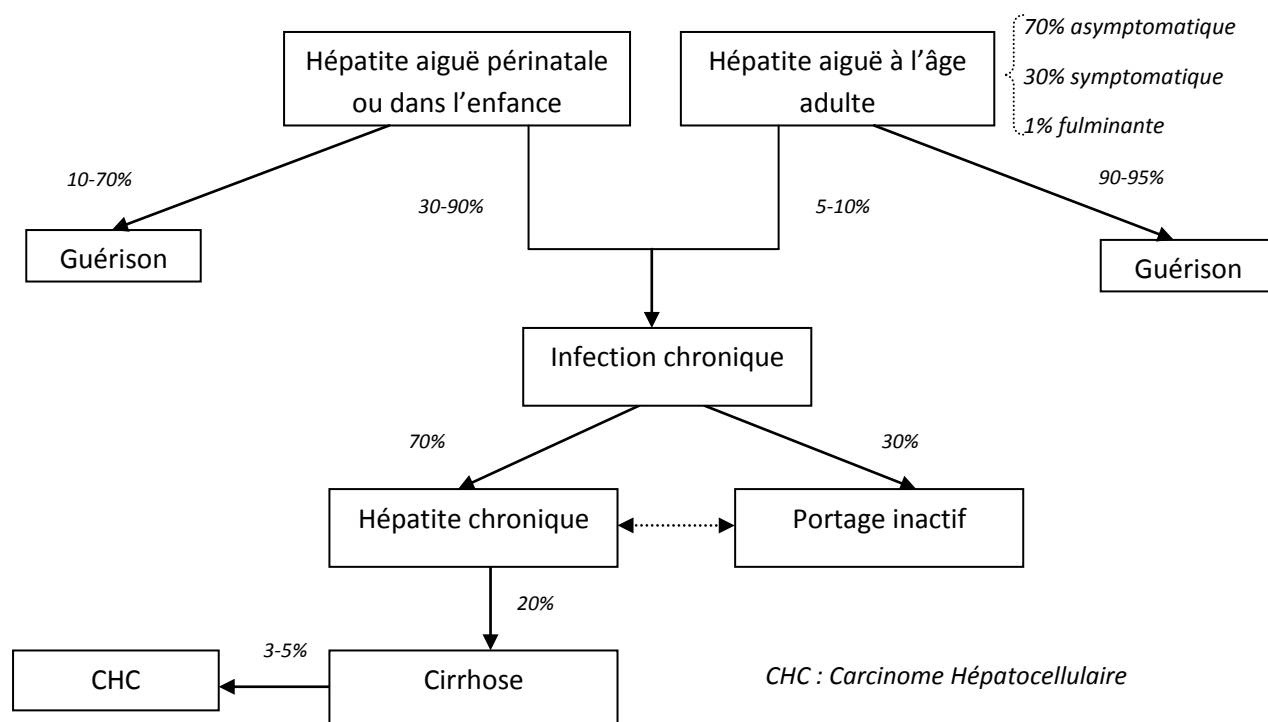


Figure 5 : Résumé de l'histoire naturelle de l'infection par le VHB [8].

1.6 Diagnostic et suivi biologiques des infections à VHB

Le bilan de l'atteinte hépatique repose sur le bilan des fonctions hépatiques, qui doit inclure : dosage sanguin des transaminases (ASAT, ALAT), gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale, libre et conjuguée et taux de prothrombine (TP).

Puis le diagnostic de l'hépatite B est affirmé par la sérologie virale et la recherche de l'ADN viral par biologie moléculaire.

1.6.1 Marqueurs sérologiques

Plusieurs marqueurs sont utilisés pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite B: les antigènes viraux Ag HBs et Ag HBe. Ensuite, s'ajoutent dans la liste les anticorps dirigés contre ces Ag (Ac anti HBs, Ac anti HBc, Ac anti HBe).

Ag HBs et Ac anti HBs

Les Ag HBs sont les marqueurs essentiels de l'infection. Ils apparaissent dans le sang au cours de la phase d'incubation. Leur disparition témoigne d'une évolution favorable de la maladie. A l'inverse, leur persistance plus de 6 mois témoigne d'une évolution chronique de l'infection.

En règle générale, les Ac anti HBs ne sont détectables qu'après la disparition des Ag HBs. Les Ac anti HBs signifie la guérison et l'immunité contre l'infection [4]. Mais dans certaines situations comme celle de l'hépatite fulminante, les Ag HBs et les Ac anti HBs peuvent coexister.

La présence d'Ac anti HBs traduit également une réponse immunologique à la vaccination. La séroprotection contre le VHB est définie par un titre d'Ac anti HBs supérieur ou égal à 10 mUI/ml, 1 à 3 mois après un schéma complet de vaccination [31].

Ag HBc et Ac anti HBc

Les Ag HBc sont détectables dans les hépatocytes mais pas dans le sérum [4].

L'apparition des Ac anti HBc est très précoce au cours de l'infection et persiste au fil des années, voire à vie. C'est pourquoi, les Ac anti HBc sont choisis comme marqueurs de choix pour les hépatites à VHB. C'est au cours de la phase pré-ictérique qu'apparaissent dans le sang des Ac anti HBc de classe IgM. Les IgM HBc, fugaces, signalent l'infection aiguë, tandis que les IgG HBc sont très durables, probablement toute la vie.

Ag HBe et Ac anti HBe

L'Ag HBe est lié à la nucléocapside et s'exprime seulement quand celle-ci est en voie de lyse. Sa présence dans le sérum est un témoin de la réplication du VHB. La détection de l'Ag HBe est corrélée à 80% avec celle de l'ADN viral.

L'Ac anti HBe marque la fin de la réplication virale et l'entrée dans la guérison.

1.6.2 ADN du VHB

L'ADN viral est un marqueur de l'intensité de la réplication. Les techniques quantitatives comme la PCR sont utilisées pour suivre l'évolution de l'ADN viral.

1.6.3 Diagnostic biologique des hépatites aiguës à VHB

Si on suspecte d'une hépatite B aiguë, il est recommandé de faire le dépistage avec les paramètres sérologiques suivants : Ac anti HBc de type IgM et Ac HBc totaux, Ag HBs et Ac anti HBs. Si l'Ag HBs est positif, l'infection sera confirmée avec le dépistage de l'Ag HBe, l'Ac anti HBe et l'ADN viral.

Pendant la phase d'infection aiguë lors de la réplication virale, le profil suivant est observé [4] :

- Ag HBs + et Ag HBe +
- Ac anti HBc + et IgM anti HBc +
- Ac anti HBs – et Ac anti HBe -
- ADN viral détectable

Puis, survient la phase de convalescence : l'Ag HBs a disparu mais l'Ac anti HBs n'est pas encore présent. La sérologie à cette phase est donc [4] :

- Ag HBs – et Ac anti HBs –
- Ac anti HBc +
- Ag HBe et ADN viral non détectables
- Ac anti HBe +

Et enfin, c'est la phase de guérison avec une sérologie qui montre :

- Ag HBs – et Ac anti HBs +
- Ac anti HBc totaux +
- Ag HBe et ADN viral non détectables
- Ac anti HBe +

Une sérologie associant Ag HBs positif et Ac anti HBc de type IgM positif reflète une infection récente. Mais parfois, avec les nouveaux tests sensibles, les Ac anti HBc de type Ig M sont détectables au cours des poussées chez un malade chronique [8]. Il faut donc revenir sur les signes cliniques anamnestiques pour confirmer le diagnostic.

1.6.4 Suivi biologique des hépatites aiguës à VHB

La disparition des Ag HBs correspond à une guérison de l'hépatite aiguë. Mais s'il persiste au-delà de 3 mois, la détection de l'Ag HBe et de l'ADN permet d'évaluer le risque d'évoluer vers la chronicité. La chronicité est vraiment affirmée quand l'Ag HBs persiste au-delà de 6 mois [32].

1.6.5 Diagnostic biologique des hépatites chroniques à VHB

Lors d'une infection chronique, les paramètres sérologiques présentés par le patient sont :

- Ag HBs +
- Ac anti HBc + avec IgM anti HBc –. En revanche, leur présence n'écarte pas totalement le diagnostic d'une infection chronique comme mentionné ci-dessus.

Une fois que la chronicité est confirmée par la présence de l'Ag HBs dans le sang pendant plus de 6 mois, l'Ag HBe et l'ADN viral estiment l'intensité de la réplication virale [33] :

- Ag HBe et ADN du VHB positifs : haut niveau de réplication,
- Ag HBe et ADN du VHB négatifs : faible niveau de réplication.
- Ag HBe négatif mais ADN positif : possible mutant pré-C [34].

L'hépatite chronique active peut être définie par [35] :

- Transaminases sanguines élevées,
- ADN viral présent à un titre significatif (ADN viral > 10⁵ copies/ml),
- Ag HBe + si virus « sauvage » ou – si virus mutant pré-C.

Les porteurs sains sont définis par [35] :

- Ag HBs positif,
- Transaminases normales,
- ADN viral et Ag HBe indétectables.

Le portage sain ne signifie pas la guérison. Des réactivations du virus peuvent survenir à n'importe quels moments. Une surveillance annuelle du taux ADN à vie est donc nécessaire [36].

1.6.6 Suivi biologique des hépatites chroniques à VHB

La surveillance sérologique de ce stade repose sur les marqueurs de la réplication virale, ADN viral, Ag HBs, Ag HBe et Ac anti HBe. Un bilan de l'atteinte hépatique est nécessaire comprenant si besoin une ponction-biopsie hépatique.

En absence de traitement

Pour les patients non traités atteints d'une infection chronique avec des marqueurs de réplication positifs, il est utile de surveiller une fois par an une possible séroconversion Ag HBe/Ac anti HBe et une disparition de l'ADN du VHB [33].

Pour les patients non traités atteints d'une infection chronique avec un faible niveau de réplication, la recherche d'une réapparition de l'Ag HBe et de l'ADN viral se justifie s'il existe des signes faisant craindre une réactivation, tels que l'augmentation des transaminases par exemple [33].

En cas de traitement

1/ Bilan pré thérapeutique

Un bilan hépatique est réalisé avec le dosage de l'activité sérique des ALAT et un bilan virologique avec la détermination quantitative de l'ADN viral et le dosage de l'Ag HBe et de l'Ac anti HBe [33]. S'ajoute ensuite le bilan de la fonction hépatique avec :

- Examens radiologiques : Echographie pour déterminer la morphologie du foie et dépister le cancer du foie.
- Examens histologiques : Ponction biopsie hépatique (PBH) pour déterminer le degré d'activité de lésions et de fibrose du foie, après vérification de l'absence de contre-indication, notamment le traitement de l'hémostasie. En cas de contre-indication, l'élastométrie sera prescrit.
- Elastométrie : FibroScan pour évaluer la fibrose hépatique en mesurant le degré d'élasticité du foie.

2/ Surveillance de l'efficacité du traitement

D'abord, il faut surveiller les transaminases chaque mois au début du traitement, puis tous les trois mois. La mesure de la charge virale est faite tous les trois mois, ou plus en cas de cirrhose. Si l'Ag HBe est négatif dans le bilan pré thérapeutique, la surveillance se limite à la seule détermination de l'ADN viral. Au contraire, si l'Ag HBe est positif, il est important de repérer une éventuelle séroconversion. Si l'Ag HBe et l'ADN du VHB sont négatifs, il faut de la même manière surveiller une possible séroconversion HBs [33].

1.6.7 Infection par le VHB guérie

L'Ac anti HBs et les Ac anti HBc totaux sont positifs, l'Ag HBs est négatif. Mais parfois, l'Ac anti HBs devient négatif après plusieurs années. Les transaminases sont normales, l'ADN viral et l'Ag HBe sont indétectables.

1.6.8 Récapitulatif de l'interprétation des sérologies

Les figures ci-dessous résument l'évolution habituelle des marqueurs sérologiques de l'hépatite B selon les principales situations rencontrées.

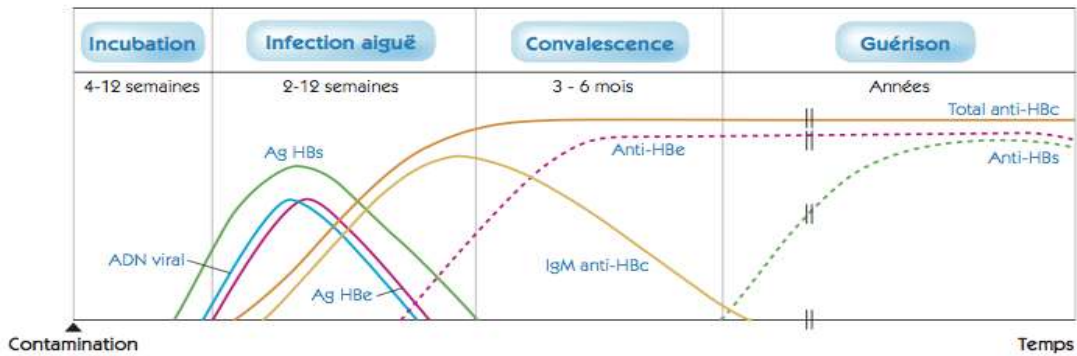


Figure 6 : Profil d'évolution habituel des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une hépatite B aiguë guérissant spontanément [4].

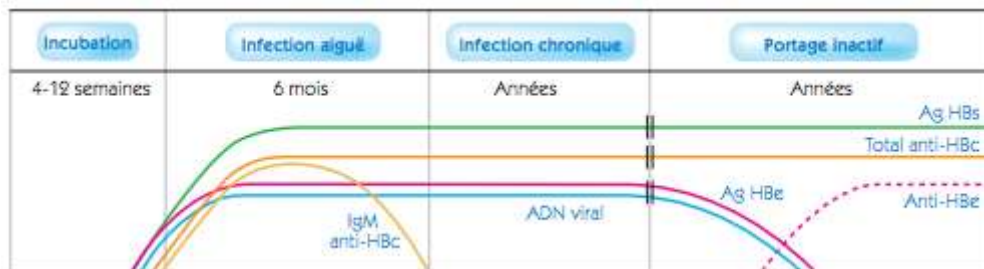


Figure 7 : Profil d'évolution habituel des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une hépatite B chronique passant au portage inactif [4].

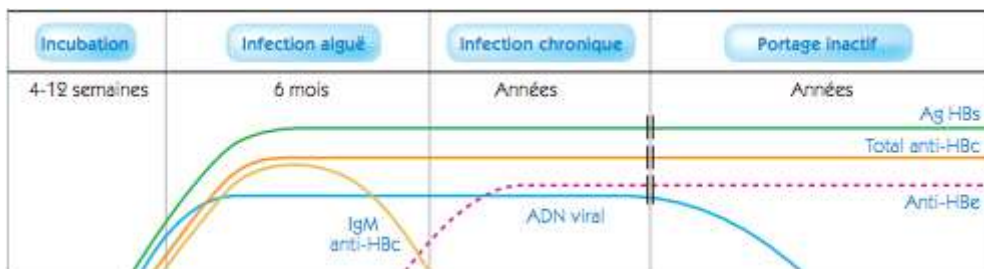


Figure 8 : Profil d'évolution habituel des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une hépatite B chronique en répliation active passant au portage inactif [4].

