

# Colloque de la Société de pathologie exotique : vers un contrôle mondial des hépatites virales ?

## 19 mai 2015, Institut Pasteur, Paris

Y. Buisson

© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2015

### Introduction

Y. Buisson

Société de pathologie exotique, 20, rue Ernest Renan, 75015 Paris, France  
yvesbuisson@hotmail.com

L'hépatite virale dans le monde représente un fardeau majeur de santé publique avec 500 millions de personnes atteintes d'infection chronique (hépatites B et C) et environ un million de décès chaque année. Face à cette situation, l'Assemblée mondiale de la santé a adopté la résolution WHA 63.18 en 2010, demandant une approche intégrée pour prévenir et combattre l'hépatite virale.

Au cours du colloque organisé par la Société de pathologie exotique, les thèmes suivants seront discutés :

- les différents faciès épidémiologiques des hépatites virales au Nord et au Sud et les tendances actuelles ;
- les vaccins, anciens et nouveaux, et les stratégies vaccinales ;
- la sécurité transfusionnelle et la prévention des accidents d'exposition au sang dans les pays en développement ;
- les techniques de diagnostic précoce des hépatites virales ;
- la prévention de la transmission périnatale du VHB ;
- l'accessibilité des médicaments antiviraux contre le VHB et le VHC ;
- la mise en œuvre par les États des recommandations de l'OMS suivant les spécificités épidémiologiques et les moyens disponibles.

### Épidémiologie mondiale

#### Les hépatites virales en 2015, quoi de neuf ?

A. Goudeau

Centre hospitalier régional universitaire de Tours, 37044 Tours cedex 9, France  
alain.goudeau@univ-tours.fr

Après une brève éclipse liée à l'irruption brutale de l'épidémie VIH, les recherches fondamentales et cliniques sur les virus des hépatites sont en plein essor. Il faut dire que la matière est riche : cinq virus utilisant des stratégies de transmission et de répllication extrêmement variées, l'hépatocyte comme cible majeure mais un spectre très large d'expressions cliniques, enfin une diffusion mondiale qui concerne le Nord et le Sud, les riches et les pauvres, les ruraux et les urbains et pour laquelle nous avons peu d'autres exemples aussi éclectiques.

Ces dernières années ont été marquées par des succès dans la recherche bioclinique sur les virus B et C mais aussi par des zones d'ombre en matière de prévention. Un nouveau venu, le virus de l'hépatite E, s'est invité à notre table alors qu'il n'évoquait jusque là qu'une pathologie d'importation anecdotique.

Les progrès en matière de traitement des hépatites B et C ont été spectaculaires. Ils ont bénéficié des recherches fondamentales concernant la structure des protéines impliquées dans la répllication et la maturation virales et de la mise au point récente de modèles cellulaires permettant des études dynamiques de tous les aspects du cycle viral.

Longtemps en stand-by, la recherche thérapeutique concernant l'hépatite B s'est enrichie des avancées concernant le VIH, un lointain cousin. Plusieurs inhibiteurs de l'ADN-polymérase sont utilisables à la place de l'interféron avec des résultats sans émergence de résistance et rechutes qui dépassent 90 %. Plus problématique est la diffusion de la vaccination contre l'hépatite B près de 40 ans après les premiers essais cliniques en France. La démonstration de l'efficacité de la vaccination a été apportée de manière

---

Y. Buisson (✉)

Société de pathologie exotique,  
20, rue Ernest Renan,  
75015 Paris, France

e-mail : yvesbuisson@hotmail.com

incontestable dans plusieurs continents : effondrement de l'incidence en Amérique du Nord, prévention du cancer du foie en Chine après seulement quelques années de vaccination systématique des enfants. Les progrès sont beaucoup plus lents dans l'Afrique sub-saharienne où avait été identifiée, dès les années 50, la chaîne d'évènements qui conduisait de l'infection périnatale à la cirrhose, puis au cancer du foie. Faut-il y voir un contrecoup du scepticisme vaccinal en Europe ? ou un effet de la timidité de la solidarité nord-sud ?

En ce qui concerne l'hépatite C, le Congrès de l'association européenne pour l'étude du foie (EASL) en avril 2015 (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, *J. Hepatology* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>) a dressé un bilan spectaculaire des avancées thérapeutiques, y compris pour les patients infectés par des sous-types viraux réputés résistants ou pour des pathologies compliquées de cirrhose. De nouveaux inhibiteurs de la protéase et de la RNA-polymérase virales dont les générations se succèdent à un rythme frénétique permettent des associations s'affranchissant de l'usage de l'interféron avec une fréquence de résultats pérennes dépassant 90 %. Un point noir demeure concernant le coût de ces traitements (40 000 à 200 000 € suivant les associations) qui excède et de beaucoup le raisonnable.

Le virus de l'hépatite E a longtemps constitué dans notre pratique métropolitaine un évènement rare associé à des patients revenant du Maghreb ou de la péninsule indienne. On rapportait moins de 50 cas en France entre 2002 et 2004. En fait, l'amélioration des outils et sans doute une plus grande vigilance ont fait rapidement exploser ces chiffres : 220 cas en 2008, 260 en 2009... On estime aujourd'hui qu'il est diagnostiqué au moins 500 cas par an en France dont plus des trois quart sont indigènes lés à la consommation de préparations de foie cru de porc ou d'abats d'animaux de chasse. L'hépatite E peut s'installer comme une infection chronique sévère chez les patients transplantés et elle est entrée dans la liste des infections virales dont le diagnostic et le traitement doivent faire partie de nos préoccupations au quotidien.

Il semble que la liste des virus à tropisme hépatique préférentiel soit désormais close. Ils demeurent en 2015 des objets de recherche très passionnants qui intéressent tous les champs de la médecine et réunissent une communauté transdisciplinaire fort active.

### **Fardeau des hépatites virales et tendances épidémiologiques dans le monde en développement**

S. Wiktor

World Health Organization, 20, avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland

wiktors@who.int

Selon de récentes estimations entre 130-150 millions de personnes sont infectées dans le monde d'une manière chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) et 240 millions par le virus de l'hépatite B (VHB). Parmi elles, à peu près 1,45 millions décèdent chaque année. L'on prévoit qu'un tiers des personnes infectées de manière chronique développeront une cirrhose du foie ou un carcinome hépatocellulaire. Des outils efficaces de prévention et de traitements existent. Pour la majorité des personnes traitées, les traitements s'avèrent efficaces – l'hépatite C peut être guérie alors que la progression de l'hépatite B peut être ralenti. Les taux de succès du traitement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire sont similaires à ceux des pays à revenu élevé. Malheureusement, la plupart des personnes infectées par ces virus l'ignorent et, pour nombre des malades qui ont été diagnostiqués, le traitement n'est toujours pas disponible.

