

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Paul RICHARD**

Le 11 Juillet 2019

**L'OBLIGATION VACCINALE ET VACCINATION HEPATITE B : EVALUATION PROSPECTIVE DES  
PRATIQUES PROFESSIONNELLES DANS UNE POPULATION DE MEDECINS GENERALISTES DU TARN  
ET DE HAUTE-GARONNE**

Directeur de thèse : Pr Laurent ALRIC

### JURY :

**Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL**

**Président**

**Monsieur le Professeur Laurent ALRIC**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur Michel BISMUTH**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur Julien BASTIE**

**Assesseur**

**AU DIRECTEUR DE THESE ET MEMBRE DU JURY,**

**Monsieur le Professeur Laurent ALRIC,**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

*Vous êtes à l'origine de ce travail dont vous m'avez confié la réalisation, c'est un grand honneur que vous me faites en me permettant de vous présenter ce travail aujourd'hui.*

*J'ai apprécié pendant ces mois de préparation votre soutien, votre disponibilité et vos précieux conseils.*

*Pendant les trois mois passés en médecine interne vous m'avez fait découvrir la médecine interne et l'hépatogastroentérologie en partageant votre savoir avec une grande pédagogie.*

*A chaque instant vous m'avez témoigné votre confiance et je vous en remercie chaleureusement.*

*Votre compétence et votre humanité resteront un exemple qui m'accompagnera tout au long de ma carrière.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.*

**AU PRESIDENT DU JURY,**

**Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL,**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Maladies infectieuses et Médecine Tropicale

*Vous me faites le grand honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie chaleureusement.*

*Vous m'avez accueilli les bras ouverts dans votre service pendant trois mois et m'avez fait bénéficier de vos précieux enseignements.*

*Je garderai en mémoire votre bienveillance à l'égard des patients et des étudiants, ainsi que les connaissances dont vous m'avez fait bénéficier.*

*Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.*

**AUX MEMBRES DU JURY,**

**Monsieur le Docteur Michel BISMUTH,**

Maitre de Conférence des Universités

Département de Médecine Générale

Médecin Généraliste

*Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury.*

*Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de l'évaluer.*

*J'ai pu bénéficier de vos enseignements dispensés au sein de la Faculté, où j'ai pu apprécier votre enthousiasme et votre disponibilité auprès des étudiants.*

*Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mes sentiments respectueux.*

**Monsieur le Docteur Julien BASTIE,**

Médecin Généraliste

*Je suis très heureux de votre présence au sein du jury ce jour, c'est un honneur que vous me faites.*

*Je vous remercie chaleureusement pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, votre jugement me sera précieux.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect.*

**Je remercie,**

*Tous les médecins ayant accepté de participer à cette enquête, ce travail n'existerait pas sans votre participation.*

*Mme Marilyn ZAGO pour son aide indispensable pour l'analyse des données statistiques.  
Merci pour votre efficacité, vos compétences et votre disponibilité.*

*Camille pour ses multiples relectures et ses avis sur la mise en page.*

*Damien pour nos échanges précieux sur nos thèses respectives, bientôt ton tour !*

*Et tous ceux ayant participé de près ou de loin à ce travail*

*A mes parents Philippe et Françoise pour leur soutien sans faille pendant ce travail mais aussi tout au long de mon cursus. Vous avez toujours été présents dans les moments les plus durs de mon parcours, vous m'avez conforté dans ma voie quand je doutais et sans vous rien n'aurait été possible.*

*A ma sœur Morgane et mon frère Julien, j'admire vos parcours respectifs et vos personnalités marquées. Vous m'avez montré la valeur du travail et de notre fraternité.*

*A Camille, ma douce, pour ton soutien indéfectible et ton amour depuis le jour où nous nous sommes rencontrés. A nos grandes aventures à venir ....*

*A mes grand-mères Raymonde et Marie-Thérèse, à mes cousins Bastien, Arnaud, Manon et Antoine et à toute ma famille Martine, Marc, Isabelle, Gérard, Olivier, Karine, Chantal, Romain, Vera, Roland. Merci pour tous ces moments passés ensemble et à venir.*

*A ma belle-famille André, Pascale, Corentin et Clément pour leur chaleureux accueil au sein de leur famille.*

*Un merci spécial à Roland, chirurgien digestif, sans qui je ne serais sûrement pas ici aujourd'hui, merci pour tes cours de préparation en première année qui m'ont permis d'être admis, et pour m'avoir montré l'exemple d'un excellent médecin.*

**A tous mes amis,**

*Mon petit Damien, notre rencontre tarnaise a été un coup de foudre, nous ne nous lâchons pas depuis. Merci pour tous ces moments passés ensemble (projet Brooklyn, bar clandestin et j'en passe). Je te souhaite le meilleur pour la suite !*

*A Luce, capitaine gruissanaise, merci pour tous ces instants depuis la gériatrie à Castres jusqu'à la plage à Gruissan, il y en aura encore beaucoup d'autres c'est une certitude !*

*A Luc et Nico, mes copains de la baroude ! Merci pour tous ces voyages déjà réalisés ensemble, de Pedrolito le chauffeur de mule à Daniel le chauffeur de 4x4 : on monte en gamme ! J'espère qu'il y aura encore beaucoup de moments comme ceux que nous avons déjà partagés.*

*A tous mes « vieux » copains, les passionnés, Tom, Gloriod, Pommeret, Sam, Pinder, John, Sylvain, Marianne, Marion, Pierre, Alice, Benj, Julie, Emilien, Caillot. A toutes ces soirées dont il serait impossible d'en faire l'énumération !*

*Aux lyonnais Alex et Ju pour nos moments passés ensemble et nos bêtises si nombreuses.*

*Aux autres « vieux » qui m'ont accompagné maintes fois à la BU de Lyon (et pas que !), Enora, Luc, Nico, Carla, Axelle, Ali, Manu, Jean, Max, Sarah et j'en oublie.*

*A tous les « moins vieux », les castro-toulousains, gros Flo, petit Flo, grand Max, petit Max, Baguy, Clem, Cedric, Aline, Gégé, Zac, Balkis, Morgane, Albanie, Docbabru.*

*Aux audois Damien, Pierre, Remi, Florido, Manon, merci de m'avoir si bien accueilli.*

*Aux Narbonnais Charlie, Emilie, Valérie, Fred, Karine, Quentin, Cathy et Seb pour nos randos et nos apéros !*

*Aux montagnards Lisa, Luc, Nico et Seb, Nico, pour ces WE au grand air, à pied, sur des skis ou des airboards.*

*A la coloc de Cahors, Baguy, Aline et Juju.... et à Pierre notre logeur, et Biboune.*

*A toute l'équipe de l'internat de Castres pour nos soirées qui resteront dans les mémoires.*

*A la team de gériatrie castraise Luce et Marine, pour notre semestre génial !*

**A tous ceux qui ont marqué mon parcours,**

*Le Docteur Olivier Jonin pour son humanité et sa joie de vivre, merci de nous avoir accueilli chez toi et de nous avoir transmis ton savoir.*

*Les Docteurs Emilie Deuilhé et Clément Boisson pour l'affection et la confiance qu'ils m'ont porté.*

*Les Docteurs Rudzinski et Abitteboul, pour m'avoir fait vivre mes premiers pas en tant que médecin généraliste, vos enseignements me sont précieux à chaque instant.*

*Le Docteur Fabienne Remonet pour avoir pris soin de moi à Figeac et m'avoir enseigné la pédiatrie et la gynécologie.*

*Le Docteur Fabrice Marbat pour la confiance et la gentillesse que vous me témoignez depuis 2 ans.*

*A toute l'équipe de gériatrie de l'hôpital de Castres pour m'avoir enseigné le soin aux personnes âgées et montré la valeur du travail en équipe.*

*Et aux équipes médicales et paramédicales des Urgences de Castres, d'Infectiologie et de Médecine interne du CHU de Toulouse.*