Et le tableau ci-dessous résume les interprétations des marqueurs selon le type d'infection de l'hépatite B :

Ag HBs -	Anti HBc -	Anti HBs -	Pas d'infection par le VHB
	Anti HBc -	Anti HBs +	Personne vaccinée
	Anti HBc +	Anti HBs +	Personne guérie
	Anti HBc + IgM anti HBc +	Anti HBs -	Infection aiguë en voie de guérison : phase fenêtrée : l'Ag HBs a disparu mais l'Ac anti HBs n'a pas encore apparu.
	Anti HBc + IgM anti HBc -	Anti HBs -	Infection ancienne et guérie à la suite de laquelle l'Ac anti HBs a fini par disparaître
Ag HBs +	Anti HBc + IgM anti HBc +	Anti HBs -	Infection aiguë ou réactivation chez un porteur chronique de l'Ag HBs
	Anti HBc + IgM anti HBc -	Anti HBs -	Porteur chronique ou hépatite chronique B (Ag HBs + depuis plus de 6 mois)
Ag HBs + (> 6 mois)	ADN viral + ($> 10^5$ copies/ ml)	Ag HBe + Anti HBe -	Phase répliquative d'une hépatite chronique B Ag HBe positif
	ADN viral + ($> 10^5$ copies/ ml)	Ag HBe - Anti HBe + (Transaminases élevées)	Phase répliquative d'une hépatite chronique B Ag HBe positif (virus mutant)
	ADN viral - ($< 10^5$ copies/ ml)	Ag HBe - Anti HBe + (Transaminases normales)	Porteur inactif de l'Ag HBs

Tableau 1 : Interprétation des résultats des marqueurs biologiques de l'hépatite B [35].

1.7 Prévention des infections par le VHB

1.7.1 Mesures non vaccinales

La vaccination est le pilier de prévention contre l'hépatite B [37]. Mais, elle n'est pas le seul moyen pour lutter contre cette maladie infectieuse. A côté du vaccin, il existe bien d'autres moyens prophylactiques très efficaces.

D'autres mesures non vaccinales sont d'autant plus importantes qu'elles préviennent d'autres pathologies :

- La connaissance et la promotion de l'usage du préservatif (masculin ou féminin), qui permet de lutter contre d'autres infections sexuellement transmissibles,

- Le respect strict des règles d'hygiène et de la stérilisation des matériels médicaux de la part des professionnels de santé,
- La réduction de l'utilisation partagée des seringues chez les toxicomanes,
- La sélection et l'exclusion des donneurs de sang porteurs de marqueurs du VHB,
- Le dépistage des sujets à risque (toxicomanes, homosexuels masculins, travailleurs et travailleuses du sexe...).

Le 28 Juillet, chaque année, est retenu comme journée mondiale contre l'hépatite. C'est une occasion d'informer les mesures de prévention, le renforcement du dépistage et de la lutte contre les hépatites virales et les maladies connexes. Cette journée insiste sur le développement de la couverture vaccinale anti VHB et son intégration dans les programmes de vaccination nationaux [38].

1.7.2 Vaccination contre l'hépatite B

Le premier vaccin contre l'hépatite B a été mis au point par une équipe française en 1981 [25]. Depuis 1982, plus d'un milliard de doses de vaccin ont été utilisées dans le monde. Ce qui a permis de ramener, dans un bon nombre de pays de forte endémie, le taux d'infection chronique à moins de 1% parmi les enfants vaccinés (OMS).

1.7.2.1 Types de vaccins :

Il existe deux types de vaccin contre le VHB [25] :

- Dérivés du plasma, obtenus à partir d'Ag HBs purifiés extraits du plasma des porteurs chroniques,
- Recombinants, issus du génie génétique.

Les vaccins recombinants sont les seuls autorisés en France. Par contre, au Vietnam, les deux types sont autorisés.

1.7.2.2 Modalités d'administration

Les vaccins sont administrés par voie intramusculaire, dans la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les adultes et les enfants.

1.7.2.3 Modalités de conservation

La température de conservation des vaccins doit être comprise entre +2 et +8⁰C. Ce qui pose pas mal de soucis pour les pays tropicaux, notamment le Vietnam, en raison des fortes températures et du faible équipement en appareils réfrigérés.

1.7.2.4 Schéma vaccinal

En 1992, l'OMS a recommandé de vacciner tous les nourrissons contre l'hépatite B dès que possible après la naissance, en intégrant cette vaccination dans les calendriers vaccinaux, avec des stratégies de rattrapage pour les enfants, les adolescents et les groupes à risque. Mais les protocoles vaccinaux devraient être adaptés à la situation épidémiologique des pays. En 2002, l'OMS a suggéré trois schémas vaccinaux différents [39] :

- Schéma 1 : Les trois doses de vaccin anti VHB sont administrées en même temps que les trois doses de vaccin Diphtérie-Tétanos-Coqueluche (DTC). Cette option est pratique à appliquer mais ne protégera pas contre les infections périnatales, car la dose donnée à la naissance du vaccin anti VHB n'y figure pas.
- Schéma 2 : Les trois doses de vaccin anti VHB sont administrées : la première dose à la naissance et les deux suivants au même moment que la première et la troisième dose de vaccin DTC. Cette option est moins coûteuse mais difficile à appliquer, car les nourrissons reçoivent des vaccins différents lors de la deuxième consultation de ceux administrés à la première et à la troisième consultation.
- Schéma 3 : Il comporte quatre doses de vaccin anti VHB. La première est monovalente, administrée à la naissance, suivie de trois doses d'un vaccin associé type DTC. Cette option est plus facile à appliquer en pratique mais elle coûte plus chère.

					Options pour la vaccination contre l'hépatite B		
					Sans la dose de naissance	Avec la dose de naissance	
Age	Consultation	Autres antigènes			I	II	III
Naissance	0	BCG PVO ¹				HepP-naissance	Hep-naissance
6 semaines	1	PVO1	DTC1	Hib1	HepB1 ³	HepB ²	DTC-HepB1 ⁴
10 semaines	2	PVO2	DTC2	Hib2	HepB2 ³		DTC-HepB2 ⁴
14 semaines	3	PVO3	DTC3	Hib3	HepB3 ³	HepB3 ²	DTC-HepB3 ⁴
9 à 12 mois	4		Rougeole		Fièvre jaune		

1 : Uniquement administré dans les pays où l'endémicité de la poliomyélite est élevée

2 : Vaccin monovalent ; 3 : Vaccin monovalent ou associé ; 4 : Vaccin associé

Tableau 2 : Options pour l'introduction du vaccin anti-hépatite B dans les calendriers de vaccination infantile [39].

Les doses de rappels ne sont pas recommandées chez les personnes reconnues pour avoir répondu à la vaccination (Ac anti HBs > 10mUI/ml). Cependant, pour les personnes à haut risque d'exposition et les professionnels de santé, les rappels sont recommandés s'il y a une incertitude sur leur immunité contre l'hépatite B.

1.7.2.5 Contre-indications et effets secondaires de la vaccination

Les contre-indications du vaccin sont : une température supérieure à 38,5°C, une allergie connue à l'un des constituants du vaccin comme l'aluminium hydroxyde hydraté, phosphate disodique... ou un antécédent de réaction allergique grave après une injection du vaccin.

En général, le vaccin contre l'hépatite B est bien toléré. Les effets indésirables sont souvent bénins et passagers, comme :

- réaction fébrile,
- douleur,
- rougeur,
- œdème au point d'injection.

Normalement, ces symptômes doivent disparaître en 48h.

En France, depuis 1993, plusieurs cas d'atteintes neurologiques type sclérose en plaque (SEP) ont été signalés dans les semaines suivant la vaccination. Entre 1993 et 1998, l'hypothèse d'un lien entre le déclenchement d'une sclérose en plaque (SEP) et la vaccination contre l'hépatite B a été largement médiatisée entraînant la suspension de la vaccination en milieu scolaire. Plusieurs enquêtes ont été ouvertes par la suite afin d'explorer le lien entre la vaccination et le déclenchement d'une SEP. En 2004, aucune étude n'avait montré de résultat statistiquement significatif en faveur de ce lien (Tableau 3). De 2007 à 2008, en se basant sur les trois études menées sur une cohorte française « KIdSEP » par l'équipe du Pr Tardieu [40]–[42], la commission nationale de pharmacovigilance, le haut conseil de santé publique et le groupe d'experts épidémiologistes réunis par l'ANSM confirment qu'il n'y a pas de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et les épisodes de démyélinisation centrale. Cette cohorte inclut environ 500 enfants de moins de 16 ans ayant eu un ou plusieurs épisodes d'affection neurologique démyélinisante aiguë du SNC et hospitalisés en France sur une période de 10 ans. En 2008, l'OMS parvient à la même conclusion et le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a conclu que les recommandations concernant la vaccination universelle

restent les mêmes pour les nourrissons et les adolescents. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande le maintien et la renforce de la politique vaccinale chez l'enfant, vu des faibles couvertures vaccinales actuelles.

AUTEURS	TYPE D'ÉTUDE Définition Cas étudiés	RESULTATS
Touze et al. (1997) (<i>Rev Neurol</i> 2000 ;156(3) :242-46)	Etude cas-témoins « pilote » * 121 cas/ 121 témoins <i>1^{ères} poussées d'atteintes démyélinisante centrales</i>	< 2 mois : OR = 1,7 [0,8 ; 3,7]
Fourrier et al. (1998) (<i>Br J Clin Pharm</i> 2001 ;51 :489-90)	Comparaison cas observés/cas attendus * <i>1^{ères} poussées d'atteintes démyélinisantes centrales</i>	Excès faible non statistiquement significatif du nbre de cas observés (n=111) /aux cas attendus (n=102.7)
Costagliola (1998) (<i>Non publiée</i>)	Approche capture-recapture * <i>Atteintes démyélinisantes centrales (ADC)</i>	Facteur de sous-notification compris entre 2 et 2,5 compatible avec un excès statistiquement significatif de cas
Zipp et al. (1998) (<i>Nature Med</i> 1999 ;5(9) :964-65)	Cohorte de 134 698 sujets <i>Atteintes démyélinisantes centrales</i>	1 an : RR = 1,0 [0,3 ; 3,0] 2 ans : RR = 1,0 [0,4 ; 2,4] 3 ans : RR = 0,9 [0,4 ; 2,1]
Touze et al. (1998) (<i>Neuroepidem</i> 2002 ;21 :180-86)	402 cas/ 722 témoins * <i>1^{ères} poussées d'atteintes démyélinisantes centrales</i>	0-2 mois : OR = 1,8 [0,7 ; 4,6] 2-12 mois : OR = 0,9 [0,4 ; 2,0]
Abenhaïm et al. (1998) (<i>Non publiée</i>)	520 cas/ 2 505 témoins * <i>ADC et Scléroses en plaques</i>	> 2 mois : OR = 1,4 [0,8 ; 2,4] ≤ 12 mois : OR = 1,6 [0,6 ; 3,9]
Ascherio et al. (2000) (<i>N Engl J Med</i> 2001 ;344(5) :327-32)	192 cas/ 645 témoins <i>Scléroses en plaques</i>	OR = 0,9 [0,5 ; 1,6] < 2 ans : OR = 0,7 [0,3 ; 1,8]
Confavreux et al. (2000) (<i>N Engl J Med</i> 2001 ;344(5) :319-26)	643 patients Etude cas cross-over <i>Risque de poussée de sclérose en plaques</i>	RR = 0,71 [0,4 ; 1,26]
Sadovnick et al. (2000) (<i>The Lancet</i> 2000 ;355 :549-50)	Cohorte d'enfants <i>Scléroses en plaques</i>	9 cas/ 288 657 enfants versus 5 cas/ 289 651 enfants après la campagne
De Stefano et al. (2003) (<i>Arch Neurol</i> 2003 ;60 :504-9)	440 cas/ 950 témoins <i>Scléroses en plaques</i>	OR = 0,9 [0,6 ; 1,5] <1 an : 0,8 [0,4 ; 1,8] 1-5 ans : 1,6 [0,8 ; 3,0] >5 ans : 0,6 [0,2 ; 1,4]
Hernan et al. (2004) (<i>Neurology</i> 2004 ;63 :838-42)	163 cas/ 1 604 témoins <i>Scléroses en plaques</i>	OR = 3,1 [1,5 ; 6,3]

Légendes : OR = Odds-Ratio, RR = Risque relatif, [] = Intervalle de confiance

* Etudes réalisées à la demande de l'Afssaps ou financées par elle

Tableau 3 : Bilan des études épidémiologiques sur le lien entre le SEP et le vaccin contre l'hépatite B [74].

Au Vietnam, le 20 Juillet 2013, 3 nourrissons sont décédés peu de temps après avoir reçu un vaccin contre l'hépatite B à l'hôpital général du district de Huong Hoa, province de Quang Tri [75]. Le vaccin utilisé est le HB vaccine, fabriqué par le laboratoire vietnamien Vabiotech. Le 25 Octobre 2013, lors d'une conférence de presse, le représentant du Ministère de la Santé a affirmé que la cause principale n'était pas encore déterminée [75]. Quelques jours après, le Bureau de la police d'enquête de la province Quang Tri avait donné la conclusion de la mort de trois bébés : ils s'étaient vu inoculer par erreur l'hormone polypeptidique Ocytocine [75]. Mais le Ministère de la Santé a confirmé toujours qu'il n'y avait pas encore de conclusion officielle. Seulement au 1^{er} Avril 2014, le Ministère de la Santé et la Police chargée de l'enquête ont affirmé que la cause du décès était une erreur humaine.

L'infirmière s'était trompée de flacon. Elle a injecté aux 3 bébés les doses d'anesthésique au lieu de vaccin anti hépatite B. Il s'agit d'un cas inédit avec des conséquences particulièrement graves et sans précédent au cours de 25 années de mise en œuvre des programmes de vaccination au Vietnam.

1.8 Traitement

1.8.1 Hépatite B aiguë

Au cours des hépatites B aiguës, les traitements spécifiques ne sont pas recommandés. L'objectif ici est d'augmenter le confort du malade ainsi que l'équilibre nutritionnel, avec notamment une substitution liquidienne en cas de vomissement ou de diarrhée (OMS).

1.8.2 Hépatite B chronique

Selon l'état de chaque patient, le médecin propose, soit un traitement médicamenteux, soit une simple surveillance régulière de l'infection chronique.

Le traitement de l'hépatite B chronique est un traitement de longue haleine et coûteux. Le but du traitement est de réduire la multiplication virale et d'arrêter la progression voire diminuer les lésions du foie. L'élimination du virus est rare. Mais si la conduite du traitement est correcte, une rémission peut être obtenue dans 40 à 80% des cas [43]. Plusieurs schémas thérapeutiques sont possibles.