La prévalence de l'infection par le VHB et VHC varient considérablement dans le monde. Les prévalences estimatives de l'infection les plus importantes sont retrouvées dans les régions Asie centrale et Asie de l'Est, ainsi que dans l'Afrique. Compte tenu du fait que les populations d'Asie sont plus importantes, les régions Asie du Sud et Asie de l'Est présentent, de loin, le nombre le plus élevé de personnes vivant avec une infection par ces virus.

Certains groupes sont plus exposés à l'infection par les virus de l'hépatite. L'importance relative des facteurs de risque de l'infection varie considérablement en fonction de la zone géographique et de la population étudiées. Un élargissement de l'accès au dépistage du VHB et VHC et une amélioration du suivi sont des étapes importantes si l'on veut tout à la fois augmenter le nombre de personnes chez qui l'on diagnostique une infection par le VHB et C et diminuer le taux de mortalité important due à ces infections.

### **Prévalence, diversité génétique, transmission et réponse au traitement antiviral de l'hépatite virale C en Afrique centrale : cas du Cameroun**

R. Njouom

Centre Pasteur du Cameroun, BP 1274 Yaoundé, Cameroun  
njouom@pasteur-yaounde.org

Depuis 2002, le Centre Pasteur du Cameroun (CPC) s'est engagé dans une vaste étude portant sur l'épidémiologie clinique et moléculaire de l'hépatite virale C au Cameroun. Pour ce faire, plusieurs approches expérimentales ont été utilisées et les résultats suivants ont été obtenus.

#### *Prévalence l'hépatite C au Cameroun*

Des enquêtes ont été menées dans différentes populations sentinelles urbaines et rurales et très récemment en population générale. Elles ont montré une prévalence nationale

d'environ 1 % et une distribution très hétérogène de la prévalence de l'hépatite C variant de 0,5 à 50 % selon les zones géographiques et les populations étudiées. L'infection y est endémique, particulièrement chez des personnes âgées de plus de 50 ans. L'existence d'une corrélation entre le changement brusque de la prévalence de l'hépatite C et l'année de naissance des populations étudiées suggère une diffusion iatrogène du VHC au Cameroun autour des années 1940.

***Diversité génétique du VHC au Cameroun par amplification, séquençage et analyses phylogénétiques des régions de la capsid et NS5B du VHC***

Ces travaux ont montré une diversité génétique importante du VHC au Cameroun avec circulation de 3 génotypes distincts (1, 2, 4) et plus de 7 sous-types (1e, 1h, 1i, 4f, 4e, 4p, 4t, ...) dont de nouveaux probables sous-types non encore caractérisés. Il existe une grande hétérogénéité au sein des génotypes 1 et 4 indiquant une introduction plus ancienne et une homogénéité pour le génotype 2, signe d'une introduction plus récente.

***Transmission et de propagation du VHC au Cameroun***

Les transmissions mère-enfant, sexuelle et intrafamiliale du VHC ont été évaluées à partir d'une cohorte des femmes enceintes VHC positives. Les résultats obtenus suggèrent une contribution très faible des transmissions mère-enfant, sexuelle et intrafamiliale du VHC dans la diffusion du virus au sein de la population générale camerounaise. Au regard de la prévalence élevée de l'hépatite C dans la population générale, particulièrement chez des personnes âgées de plus de 50 ans, une transmission iatrogène dans le passé a été suspectée. Le modèle de l'épidémie égyptienne de l'hépatite C utilisant des analyses phylogénétiques spécifiques a été utilisé pour étudier les voies de propagation du VHC au Cameroun. Les résultats ont permis d'apporter des arguments moléculaires sur l'hypothèse d'une transmission iatrogène du VHC au Cameroun autour des années 1920-1960. La période de forte transmission du VHC correspond ainsi aux grandes campagnes de lutte contre les maladies tropicales et de vaccination de masse qui se sont déroulées au Cameroun de 1920 à 1960.

***Efficacité de l'interféron sur les souches de VHC au Cameroun***

Une analyse en intention de traiter de 54 Camerounais infectés par le VHC a montré une RVS significativement plus élevés chez les sujets infectés par le VHC de génotype 2 (83,4 %) que celle des génotypes 1 (31 %) ou 4 (42,3 %). Ce résultat montre une plus faible efficacité des souches de

VHC de génotypes 1 et 4 du Cameroun par rapport à celles circulant en Europe et au Moyen-Orient suggérant l'influence du sous-type viral sur cette réponse.

**Prévention primaire**

**Vaccination contre l'hépatite B dans le monde : efficacité, impact, limites**

C. Trépo<sup>1</sup>, P. Pradat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hôpital de la Croix Rousse, 103, Grande-Rue de la Croix-Rousse 69317 Lyon cedex 4, France

<sup>2</sup>Centre de recherche en cancérologie de Lyon - INSERM U 1052/CNRS UMR 5286, 28, rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08, France

ctrepo@hotmail.com

Comme souligné par les récentes manifestations nationales et internationales, en particulier lors de cette dernière semaine d'avril dédiée à la vaccination dans le monde, celle-ci reste une des modalités les plus efficaces d'intervention en santé publique.

Toute stratégie visant à une élimination du VHB repose nécessairement mais pas uniquement sur la couverture de la vaccination.

L'endémie VHB concerne 2 milliards de sujets ayant été infectés par le virus et plus de 250 millions porteurs chroniques de celui-ci (à peu près 5 % de la population mondiale). Les porteurs chroniques ont un risque de 25 % de mourir des séquelles de l'infection, par cirrhose et cancer du foie. Chaque année, 600 000 personnes meurent d'une infection à VHB. Ce virus est responsable de plus de 60 % des cas de cancer du foie.

Quelques années après la découverte du virus, le CDC et l'OMS ont conçu une stratégie d'éradication de l'infection à VHB qui, dès 1987, avait l'ambition de réduire de 90 % les nouvelles infections en 2015, via une vaccination universelle décidée par l'OMS lors de son assemblée annuelle de mai 1992. La stratégie de l'OMS privilégiait la vaccination systématique des nourrissons dans les pays à forte et moyenne prévalence contre celle du ciblage des groupes à risques et fixait un calendrier de mise en place dès 1995 pour les pays de haute prévalence et, 1997 pour les autres pays.