*A mes grands-pères, Jacques et Lucien*

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>1</b>
<b>INDEX DES FIGURES</b> .....	<b>15</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX</b> .....	<b>16</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>17</b>
<b>1ère PARTIE : GENERALITES SUR LE SUJET</b> .....	<b>19</b>
<b>I. L’HEPATITE VIRALE B</b> .....	<b>19</b>
1. Histoire naturelle de l’infection par le VHB .....	19
1.1 Caractéristiques du virus .....	19
1.1.1 Structure et famille.....	19
1.1.2 Cycle de réplication .....	20
1.1.3 Géotypes .....	21
1.2 Physiopathogénie.....	21
1.3 Modes de transmissions.....	22
1.3.1 Transmission parentérale .....	23
1.3.2 Transmission sexuelle.....	23
1.3.3 Transmission verticale .....	24
1.3.4 Transmission horizontale .....	24
1.4 Aspects cliniques .....	25
1.4.1 Phase aiguë .....	25
1.4.2 Phase chronique .....	26
1.4.3 Manifestations extra-hépatiques .....	29
2. Epidémiologie .....	30
2.1 Situation mondiale.....	30
2.2 Situation en France .....	33
2.2.1 Prévalence du portage de l’AgHBs.....	33
2.2.2 Données du réseau de surveillance .....	34
2.2.3 Données de mortalité .....	35
2.2.4 Incidence de l’hépatite B aiguë.....	35
2.2.5 Données concernant le dépistage.....	36
3. Diagnostic.....	36
3.1 Outils virologiques .....	37
3.2 Diagnostic positif.....	39
3.3 Evaluation de la sévérité.....	40
4. Traitement .....	42

4.1 Objectifs .....	42
4.2 Indications thérapeutiques .....	42
4.3 Traitement curatif .....	43
4.4 Traitement préventif .....	45
II. LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B .....	46
1. Généralités.....	46
1.1 Historique du vaccin.....	46
1.2 Vaccins disponibles en France et composition.....	47
1.3 Rythme d'administration .....	48
1.4 Contre-indications .....	48
1.5 Site d'injection.....	49
2. Immunogénicité et protection vaccinale .....	49
2.1 Réponse immunitaire.....	49
2.2 Facteurs influençant la réponse vaccinale .....	49
2.3 Protection vaccinale.....	50
2.4 Impact de la vaccination .....	51
3. Effets indésirables .....	51
3.1 Effets indésirables établis .....	51
3.2 Effets indésirables présumés et polémique du vaccin contre l'hépatite B .....	51
III. STRATEGIE VACCINALE CONTRE L'HEPATITE B EN FRANCE .....	53
1. Historique.....	53
2. Recommandations actuelles .....	54
2.1 Dépistage de l'hépatite B.....	55
2.2 Recommandations pour les personnes soumises à une obligation d'immunisation vis-à-vis du VHB .....	56
2.3 Populations cibles de la vaccination.....	58
2.4 Schémas vaccinaux.....	59
2.5 Contrôle de l'immunité post-vaccinale .....	59
3. Taux de couverture vaccinale.....	60
3.1 Nourrissons.....	60
3.2 Enfants et adolescents.....	61
3.3 Populations à risque.....	62
3.3.1 Professionnels de santé .....	62
3.3.2 Toxicomanes .....	63
3.3.3 Partenaires sexuels multiples .....	63
<b>2ème PARTIE : ETUDE .....</b>	<b>64</b>

I. INTRODUCTION .....	64
II. MATERIEL ET METHODES .....	65
1. Population étudiée .....	65
2. Durée de l'étude .....	66
3. Méthode.....	66
4. Diffusion.....	67
III. RESULTATS .....	67
1. Analyse descriptive globale de l'échantillon .....	68
1.1 Description de l'échantillon.....	68
1.2 L'hépatite B .....	70
1.3 La vaccination contre l'hépatite B.....	74
1.4 Formation et politique vaccinale .....	79
1.5 Obligation Vaccinale .....	79
1.6 Commentaires libres .....	81
2. Analyse en sous-groupes.....	81
2.1 Comparaison secteur rural et urbain.....	81
2.2 Comparaison jeunes et anciens médecins.....	84
2.3 Groupes de médecins avec une activité professionnelle particulière .....	87
2.4 Groupe des médecins ayant une forte activité pédiatrique .....	90
2.5 Groupe des médecins ayant des réticences concernant le vaccin contre le VHB .....	90
3. Comparaison aux résultats antérieurs.....	91
3.1 Description des échantillons.....	92
3.2 Questions relatives à l'hépatite B .....	93
3.3 Pratique du dépistage.....	94
3.4 Proposition de vaccination .....	95
3.5 Réticences des patients .....	97
3.6 Réticences des médecins .....	98
3.7 Contrôle de l'immunité post-vaccinale .....	99
3.8 Rapport bénéfice/risque collectif du vaccin .....	99
IV. DISCUSSION.....	100
1. Limites de l'étude.....	100
2. Analyse globale de l'échantillon .....	102
3. Comparaison secteur rural/secteur urbain .....	105
4. Comparaison jeunes et anciens médecins .....	106
5. Médecins avec une activité professionnelle particulière.....	107

6. Médecins à forte activité pédiatrique .....	108
7. Médecins ayant des réticences par rapport au vaccin contre l'hépatite B.....	108
8. Comparaison aux résultats antérieurs.....	109
V. CONCLUSION .....	110
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>112</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>119</b>

# INDEX DES FIGURES

<u>Figure 1 - Particules virales du VHB [1].....</u>	20
<u>Figure 2 - Cycle de réplication du VHB [1].....</u>	21
<u>Figure 3 - Evolutions possibles après infection par le VHB [6].....</u>	22
.....	22
<u>Figure 4 - Histoire naturelle de l'infection virale B [58] .....</u>	29
<u>Figure 5 - Prévalence de l'antigène HBs à travers le monde en 2013.....</u>	31
<u>Figure 6 - Prévalence du portage de l'AgHBs selon les régions du monde selon les dernières données de l'OMS [21] .....</u>	32
<u>Figure 7- Evolution de la mortalité liée aux hépatites [21] .....</u>	33
<u>Figure 8 - Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection aiguë (A) et chronique (B) du VHB [59].....</u>	38
<u>Figure 9 - Algorithme de prise en charge de l'infection par VHB [30] .....</u>	43
<u>Figure 10 - Algorithme pour le contrôle de l'immunité contre l'hépatite B des professions de santé .....</u>	58
<u>Figure 11 - Répartition des secteurs d'exercice de l'échantillon global .....</u>	69
<u>Figure 12 - Modes d'exercice médical de l'échantillon global .....</u>	69
<u>Figure 13 - Répartition des populations de patients rencontrés par les médecins dans l'échantillon global.....</u>	70
<u>Figure 14 - Nombre de cas d'hépatite B rencontrés par les médecins durant les deux dernières années.....</u>	70
<u>Figure 15 - Modes de transmissions du VHB rencontrés par les médecins dans l'échantillon global .....</u>	71
<u>Figure 16 - Craintes des médecins vis-à-vis de l'infection par le VHB chez les adultes dans l'échantillon global.....</u>	72
<u>Figure 17 - Craintes des médecins vis-à-vis de l'infection par le VHB chez les enfants dans l'échantillon global.....</u>	72
<u>Figure 18 - Populations visées par le dépistage contre le VHB par les médecins généralistes dans l'échantillon global.....</u>	73
<u>Figure 19 - Populations visées par la vaccination contre le VHB par les médecins généralistes dans l'échantillon global.....</u>	75
<u>Figure 20 - Réticences des patients par rapport aux vaccins contre le VHB (à gauche) et le DTP (à droite).....</u>	76
<u>Figure 21 - Causes des réticences des patients par rapport aux vaccins contre le VHB (en haut) et le DTP (en bas) .....</u>	77
<u>Figure 22 - Réticences et leurs causes des médecins de l'échantillon global par rapport au vaccin contre le VHB .....</u>	78
<u>Figure 23 - Contrôle de l'immunité post-vaccinale par les médecins généralistes dans l'échantillon global.....</u>	79
<u>Figure 24 - Atténuation des réticences des patients depuis l'instauration de l'obligation vaccinale selon les médecins dans l'échantillon global .....</u>	80
<u>Figure 25 - Causes des réticences des patients concernant le vaccin contre le VHB rencontrés par les jeunes et les anciens médecins.....</u>	86