1/ Interférons (IFN) :

Le premier schéma consiste en un traitement de durée déterminée (souvent 48 semaines) à base d'interféron injecté par voie sous-cutanée. Ce sont des cytokines obtenues par génie génétique, produites normalement par les macrophages et lymphocytes non T non B, ayant une triple action : action antivirale, immunomodulatrice portant sur l'immunité cellulaire et antiproliférative. La pégylation consiste à conjuguer l'interféron à une molécule de polyéthylène glycol (eVidal, 2014). La pégylation a pour objectif de ralentir la résorption du médicament et d'en réduire l'élimination. Ce traitement est en général considéré comme le traitement initial de référence. Les interférons utilisés sont :

- IFN alpha-2a ou alpha-2b

Indication : Hépatite chronique B de l'adulte, histologiquement prouvée, avec présence de marqueurs de la réplication virale (ADN du VHB ou Ag HBe).

Posologie recommandée : la dose générale se situe entre 2,5MUI/m² et 5 MUI/m² de surface corporelle, administrée en sous cutané 3 fois par semaine pendant 4 à 6 mois. Si aucune amélioration n'a été observée après 3 ou 4 mois de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

- IFN pégylé alpha-2a

Indication : Hépatite chronique B avec Ag HBe positif ou négatif chez des patients adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une répllication virale, une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvée.

Posologie recommandée : La posologie et la durée de traitement recommandées pour Pegasys est de 180 µg une fois par semaine pendant 48 semaines, par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse.

L'inconvénient majeur des IFN est la survenue très fréquente des effets indésirables : syndrome pseudo-grippal, fatigue, diminution de l'appétit, diarrhée, leucopénie, état dépressif, alopecie, hypersudation... (eVidal, 2014).

A la fin du traitement par interféron pégylé, le taux de séroconversion HBe est de 27%.

2/ Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse :

Le deuxième schéma thérapeutique consiste en un traitement prolongé (plusieurs années) par des analogues de bases nucléiques. Ils rentrent en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse et inhibent l'action de cette dernière, empêchent donc le virus de se multiplier. Il existe plusieurs médicaments dans cette famille, dont certains sont en cours d'expérimentation. Ces médicaments se présentent sous forme de gélules ou comprimés et sont administrés par voie orale. En général, ces médicaments sont mieux tolérés que les interférons. Ils entraînent un effet rapide (quelques mois) et puissant sur la multiplication virale. Cependant, au bout d'un certains temps, due à l'émergence de virus résistants au traitement, certains médicaments perdent leur efficacité (eVidal, 2014).

a/ Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :

- 3TC Lamivudine

C'est un analogue nucléosidique de la cytidine qui inhibe la transcriptase inverse du VHB. Des résistances du VHB surviennent chez environ 15 à 30% des patients après 1 an de traitement et chez environ 50% des patients après 3 ans de traitement.

Indication : Zeffix est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- Une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
- Une maladie hépatique décompensée, en association à un deuxième antiviral exempt de résistance croisée à la lamivudine.

C'est le traitement de référence. Souvent, les médecins envisageront d'utiliser les autres médicaments dans la même classe qu'une fois que la résistance au Zeffix apparut.

Posologie recommandée : est de 100mg une fois par jour.

- Entécavir

C'est un analogue nucléosidique de la guanosine, actif sur les souches de VHB résistantes à la lamivudine, entraînant moins de résistances (Moins de 1% de résistances à 4 ans chez les patients naïfs, environ 15% de résistances à 4 ans en cas de résistance préexistante à la lamivudine).

Indication : comme le Zeffix.

Posologie recommandée : est de 1 mg une fois par jour.

- Telbivudine

C'est un analogue nucléosidique de synthèse de la thymidine doté d'une activité contre l'ADN polymérase du VHB.

Indication : Sebivo est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale, d'une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

Posologie recommandée : est de 600 mg une fois par jour.

b/ Inhibiteurs nucléotides de la transcriptase inverse :

- Adéfovir dipivoxil

C'est un analogue nucléotidique de l'adénosine qui inhibe la polymérase virale. La résistance est retrouvée dans 2% des cas à 2 ans de traitement, 7% à 3 ans de traitement, 15% à 4 ans de traitement et 29% à 5 ans de traitement.

Indication : Comme le Zeffix.

Posologie recommandée : est de 10mg une fois par jour.

- Ténofovir disoproxil

C'est un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse du VHB.

Indication : Comme le Zeffix.

Posologie de recommandée : est de 245 mg une fois par jour.

2 Situation des infections à VHB en France

2.1 Données économiques et démographiques françaises

Selon le classement des pays en fonction de leur PIB en 2013, la France est la cinquième puissance économique mondiale [76]. En 2013, la population française était estimée à 66 millions habitants. L'âge moyen de la population était de 40,6 ans, le *sexe ratio* homme/femme était de 0,96.

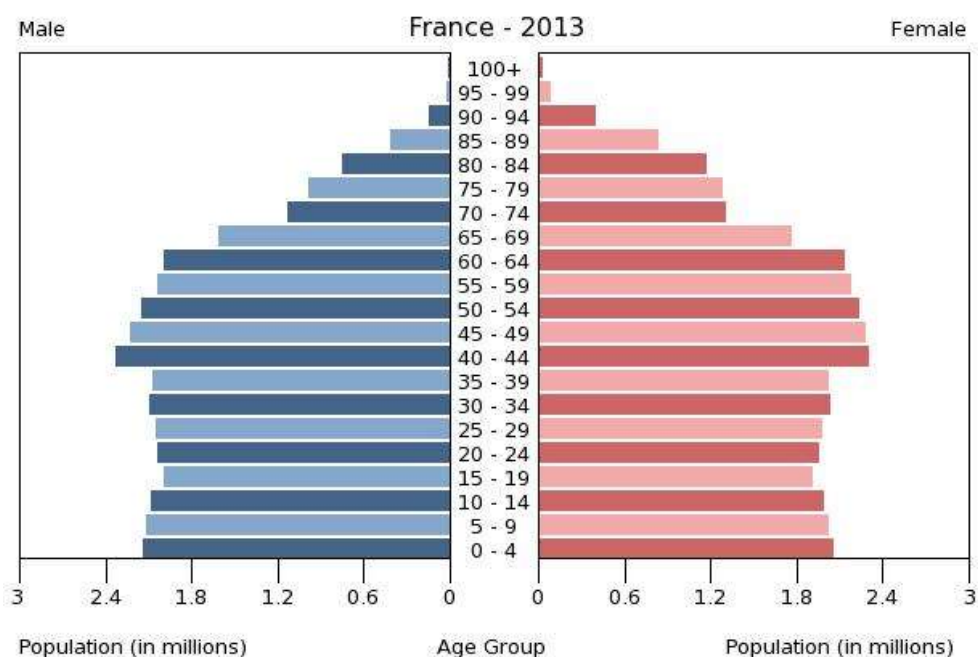


Figure 9 : Pyramide de la population en France [76].

En 2010, la population urbaine française représentait 85% de la population. En 2011, les plus importantes zones urbaines étaient (Figure 10):

- Paris avec 10,4 millions d'habitants,
- Marseille-Aix en Provence et Lyon avec 1,5 millions d'habitants,
- Lille avec 1 million d'habitants.

Le système de santé français est un système public, financé par les cotisations sociales des travailleurs et par les impôts. Tout individu est libre de choisir le médecin traitant, le spécialiste en accès direct ou l'établissement de santé.

Globalement, le système de santé public en France est organisé comme suivant :

- Au niveau national : L'Etat intervient dans le financement et l'organisation de l'offre des soins.

- Au niveau régional : Les Agences Régionales de Santé (ARS) adaptent les politiques nationales à leurs contextes régionaux.
- Au niveau local : Les structures et les professionnels de santé s'organisent, sous la supervision des ARS, pour permettre une prise en charge graduée des patients :
 - Des soins de 1^{er} recours : médecins généralistes,
 - Des soins de 2nd recours : médecins spécialistes et établissements de santé.



Figure 10: Carte de France

2.2 Transmission du VHB en France

L'Institut de veille sanitaire (InVS) est responsable des enquêtes concernant l'épidémiologie de l'hépatite B en France. Cet établissement public, placé sous la tutelle du Ministère de la Santé, réunit les missions de surveillance, de vigilance, et d'alerte dans tous les domaines de la santé publique, notamment le VHB.

2.2.1 Transmission sexuelle

A l'occasion de la journée mondiale contre l'hépatite en 2012, la Direction Générale de la Santé (DGS) a affirmé que la transmission de l'hépatite B par voie sexuelle était prédominante en France actuellement.

D'après les données du réseau Sentinelle de l'Inserm en 2007, les comportements sexuels à risque restent le facteur principal de transmission : 40% des nouveaux cas déclarés présentaient des pratiques sexuelles à risque telles que:

- Partenaires multiples : 24%,
- Personnes homosexuelles ou bisexuelles : 14%,
- Partenaire sexuel positif pour le VHB : 7,5%.

C'est aussi le mode de transmission le plus important chez les voyageurs vers les pays de moyenne ou forte endémie. Ce groupe de personnes représentait 21,9% des nouveaux cas d'hépatite B en 2007.

2.2.2 Transmission périnatale

En France, le dépistage de l'Ag HBs est systématique et obligatoire pendant la grossesse [44]. Actuellement, ce dépistage prénatal se déroule à la 4^e consultation prénatale, au 6^e mois de grossesse. Malgré cette politique, 20% des femmes enceintes échappent à ce dépistage (HAS, 2009). Une étude rétrospective régionale en 2009 a estimé qu'en absence une sérovaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance, un peu plus de 3 000 nouveau-nés par an pourraient devenir porteurs chroniques de l'hépatite B. Malheureusement, juste 3 nouveau-nés sur 5 nés de mères séropositives bénéficient une sérovaccination [44].

2.2.3 Transmission parentérale

2.2.3.1 Transmission nosocomiale

Depuis que la vaccination contre l'hépatite B est devenue obligatoire pour les professionnels de santé en 1991, la transmission parentérale concernant les professionnels de santé a été réduite considérablement. Aucune contamination professionnelle n'a été déclarée depuis le début de la surveillance des contaminations professionnelles en France en 2005 [45].

En 2009, l'InVS a publié une étude sur la transmission d'agents infectieux dans les milieux de soin [46]. De 2001 à 2007, 5 324 signalements d'infections nosocomiales venant de 1 084 établissements de santé ont été enregistrés à l'InVS. Ces infections nosocomiales concernent à la fois la transmission patient-patient et celle de soignant à soigné. Parmi ces déclarations, il y avait 11 cas de séroconversion au VHB : 2 épisodes par an ont été notifiés en moyenne, avec 5 cas en 2005 et aucun en 2007. Les modes de transmission n'ont pas pu être exactement identifiés. Cependant les voies suivantes sont suspectées: partage de

matériels en hémodialyse et soins de longue durée, soins dentaires, contexte transfusionnel [47].

En 2005, un cas a permis d'établir qu'un infirmier en anesthésie était à l'origine de la contamination de son patient [47]. Ce soignant était un porteur chronique de l'hépatite B. Une charge virale élevée au moment de la pose cathéter périphérique et le non-respect des précautions d'hygiène sont probablement responsables de la transmission, mais le mécanisme exact de la transmission n'a pas été élucidé. Suite à cet accident, une enquête a été ouverte et certains écarts aux bonnes pratiques ont été observés au sein du milieu de soin [48] (Tableau 4).

Précautions	-Ecart observés
Tenue de bloc	-Port de bijoux par certains professionnels
Hygiène des mains	-Durée du lavage chirurgical non systématiquement respectée -Hygiène des mains non systématique entre deux patients -Utilisation non-systématique des solutions hydro-alcooliques
Port de gants	-Intubation et manipulation de la lame de laryngoscope souillée sans gants -Port de gants continu sans changement systématique entre deux actes et/ou entre deux patients
Pratiques d'anesthésie	-Plateaux non systématiquement utilisés -Absence de désinfection des bouchons de flacon et de désinfection des cols d'ampoule avant utilisation -Protection non-systématique des seringues d'anesthésie et aiguilles-trocards sur le plateau -Seringues préparées à l'avance pour les patients suivants
Traitement des dispositifs médicaux	-Désinfection du masque faciale souple non systématique entre deux patients -Procédures de décontamination et désinfection des lames de laryngoscope non suivies
Entretien des surfaces	-Absence d'entretien des tables d'anesthésie et des dispositifs médicaux entre chaque patient

Tableau 4 : Liste des écarts aux bonnes pratiques observés en milieu de soins [48].

En 2011, une enquête de l'InVS a révélé 4 cas de transmissions de l'hépatite B par l'acupuncture en France, dans un même centre de remise en forme chinois du Gard [49]. L'opérateur du centre était un ancien culturiste. C'était le tout premier épisode de contamination de l'hépatite B par l'acupuncture en France. Le non respect des précautions standards et la réutilisation des aiguilles à usage unique ont été notés par les inspecteurs. L'hypothèse d'une transmission croisée de la maladie entre les 4 patients *via* le matériel

souillé était fort probable. Les mesures de contrôle des centres d'acupuncture et le renfort des inspections pour le respect des procédures d'hygiène ont été mis en place.

2.2.3.2 Risques transfusionnels

La sélection et l'exclusion des donneurs de sang porteurs de marqueurs viraux (y compris le VHB) ont réduit énormément la contamination par le virus de l'hépatite B *via* la transfusion sanguine [50]. Il en est de même pour l'hémodialyse : le nombre des personnes infectées a baissé considérablement grâce à la vaccination systématique des patients dialysés.

2.2.4 Notion de population à risque

En se basant sur les différentes voies de transmission de l'hépatite B en France, les autorités ont identifié des populations à risque [45] :

- Personnes ayant des relations sexuelles avec de multiples partenaires,
- Partenaires sexuels d'un sujet infecté par le VHB,
- Voyageurs ou personnes amenées à résider dans des pays de forte ou moyenne endémie,
- Toxicomanes utilisant les drogues par voie intra veineuse ou nasale,
- Personnes adeptes du tatouage avec effraction cutanée ou du piercing (à l'exception du perçage d'oreille),
- Patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et /ou itératives,
- Adultes accueillis dans des institutions psychiatriques,
- Entourage d'un sujet infecté par le VHB,
- Nouveau-nés de mère porteuse de l'Ag HBS,
- Personnes qui dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact avec des patients et /ou d'être exposées au sang ou autres produits biologiques. Il s'agit notamment des professionnels de santé, des secouristes, des gardiens de prisons, des éboueurs, des égoutiers, des policiers, des tatoueurs.

Les campagnes de prévention devraient donc être tournées vers ces populations.

2.3 Epidémiologie en France

La France se trouve dans une zone de faible endémie selon la classification de l'OMS [1].

2.3.1 Prévalence de l'hépatite B en France

L'étude la plus récente à l'échelle nationale concernant la prévalence de l'hépatite B a été publiée en 2004 par l'InVS [51]. Cette étude a été réalisée en France métropolitaine dans différentes populations. L'échantillon de la population a été sélectionné à partir des assurés sociaux du régime général de l'assurance maladie. Ce régime concerne plus de 80% de la population française, soit environ 48 millions de personnes. Cette enquête a permis d'inclure 14 416 personnes âgées de 18 à 80 ans pour les soumettre à un dépistage des marqueurs du VHB. Les résultats ont permis d'estimer la prévalence des marqueurs du VHB dans la population générale [51].

2.3.1.1 Prévalence de l'AgHBs

Selon cette étude, la prévalence du portage de l'Ag HBs était estimée à 0,65%, soit environ 300 000 personnes en 2004.