L'adhésion internationale à ce programme a été massive puisque, de 31 pays en 1992, la vaccination universelle s'est étendue à 183 en 2013, ayant introduit la vaccination contre le VHB dans leur programme national. À cette date, 81 % des nourrissons recevaient au moins une dose de vaccin.

En final, en 2013, seulement 6 pays, 5 scandinaves : Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède et le Royaume Uni, ne pratiquent pas la vaccination universelle et se cantonnent à cibler les sujets exposés.

Les résultats de la vaccination universelle sont spectaculaires et maximums dans les zones de forte endémie. Ainsi, la prévalence de l'antigène HBs a chuté de 9 à 1,3 % à Taiwan, de 9,12 à moins de 1 % en Chine, de 13,4 à 0,91 % en Italie et de 13,3 à 0,6 % en Gambie. Surtout, cette vaccination universelle permet en parallèle la réduction du cancer primitif du foie. Celle-ci a été démontrée de façon magistrale dans deux circonstances, à Taiwan où l'incidence est passée de 0,52 % à 0,13 % chez les enfants de 6 à 9 ans et en Alaska, où la combinaison de la vaccination universelle des nouveau-nés et d'un rattrapage ultérieur, a permis d'éradiquer le CHC dont l'incidence s'est annulée, avec absence de nouveaux cas de cancer depuis 1999.

Une grande hétérogénéité subsiste dans le monde en ce qui concerne le déploiement des stratégies vaccinales.

L'Asie-Pacifique est exemplaire. Bien que ne représentant qu'un tiers de la population globale, 160 millions de porteurs de virus B y vivent. Dès 2012, la prévalence de l'antigène HBs était tombée en dessous de 2 % et ce succès a suscité une dynamique permettant une couverture vaccinale de plus de 91 % dans toute la région.

Par contraste, l'Afrique, avec une prévalence moyenne de 8 % de porteurs est loin d'atteindre cet objectif, malgré la rapide progression de la vaccination universelle, de 5 % à 72 % de 2000 à 2012, mais avec un déficit persistant d'administration de la première dose à la naissance.

Tous ces progrès n'ont été possibles que par l'intervention de la solidarité internationale manifestée par la Global Alliance for Vaccine and Immunization (GAVI) permettant la fourniture du vaccin pour les pays les plus pauvres, d'Afrique et d'Asie surtout.

En Europe, la vaccination universelle n'était que de 79 % en 2012. Un effort considérable reste à faire, surtout dans le contexte des flux migratoires croissants aboutissant à une prévalence moyenne de 2 % d'antigène HBs pour les résidents.

En France, après la vaccination massive et mal gérée de 33 millions de Français, dont beaucoup d'adultes non à risques, on a assisté à une polémique durable et à une crise de confiance persistante, en raison de la crainte d'effets secondaires dysimmunitaires et en particulier de sclérose en plaque. De nombreuses études ont innocenté le vaccin dont l'innocuité n'est pas remise en cause.

Cette crise a toutefois engendré un effondrement de la couverture des nourrissons à 30 % en 1998 au plus fort de cette controverse. Cette défiance persistante est cependant relativisée au plan pratique par la stratégie du vaccin HEXA-VALENT ayant permis en 2014 pour la première fois une couverture vaccinale de 90% des nourrissons de 6 mois ayant reçu une première dose de vaccin contre le VHB.

Quels que soient ces succès planétaires, la longue marche vers l'éradication du VHB, en particulier par la vaccination, doit surmonter de nombreux obstacles et en particulier, défi-

nir les meilleures stratégies pour augmenter la couverture vaccinale, réduire les discordances entre les recommandations et la pratique, l'inclusion des groupes à risque, la prise en compte des flux migratoires, et la priorité que représente la co-infection VIH-VHB puisqu'on sait désormais que le VHB aggrave la maladie VIH avant ou après traitement anti-rétroviral. Il n'est pas douteux que les initiatives internationales telles que l'alliance GAVI et d'autres actions collectives ciblées pourront contribuer à optimiser la vaccination et son impact.

Bien évidemment, compte tenu de l'immense réservoir d'hépatites chroniques B, l'éradication ne peut être envisagée sans une synergie thérapeutique efficace et idéalement via l'émergence imminente de nouvelles stratégies curatives innovantes à l'image de celle de l'hépatite C.

### Vaccination contre les hépatites A et E

A.M. Roque-Afonso

Hôpital Universitaire Paul Brousse, Avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, France

anne-marie.roque@pbr.aphp.fr

Les virus des hépatites A et E (VHA et VHE) sont des virus nus, mondialement répandus, résistants dans le milieu extérieur et responsables d'hépatites entéro-transmissibles. Ils sont caractérisés par une longue phase d'incubation et une proportion importante d'infections asymptomatiques. Un seul sérotype est décrit pour chacun des deux virus.

Le VHA, strictement humain, se transmet par voie féco-orale directe, interhumaine ou indirecte par ingestion d'aliments contaminés. L'incidence est élevée dans les pays pauvres, où il affecte les jeunes enfants sans produire de symptômes ; la prévalence atteint 90 % à l'âge de 10 ans. L'amélioration des conditions d'hygiène entraîne une baisse de la séroprévalence : l'âge de contamination est plus tardif, les infections symptomatiques sont plus fréquentes et plus sévères et le risque d'épidémies est accru. Les travaux de l'OMS tendent à indiquer une augmentation du nombre des cas annuels, estimé à 126 millions en 2005. Les zones d'endémie en transition (de forte vers moyenne) sont celles où une intervention vaccinale aurait le plus d'impact.

La propagation du VHA en culture a permis le développement de vaccins dont l'efficacité a été démontrée dès les années 90. Les vaccins inactivés, administrables après l'âge de 1 an, sont les plus employés. Ils sont fortement immunogènes avec une séroconversion de 98-100 % dès la 1ère dose. Deux 2 doses procurent une protection de longue durée avec une efficacité vaccinale de 95%. Une vaccination pédiatrique universelle dans certains pays a entraîné une baisse marquée de l'infection dans toutes les tranches d'âge, signe d'une immunité de groupe. En raison de la longue

phase d'incubation, ces vaccins sont également utilisables en prophylaxie post-exposition.