# INDEX DES TABLEAUX

<u>Tableau 1 - Evolution naturelle et classification naturelle de l'infection par le VHB (selon les recommandations EASL 2017) [29]</u> .....	27
<u>Tableau 2 - Interprétation des résultats biologiques du dépistage de l'hépatite B</u> .....	39
<u>Tableau 3 - Score Métavir [31]</u> .....	41
<u>Tableau 4 - Caractéristiques principales des principaux traitements contre l'hépatite B [30]</u> .....	45
<u>Tableau 5 - Vaccins disponibles en France</u> .....	47
<u>Tableau 6 - Couverture vaccinale hépatite B « 2 doses » à l'âge de 9 mois en France</u> .....	60
<u>Tableau 7 - Couverture vaccinale hépatite B à l'âge de 24 mois en France [36,37]</u> .....	60
<u>Tableau 8 - Couverture vaccinale hépatite B à l'âge de 6 ans en France [38,39]</u> .....	61
<u>Tableau 9 - Couverture vaccinale hépatite B à l'âge de 11 ans en France [38,41]</u> .....	61
<u>Tableau 10 - Couverture vaccinale hépatite B à l'âge de 15 ans en France [38]</u> .....	61
<u>Tableau 11 - Résultats de l'étude Studyvax [41]</u> .....	62
<u>Tableau 12 - Résultats de l'étude Vaxisoin [42,43]</u> .....	62
<u>Tableau 13 - Caractéristiques socio-démographiques entre les groupes rural et urbain</u> .....	82
<u>Tableau 14 - Caractéristiques socio-démographiques entre les groupes jeunes et anciens médecins</u> .....	84
<u>Tableau 15 - Caractéristiques socio-démographiques des groupes de médecins avec et sans activité universitaire</u> .....	88
<u>Tableau 16 - Caractéristiques socio-démographiques entre les groupes de médecins avec une activité mixte et ceux ayant une activité libérale exclusive</u> .....	89
<u>Tableau 17 - Caractéristiques socio-démographiques entre les échantillons de médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005</u> .....	92
<u>Tableau 18 - Résultats des questions relatives à l'hépatite B entre les échantillons de médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005</u> .....	93
<u>Tableau 19 - Pratique du dépistage de l'hépatite B par les médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005</u> .....	95
<u>Tableau 20 - Proposition de la vaccination contre l'hépatite B par les médecins généralistes du Tarn en 2019</u> .....	96
<u>Tableau 21 - Taux et causes des réticences exprimées par les patients contre la vaccination du VHB aux médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005</u> .....	97
<u>Tableau 22 - Réticences des médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005 contre la vaccination VHB et taux de pathologies rencontrées faisant suite à ce vaccin</u> .....	98
<u>Tableau 23 - Contrôle de l'immunité post-vaccinale contre le VHB dans les groupes à risques par les médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005</u> .....	99
<u>Tableau 24 - Opinion sur le rapport bénéfice/risque collectif du vaccin contre le VHB des médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005</u> .....	100

## LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps
Ag	Antigène
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNccc	Acide désoxyribonucléique circulaire clos de manière covalente
AFP	Alpha-foetoprotéine
AgHBc	Antigène c du virus de l'hépatite B
AgHBe	Antigène e du virus de l'hépatite B
AgHBs	Antigène s du virus de l'hépatite B
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de longue durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
Anti-HBc	Anticorps contre l'antigène de la nucléocapside du virus de l'hépatite B
Anti-HBs	Anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ARNpg	Acide ribonucléique pré génomique
ARS	Agence régionale de santé
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CDAG	Centre de dépistage anonyme et gratuit
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CIDDIST	Centre d'information de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles
CMU	Couverture maladie universelle
DROM	Département et région d'outre-mer
DTP	Diphtérie Tétanos Poliomyélite
EASL	European Association for the Study of the Liver
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
FOGD	Fibroscopie œso-gastro-duodénale
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut conseil de la santé publique
HLA	Human leukocyte antigen
IFNpeg	Interféron pégylé

IgM	Immunoglobulines de type M
IMC	Indice de masse corporelle
IME	Institut médicoéducatif
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IST	Infection sexuellement transmissible
LCR	Liquide céphalorachidien
MST	Maladie sexuellement transmissible
NFS	Numération de la formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
PMI	Protection maternelle et infantile
SEP	Sclérose en plaques
SNDS	Système national des données de santé
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite D
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

# 1ère PARTIE : GENERALITES SUR LE SUJET

## **I. L'HEPATITE VIRALE B**

### 1. Histoire naturelle de l'infection par le VHB

#### 1.1 Caractéristiques du virus

##### *1.1.1 Structure et famille*

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus hépatotrope faisant partie de la famille des Hepadnaviridae. Il est retrouvé dans le sang circulant d'un malade infecté sous forme de 3 particules distinctes (Figure 1) [1,2].

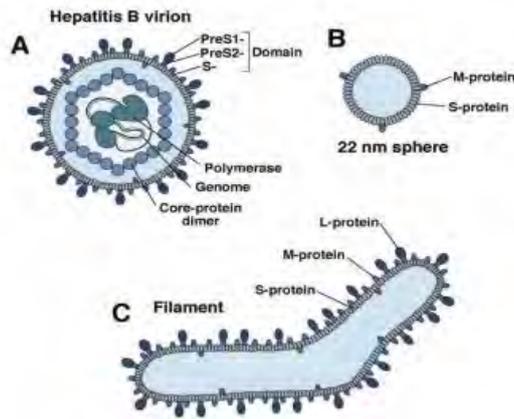
Les particules de Dane sont les particules infectieuses qui correspondent au virion complet. Elles se présentent sous formes de sphères de 42-47 nm de diamètre et sont composées de :

- Une enveloppe non membranaire lipoprotéique portant 3 protéines de taille différente. Ces protéines sont appelées antigène HBs (« s » pour « surface »)
- Une capsid de 27 nm de diamètre contenant le génome et composée de protéines appelées antigène HBc (« c » pour « capsid ») et antigène HBe qui est la forme soluble de l'AgHBc. Le génome consiste en un ADN circulaire à double brin sur les  $\frac{3}{4}$  de sa circonférence, composé de 3200 paires de base et associé à une ADN-polymérase.

Ce virus a la capacité de former deux particules sous-virales ou incomplètes :

- Les particules non infectieuses se retrouvant sous forme de sphères ou de filaments ont un diamètre de 20-22 nm. Elles ont pour rôle principal de capter et séquestrer les anticorps anti-VHB bloquant ainsi leur effet neutralisant.
- Les particules vides « génome-free » avec la même structure que les particules de Dane mais dépourvues de génome, dont le rôle reste à déterminer [1,2].

Il est à noter que les particules de Dane sont très minoritaires dans le sérum par rapport aux particules non-infectieuses (rapport 1/100000).