La tranche d'âge la plus touchée se situait entre 30 et 34 ans, avec une prévalence de 1,51%. A l'inverse, la tranche d'âge la moins touchée se situait entre 75 et 80 ans, avec une prévalence de 0,07%. Quelque soit la classe d'âge, la prévalence chez les hommes était supérieure à celle observées chez les femmes. Chez les hommes, on estime que la prévalence était de 1,1%, contre 0,21% chez les femmes.

Cette enquête prenait en compte le continent d'origine des personnes. La prévalence était plus élevée chez les personnes originaires de :

- Afrique subsaharienne : 5,25%,
- sous-continent Indien : 2,68%,
- Moyen Orient : 2,45%,
- Asie : 0,92%.

Sur le territoire français, la prévalence de l'Ag HBs varie aussi selon les régions. Le quart nord-ouest du pays connaît le taux de prévalence le plus faible (0,2%) et au contraire, le quart nord-est le taux le plus élevé (1,12%).

La prévalence est trois fois plus élevée chez les personnes bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUC) par rapport aux non bénéficiaires (1,8 % vs 0,57%). La prévalence est plus élevée chez les bénéficiaires d'allocations spécifiques et de contrats aidés (3,1%) que dans les autres catégories socio-professionnelles. Les antécédents de cure de sevrage d'alcool, de séjours prolongés en zone de forte d'endémie, ou de séjour

en institution (en prison) augmentent aussi la prévalence de l'Ag HBs. En ce qui concerne les usagers de drogues, l'enquête Coquelicot en 2004 avait observé une prévalence de l'Ag HBs de 1,91% contre 0,64% chez les non-usagers de drogues [46].

D'autres données épidémiologiques récentes concernant la prévalence de l'hépatite B en France ont été publiées par l'InVS en 2012 :

- En 2010, la prévalence de l'AgHBs serait de 6,1 pour 10^4 nouveaux donneurs de sang (soit 0,61 %). Sur la période de 1992 à 2002, ce taux de prévalence a diminué un facteur de 5 (Dossier thématique donneurs de sang, InVS).
- En 2009, l'enquête Prévagay a estimé que la prévalence de l'hépatite B était à 1,35% chez les hommes fréquentant des lieux de convivialité gay à Paris [52].

En conclusion, les populations les plus à risque d'être porteuses de l'Ag HBs en France sont les personnes :

- Originaires de l'Afrique subsaharienne, du sous-continent Indien, du Moyen Orient et d'Asie,
- Bénéficiant de la CMUC et d'aides sociales,
- Ayant des antécédents de dépendance à l'alcool, de séjours en prison, de toxicomanie,
- Âgées de 30 à 34 ans,
- Résident dans le quart nord-est de la France,
- Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

En France métropolitaine, on estime que 44,8% des personnes âgées de 18 à 80 ans porteuses de l'Ag HBs connaissent cette séropositivité.

2.3.1.2 Prévalence des Ac anti HBc

La mise en évidence d'une séropositivité pour les Ac anti HBc témoigne d'un contact antérieur avec le VHB, sans préjuger du caractère ancien ou récent de ce contact.

En France métropolitaine, la prévalence des Ac anti HBc est de 7,3% soit environ 3,1 millions de Français ont eu un contact avec le VHB, avec 1,7 millions d'hommes (8,33 % de prévalence) et 1,4 millions de femmes (6,33% de prévalence). La tranche d'âge la plus touchée concerne les personnes entre 60 et 64 ans (12,23 %), et à l'inverse, la moins

touchée concerne les sujets entre 18 et 24 ans (2,96%). La prévalence des Ac anti HBc est élevée chez les personnes originaires de:

- Afrique subsaharienne : 49,6%,
- Amérique du Nord : 28,9%,
- Asie : 28,6%.

Sur le plan régional, l'Île de France connaît le taux de prévalence le plus élevé avec 10,8% des personnes porteuses d'Ac anti HBc et le quart nord ouest, le taux le plus faible avec 3,9%.

Les personnes qui bénéficient de la CMUC sont plus souvent porteuses d'Ac anti HBc par rapport aux non bénéficiaires (17,5 vs 6,7). Les personnes bénéficiaires d'allocation spécifiques et de contrats aidés connaissent la plus forte prévalence de ce marqueur (16,2 %), puis les personnes au foyer (13,5%) et celles au chômage (10%). On note une prévalence plus élevée chez les personnes ayant des antécédents des cures de sevrage de l'alcool (31,2%), et la prévalence tend à augmenter avec le nombre de cures (48,1 %).

Pour les voyageurs, plus le niveau d'endémie du pays étranger où elles ont passées son séjour est importante, plus le risque de contamination par le VHB augment. Les séjours en institutions psychologiques, sociales ou en établissement pénitentiaires augmentent également la prévalence. L'enquête Coquelicot en 2004 concluait que 50,10% des usagers de drogues étaient porteurs d'Ac anti HBc, contre 7,13% chez les non usagers de drogues.

En conclusion, les populations les plus risques d'être porteuses d'Ac anti HBc sont les personnes :

- Originaires d'Afrique subsaharienne, d'Amérique du Nord et d'Asie,
- Bénéficiant de la CMUC et d'aides sociales,
- Ayant des antécédents de dépendance à l'alcool, de séjours en prison et de toxicomanie,
- Homosexuelles masculins,
- Entre 60 et 64 ans,
- Résidant en Ile De France.

2.3.1.3 Récapitulatif de la prévalence en France

Les facteurs les plus fortement associés à la présence de l'Ac anti HBc et de l'Ag HBs sont l'usage de drogue par voie intraveineuse, l'homosexualité masculine, la précarité économique et un faible niveau d'éducation. Les personnes originaires d'une région de forte endémie sont aussi souvent porteuses de marqueurs d'une infection à VHB ancienne ou en cours.

Les résultats de l'enquête de « Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 » de l'InVS permettent de cibler les populations les plus à risque de contracter le VHB. Elles soulignent aussi le nécessaire du dépistage précoce chez ces populations afin de pouvoir mettre en route une prise en charge le plus précocement possible.

2.3.2 Incidence

La déclaration de l'hépatite B aiguë est redevenue obligatoire depuis 2003 [50]. Le dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire repose sur la transmission de données par trois types d'acteurs :

- Médecins et biologistes, libéraux ou hospitaliers,
- Médecins inspecteurs de santé publique et collaborateurs des Agences régionales de santé (ARS),
- Epidémiologistes de l'InVS.

De 2004 à 2007, un total de 633 cas d'hépatites aiguës à VHB a été signalé par des biologistes et des cliniciens [47]. Parmi ces cas, 310 (49%) ont été hospitalisés, dont 20 (3%) se sont compliqués en hépatites fulminantes. Le *sexe ratio* homme/femme était de 2,3 et la classe d'âge où l'on observe la majorité des cas est celles des 30-50 ans. Dans 0,5% des cas, il s'agit de nouveau-nés de mère Ag HBs positif.

Sur les 633 cas déclarés, 614 (97%) cas ont été enregistrés avec les informations complémentaires concernant l'exposition au risque d'infection par le VHB [50] :

- Exposition sexuelle : 35,7%,
- Voyage en zone de forte endémie : 21,9%,
- Exposition familiale ou périnatale : 7,7%,
- Séjours en institutions psychiatriques : 4,4%,
- Usages de drogues : 2,3%.

Dans 32,8 % des cas, aucune exposition spécifique n'a été notée.

Après prise en compte de l'exhaustivité des déclarations obligatoires, le total des infections aiguës par le VHB a été estimé à 2 578 cas par an, soit une incidence estimée à 4,1 cas pour 100 000 habitants [50].

En mai 2013, l'InVS a publié des résultats d'une nouvelle enquête LaboHep sur l'incidence de l'hépatite B [53]. Alors que les données précédentes se basaient sur les déclarations obligatoires des médecins, cette nouvelle étude a été réalisée auprès de 1 412 laboratoires choisis de façon aléatoire. Selon l'enquête, environ 1 021 à 1 622 nouveaux cas d'hépatite B aiguë ont été observés en France en 2010, soit de 1,6 à 2,5 cas pour 100 000 personnes. Elle relève que le taux des déclarations obligatoires est très faible : seulement 9 à 15% des cas estimés sont signalés.

Le risque de contracter une hépatite virale B en France varie au cours de la vie [28]. Le risque est très faible dans l'enfance, il est maximal entre 20 et 29 ans puis décroît ensuite. Dans 90% des cas, l'infection survient après 20 ans. D'après l'InVS, parmi les déclarations obligatoires avec les informations précises, 56% avaient une indication vaccinale potentielle et auraient donc pu être évités [50].

2.3.3 Morbi-Mortalité

En 2001, une étude menée sur les certificats de décès a permis d'estimer la mortalité associée et imputable au VHB (InVS, 2009). 1 507 décès étaient associés aux VHB, dont 1 327 directement imputables à l'infection par le VHB (soit 2,2 décès pour 100 000 habitants). D'après cette étude, 94,6% des décès liés au VHB étaient dus à une cirrhose associée dans 33,1% des CHC. Une co-infection par le VIH était trouvée dans 11% des cas. Le taux de décès associé au VHB était 2,5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes [54]. La consommation d'alcool, l'âge supérieur à 50 ans augmentaient la mortalité due aux hépatites B. L'âge moyen de décès des patients atteints d'hépatite B était de 65 ans, soit 10 ans de moins que celui de population générale.

De 2004 à 2007, les déclarations obligatoires ont notifié 633 cas d'hépatites B aiguës dont 8 ont abouti à un décès [50]. Selon l'Agence de la Biomédecine, de 1998 à 2005, sur 479 hépatites fulminantes inscrites sur la liste de super-urgence pour la greffe, 14,2% étaient dues au VHB.

2.4 Prévention en France

2.4.1 Vaccination

Selon les recommandations de l'OMS pour les zones de faible endémie, la vaccination du nouveau-né doit également prioritaire. Si le programme de vaccination à la naissance n'existe pas, le dépistage de l'Ag HBs doit être systématique au troisième trimestre de la grossesse chez la femme enceinte. Si la mère est porteuse de l'Ag HBs, le nouveau-né devrait être vacciné à la naissance, avec d'administration d'immunoglobulines anti HBs. Cette stratégie connaît certaines limites car les femmes ayant le plus haut risque d'infection sont souvent celles qui ne consultent pas les services de santé prénatal [37]. Une vaccination de rattrapage est envisageable chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes exposés à des facteurs de risques d'infection.

2.4.1.1 Cibles de la vaccination en France

Depuis 1982, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée par la Direction Générale de la Santé (DGS) chez les personnels de santé.

Depuis 1984, le vaccin est remboursé par la Sécurité Sociale. Les indications vaccinales sont :

- Nouveau-nés de mère porteuse de l'Ag HBs,
- Personnes ayant des relations sexuelles avec des multiples partenaires,
- Voyageurs aux zones de forte et moyenne endémie,
- Toxicomanes par voie IV,
- Polytransfusés, hémophiles,
- Entourages proches des porteurs chroniques de l'AgHBs.

En 1991, la vaccination a été rendue obligatoire pour les professionnels de santé ainsi que les étudiants en filière de santé [45].

En 1992, le dépistage de l'Ag HBs au 6^{ème} mois de grossesse est devenu obligatoire afin de pouvoir immuniser les nourrissons à temps et de minimiser tout risque de transmission verticale [55].

En 1994, un schéma vaccinal avec 3 doses a été mis en place (0-1-6 mois) et a obtenu le remboursement par la Sécurité Sociale.

En 1995, la DGS a recommandé la vaccination chez les nourrissons et les adolescents.

En 2009, selon le dernier avis du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) et du Comité Technique de Vaccination (CTV), la politique de vaccination contre l'hépatite B aujourd'hui en France repose sur deux stratégies :

- L'identification et la vaccination des personnes à haut risque d'exposition,
- La vaccination des enfants et le rattrapage jusqu'à 15 ans révolus.

Les personnes à risque élevé d'infection par le VHB qui doivent être vaccinées sont [56] :

- Enfants et adolescents accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées,
- Enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité,
- Nouveau-nés de mère porteuse de l'Ag HBs,
- Enfants et adultes accueillis dans des institutions psychiatriques,
- Personnes ayant des rapports sexuels avec des partenaires multiples,
- Toxicomanes utilisant des drogues parentérales,
- Voyageurs dans des pays de moyenne ou de forte endémie,
- Personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie,
- Personnes à risques professionnels,
- Personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives,
- Entourage d'un porteur chronique de l'hépatite B,
- Partenaires sexuels d'un porteur chronique de l'hépatite B,
- Personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

En France, la vaccination est recommandée avec un schéma à 3 injections (0,1 et 6 mois) d'Engerix B20 ou de Genhevac.

Le HCSP/CTV recommande que la vaccination soit proposée en priorité pour les nourrissons et le rattrapage soit poursuivi jusqu'à 15 ans révolus (Tableau 5). Pour les adolescents de 11 à 15 ans révolus, un schéma de 2 injections par Engerix B20 à 6 mois d'intervalle peut être utilisé. Ce schéma n'est possible qu'en l'absence de risque élevé d'infection par le virus pendant cette période.

Age	Vaccin	Valences
Deux mois	Vaccin hexavalent	DTP-Coqueluche-Hib-Hép B
Quatre mois	Vaccin hexavalent	DTP-Coqueluche-Hib-Hép B
Onze mois	Vaccin hexavalent	DTP-Coqueluche-Hib-Hép B

DTP : Diphtérie-tétanos-polio Hib : Haemophilus influenzae de type B

Tableau 5 : Calendrier de vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons en 2013.

2.4.1.2 Importances de la vaccination contre l'hépatite B

Une simulation réalisée par l'InVS a montré que la vaccination des enfants de 11 à 16 ans depuis 1994 évite actuellement plus de 1 000 hépatites aiguës, 3 000 infections, 100 infections chroniques et environ 5 hépatites fulminantes par an [51]. L'étude a permis aussi d'estimer qu'environ 8 000 hépatites aiguës, 20 000 infections, 800 infections chroniques et 40 hépatites fulminantes ont été évités depuis 1994. Cette analyse montre également que le bénéfice annuel de la vaccination pourrait diminuer à partir de 2009, si la couverture vaccinale restait à son niveau actuel. Au regard des recommandations de vaccination contre l'hépatite B actuelle, la vaccination reste insuffisante [45] :

- La vaccination préventive contre l'hépatite B chez les nourrissons nés de mère porteuse Ag HBs n'est pas réalisée systématiquement [55]. Or en 2004, la couverture vaccinale était de 20% chez les nourrissons (OMS, UNICEF). Depuis le remboursement du vaccin hexavalent combiné en 2008, 81% des nourrissons ont reçu une dose de vaccin à l'âge de 6 mois.
- La couverture vaccinale chez les adolescents était d'environ 70% entre 1994 et 1997, et a baissé à 40% en 2008 [57].
- Le taux de couverture vaccinale dans la population générale est passé de 3,1% en 1993 à 21,7% en 2002 [45].