Quatre génotypes du VHE infectent l'Homme. Les génotypes 1 et 2, strictement humains, sont responsables de flambées épidémiques à transmission hydrique et de cas sporadiques dans les pays en développement où ils constituent l'une des causes principales d'hépatite aiguë. Les formes symptomatiques touchent les jeunes adultes avec une mortalité élevée chez la femme enceinte avec risque de mortinatalité. Dans les pays industrialisés, les infections sont liées aux génotypes 3 et 4 qui infectent les mammifères et l'homme. Leur transmission est zoonotique par ingestion de viande infectée ou contact avec les animaux. Les infections symptomatiques à génotype 3 sont observées chez des sujets âgés présentant souvent des co-morbidités, avec des formes chroniques chez l'immunodéprimé.

En l'absence de système de culture, des vaccins anti-VHE ont pu être développés grâce aux propriétés d'auto-assemblage de peptides issus de la région ORF-2 codant la capsid virale. Ces pseudo-particules ont des caractéristiques antigéniques similaires au virion natif. Un seul vaccin est homologué en Chine pour les sujets de plus de 16 ans. L'injection de 3 doses induit une séroconversion chez pratiquement tous les sujets, avec une efficacité vaccinale de 95 % à 12 mois et de 87 % jusqu'à 4.5 ans après vaccination. Ces études ont été réalisées en Chine où le génotype 4 est endémique. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie du VHE et de l'efficacité vaccinale sur d'autres génotypes et d'autres terrains est nécessaire pour poser les indications de ce vaccin.

### Hépatites virales et risque transfusionnel en 2015

S. Laperche

Institut national de la transfusion sanguine, Département d'étude des agents transmissibles par le sang, laboratoire associé au Centre national de référence des hépatites B, C et Delta, pour la transfusion, 6, rue Alexandre Cabanel, 75739 Paris cedex 15, France  
slaperche@ints.fr

Dès lors qu'existe une virémie asymptomatique chez un donneur de sang, qu'elle soit transitoire ou chronique, la transmission sanguine à un patient transfusé devient possible. Les virus des hépatites ne dérogent pas à cette règle, ce d'autant que certains d'entre eux, le VHB et le VHC, sont pourvoyeurs d'infections chroniques silencieuses. Avant la prise de conscience de l'existence de transmissions sanguines d'agents responsables d'hépatite et avant leur identification, de nombreux receveurs de produits sanguins ont été contaminés par ces deux virus qui, d'ailleurs, ne sont pas les seuls à être transmissibles par voie sanguine puisque des transmissions transfusionnelles de virus à transmission

classiquement entérale tel que le VHA et plus récemment le VHE ont été rapportées.

De manière générale, les paramètres qui déterminent le risque transfusionnel sont : i) à l'échelon populationnel, l'épidémiologie de l'infection, ii) à l'échelon individuel, le niveau d'exposition du donneur, sa charge virale, iii) le statut immunitaire du receveur, iv) le type de produit sanguin transfusé (le risque étant proportionnel à l'inoculum et inversement proportionnel à la sensibilité de l'agent aux procédés d'inactivation). Aussi, pour chaque agent infectieux existant-il, tout au long de la chaîne transfusionnelle, des leviers de prévention de transmission :

- l'ajournement des candidats au don présentant un risque avéré d'être porteur du virus,
- le dépistage des marqueurs viraux,
- l'inactivation des pathogènes par traitement des produits sanguins.

La sélection des donneurs n'est guère opérante que pour le VHC dont les facteurs de contamination sont essentiellement liés à une exposition sanguine (exclusion définitive des toxicomanes IV et temporaire des sujets ayant subi des explorations invasives à proximité du don) ; le VHB infectant principalement les sujets originaires de zones endémiques, l'exclusion pré-don n'est pas applicable pour des raisons éthiques et par la nécessité de pouvoir disposer de sang de phénotype particulier pour les patients porteurs d'hémoglobinopathies constitutionnelles; l'ajournement sur des critères alimentaires (VHA et VHE) sont exclus. Le dépistage biologique obligatoire ne concerne que le VHB (AgHBs et dans certains pays anti-HBc et/ou ADN) et le VHC (anti-VHC et dans certains pays ARN). L'inactivation des pathogènes des produits sanguins labiles (les procédés de production des médicaments dérivés du sang en garantissent aujourd'hui l'inocuité) s'est avérée certains cas inefficace en particulier sur le VHE.

Malgré l'ensemble des mesures sécuritaires, il existe un risque résiduel d'être en présence de virus d'hépatites dans les produits sanguins qui a été estimé en France, en 2011-13 à 1/4.000.000 (moins de 1/an) pour le VHB, 1/14.000.000 pour le VHC (1 tous les 4 à 5 ans) et en 2013 à 1/3800 (790 par an) pour le VHE. Cette dernière évaluation bien qu'apparemment alarmante n'est pas en rapport avec un risque sévère attesté chez tous les receveurs parmi lesquels seuls les immunodéprimés sont concernés.

Contre la transmission transfusionnelle des hépatites parentérales, les pays riches disposent de critères de prévention des plus efficaces, contrairement aux pays du sud qui sont situés dans les zones les plus atteintes et de surcroît ne bénéficient pas de toutes les ressources humaines, financières et logistiques pour assurer un niveau sécuritaire optimal.

Par ailleurs, pour les hépatites entérales, il convient de pondérer le risque transfusionnel en ayant à l'esprit que

même si celui-ci peut être de conséquences sévères pour certains receveurs fragiles (VHE), il n'en demeure pas moins que le risque alimentaire prévaut.

### Transmission mère-enfant du virus B

P. Sogni

Université Paris-Descartes et Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Service d'Hépatologie, hôpital Cochin, Paris, France

philippe.sogni@aphp.fr

Au niveau mondial, la transmission mère-enfant (TME) par le virus B (VHB) est responsable de 30 à 50 % des infections. Le risque va dépendre du statut HBe (5 à 35 % si AgHBe – et 70 à 90 % si AgHBe +) et du niveau de charge virale (ADN-VHB) de la mère. Le risque de TME est surtout élevé au moment de l'accouchement. La contamination infantile par le VHB conduit à un portage chronique dans 60 à 90 % des cas, à une surmortalité par carcinome hépatocellulaire ou cirrhose, et à un maintien d'un niveau élevé d'endémie.