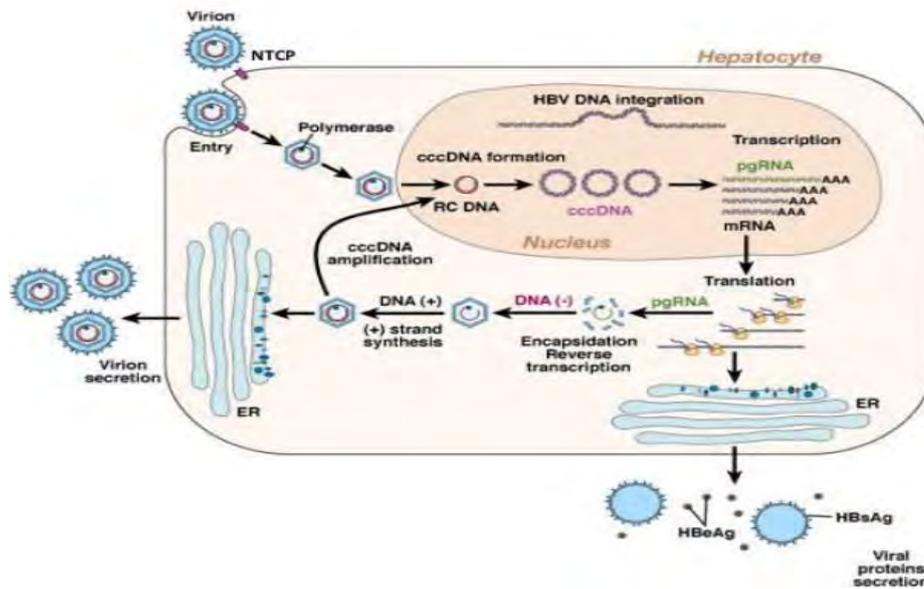


*Figure 1- Particules virales du VHB [1]*

### *1.1.2 Cycle de réplication*

Le VHB a un cycle de réplication se déroulant à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau des hépatocytes qu'il infecte (Figure 2).

L'infection débute par l'attachement du virion à la surface des hépatocytes, il y a alors libération dans le cytoplasme des cellules de la capsid virale. Cette dernière est transportée jusqu'au noyau hépatocytaire via le réseau des microtubules puis le génome viral est libéré dans le nucléoplasme. L'ADN viral relâché va ensuite être transformé en ADNccc (ADN circulaire clos de manière covalente), forme « super-enroulée » d'ADN circulaire, qui est aussi la forme sous laquelle persiste le VHB dans les hépatocytes. Puis il va ensuite servir à la synthèse d'ARNm de plusieurs types dont l'ARN pré génomique (ARNpg) qui sert de matrice transcriptionnelle dans la nucléocapside. Ces ARNm seront évacués vers le cytoplasme, encapsidés, puis transcrits en ADN circulaire via un système complexe comprenant une transcription inverse réalisée par l'ADN polymérase. Cet ADN pourra alors soit acquérir une enveloppe via le réticulum endoplasmique et gagner l'extérieur de l'hépatocyte, soit retourner vers le noyau pour augmenter le pool d'ADNccc [1].



*Figure 2 - Cycle de réplication du VHB [1]*

### 1.1.3 Génotypes

On distingue dix génotypes principaux du VHB classés de la lettre A à J ainsi que de nombreux sous-génotypes. En effet, le VHB se caractérise par une grande variabilité génétique due à un grand nombre d'erreurs lors de l'étape de transcription inverse, du fort taux de réplication virale et des processus d'adaptation hôte-virus. La distribution géographique de ces différents génotypes est relativement stable et il existe une relation entre génotype, zone géographique et flux migratoire [3,4,5].

## 1.2 Physiopathogénie

Nous avons donc vu que le VHB infectait de façon préférentielle les hépatocytes et restait de façon latente sous forme d'ADNccc au sein du noyau hépatocytaire. Néanmoins la réplication virale n'engendre pas d'effet cytopathogène direct sur l'hépatocyte. C'est la réponse cellulaire immunitaire, qui, en reconnaissant les antigènes membranaires viraux exprimés sur l'hépatocyte, provoque une lyse des cellules infectées et leur destruction. L'élimination virale résulte quant à elle d'une combinaison de plusieurs mécanismes immunologiques (cellulaires et chimiques), du renouvellement hépatocytaire et de la

division des hépatocytes infectés (désintégration des capsides et de l'ADNccc lors de la mitose) [3].

Il existe plusieurs évolutions possibles au conflit entre le VHB et le système de défense immunitaire dont nous détaillerons plus loin l'aspect clinique :

- La réaction immunitaire est vigoureuse mais mesurée : c'est l'hépatite asymptomatique.
- La réaction immunitaire est trop violente en réponse à l'infection et tous les hépatocytes sont atteints : c'est l'hépatite fulminante.
- La réaction immunitaire et les capacités de réplication du VHB sont à l'équilibre, les hépatocytes sont infectés et détruits progressivement : c'est l'hépatite chronique [6].

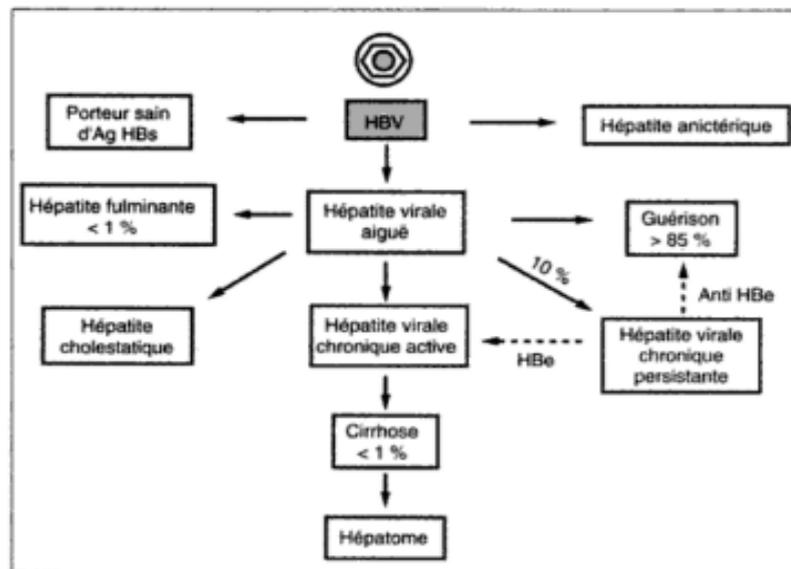


Figure 3 - Evolutions possibles après infection par le VHB [6]

### 1.3 Modes de transmissions

La transmission du VHB est interhumaine avec un réservoir composé des sujets porteurs chroniques de l'AgHBs.

Le VHB est présent chez les malades infectés dans de nombreux liquides biologiques à des proportions différentes. Ainsi on le retrouve, par ordre de concentration, surtout dans le sang ( $10^8$  à  $10^9$  virions/ml) les sécrétions sexuelles ( $10^6$  à  $10^7$  virions/ml) et la salive ( $10^5$  à  $10^7$

virions/ml), mais il est aussi retrouvé en faible quantité dans d'autres liquides biologiques tels que le LCR, larmes, sueurs, lait maternel, bile... [7]

Ainsi cette large distribution et ces concentrations élevées expliquent l'infectiosité et les différents modes de transmission du virus. Sa contagiosité dépend non seulement de ceci mais aussi de sa forte résistance au milieu environnant (résistance d'environ 7 jours à l'air libre) et de la charge virale qui peut être très variable d'un patient à l'autre. On l'estime donc environ 10 fois plus infectieux que le VHC et 100 fois plus que le VIH [8-10].

On distingue essentiellement 4 modes de transmissions au virus de l'hépatite B que nous allons décrire :

- Parentérale
- Sexuelle
- Verticale
- Horizontale

### *1.3.1 Transmission parentérale*

Le sang étant le liquide biologique où l'on retrouve le VHB en plus grande quantité chez les patients infectés, il semble donc logique qu'il en soit le principal vecteur de transmission. Ce mode de transmission regroupe principalement les cas de contamination par transfusion sanguine (risque ayant considérablement diminué depuis le dépistage systématique des dons du sang), par piqûre avec une aiguille contaminée (risque de contamination de l'ordre de 6% à 30% [12]), chez les toxicomanes intra-veineux par échange du matériel d'injection avec un risque encore plus élevé en cas de co-infection VIH ou VHC, et par le biais de matériel médical (soins dentaires, endoscopie, dialyse, acupuncture) ou non-médical (tatouage, piercing) contaminé [2].

### *1.3.2 Transmission sexuelle*

Le VHB est une maladie sexuellement transmissible et à ce titre il recoupe les mêmes facteurs de risques que les autres MST et les mêmes moyens de prévention auxquels on

ajoutera la vaccination. Les personnes homosexuelles et multipartenaires sont particulièrement exposées à ce risque [9].