2.4.2 Mesures préventives non vaccinales

Face à une prévalence importante de la contamination par le VIH, le VHB et VHC dans la population des usagers de drogue par voie intraveineuse, des programmes de prévention se sont créés tel que le projet Stéribox. Il s'agit de la vente d'un kit contenant du matériel nécessaire pour une injection de drogue propre et un préservatif, en pharmacie à un prix d'un euro. Ce programme a pour but de réduire le risque de transmission des maladies infectieuses chez les toxicomanes, notamment l'hépatite B, en induisant une moindre réutilisation des seringues et une contraception plus efficace.

Le décret n°2008-149 en 2008 prévoit que les personnes qui pratiquent les techniques de tatouage et de perçage doivent respecter les règles générales d'hygiène et de salubrité. Depuis un arrêté de 2009, ces professionnels doivent justifier d'une formation, de règles d'hygiène et de dispositions des locaux, du choix des encres, de la préparation de la peau [45]. Grâce à ces mesures, les professionnels de tatouage et de perçage ont plus de consciences sur le respect des règles d'hygiène et la prévention contre les maladies transmissibles par voie IV.

Concernant les dons du sang, pour écarter tout risque de contamination, si le donneur est porteur d'infections transmissibles par le sang (syphilis, hépatite B et C, VIH), le don est proscrit (Arrêté du 12 Janvier 2009, Ministère de la Santé et des Sports). Par contre, pour le don d'organes, dans un contexte de pénurie d'organes, l'utilisation d'organes (autres que le foie) et de cellules en provenance de donneurs avec un profil sérologique signalant une ancienne hépatite virale B guérie est autorisée en France depuis 2011 (Arrêté du 19 Septembre 2011, Ministère de la Santé et des Sports).

Les autorités françaises ont renforcé le dépistage des populations à risque pour une prise en charge plus précoce. De 2000 à 2010, le nombre de tests de dépistage est passé de 1,19 millions à 1,96 millions [58]. Cependant, cela reste insuffisant. Moins de la moitié des usagers de drogues injectables et les personnes originaires des pays de forte endémie déclarent avoir été dépistés.

Selon une enquête de 2006 sur l'ensemble de la population française, l'hépatite B ne faisait pas partie des préoccupations de santé évoquées spontanément, sauf chez les migrants. Les résultats ont montré que le niveau de connaissance sur l'hépatite B des participants était très faible et ils s'estimaient mal informés [55]. Une coordination entre différents organismes en France permet de renforcer la lutte contre cette menace sanitaire [45]:

- InVS : responsable de surveillance épidémiologique.
- Institut national de prévention et d'éducation à la santé (INPES) : responsable de la création et la diffusion de nombreux outils d'information et de prévention destinés au public (professionnel de santé, personnes les plus exposées, grand public...).
- Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) : responsable de l'évaluation, la coordination et le financement des projets de recherches cliniques et fondamentales sur les virus des hépatites et le VIH.

Un plan national de lutte contre les hépatites B et C a été déployé de 2009 à 2012. L'objectif était de réduire la transmission de l'hépatite B et C, de renforcer le dépistage, d'adapter les mesures nécessaires en milieu carcéral et de développer la surveillance épidémiologique et la recherche dans ce domaine [45].

Certains plans ou programmes, qui ciblent d'autres maladies, permettent également de lutter contre l'hépatite B d'une manière indirecte [45] :

- Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies (2008-2011),
- Plan sur la prise en charge et la prévention des addictions (2007-2011),
- Programme national de lutte contre le VIH et les IST (2005-2008),
- Plan greffe,
- Programme national de lutte contre les infections nosocomiales (2005-2008),
- Deuxième plan cancer annoncé en 2009.

Selon l'InVS, la moitié des cas d'hépatite aiguë symptomatique signalés aurait pu être évitée si le dépistage autour d'un cas avait été réalisé (entourage familial ou partenaire sexuel) et si les recommandations de vaccination en vigueur avaient été respectées [50].

2.5 Traitement de l'hépatite B en France

2.5.1 Prise en charge des hépatites B aiguës

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique. En cas de prurit, un chélateur des sels biliaires type Questran (Colestyramine) peut être prescrit.

Une surveillance de la sérologie VHB est nécessaire pour vérifier la guérison. Ainsi, une surveillance de l'évolution des fonctions hépatiques (ASAT/ALAT, taux de prothrombine) est requise pour surveiller l'apparition éventuelle d'une hépatite fulminante [59].

2.5.2 Prise en charge des hépatites fulminantes

La transplantation hépatique est aujourd'hui l'unique traitement des hépatites fulminantes [59].

Selon l'Agence Biomédecine, de 1998 à 2005, sur 479 hépatites fulminantes inscrites sur la liste prioritaire des greffes, 14,2% étaient dues au VHB [46].

En France, la pénurie de donneurs est la principale cause qui limite fortement le nombre de transplantations effectuées pour tous les patients qui pourraient en bénéficier.

2.5.3 Prise en charge des hépatites B chroniques

La prise en charge de l'hépatite B chronique est un enjeu important de la santé publique. En France, il y a environ 300 000 porteurs chroniques de l'hépatite B, soit 0,68% de la population. Mais selon l'InVS, seul la moitié des personnes porteuses d'Ag HBs connaissent leur séropositivité.

Le coût pour le traitement est particulièrement lourd. C'est pourquoi les maladies chroniques actives du foie et les cirrhoses sont inscrits sur la liste des affections de longue durée, ALD n°6. Les hépatites B et C représentent environ la moitié des affectifs de cette ALD°6 [45]. En 2004, 130 500 personnes étaient en ALD n°6, dont environ 62 100 pour hépatites.

En raison d'une efficacité inconstante et des effets indésirables nombreux, la HAS recommande de traiter seulement les formes les plus actives avec une réplication virale forte, une élévation persistante des ALAT, une inflammation hépatique active et/ou fibrose histologiquement prouvée. Pour les formes peu évolutives, une surveillance régulière est recommandée.

L'objectif des traitements est l'inhibition de la réplication virale avec [59] :

- ADN viral sérique indétectable : < 100 000 copies/ml si l'Ag HBe positif,
< 10 000 copies/ml si l'Ag HBe négatif,
- Normalisation des transaminases et diminution des lésions histologiques,
- Séroconversion HBe.

Les traitements antiviraux ayant l'AMM en France sont [59] (eVidal, 2014):

- Interférons (IFN) :
 - IFN alpha-2a (Roféron-A) et IFN alpha-2b (Introna)
 - IFN pégylé alpha-2a (Pégasys)
- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :
 - 3TC Lamivudine (Zeffix)
 - Entécavir (Baraclude)
 - Telbivudine (Sebivo)
- Inhibiteurs nucléotides de la transcriptase inverse :
 - Adéfovur dipivoxil (Hepsera)

- Ténofovir disoproxil (Viread).

Seule la durée de traitement par l'interféron est définie :

- IFN pégylé : 48 semaines,
- IFN alpha : 24 semaines en cas d'Ag HBe positif,
48 à 72 semaines en cas d'Ag HBe négatif,

Ces durées de traitement sont données à titre indicatif. Elles sont ajustées en fonction de plusieurs facteurs, dont la réponse virale.

La durée des traitements par analogues nucléosides et nucléotides est mal codifiée. Elle dure souvent plusieurs années, et leur arrêt expose à un risque de réactivations virales.

En cas de cirrhose décompensée et/ou de CHC, une transplantation hépatique est envisageable.

3 Situation des infections à VHB au Vietnam

3.1 Données économiques et démographiques vietnamiennes

En 2010, le Vietnam a rejoint le groupe des pays à revenu intermédiaire [76]. Selon l'Agence américaine CIA, le salaire mensuel moyen au Vietnam est d'environ 6 millions Vietnam dong, VND (soit 300 dollars). Il y a un très grand écart de niveau de vie entre les villes et les campagnes, ainsi qu'entre les riches et les pauvres. D'après le CIA, en Juillet 2013, la population vietnamienne était d'environ 92 millions de personnes. La population reste rurale à près de 70%. Elle est composée de 54 ethnies, dont l'ethnie majoritaire est le Kinh, représentant 87% de la population. L'âge moyen de la population est de 28,7 ans. Le sexe ratio est d'1 homme/femme (Figure 11).

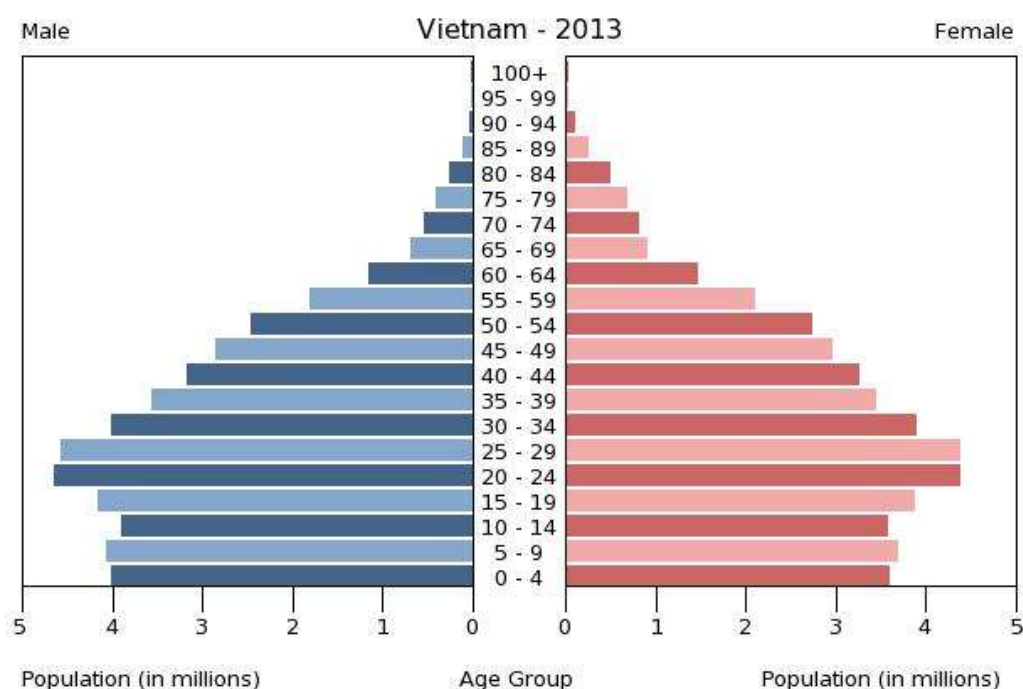


Figure 11 : Pyramide de la population vietnamienne en 2013 [76].

Selon l'office général de la planification familiale du Vietnam, les zones urbaines importantes sont (Figure 12) :

- Ho Chi Minh ville avec environ 13 millions d'habitants en 2012,
- Ha Noi, le capital avec environ 7 millions d'habitants en 2009,
- Hai Phong avec environ 2 millions d'habitants en 2009,
- Can Tho et Da Nang avec environ 1 millions d'habitants en 2009.



Figure 12 : Carte du Vietnam [3].

Le système de santé vietnamien est essentiellement public [3]. L'apparition d'un secteur libéral est récente, depuis des années 90. En 1989, le gouvernement a autorisé la médecine privée et offert une autonomie financière et tarifaire aux hôpitaux publics. Ces réformes ont permis un meilleur équipement des établissements de soins mais ont provoqué des inégalités entre les zones urbaines et rurales. Elles ont également causé une augmentation des frais médicaux pesant sur la population. La santé est devenue aujourd'hui le deuxième poste de dépense des foyers, juste derrière l'éducation. Pourtant, les entreprises et les salariés cotisent auprès de l'assurance santé et de l'assurance sociale. Mais cette assurance santé vietnamienne est bien loin de couvrir toute la population. Les inégalités d'accès au soin existent entre les différentes catégories sociales d'une part, et entre les zones géographiques d'autre part. En 2010, les autorités estimaient qu'il y avait environ 14

millions de personnes vivant sous le seuil de pauvreté avec un salaire mensuel inférieur à 20 dollars n'ayant aucun moyen pour accéder au système de soin.

Globalement, le système de santé public au Vietnam est organisé comme suivant [3] :

- Au niveau national, le Ministère de la Santé définit les grandes orientations de la politique de santé publique.
- Le service de santé de chaque province supervise et coordonne l'activité de la province, et gère les hôpitaux provinciaux. Les grands hôpitaux spécialisés se concentrent dans les grandes villes comme Ha Noi et Ho Chi Minh ville, et les patients des zones rurales ainsi que ceux des autres villes se déplacent vers ces grandes villes, ce qui cause une surcharge des établissements de soin.
- Le service de santé d'un district, un échelon territorial entre la commune et la province, gère les hôpitaux du district.
- Les dispensaires communaux apportent aux populations les soins de bases. Ce sont les relais pour la mise en œuvre des programmes nationaux de santé publique, de vaccination et de contraception.

L'offre hospitalière publique avec 774 hôpitaux généraux et 136 hôpitaux spécialisés, est insuffisante face à une population de plus de 90 millions de personnes [60]. Il y a 2,87 lits médicaux/1000 habitants [60], avec des taux d'occupation des lits de 200%, voire plus. D'ailleurs, le Vietnam souffre d'une pénurie de professionnels de santé (1,22 médecins/1 000 habitants et 0,78 infirmiers/ 1 000 habitants) [60].

3.2 Particularité de la transmission du VHB au Vietnam

D'après la branche de l'OMS pour le Pacifique Ouest, la voie principale de transmission de l'hépatite B au Vietnam est la voie périnatale [61].

3.2.1 Transmission périnatale

D'après les statistiques de l'Office général de la planification familiale, la vitesse de croissance de la population vietnamienne en 2012 est de 1,8% avec 2 millions de femmes enceintes par an [77]. Parmi lesquelles, 360 000 sont porteuses de l'Ag Hbs et 1/3 sont Ag HBs et Ag HBe positifs. Le risque de transmission mère-enfant est approximativement de 85%, donc chaque année, on estime qu'il y a environ 100 000 nouveau-nés infectés par le VHB. Grâce à la campagne de vaccination de masse depuis 1985, le nombre d'enfants de moins de 5 ans infectés par le VHB a baissé à 2% en 2011 [61].

3.2.2 Transmission parentérale

Même si il n’y a pas de statistique officielle, la transmission nosocomiale de l’hépatite B au Vietnam doit être importante. La pénurie en personnel de santé nuit gravement à l’hygiène générale des services [3],[60]. Le personnel soignant, dans une situation de surcharge permanente, ne respecte pas les procédures d’hygiène. Au Vietnam, la vaccination contre l’hépatite B n’est pas obligatoire pour les professionnels de santé. La transmission de l’hépatite B par voie nosocomiale soignant-soigné et l’exposition des professionnels de santé sont importantes.

L’acupuncture est utilisée au Vietnam comme technique thérapeutique depuis longtemps. De nos jours, elle est considérée comme une thérapeutique économique simple ayant des effets rapides. La formation des praticiens traditionnels acupuncteurs attirent de plus en plus de monde [62]. Mais à côté des vrais médecins acupuncteurs, le nombre des charlatans augmentent d’une façon significative. Vrais médecins acupuncteurs ou charlatans, ils n’établissent pas de dossiers médicaux. Ce qui rend impossible le suivi médical. Souvent, les aiguilles déjà utilisées ne sont pas stérilisées et réutilisées plusieurs fois. Le risque de transmission de l’hépatite B *via* les matériels souillés est donc important. Dans une enquête réalisée dans le Nord du Vietnam (à Hanoi et Bac Giang), 60% des personnes AgHBs positif ont déclaré d’avoir suivi au moins une séance d’acupuncture [63].