L'outil majeur de prévention du VHB, incluant la prévention de la TME, est la vaccination éventuellement associée aux immunoglobulines spécifiques antiHBs (Ig antiHBs) et aux antiviraux. L'administration d'une première dose de vaccin dans les 24 premières heures de vie, suivie d'une vaccination complète, diminue très efficacement le risque de TME. Le dépistage systématique des mères AgHBs + étant difficile à envisager au niveau mondial, l'OMS a donc recommandé la vaccination universelle des nouveau-nés débutant dans les 24 premières heures de vie. Fin 2013, 183 des 193 membres avaient initié un programme de vaccination avec une moyenne de couverture de 81 % des enfants. Même si ces taux de couvertures semblent bons, il existe bien évidemment des différences entre l'acceptation de ce programme, la mise en place d'un programme au niveau national et sa réalisation à l'échelon local. Les causes d'échec de cette stratégie sont l'administration trop tardive ou avec un schéma incomplet de la vaccination ainsi qu'un ADN-VHB trop élevé chez la mère, associé à un AgHBe +. Un certain nombre de pays d'Afrique sub-saharienne par exemple ont validé la recommandation OMS mais pratiquent de fait une vaccination retardée (6, 10 et 14 semaines). De même pour des raisons logistiques, une vaccination le jour de la naissance ne peut être assurée en l'absence de visite médicale prénatale ou de personnel soignant présent.

L'utilisation d'Ig antiHBs le jour de la naissance associée à la vaccination augmente l'efficacité de la vaccination. Cette stratégie de sérovaccination est soit systématique comme dans les pays d'Europe de l'Ouest ou d'Amérique du Nord pour toute femme AgHBs +, soit réservée aux femmes AgHBs + et AgHBe + comme à Taïwan. En revanche,

l'utilisation d'Ig antiHBs est impossible pour des raisons économiques et logistiques dans la majorité des pays en développement. Les échecs d'une sérovaccination bien conduite sont dus à une charge virale élevée chez la mère et correspondant habituellement à un stade d'immunotolérance. Ce stade est surtout fréquent chez les femmes originaires d'Asie du Sud-Est. La prescription d'un analogue en fin de grossesse (lamivudine, telbivudine ou tenofovir), associé à la sérovaccination a montré dans ce cas, une efficacité supérieure à la sérovaccination seule. Des études sont en cours pour tester l'efficacité de l'association traitement par analogue en fin de grossesse et vaccination à la naissance en l'absence d'Ig antiHBs.

En conclusion, la prévention de la TME du VHB reste un enjeu majeur pour le contrôle du VHB à l'échelon mondial. La recommandation OMS de vaccination universelle dans les premières 24 heures de vie représente un outil très efficace. Cependant, cette recommandation se heurte à des obstacles logistiques, culturels et économiques encore trop importants, notamment dans les pays d'Afrique subsaharienne.

### Vers un vaccin bivalent contre les virus des hépatites B et C ?

P. Roingeard

INSERM U966, Université François Rabelais et CHU de Tours, France

roingeard@med.univ-tours.fr

Récemment, des progrès majeurs ont été réalisés dans les traitements contre le virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, ces traitements sont très coûteux, et ils ne permettront donc pas de traiter les 170 millions de personnes chroniquement infectées par le VHC à l'échelle mondiale. Par ailleurs, l'OMS estime que près de 4 millions de nouvelles infections par le VHC surviennent tous les ans dans le monde, y compris dans un pays comme les États-Unis, où une nouvelle infection par le VHC a lieu toutes les trente minutes. Comme la plupart de ces nouvelles infections sont asymptomatiques, les personnes infectées ignorent le plus souvent qu'elles deviennent porteuses chroniques du virus. Elles ne sont donc pas prises en charge médicalement et sont par ailleurs susceptibles de transmettre le virus à des sujets sains. Si l'infection par le VHC n'est pas détectée lors d'un examen de médecine préventive, la maladie ne se révèle que plusieurs années après l'infection, bien souvent sous la forme d'une hépatite chronique active ayant induit des lésions hépatiques. À ce stade, les traitements sont moins efficaces, car, s'ils permettent d'éliminer le virus, ils ne permettent pas nécessairement d'effacer les lésions hépatiques. Pour toutes ces raisons, la mise au point d'un vaccin prophylactique contre le VHC est un enjeu majeur.

Pour élaborer un vaccin préventif contre le VHC, les protéines d'enveloppe du virus apparaissent comme un bon immunogène pour induire des anticorps neutralisants. Cependant, ces protéines sont très difficiles à produire et à purifier pour réaliser un vaccin disponible à grande échelle. À la différence, il existe un vaccin très efficace contre le virus de l'hépatite B (VHB), car la protéine d'enveloppe de ce virus est capable à elle seule de former des petites particules vaccinales. L'unité INSERM U966 a mis au point des particules chimères d'enveloppe entre les enveloppes du VHB et du VHC. Ces particules ressemblent à celles du vaccin contre le VHB et ont l'avantage de contenir la totalité des protéines d'enveloppe du VHC. L'unité a montré que ces particules chimères peuvent induire en modèle animal des anticorps qui neutralisent *in vitro* différents génotypes du VHC. Par ailleurs, les particules vaccinales induisent une réponse équivalente à celle induite par un vaccin commercial contre l'hépatite B. Ceci renforce l'idée que de telles particules vaccinales pourraient se substituer au vaccin actuel contre l'hépatite B, avec l'avantage de pouvoir aussi protéger contre le VHC. Ces particules ont aussi l'avantage de pouvoir être produites comme celles du vaccin contre le VHB, réduisant les délais et coûts de mise au point industrielle d'un tel vaccin. Enfin, ce vaccin pourrait être un vaccin « bivalent », protégeant à la fois contre le VHB et le VHC, ce qui a du sens puisque ces deux virus sont transmis par exposition à du sang contaminé. Un tel vaccin bivalent représente l'espoir de pouvoir contrôler l'épidémie de VHC à l'échelle mondiale, ainsi qu'une opportunité de diminuer considérablement les dépenses de santé liées aux traitements des infections chroniques par ce virus.