### *1.3.3 Transmission verticale*

Il s'agit de la contamination d'un nouveau-né par sa mère au cours de la grossesse et de la période périnatale. On estime que la transmission in utero est faible, de l'ordre de 5% [6]. Effectivement, l'essentiel de la transmission se situe durant la période périnatale et plus précisément pendant l'accouchement. Cette contamination peut s'effectuer de différentes manières : micro transfusions mère-enfant pendant le travail, contact avec les sécrétions vaginales pendant son passage dans la filière vaginale, contact avec le sang maternel via des érosions cutanées ou ingestion... Si la charge virale est positive au moment de l'accouchement le risque de transmission est de l'ordre de 90% contre 10 à 30% en cas de charge virale maternelle négative. Ainsi, en France, le dépistage de l'AgHBs est obligatoire au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse ainsi que la sérovaccination des nouveau-nés en cas de positivité [6,11].

Enfin, à l'heure actuelle en France, il ne semble pas y avoir de transmission liée à l'allaitement, d'autant plus depuis la mise en place du dépistage obligatoire et de la sérovaccination. L'allaitement n'est donc pas déconseillé même en cas de forte contagiosité supposée [12].

### *1.3.4 Transmission horizontale*

Stricto-sensu la transmission horizontale comprend les autres transmissions qui ne sont pas verticales, c'est-à-dire qu'elle inclut les transmissions sexuelles et parentérales et de contact. Nous l'entendrons dans cette étude comme cette dernière catégorie à savoir les cas de contamination dans l'entourage proche d'un sujet porteur.

Ce mode de transmission peut se faire de plusieurs manières : contacts par des blessures, par la salive via des morsures ou le partage de matériel de toilettes (brosse à dent, rasoir).

Pour ce qui est de la transmission salivaire, sa réalité est difficile à évaluer, en effet la concentration du VHB dans la salive d'un sujet infecté est assez importante mais il pourrait être détruit par les enzymes salivaires. Des cas de contamination par morsure ont été

rapportés mais aucun via des baisers ou échange de chewing-gum chez des adultes sans lésions de la muqueuse buccale.

Ce mode de transmission par la salive et les plaies touche particulièrement les collectivités (crèche, établissements spécialisés, prisons...) et le cercle familial du fait de contacts interhumains étroits et rapprochés [8]. Ainsi, on estime qu'à partir d'un porteur chronique dans une famille, on retrouve un marqueur sérique VHB chez 75 % des conjoints, 35 % des enfants, 22 % des ascendants et 50 % des collatéraux. Au sein d'une même fratrie, la prévalence des marqueurs VHB est de près de 50 % [13].

Enfin on estime qu'environ un tiers des contaminations sont d'origine indéterminée. Ces cas pourraient provenir de transmission horizontale ou nosocomiale méconnue [8].

## **1.4 Aspects cliniques**

Il existe de multiples formes de présentations cliniques de l'infection par VHB allant d'une forme asymptomatique à une forme symptomatique lors de la phase aiguë et d'un portage inactif à la cirrhose pendant la phase chronique. Nous distinguerons donc l'infection aiguë de l'infection chronique pour développer les principaux tableaux cliniques de cette infection.

### *1.4.1 Phase aiguë*

L'hépatite aiguë « normale » dure environ 10 semaines et fait suite à une phase d'incubation qui dure de 4 à 12 semaines. Elle est généralement asymptomatique chez le petit enfant et symptomatique dans 30 à 50% des cas chez l'adulte avec des manifestations à type d'ictère pendant une semaine et des signes non spécifiques tels que nausées, anorexie, asthénie, fièvre, arthralgies, urticaire.

Environ 1% des cas d'hépatite aiguë peuvent se compliquer d'une hépatite fulminante. Elle se définit par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique associée à une diminution du

facteur V < 50% dans les 15 premiers jours de l'ictère ou les 3 premiers mois en cas de forme subfulminante. Cette complication est plus fréquente en cas de co-infection VHD ou VHC. La mortalité globale est de l'ordre de 80% en l'absence de transplantation.

Le risque principal à la suite d'une infection aiguë est le passage à la chronicité, l'âge du sujet est un facteur déterminant dans cette chronicisation. En effet, ce risque est majeur avant l'âge de 5 ans puisqu'on estime à 70-90% le risque de chronicisation pour les enfants nés de mères infectées sans sérovaccination ; 50% en cas d'infection avant l'âge de 1 an ; 30% avant 5 ans et un risque de 5 à 10% chez l'adulte immunocompétent.

#### *1.4.2 Phase chronique*

L'hépatite virale B chronique possède une multitude d'évolutions possibles au cours du temps (Figure 4).

Auparavant on divisait l'évolution de cette infection en 4 phases. Cependant, les recommandations européennes de 2017, dans un souci de compréhension de l'histoire naturelle et de ses conséquences sur la prise en charge, ont proposé une nouvelle classification en 5 stades de l'hépatite B chronique (Tableau 1) [5,14,15] :

- Phase 1 : il s'agit de l'ancienne phase dite « d'immunotolérance ». Elle correspond à la période d'incubation du VHB lorsque la contamination a lieu à l'âge adulte, et, à contrario, en cas de contamination périnatale elle peut durer des décennies. Elle est marquée par une très forte réplication virale, un AgHBe positif, une infectiosité importante et une réponse immune faible avec une absence de lésions histologiques et des enzymes hépatiques quasi normales.
- Phase 2 : dite anciennement « phase de rupture de tolérance », correspond au début de la réponse immune associée à une lyse des hépatocytes infectés et les premières lésions histologiques. La réplication virale est alors élevée avec une élévation des enzymes hépatiques.
- Phase 3 : ou « phase d'inactivité », elle est marquée par une diminution voire un arrêt de la réplication virale, une normalisation des enzymes hépatiques et une disparition des phénomènes nécrotique et inflammatoires hépatiques, l'AgHBe est négatif : on parle alors de « séroconversion HBe ».

- Phase 4 : ou « phase de réactivation », caractérisée par des épisodes spontanés de réactivation de la réplication virale avec une élévation des ADN VHB, des enzymes hépatiques, des lésions histologiques et un AgHBe négatif. La rémission spontanée est alors rare.
- Phase 5 : c'est l'infection occulte avec une absence de l'AgHBs, présence d'Ac anti-HBc, faible taux de réplication virale (charge virale indétectable la plupart du temps), enzymes hépatiques normales. L'évolution vers des complications type cirrhose ou CHC est alors faible.

VHB: virus de l'hépatite B; ALAT: alanine aminotransférase.

Phase	1. Infection chronique HBeAg(+)	2. Hépatite chronique HBeAg(+)	3. Infection chronique HBeAg(-)	4. Hépatite chronique HBeAg(-)	5. Phase latente - HbsAg(-)
<b>Ancienne nomenclature</b>	Phase de tolérance immunitaire	Phase immunoactive	Phase non répliquative	Phase de réactivation	
<b>HBeAg</b>	+	+	-	-	-
<b>ADN du VHB</b>	>10E7 UI/ml	10E4- 10E7 UI/ml	< 2000 UI/ml	> 2000 UI/ml	< 2000 UI/ml
<b>ALAT</b>	Dans la norme	Elevée	Dans la norme	Elevée	Dans la norme
<b>Histologie hépatique</b>	Nécroinflammation ou fibrose minime ou absente	Nécroinflammation modérée ou sévère et fibrose rapidement évolutive	Nécroinflammation ou fibrose minime ou absente	Nécroinflammation et fibrose installées	Faible risque de cirrhose et CHC

(Adapté des guidelines EASL 2017<sup>5</sup>).

*Tableau 1 - Evolution naturelle et classification naturelle de l'infection par le VHB (selon les recommandations EASL 2017) [5]*

On distingue donc 2 types d'hépatites B chroniques : les hépatites chroniques AgHBe positives et les hépatites chroniques AgHBe négatives, ces dernières étant majoritaires en France.