3.2.3 Transmission sexuelle

Le Vietnam doit faire face à une prostitution galopante, pourtant interdite par le gouvernement. Ho Chi Minh ville est un exemple typique, connu comme une nouvelle destination de tourisme sexuel pour les étrangers. Selon le VAAC (Vietnam administration of HIV/AIDS control), parmi les prostitués, 40 à 50% sont infectés par le VIH [78]. Il n’y a pas de statistique concernant l’infection VHB. Mais comme le VHB est 50 à 100 fois plus contaminant que le VIH, le risque de contamination des travailleurs et travailleuses de sexe doit être élevé.

3.3 Epidémiologie de l’hépatite B au Vietnam

Au Vietnam, faute de moyens et d’investissements dans le domaine de santé publique, les données concernant la prévalence, l’incidence ou la morbi-mortalité associées à l’hépatite B sont très limitées. Les publications qui apparaissent sur le site web du Ministère de la Santé permettent de connaître le chiffre global [79]. La plupart des statistiques ainsi que les estimations présentées ci-dessous ont été obtenues à partir des études publiées par

différentes équipes, des revues internationales ou des thèses. Chaque travail cible souvent une région spécifique du pays. Il manque donc un organisme public comme l'InVS pour veiller, organiser les études, rassembler les données et publier les statistiques à l'échelle nationale.

3.3.1 Prévalence de l'Ag HBs au Vietnam

L'OMS a classé le Vietnam en zone de forte endémie. Selon plusieurs sources, la prévalence de l'hépatite B chronique dans la population vietnamienne est estimée entre 10 à 20% [4]–[7]. En 2002, 7 à 14 millions de sujets porteurs d'une infection chronique de l'hépatite B vivaient au Vietnam [27].

En 2008, le Journal de l'association internationale des études du foie a publié un article estimant la prévalence de l'hépatite B chronique au Vietnam durant la période de 1990 à 2025 [64]. Le nombre des sujets porteurs de l'hépatite B chronique a augmenté de 6,4 millions en 1990 (3,6 millions hommes et 2,8 millions femmes) à 8,4 millions en 2005 (4,8 millions hommes et 3,6 millions femmes). Le Vietnam a introduit un programme de vaccination à l'échelle nationale en 2003. Sans ce programme de vaccination, la prévalence de l'Ag HBs pourrait aller jusqu'à plus de 10 millions cas en 2025. Mais avec la vaccination, le nombre estimé pourrait atteindre dans les 8 millions en 2025.

En 2008, le centre de la médecine préventive de Hai Phong a publié une enquête concernant la prévalence de l'Ag HBs dans la population générale de plus de 15 ans. Sept cent vingt personnes ont été dépistées au centre et la prévalence de l'Ag HBs est présentée selon l'âge, le sexe et l'activité professionnelle dans le tableau suivant (Tableau 6).

		Nombre de participants	Nombre de personnes porteuses de l'AgHBs	Prévalence de l'AgHBs (%)
Age	15-24	138	33	23,9
	25-34	202	57	28,2
	35-44	167	45	27
	45-54	109	24	22
	>55	104	20	19,2
Sexe	Homme	379	99	26,1
	Femme	341	88	23,8
Lieu d'habitation	Dans la ville	538	140	26
	Dans les banlieues	182	40	22

Tableau 6 : Prévalence de l'Ag HBs à Hai Phong (Centre de la médecine préventive de Hai Phong).

La prévalence de l'Ag HBs à Hai Phong est donc plus importante chez les hommes du centre ville, dans la tranche d'âge de 35 à 44 ans. De plus, ce rapport a publié également les estimations de prévalence de l'Ag HBs dans d'autres communes du Vietnam (Tableau 7).

Régions ou villes concernées	Age	Prévalence de l'Ag HBs
KhanhHoa	>15	15,48 %
Vinh Phu	>15	23,20 %
Ha Bac	>15	25,60 %
Lam Dong	6-55	16,74%
Les zones à côté de la mer	6-55	12,8-19,7%
Binh Thuan	6-55	17,68%

Tableau 7 : Prévalence de l'AgHBs dans d'autres communes du Vietnam (Centre de médecine préventive de Hai Phong)

En 2012, une thèse de virologie de l'université de science de Ho Chi Minh ville [65] a présenté une étude sur la situation de l'hépatite B dans une province rurale du Nord du Vietnam, Phu Cuong (Kim Dong, Hung Yen). La majorité des habitants y sont agriculteurs et ont un niveau socio-économique très faible. Sur 6 155 habitants, il y a 3 039 hommes (49,37%) et 3 116 femmes (50,63%). Ce *ratio* homme/femme est représentatif de la répartition nationale. Pour l'enquête, 375 personnes ont été choisies au hasard (Tableau 8). Parmi les 375 personnes testées, la prévalence de l'Ag HBs est plus élevée chez les hommes

que chez les femmes. La tranche d'âge la plus touchée est celle des 21 à 40 ans (21,95%) et la moins touchée est celle des plus de 60 (10,71%). La prévalence de l'Ag HBs dans l'ensemble de la province est d'environ 17,60%.

		Nombre de participants	Nombre de personnes porteuses de l'Ag HBs	Prévalence de l'Ag HBs (%)
Sexe	Homme	186	36	19,35
	Femme	189	30	15,87
Age	<20	88	12	13,64
	21-40	123	27	21,95
	41-60	136	24	17,65
	>60	28	3	10,71

Tableau 8 : Prévalence de l'AgHBs à la province de Phu Cuong [65].

En juillet 2013, l'association Vietnam Association for the Study of LiverDiseases (VASLD) a publié une enquête concernant le taux de présence de l'AgHBs chez les patients ayant eu une indication d'examen sérologique. Cette étude a été réalisée dans un des plus grands hôpitaux du Vietnam, l'hôpital Binh Dan, à Ho Chi Minh ville. D'après cette étude, en 2011, sur 33 054 examens sérologiques recherchant l'AgHBs, 7,2% étaient positifs et le taux a augmenté à 8,1% en 2012 (2 773/34 391) [66]. Entre 2005 et 2008, 12 hôpitaux ont dépisté systématiquement l'Ag HBs dans tous les tests sanguins des patients hospitalisés, sauf ceux à haut risque (VIH, VHC) [67]. Les résultats ont montré que 12% des personnes sont porteurs de l'Ag HBs. Donc même sans prendre en compte les groupes à haut risque, on peut estimer qu'environ 9 millions de vietnamiens ont une sérologie Ag HBs positive.

En conclusion, le Vietnam est clairement un pays de forte endémie avec une prévalence très élevée en zone rurale et en zone urbaine. La prévalence générale de l'Ag HBs est de 10 à 20 % de la population en fonction des régions et des populations testées. La tranche d'âge la plus touchée est celle des 25-35ans et les hommes sont plus touchés que les femmes.

3.3.2 Incidence

Pour les pays en zone de forte endémie comme au Vietnam, le risque de contracter la maladie est très élevée lors de la naissance par transmission mère-enfant [28]. Les données sur l'incidence sont peu renseignées, faute d'études.

3.3.3 Morbi-Mortalité

Les cas de cirrhoses hépatiques associées au VHB ont augmenté de 21 900 cas en 1990 (12 400 hommes et 9 500 femmes) à 36 500 en 2005 (20 300 hommes et 16 200 femmes [64]. De même, les cas de CHC associés au VHB ont augmenté de 9 400 cas en 1990 (5 300 hommes et 4 100 femmes) à 15 600 en 2005 (8 600 hommes et 7 000 femmes). Le tableau suivant présente l'incidence ainsi que la mortalité des cancers du foie au Vietnam, selon les statistiques du projet Globocan 2008 de l'Agence internationale de recherche sur le cancer [68] (Tableau 9):

	Incidence	Mortalité
Masculin	15 193 cas	14 073 cas
Féminin	8 058 cas	7 675 cas
Total	23 251 cas	21 748 cas

Tableau 9 : Incidence et mortalité des cancers du foie au Vietnam [68].

Les infections à VHB et VHC sont les principales responsables de ce type de pathologie.

En conclusion, la mortalité associée à l'hépatite B au Vietnam était estimée à 12 700 cas/an en 1990 et a augmenté à 23 300 cas/an en 2005. Ce chiffre pourrait aller au-delà de 40 000/an en 2025 [64].

3.4 Prévention de l'hépatite B au Vietnam

3.4.1 Vaccination

Selon les recommandations de l'OMS pour les zones de forte endémie, tous les nouveau-nés devraient être vaccinés dès la naissance, indépendamment du statut de la mère vis-à-vis du VHB. Cette mesure est primordiale car ce mode de transmission est prédominant dans ces zones de forte endémie [37]. Une vaccination de rattrapage chez les adultes n'est généralement pas conseillée car la plupart d'entre eux ont été déjà infectés dans la petite enfance.

3.4.1.1 Programme de vaccination

A partir de 1981, le Vietnam a introduit un Programme élargi de vaccination (PEV), avec l'aide de l'OMS et l'UNICEF. Après une période de pilotage dans les grandes villes comme Ho Chi Minh ville et Ha Noi, le programme s'est progressivement étendu dans d'autres régions. Et jusqu'à 1985, le PEV a été déployé à l'échelle nationale. En 1986, le PEV a été considéré comme un des six programmes nationaux de priorité. En 1997, les autorités ont ajouté le

vaccin contre l'hépatite B sur la liste des vaccins du PEV (soit 15 ans de retard par rapport à la France). Dans le code de la Prévention et la Lutte contre les maladies infectieuses du Vietnam, la vaccination contre les maladies infectieuses du PEV est obligatoire et gratuite chez les enfants et chez les femmes enceintes (Article 29, section 5). En 2003, dans le cadre du PEV, les autorités ont recommandé le vaccin contre l'hépatite B pour tous les enfants de moins d'un an. En 2006, en suivant les recommandations de l'OMS, le vaccin est devenu obligatoire chez les nourrissons dans les 24h qui suivent la naissance. Le vaccin choisi pour les nouveau-nés est un vaccin monovalent, le HB vaccine (dérivé du plasma ou recombinant), fabriqué par le laboratoire vietnamien Vabiotech. Il est conditionné en flacons de 0,5 ml contenant 20 µg d'AgHBs/ml et conservé à une température entre 2°C et 8°C. Le Vietnam a opté pour le schéma de vaccination en 4 injections. Le calendrier de vaccination contre l'hépatite B au Vietnam est :

Nouveau-nés	Vaccin contre l'hépatite B dans les 24h après la naissance
Nourrissons de 2 mois	DPT-Hépatite B-Hib 1
Nourrissons de 3 mois	DPT-Hépatite B-Hib 2
Nourrissons de 4 mois	DPT-Hépatite B-Hib 3
Seuls les vaccins HépB monovalents sont utilisés pour la vaccination à la naissance. Les vaccins combinés peuvent être utilisés pour les piqûres suivantes.	

DPT : Diphtérie, Polio, Tétanos Hib : Haemophilus influenzae de type B

Tableau 10 : Calendrier vaccinal du Vietnam [80].

D'après l'Institut national de l'hygiène et l'épidémiologie, la procédure d'injection du vaccin à l'hôpital est résumée comme ci- dessous [80] (Figure 13):

Etape 1 : Préparation de la chambre et d'une table convenable pour la vaccination à l'hôpital.

Etape 2 : Consultation pour établir l'état du nourrisson et voir s'il est apte à recevoir le vaccin.

Etape 3 : Information de la famille pour une surveillance de nourrisson pendant 24h après la vaccination et signaler au médecin toute anomalie constatée.

Etape 4 : Vaccination

- Agiter le flacon de 0,5 ml
- Utiliser une seringue et une aiguille à usage unique pour chaque injection
- Injecter par voie intra musculaire à la face externe de la cuisse
- Remettre la seringue utilisée dans une boîte sécurisée.

Etape 5 : Après la vaccination :

- Garder le nourrisson 30 minutes après la vaccination pour bien le surveiller
- Noter les informations sur le cahier de vaccination
- Conserver le flacon et la seringue utilisés pendant 2 semaines dans un lieu dédié à cet usage.

QUY TRÌNH TIÊM VẮC XIN VIÊM GAN B LIỀU SƠ SINH TẠI BỆNH VIỆN THỰC HÀNH TIÊM CHỨNG AN TOÀN

Bước 1: Bảo vệ phòng, bàn tiêm chủng

- Có phòng tiêm, bàn tiêm vào sin riêng
- Đủ ấm cho trẻ sơ sinh.

Bước 2: Khám phiếu tại trước khi tiêm chủng

Y, bác sĩ khám và chỉ định tiêm vắc xin khi trẻ có các dấu hiệu sinh tồn bình thường như ổn định nhịp thở, mạch hồng, bú tốt...

Bước 3: Hướng dẫn huớng viên tiêm chủng

- Thẻ cần được theo dõi sau khi tiêm 30 phút tại phòng tiêm chủng
- Hướng dẫn người nhà tiếp tục theo dõi trẻ ít nhất 24 giờ như để ý đến trẻ nhiều hơn, cho trẻ bú.
- Thông báo cho cán bộ y tế ngay khi trẻ có biểu hiện bất thường (sốt, bú ít, tím tái...)
- Đưa trẻ đi tiêm các mũi vắc xin tiếp theo tại cơ sở y tế theo đúng lịch tiêm chủng.

Bước 4: Tiêm sơ sinh

- Rửa tay sạch bằng xà phòng trước khi tiêm.
- Sử dụng đúng vắc xin VGB đơn giá, 0,5ml tiêm cho trẻ.
- Sử dụng 1 bơm kim tiêm vô trùng (cần hạn sử dụng) cho mỗi mũi tiêm.
- Lắc đều lọ vắc xin trước khi sử dụng.
- Không hút sữa vắc xin vào bơm kim tiêm.
- Tiêm bắp, mắt ngoài 1/3 giữa đùi.
- Không tiêm vắc xin viêm gan B cùng 1 bên đùi với các thuốc hay vắc xin khác.
- Không đẩy nắp kim tiêm sau khi sử dụng.
- Bỏ ngay bơm kim tiêm đã dùng vào hộp an toàn.

Bước 5: Sau tiêm chủng

- Theo dõi trẻ 30 phút tại cơ sở y tế sau khi tiêm vắc xin.
- Đi chép thông tin vào phiếu sổ tiêm chủng cá nhân và sổ quản lý tiêm chủng.
- Lưu giữ lọ vắc xin và bơm kim tiêm đã sử dụng trong vòng 2 tuần.
- Tổng hợp và báo cáo kết quả tiêm theo quy định.

Lịch tiêm chủng vắc xin viêm gan B cho trẻ em

Tuổi của trẻ	Lịch tiêm vắc xin VGB
Trẻ sơ sinh	Tiêm vắc xin VGB trong vòng 24 giờ đầu sau AN sinh*
Trẻ 2 tháng tuổi	Tiêm vắc xin DPT-VGB-Hb 1
Trẻ 3 tháng tuổi	Tiêm vắc xin DPT-VGB-Hb 2
Trẻ 4 tháng tuổi	Tiêm vắc xin DPT-VGB-Hb 3

* Chỉ sử dụng vắc xin viêm gan B đơn giá để tiêm liều sơ sinh.