## Prévention secondaire et tertiaire

### Apport des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) au diagnostic et au dépistage

S. Chevaliez

Hopital Henri Mondor, Université Paris-Est Créteil, 51, avenue du Marechal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France

stephane.chevaliez@hmn.aphp.fr

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé à plus de 400 millions le nombre de sujets atteints d'hépatites chroniques B et C, soit un être humain sur 15. Les infections chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) sont responsables de plus de 1,3 millions de décès chaque année dans le monde et plus de 4 000 en France. La prévention de la progression de la maladie hépatique vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire est l'objectif majeur du traitement antiviral, qui repose sur

l'administration d'interféron pégylé ou analogues nucléos(t)idiques pour l'infection chronique B et de l'association d'antiviraux directs sans interféron pour le traitement de l'hépatite chronique C. Du fait du caractère asymptomatique des infections chroniques par le VHB et le VHC jusqu'à des stades avancés de la maladie, on estime que près de 80 % des sujets infectés par le VHB et environ 50 % des sujets infectés par le VHC ignorent leur statut au moment du diagnostic. Un diagnostic tardif a d'importantes implications cliniques, car la cirrhose est un facteur de moins bonne réponse au traitement antiviral et de morbidité-mortalité. Un dépistage précoce de l'infection permet donc de réduire le risque de développement de complications à long terme et de prévenir d'éventuelles transmissions.

Les outils virologiques développés depuis plus de 20 ans sont utilisés en routine pour le dépistage, le diagnostic et le monitoring des infections virales B et C. À côté des tests classiques (tests sérologiques de détection des antigènes viraux ou des anticorps dirigés contre les protéines virales et tests de détection-quantification des acides nucléiques dans le sang périphérique), de nouveaux tests comme les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) à partir de matrices biologiques telles que le liquide cravculaire ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt, constituent des alternatives intéressantes pour renforcer le dépistage chez les personnes à risque en permettant une biologie délocalisée auprès du patient (*point-of-care testing*). La détection de l'antigène de surface du VHB (AgHBs) et celle des anticorps totaux anti-VHC à l'aide de tests rapides aux performances satisfaisantes est désormais possibles. La prochaine étape est le développement de tests combinés permettant de détecter à partir d'un même test plusieurs marqueurs virologiques.

Au total, l'utilisation des TROD est en plein essor dans le champ des hépatites virales. Leur utilisation est donc très prometteuse pour le dépistage des infections virales B et C, en particulier dans les populations à risque éloignées des structures d'accès aux soins ou insuffisamment dépistées dans les structures d'accès aux soins.

### L'accès aux antiviraux contre les hépatites dans les pays à bas et moyens revenus : produire localement des génériques

M. Cassier

CNRS-CERMES3, 7, rue Guy Môquet, BP 8, 94801 Villejuif Cedex, France

cassier@vjf.cnrs.fr

Tandis que l'accessibilité des traitements pour le VIH/sida s'est améliorée dans les années 2000 avec l'arrivée de médicaments génériques produits notamment en Inde et au Brésil dans la mesure où ces molécules n'étaient pas protégées par des brevets, du moins pour les premières

généralisations de ces médicaments, et où des financements internationaux importants ont été dégagés, l'accessibilité des nouvelles molécules pour traiter les hépatites virales pourrait se heurter à des prix trop élevés et à des barrières de brevets beaucoup plus fortes dès lors que les brevets de médicaments sont aujourd'hui appliqués dans les grands pays producteurs du sud, dont l'Inde, l'Égypte, le Brésil. Si l'Égypte, l'Inde et le Brésil produisent aujourd'hui des génériques pour la ribavirine et des médicaments biosimilaires pour certains interférons, la question de la production de génériques à une vaste échelle pour les nouveaux antiviraux contre les hépatites est posée par des collectifs de chimistes, des organisations humanitaires et des fabricants de génériques des pays du sud. Des associations de patients ou de juristes et des fabricants de génériques ont déposé de multiples oppositions pour demander l'annulation des brevets sur le sofosbuvir ou l'application de licences obligatoires pour produire ou importer des génériques, en Inde, en Égypte et au Brésil. Le brevet sur le sofosbuvir a d'ores et déjà été annulé en Inde et refusé en Égypte par les offices de brevets. L'opposition est en cours d'examen au Brésil. La firme propriétaire de la molécule, Gilead, a elle-même proposé en 2014 un système de licence volontaire à 11 laboratoires localisés en Inde pour produire des génériques du sofosbuvir destinés à une liste de 90 pays à ressources limitées, tandis que des pays à ressources intermédiaires comme le Brésil ou la Thaïlande en sont exclus. Au début de l'année 2015, Drugs and Neglected Diseases Initiative, DNDI, qui réunit des institutions de recherches scientifiques de pays du sud, à l'instar de la Fiocruz, de l'Indian Council of Medical Research, du Kenya Medical Research Institute et du Ministère de la Santé de la Malaisie, ainsi que l'Institut Pasteur, a proposé des initiatives pour favoriser l'accès aux traitements de l'hépatite C dans les pays en développement. Notre approche vise à examiner les conditions de l'implantation d'une production locale de génériques dans ces pays, tant du point de vue des actions des États, des organisations humanitaires et des associations de patients, des arrangements de la propriété intellectuelle, que des capacités technologiques et industrielles à mettre en œuvre. Nous conduisons actuellement une enquête au Brésil auprès des laboratoires publics et privés susceptibles de produire ces nouveaux traitements.

### **Avancées sur la prise en charge des hépatites en France et difficultés d'accès aux soins des personnes migrantes**

P. Revault

Comité médical pour les exilés, Hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc BP31, 94272 Le Kremlin Bicêtre Cedex, France