Les hépatites B chroniques à AgHBe positif correspondent à une infection par le virus sauvage. La séroconversion HBe est un facteur déterminant de son histoire naturelle puisqu'elle est responsable d'une diminution de la réplication virale et d'une amélioration des paramètres biochimiques et histologiques. Son incidence est d'environ 10 à 15% par an. Néanmoins, après cette séroconversion, une faible multiplication virale résiduelle persiste et la majorité des sujets vont rester porteurs de l'AgHBs [15].

Les hépatites B chroniques à AgHBe négatifs correspondent quant à elles à une infection par un virus muté par un codon stop dans la région pré-core. Cette mutation pré-C réduit, voire empêche, la synthèse de l'AgHBe. Il semblerait en fait qu'au début de l'infection les deux virus sauvages et mutés coexistent mais que l'avantage sélectif du virus sauvage diminue

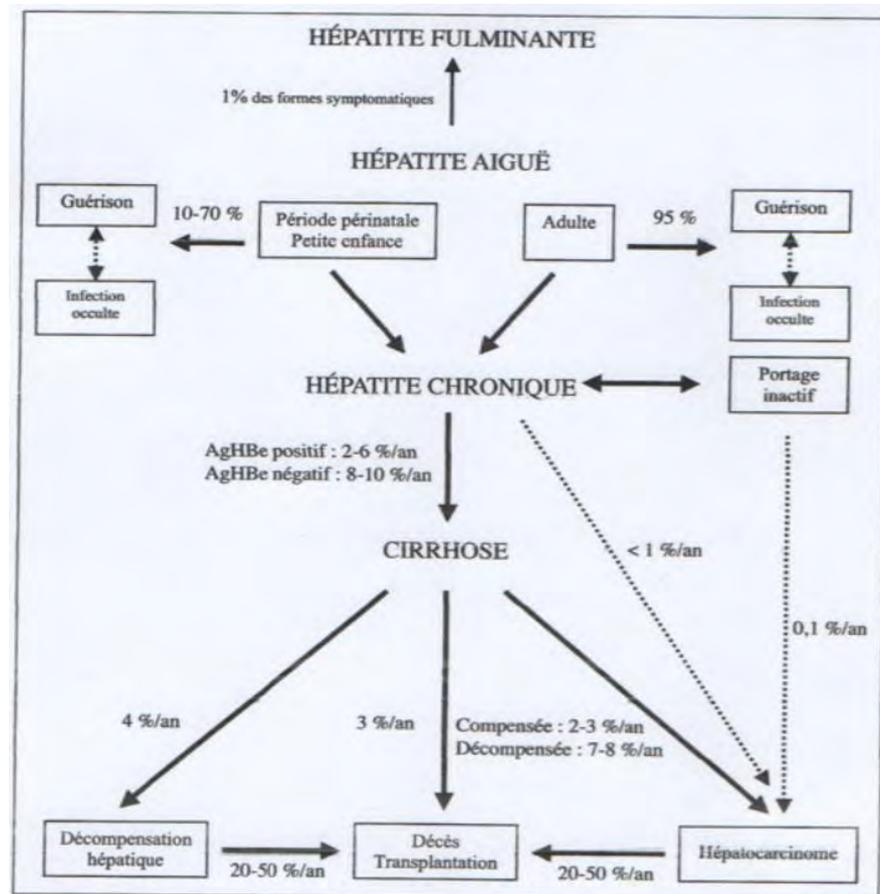
pendant la phase de rupture de tolérance, permettant ainsi l'émergence du virus muté. C'est ce type d'hépatite chronique qui est majoritairement présente en France et en Europe. Par rapport au virus sauvage, elle se caractérise par un âge de survenue plus élevé, une plus grande fréquence d'évolution vers la cirrhose et le CHC, une fréquence plus faible de rémission spontanée prolongée, une plus grande alternance de phases d'activités et de rémission et une charge virale moindre. La phase de rupture de tolérance est aussi plus rare que dans l'hépatite à AgHBe positif [15].

Les porteurs sains ou porteurs inactifs se définissent comme les sujets n'ayant aucun symptôme, des enzymes hépatiques normales de façon répétées, des AgHBe négatifs et des anticorps anti-HBe positifs et une charge virale indétectable ou faiblement détectable (< 20 000 UI). Dans cette situation, la fibrose hépatique est non significative. Ces sujets sont à distinguer de ceux ayant une réplication virale intermittente qui sont en fait porteur d'une hépatite chronique B à AgHBe négatif. Leur pronostic est globalement favorable avec un risque de CHC de l'ordre de 0,1% par an et un risque de réactivation spontanée de l'ordre de 20 à 30%, ainsi qu'une possibilité de guérison par séroconversion HBs de l'ordre de 1% par an [15].

L'infection occulte correspond à une réplication virale persistante alors que l'AgHBs est absent dans le sérum grâce à la présence de réservoirs viraux sous forme d'ADNccc dans les hépatocytes. Elle est la conséquence d'une forte suppression de la réplication par les mécanismes immunologiques ou d'une co-infection. Sa prévalence serait de l'ordre de 10 à 15% dans la population générale. Elle pose le problème du risque de transmission lors des transfusions ou des dons d'organes et de réactivation virale en cas d'immunosuppression [15].

La cirrhose survient entre 20 et 30 ans après le contage, son incidence cumulée à 5 ans est de l'ordre de 20%. Sa survenue serait plus fréquente chez les patients AgHBe négatifs (8-10%/an) que chez les patients AgHBe positifs (2-6%/an). Elle est en grand partie responsable de la morbi-mortalité du VHB du fait de ses complications (CHC, insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale) [15].

Le carcinome hépatocellulaire est aussi étroitement en lien avec la cirrhose et le VHB. En effet le risque de développer un CHC est 10 à 300 fois plus élevé pour les patients infectés par le VHB. Ce risque est lié non seulement à la cirrhose mais aussi au virus en lui-même qui aurait des effets oncogènes directs [15].



*Figure 4 - Histoire naturelle de l'infection virale B [15]*

### 1.4.3 Manifestations extra-hépatiques

Comme cité précédemment, par sa large distribution dans les liquides biologiques, le VHB est aussi responsable de nombreuses manifestations extra-hépatiques.

Elles sont liées aux dépôts dans les tissus de complexes immuns circulants ou de cryoglobulines. On citera parmi les plus sévères la périartérite noueuse et la glomérulonéphrite, et parmi les plus fréquentes les arthro-myalgies, troubles sensitivo-moteurs et syndrome sec.

## 2. Epidémiologie

### 2.1 Situation mondiale

Le rapport mondial de l’OMS sur les hépatites de 2017 nous a fourni de nouvelles données sur les caractéristiques épidémiologiques de l’hépatite B [16].

En 2015, on estime à 257 millions le nombre de personnes infectées par le VHB dans le monde, soit 3,5% de la population mondiale, et 1,34 millions de décès liés aux hépatites virales B et C, dont 900000 pour l’hépatite B. Il s’agit d’un véritable problème de santé publique pour lequel l’OMS a fixé pour objectif leur élimination à l’horizon 2030.