Bảo quản vắc xin viêm gan B

Vắc xin phải được bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C (ngăn mát), trong tủ lạnh riêng hoặc ngăn vắc xin. Không được làm đông băng vắc xin.

Theo dõi và ghi lại nhiệt độ tủ lạnh 2 lần/ngày (buổi chiều và 7 ngày/ tuần).

Tiêm vắc xin viêm gan B trong vòng 24 giờ đầu sau khi sinh là cách tốt nhất phòng lây truyền viêm gan B từ mẹ sang con

Figure 13 : Procédure de la vaccination contre l'hépatite B au Vietnam [80].

En Juillet 2013, la mort de 3 nouveau-nés suite à une vaccination contre le VHB a créé la polémique sur le système de vaccination au Vietnam. Une campagne médiatique sur les effets indésirables du vaccin contre l'hépatite B ainsi que le programme de vaccination obligatoire dans les 24h après la naissance s'est développé. Cette campagne médiatique a créé une crise de confiance sur la vaccination contre l'hépatite B dans la population, mais a

permis au gouvernement de rappeler l'importance et la gravité de cette maladie infectieuse et l'importance de la vaccination.

Le débat au tour de la vaccination de tous les nouveau-nés dans les 24h après la naissance reste d'actualité. Beaucoup de sociétés savantes le déconseillent et recommandent de vacciner uniquement les nourrissons dont la mère est Ag HBs positif. Mais étant donné le coût de cette mesure, le dépistage s'avère impossible. Le Ministère de la Santé confirme donc l'obligation de ce programme [69].

En 2013, dans le but d'améliorer la sécurité des programmes de vaccination, le Ministère de la Santé a publié un plan de renforcement de la sécurité de la vaccination, qui sera appliqué à tous les centres de vaccination [79] :

- Inspecter l'ensemble des centres de vaccination du pays,
- Organiser des séances de vaccination pour au maximum 50 enfants,
- Assurer la bonne conservation du vaccin,
- Organiser des cours complémentaires de formation et de recyclage pour le personnel soignant,
- Sensibiliser la population à la sécurité vaccinale.

Au 15 Octobre 2013, sur 17 716 lieux de vaccination, 7 668 ont été contrôlés et 90% répondent aux normes [79].

A part la vaccination chez les nourrissons, il n'y pas d'autres recommandations pour le reste de la population. Du fait qu'on considère que la plupart des adultes vietnamiens ont eu un contact avec le VHB dans le passé, la vaccination ne semble pas être nécessaire.

3.4.2 Mesures non vaccinales

Pour la première fois en 2012, le Vietnam a déployé un programme de lutte contre l'hépatite B au niveau national. L'objectif était d'informer la population sur l'importance de l'épidémie d'hépatite B dans le pays et sur les mesures de prévention contre cette maladie. Selon le VASLD, 1 an après le début de l'opération, le programme a permis de faire le dépistage chez 3 millions de personnes. Parmi eux, 148 000 personnes étaient porteurs de l'Ag HBs et 3 505 avaient un cancer du foie.

Pour réduire la transmission des IST, un programme de diffusion des préservatifs pour les travailleurs et travailleuses de sexe, et un programme de promotion de l'utilisation des

préservatifs chez les personnes résidant en zones rurales ont été déployés à l'échelle nationale. On estime qu'en 2015, le Vietnam va avoir besoin plus de 2,1 milliards de préservatifs (selon la source des fonds des nations unies pour la population, UNFPA). L'office général du planning familial a assuré que les 3 usines de production de préservatifs actuels au Vietnam sont capables de répondre à cette demande.

En 2013, le premier ministre a approuvé le projet de construction de nouvelles structures hospitalières à Ha Noi et Ho Chi Minh ville. Les services les plus surchargés actuels sont sur la liste de priorité : maternité, pédiatrie, cardiologie et oncologie. D'ici jusqu'à 2025, le Vietnam devrait mettre en service au moins 3 nouveaux hôpitaux à Ha Noi et 2 à Ho Chi Minh ville.

3.4.3 Efficacité des mesures préventives :

On estime que grâce au programme de vaccination, entre 2003 et 2025, 2,6 millions de cas d'hépatite B chronique aurait été évités au Vietnam [64]. Selon un rapport du ministère de la Santé de 2012, durant ces 10 dernières années, plus de 50% des nourrissons ont été vaccinés contre l'hépatite B.

3.5 Traitement de l'hépatite B au Vietnam

3.5.1 Prise en charge des hépatites aiguës

Le Vietnam suit des recommandations de l'OMS. Par contre, la surveillance est souvent négligée (VASLD).

3.5.2 Prise en charge des hépatites fulminantes

Malheureusement, au Vietnam, la majorité des patients à ce stade décèdent peu de temps après le diagnostic. La première transplantation hépatique réalisée chez un adulte a eu lieu en 2007. De 2007 à 2013, il y a eu seulement 20 cas transplantations hépatiques qui ont été réalisés Vietnam, toutes causes confondues (VASLD). Les frais de l'intervention sont d'environ 1,5 milliards de Vietnam dong (VND), soit 75 000 dollars et totalement à la charge du patient.

3.5.3 Prise en charge des hépatites chroniques

Le traitement de l'hépatite B chronique au Vietnam rencontre également de nombreux obstacles : un dépistage tardif, la difficulté d'accès aux soins (surtout pour les personnes en zones rurales), le coût élevé des médicaments et des frais médicaux. En moyen, on estime que les frais de soin mensuel pour une hépatite B sont compris entre 2,5 et 3,5 millions de

VND (soit entre 125 et 175 dollars). Ce coût est insupportable pour les gens en difficultés (le salaire mensuel est inférieur à 20 dollars). Ils finissent donc par refuser de poursuivre le traitement.

Les médicaments antiviraux disponibles au Vietnam sont les suivants : les interférons, lamivudine, adéfovir, ténofovir, entécavir.

Le choix de traitement de première intention soit [73] :

- Ténofovir 300 mg/jour
- Entécavir 0.5mg/jour
- Interféron pégylé.

La durée de traitement par l'interféron est définie [73] :

- IFN pégylé : 48 semaines,
- IFN alpha : 24 semaines en cas d'Ag HBe positif,
48 semaines au minimum en cas d'Ag HBe négatif.

En ce qui concerne la durée de traitement par les INTIs [73] :

- Si l'Ag HBe est positif, il est conseillé d'arrêter le traitement en cas de séroconversion Ag HBe/Ac anti HBe et de disparition de l'ADN viral durant au moins 12 mois.
- Si l'Ag HBe est négatif, la durée de traitement devrait être au moins 2 ans et l'arrêt sera envisagé si le contrôle de l'ADN viral est négatif 3 fois de 6 mois d'intervalle.

Très souvent, pour compléter ou remplacer les antiviraux, les patients se tournent vers la phytothérapie. Les plantes les plus populaires sont *Phyllanthus* (*P.amarusou*, *P.niruri*) et *Solanum hainanense* Hance. Ce sont des alternatives intéressantes, surtout pour les patients qui n'ont pas de moyens d'acheter les médicaments antiviraux. Pourtant, l'activité antivirale et hépatoprotectrice de ces deux plantes reste encore controversée.

Phyllanthus appartient à la famille des Euphorbiacées, plantes tropicales de 30 à 60 cm d'hauteur. Toutes les parties de la plante sont utilisées pour les besoins médicaux. Les principes actifs sont la phyllanthine et l'hypophyllanthine. Des études chinoises et indiennes ont démontré que les principes actifs du *Phyllanthus* sont capables de restaurer les capacités du foie et de réduire la réplication virale [70], [71].

Solanum hainanense Hance appartient à la famille des Solanacées. Les drogues utilisées sont obtenues à partir des racines, des feuilles, des tiges et des fruits. Le principe actif est un glyco-alcaloïde. Un essai clinique sur des patients porteurs de l'hépatite B chronique à l'hôpital militaire 103 et l'hôpital 354 au Vietnam a montré des résultats très positifs sur l'efficacité de *Solanum hainanense Hance*, avec une baisse, voire une disparition de l'Ag HBs chez les patients [72].

4 Rôle du pharmacien d'officine

Comme la France et le Vietnam n'ont pas de même situation sanitaire de l'hépatite B, le pharmacien d'officine devrait adapter un comportement approprié selon chaque situation.

4.1 En France

En cas de suspicion d'un facteur de risque chez un patient, le pharmacien d'officine lui propose systématiquement un dépistage. Quelque soit les résultats, il continue à les surveiller et à donner les conseils personnalisés. Il diffuse les messages adaptés en fonction des destinataires, par exemple les usagers de drogue ou les migrants... Il fait comprendre aux gens l'importance et la gravité de l'hépatite B, souvent sous-estimées. Il les fait adhérer aux recommandations du calendrier vaccinal. Comme le personnel de l'officine possède souvent une relation proche avec la clientèle, ils pourraient les informer des risques auxquels ils s'exposent et des précautions à respecter lors des actes de tatouage /de perçage, ou lors d'un séjour en zones de forte et moyenne endémie par exemple.

4.2 Au Vietnam

Au Vietnam, les vaccins contre l'hépatite B ne sont pas stockés dans les pharmacies mais dans les localités de vaccination et les hôpitaux. Les pharmaciens d'officine n'ont pas l'occasion de dispenser directement les vaccins aux gens. Ce qui rend donc plus difficile pour eux de pouvoir entamer la conversation sur le sujet de l'hépatite B à leurs patients. En plus, le réseau des pharmacies au Vietnam ne peut pas desservir toutes les régions du pays, surtout en zone rurale ou montagnarde. Dans les zones non desservies par le réseau pharmaceutique, ce sont les hôpitaux et les médecins eux mêmes qui distribuent les médicaments. Le pharmacien d'officine rappelle aux femmes enceintes et aux jeunes mamans de bien suivre le calendrier vaccinal. Il les conseille de bien surveiller le bébé au moins 24h après chaque vaccination et de signaler au médecin toute signe d'anomalie. Pour les adultes, il prend le temps pour leur expliquer sur l'importance et la gravité de l'épidémie de l'hépatite B au Vietnam. Il les encourage tous à faire le dépistage de l'hépatite B pour connaître leur statut immunologique vis-à-vis le VHB afin de pouvoir réagir à temps.

4.3 Accompagner les patients à l'officine

Pour les patients ayant infecté par le VHB, les conseils sur les mesures hygiéno-diététiques doivent être dispensés :

- Limiter l'apport en graisse.

- Arrêter toute boisson alcoolisée. La consommation d'alcool est un facteur majeur d'aggravation de l'évolution des hépatites.
- Arrêter de fumer. Les substituts nicotiniques comme les patchs, les gommes ou les pastilles... peuvent être utilisés si nécessaire.
- Prendre des précautions lors des relations sexuelles. Dire à votre (vos) partenaire(s) sexuel(s) que vous avez le VHB et utiliser le préservatif à chaque rapport sexuel.
- Arrêter tout médicament à tropisme hépatique non indispensable comme le Paracétamol par exemple.
- Proscrire l'automédication (les médicaments OTC, les cures de vitamines, les plantes médicinales, les régimes en vogue..) pour éviter tout usage accidentel de médicament hépatotoxique.
- Ne pas partager les rasoirs, les boucles d'oreilles ou les brosses à dents.
- Ne pas faire de don du sang.
- Faire dépister et vacciner l'entourage proche.
- S'informer le plus possible sur l'hépatite B.

Conclusion

La situation sanitaire de l'hépatite B des deux pays, la France et le Vietnam, est complètement opposée. La France fait partie des pays de faible endémie. A l'inverse, le Vietnam fait partie des pays de forte endémie. La principale voie de transmission de la maladie en France est la voie sexuelle. Tandis qu'au Vietnam, c'est la voie mère-enfant. Le système de santé français est très performant et accessible à tous ses citoyens. Au contraire, le système de santé vietnamien est défaillant et inégalitaire. C'est pourquoi les autorités des deux pays ont adapté les politiques de prévention et de traitement à leurs situations nationales. En France, la vaccination est obligatoire chez les professionnels de santé et fortement recommandée chez les nourrissons, les adolescents non antérieurement vaccinés et dans les populations à risque. Au Vietnam, la vaccination à la naissance est obligatoire chez tous les nourrissons et la vaccination de rattrapage chez les adultes n'est pas conseillée.

Moi, en tant que futur pharmacien d'officine au Vietnam, je ferai attention particulièrement aux femmes enceintes et aux jeunes mamans, car au Vietnam, la transmission mère-enfant est responsable de la pérennisation du réservoir du VHB. Je les conseillerai de bien suivre le calendrier vaccinal et de bien surveiller leur enfant après chaque injection. Je solliciterai aussi les personnes à risque de faire le dépistage de l'hépatite B pour pouvoir réagir à temps. Pour que les gens puissent avoir plus d'informations sur l'hépatite B, j'envisagerais d'aborder ce sujet à chaque fois si possible, d'organiser les petites soirées sur ce thème et de préparer des vitrines éducatives. Je serai à côté des patients qui ont contracté une hépatite B aiguë ou chronique pour bien les accompagner durant toute la durée du traitement. Je donnerai les conseils non seulement sur le mode de prise du médicament mais aussi sur les règles hygiéno-diététiques de tous les jours.

A ce jour, au Vietnam, la prévention et la lutte contre l'hépatite B rencontre encore plusieurs d'obstacles. Grâce à mes connaissances que j'ai acquises durant mes années d'étude en France et celles que j'ai apprises à travers cette thèse d'exercice, j'espère que je pourrai contribuer un petit peu dans l'évolution de la situation sanitaire au Vietnam en général, et celle de l'hépatite B en particulier.