Pascal.Revault@comede.org

Les populations migrantes sont particulièrement concernées par les hépatites. Nombre de personnes sont originaires de pays à moyenne, voire forte endémie, et ne bénéficient pas d'un bilan de santé adéquat, ni d'actions de prévention. D'après les estimations au centre santé du Comede en Ile-de-France, plus de 50 % des personnes qui consultent ne sont pas vaccinées contre le VHB. Pourtant un bilan librement consenti débouche sur une opportunité d'inscription dans le système de santé et le taux de retour après la réalisation d'un bilan, comme le taux d'acceptation d'un rattrapage vaccinal dépassent les 90 %. Si certaines situations médicales donnent droit en France à une régularisation pour raison médicale, il existe une hétérogénéité d'interprétation de celles-ci par les médecins des Agences régionales de santé. D'autre part, certaines préfectures ne respectent pas le secret médical et ne tiennent pas compte de l'avis positif du médecin de l'Agence régionale de santé. Pourtant, une instruction claire a été produite par la Direction générale de la santé, le 10 novembre 2011. Enfin, les personnes étrangères sans protection maladie peuvent cumuler des situations de vulnérabilité (allophones, sans hébergement, isolées, sans ressources...) qui vont déboucher sur des retards de soins, voire une exclusion du système de santé. Les conditions d'accès à la couverture maladie (complémentaire de la CMU, AME) sont mal connues, et parfois non interrogées à travers des discriminations. Dans ce contexte, le coût des antiviraux à action directe et les messages de tri qui alimentent des représentations sociales négatives en direction des étrangers ajoutent de la confusion, alors que les recommandations médicales et de santé publique pour contrôler le développement de l'hépatite C sont bien connues. L'Association européenne de lutte contre les hépatites a souligné dès 2009 la nécessité de mettre en place une réponse globale efficace, donc impliquant aussi les étrangers et les situations de vulnérabilité.

## **Stratégies de lutte**

### **Groupes techniques consultatifs nationaux pour la vaccination et recommandations vaccinales contre l'hépatite B – Exemple du CTV Tunisie**

B. Alves de Rezende<sup>1</sup>, M. Ben Ghorbal<sup>2</sup>, E. Ben Farhat<sup>2</sup>, S. Bousnina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Agence de médecine préventive, HPID WHO collaborating center, 164, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France

<sup>2</sup>Comité technique des vaccinations, Tunisie  
balves@aamp.org

La prise de décision en immunisation s'est complexifiée ces 20 dernières années. À l'augmentation du nombre de vaccins disponibles ou en développement s'associent l'élargissement des populations ciblées, l'augmentation du nombre de fabricants (variation d'antigènes, de présentation, de



prix), la capacité des pays à payer, la priorisation de l'immunisation face à d'autres priorités en santé.

En 2012, l'Assemblée mondiale de la santé a adopté le Plan d'action mondial pour les vaccins 2011-2020 (GVAP). Un des objectifs stratégiques du GVAP est l'engagement des gouvernements nationaux pour l'immunisation. Le Plan définit l'installation/renforcement de groupes techniques consultatifs pour la vaccination (GTCV) comme un des principaux outils pour renforcer les capacités nationales à formuler des politiques d'immunisation adaptées aux besoins locaux.

Les GTCV sont des groupes techniques multidisciplinaires d'experts nationaux de l'immunisation. Ils fournissent aux autorités sanitaires un conseil indépendant, exempt de pression et fondé sur les données probantes sur l'ensemble des vaccins et groupes de population, en adaptant les recommandations globales aux réalités locales.

Dès 2008, en accord avec les recommandations de l'OMS, l'AMP a mis en place l'Initiative SIVAC (<http://sivacinitiative.org/>) pour soutenir l'installation et le renforcement des GTCV dans les pays à moyen et bas revenu, dont la Tunisie.

L'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans le pays en 1995 (3 doses à 3, 4 et 9 mois) avait nécessité le doublement des moyens du programme national d'immunisation. Peu d'autres mesures préventives avaient été entreprises et la prévalence de l'infection dans la population était estimée entre 2 % et 7 %.

Lors de son installation en 2001, le Comité technique des vaccinations (CTV) a étudié les résultats attendus de cette stratégie et recommandé son extension aux étudiants en santé et aux élèves nés avant 1995 dans les régions endémiques.

La couverture vaccinale complète des enfants de moins de 12 mois contre l'hépatite B a atteint 92 % en 2003. Mais la prévention de l'infection néonatale par la vaccination sélective des enfants des femmes infectées s'est révélée inefficace, conduisant le CTV à recommander une nouvelle stratégie : administration de la première dose du vaccin VHB à tous les nouveau-nés dans les 24 heures après l'accouchement, puis à 2 et 6 mois. Appliqué dès septembre 2006, ce calendrier a une bonne adhésion des professionnels malgré des réticences dans le secteur privé à l'origine d'une administration tardive pour 15 à 20 % des nouveau-nés.

À propos de l'hépatite B, le comité s'est également penché sur la vaccination des professionnels de santé (2002) et sur l'association entre vaccination et maladies neurodégénératives (2008), contribuant à sauvegarder l'adhésion du public à la vaccination.

Le travail du CTV sur ce sujet a contribué à le rendre une structure incontournable pour les politiques d'immunisation et le comité a été officialisé par arrêté ministériel en 2010.

Des enquêtes sérologiques en cours permettront de démontrer l'impact de ces stratégies vaccinales sur la prévalence du VHB en Tunisie.

### **Hépatites virales en Afrique – Pour une réponse plus holistique et plus efficace**

A. Sall Diallo

Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

asdiallo50@gmail.com

Les hépatites virales B et C sont les principales causes des maladies chroniques du foie dans le monde. Elles conduisent à des complications redoutables que sont les hépatites chroniques, les cirrhoses et le cancer du foie.

Selon des études récentes, elles sont responsables de 1,4 millions de morts chaque année à travers le monde, plus que le diabète, la tuberculose ou encore le paludisme

En Afrique, dans de nombreux pays, 1/5 de la population sont porteurs d'hépatite chronique ; 50 millions de porteurs chroniques de l'hépatite B, et 0,1 à 17,5 % des populations infectées par le VHC.

Selon les réalités épidémiologiques, des réponses nationales ont été apportées pour faire face à ce véritable fléau en Afrique. Elles incluent la vaccination universelle des enfants de 0 à 59 mois contre l'HB, la sécurité transfusionnelle, la sécurité des injections, le dépistage des populations à risque, les programmes d'accès au traitement, les programmes d'IECC.

Mais les stratégies mises en œuvre présentent des limites et les résultats par pays restent faibles et ne permettent pas de contrôler ces infections.

C'est dans ce contexte qu'est née l'Initiative panafricaine de lutte contre les hépatites (IPLH).

L'IPLH est une plateforme collaborative qui cristallise l'énergie de l'ensemble des acteurs de lutte contre les hépatites dans 20 pays africains francophones et 5 anglophones représentant près de 500 millions d'habitants.

L'objectif est de mettre à la disposition des états africains, des professionnels de santé et des associations de patients un ensemble des recommandations scientifiques et des outils adaptés qui faciliteront leur combat contre les hépatites.