Historiquement, les données de prévalence du portage de l’AgHBs permettaient de diviser la planète en 3 zones différentes qui correspondaient à des prévalences, modes de transmission et risques différents [17] :

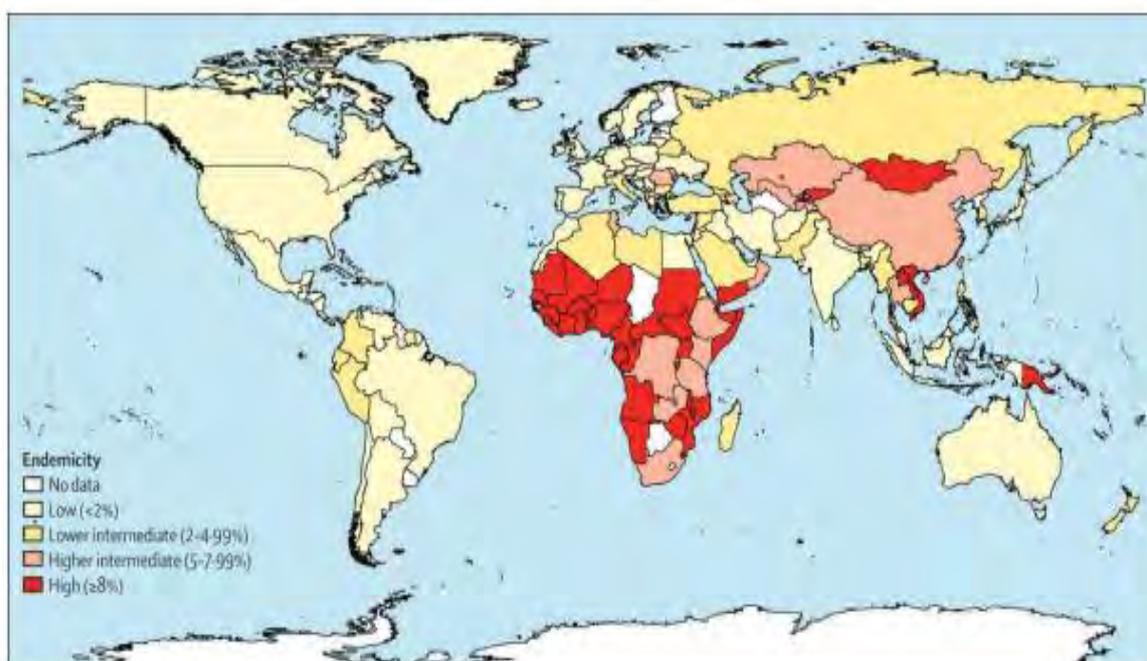
- Zones de forte endémie dont la prévalence était supérieure à 8%. Elle comprenait l’Afrique subsaharienne, l’Asie du Sud-Est, la Chine méridionale et le bassin de l’Amazonie. Cette zone comportait 45% de la population mondiale avec un risque de contamination pendant une vie entière estimé à plus de 60%. Le mode de transmission le plus fréquent était ici materno-fœtal et pendant la période péri-natale.
- Zones d’endémie intermédiaire dont la prévalence était comprise entre 2 et 7%. Elle comprenait le Proche-Orient, l’Amérique centrale et du Sud, l’Asie centrale, le sous-continent Indien et certains pays d’Europe du Sud et de l’Est. Cette zone abritait 43% de la population mondiale et le risque de contamination était estimé entre 20 et 60% avec un mode de transmission assez mixte.
- Zones de faible endémie dont la prévalence était inférieure à 2%. Elle comprenait l’Amérique du Nord, l’Europe de l’Ouest et du Nord et l’Australie. Elle abritait 12% de la population mondiale et le risque de contamination était inférieur à 20% avec une contamination essentiellement à l’âge adulte (sexuelle, transfusionnelle).

Néanmoins, les nouvelles données de l’OMS, qui datent de 2015, suggèrent un découpage différent de la planète bien que se rapprochant assez bien du schéma sus cité.

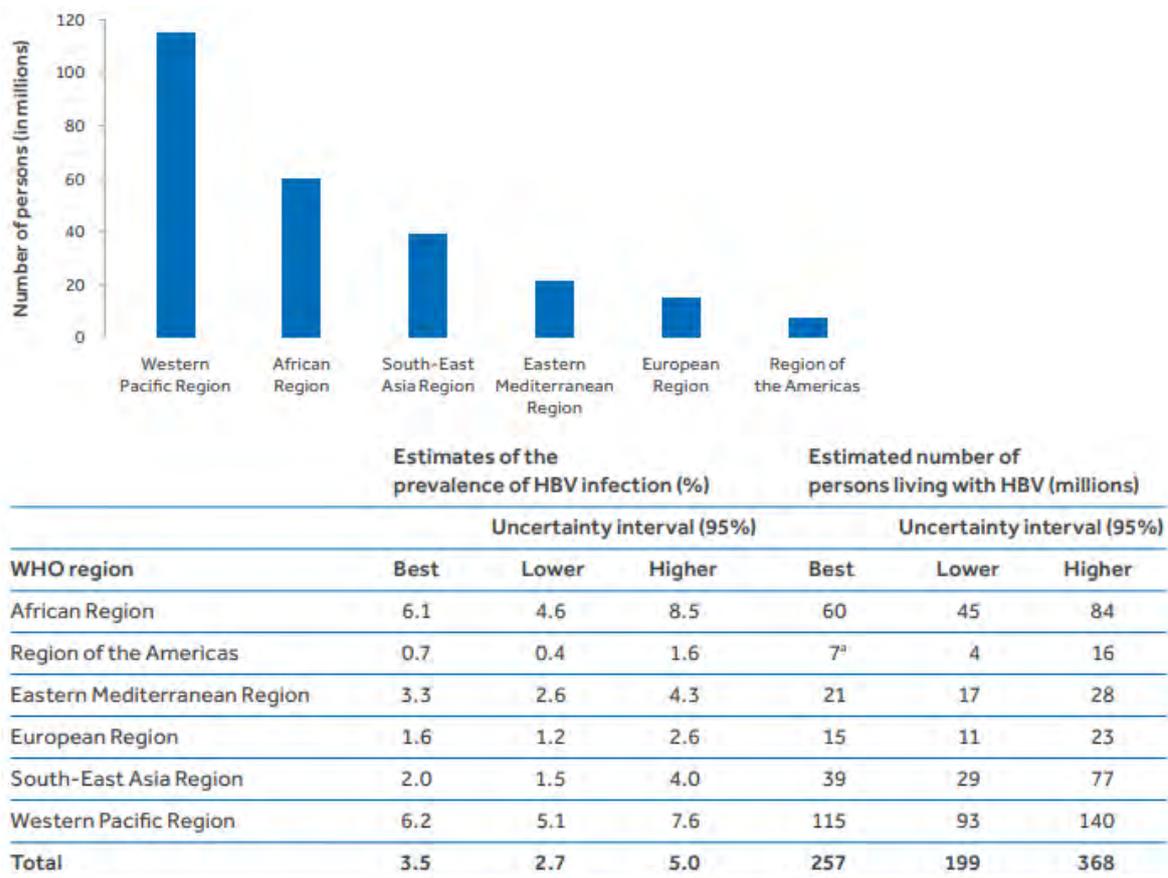
En effet, on distingue (Figures 5 et 6) :

- 2 zones à forte prévalence supérieure à 6% : l'Afrique et l'Ouest du Pacifique soit 175 millions de personnes infectées.
- 2 zones à prévalence intermédiaire comprise entre 2 et 6% : L'Asie du Sud-Est et l'Est de la méditerranée soit 60 millions de personnes infectées.
- 2 zones à faible prévalence inférieure à 2% : l'Amérique et l'Europe qui représentent 22 millions de personnes infectées.

Ces 3 zones reprennent empiriquement les mêmes modes de transmission que l'ancien découpage. Dans les zones les plus touchées la transmission verticale et périnatale est la plus importante, à contrario, dans les zones de faible prévalence les transmissions sexuelles et parentérales sont prépondérantes.



*Figure 5 - Prévalence de l'antigène HBs à travers le monde en 2013*



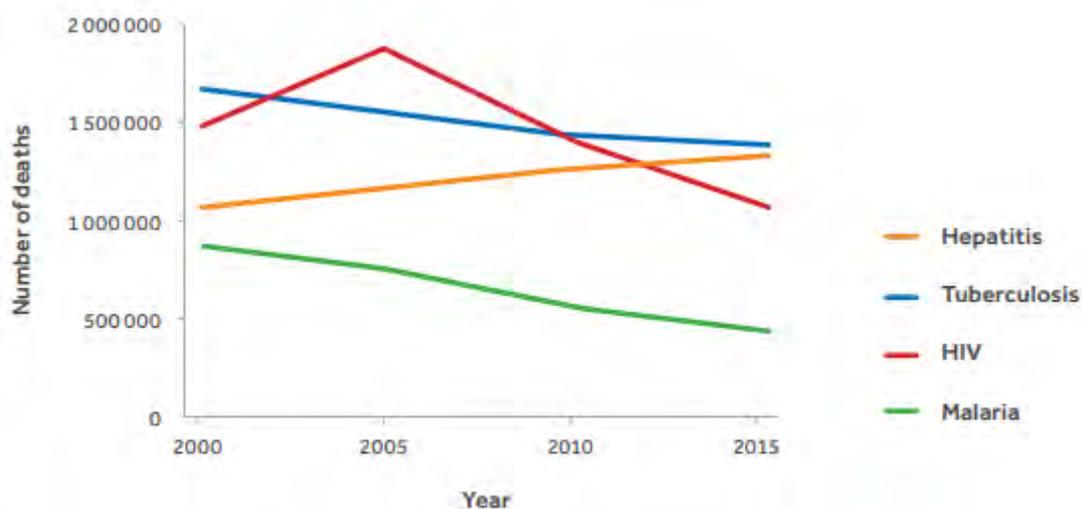
Source: WHO, work conducted by the London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM). See Annex 2.