Bibliographie

- [1] MMWR, "Recommendations and Reports: Current Volume (2013)." [En ligne]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/mmwr/mmwr_rr/rr_cvol.html. [Consulté le : 28-Oct-2013].
- [2] OMS, "Hépatite B." [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/>. [Consulté le : 28-Oct-2013].
- [3] J. Dufourcq, "Situation sanitaire et système de santé au Vietnam, un pays en pleine transition," 2012.
- [4] F. H.J.A, *Virologie humaine*, Masson. Paris, France, 2009.
- [5] H. Chau, "Etude épidémiologique de l'infection hépatique virale dans la population générale de Tan Chau, province de An Giang," Institut militaire de médecine, Ha Noi, 1995.
- [6] C. Duong, "Etude épidémiologique de l'infection de l'hépatite B chronique dans la province de Ha Tinh," Institut national de l'hygiène et de l'épidémiologie, Ha Noi, 2001.
- [7] D. B. Hipgrave, N. T. Van, V. M. Huong, H. T. Long, D. T. Dat, T. N. Trung, D. Jolley, J. E. Maynard, and B.-A. Biggs, "Hepatitis B Infection in Rural Vietnam and the Implications for a National Program of Infant Immunization," *Am J Trop Med Hyg*, vol. 69, no. 3, pp. 288–294, Sep. 2003.
- [8] S. Pol, V. Mallet, V. Dhalluin, and H. Fontaine, "Hépatites virales," *EMC - Maladies infectieuses*, vol. 4, no. 1, pp. 1–32, Jan. 2007.
- [9] J. S. Li, S. P. Tong, Y. M. Wen, L. Vitvitski, Q. Zhang, and C. Trépo, "Hepatitis B virus genotype A rarely circulates as an HBe-minus mutant: possible contribution of a single nucleotide in the precore region.," *J. Virol.*, vol. 67, no. 9, pp. 5402–5410, Sep. 1993.
- [10] S. Pol and I. C., *Virus de l'hépatite B*, EMC. Paris, France, 2010.
- [11] H. G. M. Niesters, S. Pas, and R. A. de Man, "Detection of hepatitis B virus genotypes and mutants: current status," *Journal of Clinical Virology*, vol. 34, Supplement 1, pp. S4–S8, 2005.
- [12] A. Kramvis and M. C. Kew, "Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes," *Hepatology Research*, vol. 37, pp. S9–S19, 2007.
- [13] A. Kramvis, K. Arakawa, M. C. Yu, R. Nogueira, D. O. Stram, and M. C. Kew, "Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus," *Journal of Medical Virology*, vol. 80, no. 1, pp. 27–46, 2008.
- [14] "Modes de transmission de l'hépatite B et de l'hépatite C." [En ligne]. Disponible sur : <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/6852-modes-de-transmission-de-l-hepatite-b-et-de-l-hepatite-c>. [Consulté le : 04-Nov-2013].
- [15] K. Van Herck, A. Vorsters, and P. Van Damme, "Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed," *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 22, no. 6, pp. 1009–1029, 2008.
- [16] Y.-F. Liaw and C.-M. Chu, "Hepatitis B virus infection," *The Lancet*, vol. 373, no. 9663, pp. 582–592, 14.

- [17] J. B. Hill, J. S. Sheffield, M. J. Kim, J. M. Alexander, B. Sercely, and G. D. Wendel Jr, "Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 99, no. 6, pp. 1049–1052, 2002.
- [18] P. Van Damme and G. Verwimp, "From Cannes 1993 to the present," *Vaccine*, vol. 16 Suppl, pp. S3–6, 1998.
- [19] C. N. Shapiro, "Epidemiology of hepatitis B," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 12, no. 5, pp. 433–437, 1993.
- [20] J. Germanaud and X. Causse, "Health personnel and viral hepatitis. Risk and prevention," *Presse Med*, vol. 22, no. 13, pp. 626–630, 1993.
- [21] S. C. Hadler, "Hepatitis B virus infection and health care workers," *Vaccine*, vol. 8 Suppl, pp. S24–28; discussion S41–43, Mar. 1990.
- [22] ARS Limousin, "Hépatite B et C." [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ars.limousin.sante.fr/Hepatite-B-et-C.82448.0.html>. [Consulté le : 05-Nov-2013].
- [23] I. L. Heiberg and B. Hogh, "Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus—Why Discuss When We Can Vaccinate?," *J Infect Dis.*, p. jis294, 2012.
- [24] K. T. Goh, J. L. Ding, E. H. Monteiro, and C. J. Oon, "Hepatitis B infection in households of acute cases," *J Epidemiol Community Health*, vol. 39, no. 2, pp. 123–128, 1985.
- [25] WHO, "Hepatitis B." [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index4.html#incidence>. [Consulté le : 29-Oct-2013].
- [26] X. Lin, N. J. Robinson, M. Thursz, D. M. Rosenberg, A. Weild, J. M. Pimenta, and A. J. Hall, "Chronic hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region and Africa: review of disease progression," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 20, no. 6, pp. 833–843, 2005.
- [27] R. Mohamed, P. Desmond, D.-J. Suh, D. Amarapurkar, E. Gane, Y. Guangbi, J.-L. Hou, W. Jafri, C. L. Lai, C.-H. Lee, S.-D. Lee, S. G. Lim, R. Guan, P. H. Phiet, T. Piratvisuth, J. Sollano, and J.-C. Wu, "Practical difficulties in the management of hepatitis B in the Asia–Pacific region," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 19, no. 9, pp. 958–969, 2004.
- [28] D. Lavanchy, "Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures," *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 11, no. 2, pp. 97–107, 2004.
- [29] S. T. Goldstein, F. Zhou, S. C. Hadler, B. P. Bell, E. E. Mast, and H. S. Margolis, "A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 34, no. 6, pp. 1329–1339, 2005.
- [30] S. Pol and H. Fontaine, "Hépatites virales," *EMC Pédiatrie - Maladies infectieuses*, vol. 7, no. 2, pp. 1–22, 1998.
- [31] European Consensus Group on Hepatitis B Immunity, "Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?," *The Lancet*, vol. 355, no. 9203, pp. 561–565, 2000.

- [32] S. Chevaliez and J.-M. Pawlotsky, "Screening and diagnosis of hepatitis B and C," *Rev Prat*, vol. 55, no. 6, pp. 615–623, 2005.
- [33] ANAES, "Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales," *Gastroenterol Clin Biol*, vol. 27, 2003.
- [34] J. P. Zarski, P. Marcellin, M. Cohard, J. M. Lutz, C. Bouche, and A. Rais, "Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France. French Multicentre Group," *J. Hepatol.*, vol. 20, no. 5, pp. 636–640, 1994.
- [35] P. Levy, P. Marcellin, M. Martinot-Peignoux, C. Degott, J. Nataf, and J. P. Benhamou, "Clinical course of spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis B," *Hepatology*, vol. 12, no. 3 Pt 1, pp. 570–574, 1990.
- [36] S. Gayno, P. Marcellin, M. A. Lorient, M. Martinot-Peignoux, P. Levy, S. Erlinger, and J. P. Benhamou, "Detection of serum HBV-DNA by polymerase chain reaction (PCR) in patients before reactivation of chronic hepatitis B," *Journal of Hepatology*, vol. 14, no. 2–3, pp. 357–360, 1992.
- [37] OMS, "Vaccination contre l'hépatite B." [En ligne]. Disponible sur : http://www.who.int/publications/list/who_vb_01_28/fr/index.html. [Consulté le : 15-Nov-2013].
- [38] OMS, " Journée mondiale contre l'hépatite," *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2013/event/fr/index.html>. [Consulté le : 17-Nov-2013].
- [39] Département vaccins et produits biologiques, "Vaccination contre l'hépatite B," 2002.
- [40] Y. Mikaeloff, G. Caridade, S. Suissa, and M. Tardieu, "Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood," *Neurology*, vol. 72, no. 10, pp. 873–880, Mar. 2009.
- [41] Y. Mikaeloff, G. Caridade, S. Assi, M. Tardieu, and S. Suissa, "Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination," *Brain*, vol. 130, no. 4, pp. 1105–1110, Apr. 2007.
- [42] Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, and Tardieu M, "HEpatitis b vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis," *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 161, no. 12, pp. 1176–1182, Dec. 2007.
- [43] "Le traitement de l'hépatite B : stratégies actuelles," *EM-Consulte*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/130169/alertePM>. [Consulté le : 18-Nov-2013].
- [44] HAS, "Dépistage prénatal de l'hépatite B, Pertinence des modalités actuelles de réalisation," 2009.
- [45] DGS, "Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012."
- [46] InVS, "Bulletin Epidémiologique hebdomadaire," vol. numéro 20–21, 2009.

- [47] I. Poujol, J. Thiolet, and B. Coignard, "Signalements d'infection nosocomiale suggérant des transmissions d'agents infectieux de soignant à patient, France, 2001 à 2007," *BEH*, vol. 18 et 19, 2009.
- [48] N. Floret, A. Marquant, S. Laperche, B. Coignard, I. Poujol, and F. Lot, "Transmission nosocomiale du virus de l'hépatite B d'un soignant à un patient, France, 2005," *BEH*, vol. 18 et 19, 2009.
- [49] C. Rousseau, B. Broche, B. Coignard, S. Laperche, C. Bernet, D. Antona, and F. Golliot, "Cas groupés d'infections aiguës par le VHB liés à des actes d'acupuncture, Languedoc-Roussillon, France, 2008," *BEH*, vol. 12, 2011.
- [50] A. Denise, L. Marie-José, and Lévy-Bruhl, "Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en France, 2004-2007," *InVS, BEH*, 2009.
- [51] *InVS*, "Prévalence des hépatites B et C en France en 2004," 2004.
- [52] A. Velter, F. Barin, and A. Bouyssou, *Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentes les lieux de convivialité gay parisiens, Prévagay 2009*, Bull Epidemiol Hebd. 2010.
- [53] C. Brouard, "Dépistage des hépatites B et C en France en 2010, enquête LaboHep 2010," *InVS*, 2013.
- [54] P. Marcellin and F. Pequignot, "Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: Evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption," 2008.
- [55] A. Gautier, C. Jestin, and M. Jauffret-Roustide, "Perceptions et connaissances des hépatites virales: résultats de l'enquête Nicolle, France, 2006," *InVS*, 2009.
- [56] C. Brouard, A. Gautier, and C. Jestin, "Connaissances, perceptions et pratiques vis-à-vis de l'hépatite B en population générale en France métropolitaine en 2010," *InVS*, 2012.
- [57] HCSP, "Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B," 2008.
- [58] Ministère des Affaires sociales et de la Santé, "Journée mondiale contre l'hépatite: le 28 Juillet," 2012.
- [59] HAS, "Hépatite chronique B, Guide affection de longue durée," 2006.
- [60] "Vietnam Demographics Profile 2013." [En ligne]. Disponible sur : http://www.indexmundi.com/vietnam/demographics_profile.html. [Consulté le : 08-Nov-2013].
- [61] WPRO, "Hepatitis B." [En ligne]. Disponible sur : <http://www.wpro.who.int/vietnam/topics/hepatitis/factsheet/en/index.html>. [Consulté le : 09-Nov-2013].
- [62] T. Nguyen and B. Hoang, "Histoire de l'acupuncture vietnamienne," *Méridiens*, vol. 59–60, pp. 83–90, 1982.
- [63] H. Tran, T. Nguyen, N. Nguyen, V. Tran, D. Bui, and T. Nguyen, "Epidémiologie de l'hépatite B et C à Ha Noi et Bac Giang," *Y khoa*, vol. 4, no. 14, 2010.

- [64] V. T. T. Nguyen, M. G. Law, and G. J. Dore, "An enormous hepatitis B virus-related liver disease burden projected in Vietnam by 2025," *Liver International*, vol. 28, no. 4, pp. 525–531, 2008.
- [65] T. Q. T. Ngo, "Prévalence de l'infection par le VHB (AgHBs) et le VHC (An VHC) dans la sérologie de la population d'un province du Nord du Vietnam en 2011," Université de science, Ho Chi Minh ville, 2012.
- [66] M. C. Bui, "Hépatite virale et la situation de traitement du cancer hépatite à l'hôpital Binh Dan," 26-Jul-2013. [Online]. Available: <http://vasld.vn/vi-VN/tin-tuc/viem-gan-sieu-vi-va-tinh-hinh-dieu-tri--ung-thu-gan-tai-benh-vien-binh-dan/nid-1-883.htm>.
- [67] R. G. Gish, T. D. Bui, C. T. K. Nguyen, D. T. Nguyen, H. V. Tran, D. M. T. Tran, H. N. Trinh, and I. G. for L. H. in V. Nam, "Liver disease in Viet Nam: Screening, surveillance, management and education: A 5-year plan and call to action," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 27, no. 2, pp. 238–247, 2012.
- [68] Internal agency for research on cancer, "Globocan 2008, estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years worldwide in 2008," 2008.
- [69] "Interview du directeur du centre national de la médecine préventive concernant la politique vaccinale" *Dantri*. [En ligne]. Disponible sur : <http://dantri.com.vn/suc-khoe/bo-y-te-ly-giai-nguyen-nhan-tiem-vac-xin-viem-gan-b-24-gio-sau-sinh-759288.htm>. [Consulté le : 16-Nov-2013].
- [70] M. Wang, H. Cheng, Y. Li, L. Meng, G. Zhao, and K. Mai, "Herbs of the genus *Phyllanthus* in the treatment of chronic hepatitis B: observations with three preparations from different geographic sites," *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 126, no. 4, pp. 350–352, Oct. 1995.
- [71] R. Upadhyay, J. K. Chaurasia, K. N. Tiwari, and K. Singh, "Comparative Antioxidant Study of Stem and Stem Induced Callus of *Phyllanthus fraternus* Webster-An Important Antiviral and Hepatoprotective Plant," *Appl. Biochem. Biotechnol.*, Sep. 2013.
- [72] M. P.K, T. N.B, and H. T.V, "J.Pharm.Material, 1993, 3, 126."
- [73] VASLD, "Traitement de l'hépatite B chronique." [En ligne]. Disponible sur : <http://vasld.vn/vi-VN/tin-tuc/ban-dong-thuan-ve-xu-ly-viem-gan-virus-b/nid-1-884.htm>. [Consulté le : 29-Oct-2013].
- [74] ANSM, "Vaccins contre l'hépatite B : résumé des débats de la commission nationale de pharmacovigilance du 21 septembre 2004.", 2004
- [75] [En ligne]. Disponible sur : <http://tuoitrenews.vn>. [Consulté le : 25-Apr-2014].
- [76] CIA, "The World factbook" [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/fr.html>. [Consulté le : 20-Nov-2013].
- [77] [En ligne]. Disponible sur : <http://www.gopfp.gov.vn/>. [Consulté le : 11-Nov-2013].
- [78] [En ligne]. Disponible sur : <http://www.vaac.gov.vn/>. [Consulté le : 16-Dec-2013].
- [79] [En ligne]. Disponible sur : <http://www.moh.gov.vn/>. [Consulté le : 2-Dec-2013].

[80] [En ligne]. Disponible sur : <http://www.nihe.org.vn/>. [Consulté le : 20-Dec-2013].

[81] [En ligne]. Disponible sur : <http://www.nihe.org.vn/>. [Consulté le : 20-Dec-2013].

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/2014

Nom : Nguyen
Prénom : Vu Thuy Anh

Titre de la thèse : Situations sanitaires de l'hépatite B en France et au Vietnam

Mots-clés : hépatite B, VHB, France, Vietnam, transmission, endémie, vaccin, prévalence, incidence, prévention, traitement

Résumé : L'hépatite B est un problème de santé publique majeur dans le monde. Elle peut être à l'origine d'une infection hépatique aiguë ou chronique, potentiellement mortelle. Le virus de l'hépatite B se transmet par le sang et les autres fluides corporels. Un vaccin efficace contre cette maladie est disponible depuis 1982. La répartition géographique de l'hépatite B est très variable d'une région à l'autre. La prévalence de l'hépatite B chronique la plus élevée est en Asie-Pacifique, notamment le Vietnam et la moins élevée en Europe occidentale, notamment la France. La différence entre les situations sanitaires et socio-économiques des deux pays conditionne la différence dans la politique de prévention et de traitement de l'hépatite B.

Membres du jury :

Président : Mme Christel NEUT
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs : Mme Anne GOFFARD
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien Hospitalier au CHRU de Lille

Mme Fanny LALLOYER
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : M. Alexandre LOUVET
Maître de Conférences à la Faculté de Médecine de Lille
Praticien Hospitalier au CHRU de Lille