Dans son approche de santé publique, l'IPLH a ainsi retenu sept critères pour encadrer ses recommandations et réunis au sein de la grille Afrique : acceptabilité, faisabilité, rentabilité, indépendance, quantification, universel et efficacité.

À travers son site internet ([www.hepatitesafrique.org](http://www.hepatitesafrique.org)) l'IPLH se veut un centre de documentation pour permettre à tous les acteurs de pouvoir disposer du plus grand nombre d'informations sur les hépatites en Afrique, et également de mettre en avant les progrès réalisés par les différents acteurs.

En termes de résultats, l'IPLH a permis une amélioration progressive des pratiques en matière de lutte contre les hépatites à trois niveaux :

- ministères de la santé : renforcement des politiques publiques, et sensibilisation des plus hautes autorités ;
- pour les professionnels de santé : amélioration des volets de prévention, de dépistage et de diagnostic pour les non spécialistes, et renforcement des capacités de gestion des protocoles de traitement pour les spécialistes ;
- associations de patients : meilleur accès aux traitements, développement de l'éducation thérapeutique et capacités renforcées de communication.

Parallèlement aux travaux collectifs, les initiatives pays sont également appuyées.

En 2015, un des programmes phares de l'IPLH est la promotion de la vaccination contre l'hépatite B des nouveau-nés dès la naissance qui est un enjeu majeur dans la prévention et le contrôle des hépatites en Afrique

### Égypte et hépatite C : les traitements, à quel prix ?

A. Fontanet

Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France  
fontanet@pasteur.fr

L'Égypte est le pays avec la prévalence du VHC la plus élevée au monde : 10 % des adultes sont chroniquement infectés, soit 6 millions d'individus. Le génotype prédominant est le génotype 4 (>95 %), en relation avec la propagation du virus dans les années 1960 et 1970 lors des campagnes de masse de traitement de la bilharziose par injections intraveineuses de sels d'antimoine. Depuis, le virus se transmet essentiellement en milieu de soins (formels et informels), du fait de la réutilisation du matériel d'injection et de l'insuffisance des procédures de stérilisation. Depuis 2008, le gouvernement égyptien a ouvert 26 centres de traitement des hépatites C dans le pays, et traite environ 40 000 patients par an. La production locale d'un biosimilaire d'interféron pégylé (Reiferon®, Minapharm©) a permis de réduire le coût du traitement par 48 semaines d'association interféron pégylé et ribavirine à 2 000 dollars, contre 20 000 dollars dans les pays industrialisés. En octobre 2014, le sofosbuvir, analogue nucléotidique faisant partie des nouveaux antiviraux actifs contre le VHC, a été introduit dans les centres de traitement égyptiens à un coût de 900 dollars pour 12 semaines de traitement, soit environ 100 fois moins qu'aux États-Unis. 50 000 patients ont déjà été mis sous traitement. Plusieurs questions se posent cependant : Comment organiser le dépistage ? Qui traiter en priorité ? Peut-on espérer avoir un impact sur la transmission du virus en réduisant le nombre de personnes infectées grâce au trai-

tement ? Quelle est la place des actions de prévention dans le programme national ?

### Implication de l'ANRS dans la lutte contre les hépatites virales

J.-F. Delfraissy

ANRS, 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, France  
jf.delfraissy@anrs.fr

La France est au deuxième rang international en termes de production scientifique dans les hépatites virales. Depuis la création de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), le budget alloué aux hépatites est passé de 5 % à près de 26 %. Au niveau international, l'OMS a mis une priorité sur les hépatites et des moyens dédiés. On voit aussi d'autres organismes internationaux comme le Fonds mondial ou l'UnAids réfléchir à intégrer les hépatites parmi leurs priorités. Au niveau national, en 2014, sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF, a été publié le rapport Dhumeaux, premières recommandations de prise en charge des personnes avec une hépatite B ou C.

Dans le domaine de l'épidémiologie, beaucoup de travail a été conduit auprès de sous-groupes de populations à risques, mais il manque des données en population générale sur le VHC. Celles dont nous disposons datent de 2004 et 2007. On ne peut pas donner de chiffres sur l'incidence et le profil de la population infectée. Mais l'ANRS a choisi d'en faire une priorité et d'accompagner l'InVS au niveau financier pour produire des données similaires. Les premières devraient être disponibles au deuxième semestre 2016.

Sur le plan de la recherche thérapeutique, une vraie révolution médicale est largement portée par l'industrie pharmaceutique. L'ANRS a choisi de jouer la carte des cohortes. Elles apporteront des informations sur les nouveaux traitements en vie réelle, avec une diversité de populations plus large que celle des essais cliniques. Ces cohortes reposent notamment sur l'implication de centres experts : la cohorte nationale des hépatites B et C, ANRS HEPATHER va permettre de suivre 25000 patients (15000 VHC, 10000 VHB) durant 8 ans. La cohorte ANRS CUPILT suivra le pronostic des patients transplantés et traités, et la cohorte ANRS HEPAVIH celui des patients co-infectés (VIH/hépatites). Ces cohortes viennent compléter le dispositif déjà en place, avec les cohortes ANRS CUPIC et ANRS CIR-VIR qui s'intéressent respectivement aux patients en échec d'un premier traitement ou souffrant d'hépatocarcinome.

Maintenant que 90 % des patients peuvent espérer être guéris, beaucoup de questions émergent sur la vie après la maladie. Nous allons prioriser sur trois thèmes : résistance aux nouveaux traitements (comprendre les mécanismes impliqués, trouver des outils pour diagnostiquer et surveiller

ces phénomènes et voir quel traitement leur proposer), régression de la fibrose après guérison, risque résiduel d'hépatocarcinome pour comprendre si les signaux d'oncogénicité viro-induits sont autonomes vis-à-vis de l'agent infectieux.

### **Le concept « CURE »**

Pour HVC, l'éradication collective est encore loin. Elle demande de pouvoir prendre en charge tous les patients.

Pour s'en approcher trois autres domaines de la recherche doivent être poursuivis et approfondis : la prévention, la piste vaccinale et la coopération internationale dans la lutte contre l'hépatite (cohorte VHC d'Égypte, projets ANRS en Afrique pour l'étude de l'acceptabilité du traitement antiviral ou pour décrire l'efficacité des traitements actuels sur des génotypes atypiques).

Pour l'HBV, nous avons mis en place un programme dédié (un groupe d'animation, un workshop annuel, une première collaboration internationale avec l'Allemagne).