*Figure 6 - Prévalence du portage de l'AgHBs selon les régions du monde selon les dernières données de l'OMS [16]*

Dans ce rapport de l'OMS, une donnée est mise en lumière concernant la prévalence de l'AgHBs. En effet, dans le groupe d'enfants de moins de 5 ans ayant bénéficié de la stratégie de vaccination à la naissance si la mère est porteuse de l'AgHBs, le taux est de 1,3% en 2015, tandis qu'il était de 4,7% pour la période 1980-2000 (correspondant à l'ère où cette vaccination à la naissance n'était pas réalisée [16]). Cela montre à la fois que l'infection VHB des enfants va décliner grâce à la stratégie vaccinale mise en place, mais, la mortalité des adultes nés avant cette stratégie va augmenter s'ils ne sont pas dépistés et traités en conséquence.

La mortalité liée au VHB est principalement due à 3 complications, par ordre de fréquence : la cirrhose, le CHC et l'hépatite fulminante. Contrairement au paludisme, à la tuberculose et au VIH, où des campagnes intensives ont été menées ces dernières années, la mortalité liée aux hépatites s'accroît depuis les années 2000 de 22% (Figure 7) [16]. Elle est plus

importante dans l'Ouest du Pacifique (24,1 morts/100000), l'Asie du Sud-est (21,2 morts/100000) et l'Afrique (13,7 morts/100000).



Source: WHO global health estimates (Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2016.)

*Figure 7- Evolution de la mortalité liée aux hépatites [16]*

## 2.2 Situation en France

La France fait partie des pays de faible endémicité pour le VHB. Toutefois, il y a une forte disparité au sein du territoire puisque les départements les plus concernés par l'hépatite B sont la Guyane et Mayotte ainsi que la région Île de France.

Les données épidémiologiques les plus pertinentes sont les enquêtes en population générale, dont la dernière remonte à 2004. D'autres méthodes sont utilisées pour surveiller le dépistage de l'AgHBs et les données d'incidence notamment les enquêtes LaboHep, renouvelées tous les 3 ans, les données issues des pôles de références, des réseaux hépatites volontaires et de l'assurance maladie.

### 2.2.1 Prévalence du portage de l'AgHBs

En 2004, une enquête nationale menée en population générale, en France Métropolitaine, sur près de 14000 personnes de 18 à 80 ans, a permis d'évaluer la prévalence de l'infection par le VHB (par la positivité de l'AgHBs) à 0,65%. Cela correspond à environ 280000 individus

porteurs chroniques de l'AgHBs. Dans ce dernier groupe, seulement 45% connaissaient leur statut sérologique vis-à-vis de l'hépatite B. La prévalence de l'infection était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (1,10% vs 0,21%), chez les personnes en situation de précarité sociale (définies comme bénéficiant de la CMU, 1,80% vs 0,57%) et selon le continent de naissance notamment les personnes originaires d'Afrique Sub-saharienne [18].

La prévalence des Ac anti-HBc qui témoignent d'un contact avec le VHB était de 7,3% soit environ 3,1 millions de personnes. Les facteurs de risques identifiés du contact avec le VHB étaient : le sexe masculin (8,33% vs 6,33%), l'âge supérieur à 29 ans, les personnes nées en zone d'endémie moyenne ou élevée, en situation de précarité sociale, l'usage de drogues intra-veineuses, l'homosexualité, un faible niveau d'études, un séjour de plus de 3 mois dans un établissement psychiatrique, sanitaire ou social et le lieu de résidence en France (Ile de France, Nord Est et Sud-Est plus à risque) [18].

Enfin, l'analyse des données de l'assurance Maladie et du SNIIRAM SNDS, qui couvrent l'ensemble des régimes d'assurance maladie, nous montre que le nombre de personnes en ALD pour une infection VHB chronique est de 27328 personnes en 2016. Ce chiffre est en augmentation de 3 à 10% par an depuis 2012. Parmi eux, 66,7% sont des hommes et les classes d'âge les plus représentées concernent la tranche 40-59 ans, pour les hommes comme pour les femmes.

### *2.2.2 Données du réseau de surveillance*

En 2008, le réseau de surveillance des hépatites, initialement centré sur le VHC, s'est étendu à la surveillance de l'hépatite B. Il se compose de plusieurs partenaires dont font partie les pôles de références, les réseaux hépatites et le centre national de référence des hépatites.

Les données de 2008 à 2012 ont recensé 4584 nouveaux cas d'hépatite B chronique et naïfs de traitements antiviraux. Leurs caractéristiques principales sont les suivantes [19] :

- Médiane de 36 ans, majoritairement des hommes (59%)
- 82% nés dans un pays d'endémicité modérée à forte
- Seulement 13% évoquent un dépistage sur des facteurs de risque

- Plus des 2/3 sont pris en charge dans un centre expert dans l'année qui suit le diagnostic
- Près de 90% sont AgHBe négatif
- 59% ont une charge virale faible, mais elle est élevée pour 79% des patients AgHBe positif et 15% des patients AgHBe négatifs
- Les principaux génotypes retrouvés sont D, E et A
- 70% ont bénéficié d'une évaluation non invasive de la fibrose hépatique pendant la prise en charge
- Une forme grave d'atteinte hépatique (cirrhose ou CHC) est diagnostiquée au début de la prise en charge chez 11% des patients

À travers ces données, on remarque que la plupart des cas diagnostiqués le sont dans un cadre systématique de santé et non sur la présence de facteurs de risques. Cela contribue grandement au retard diagnostic et à la mise en place de mesures de prévention.

### *2.2.3 Données de mortalité*

L'enquête nationale réalisée en 2004-2005 sur la mortalité liée aux hépatites B et C, auprès des médecins certificateurs, a montré que 1507 décès étaient associés au VHB, soit un taux de mortalité de 2,6/100000 [20]. Parmi ceux-ci, 88% ont été directement attribués au VHB, soit un taux de mortalité révisé à 2,2/100000.

Cette mortalité était plus élevée chez les hommes et les consommateurs excessifs d'alcool. Au moment du décès, une cirrhose était retrouvée dans 93% des cas, un CHC associé à la cirrhose dans 35% des cas et une co-infection VIH dans 11% des cas [20].

### *2.2.4 Incidence de l'hépatite B aiguë*

Depuis 2003, l'hépatite B aiguë fait l'objet d'une déclaration obligatoire auprès de l'ARS par les professionnels de santé.

Ainsi, au 1<sup>er</sup> décembre 2016, 1575 cas d'hépatite B aiguë ont été déclarés entre 2003 et 2015. Le nombre annuel de cas semble diminuer depuis 2006, estimé à 0,44/100000 en 2013 par l'enquête LaboHep [21]. Cela dit, cette diminution est à interpréter avec prudence car l'exhaustivité du recueil des déclarations obligatoires est mauvaise avec une sous déclaration estimée à 77% en 2013.

Une précision concerne les expositions à risque de transmission du VHB rapportées pour ces patients puisque 56% sont sexuelles, 32% correspondent à des séjours en zone d'endémie moyenne à sévère, 13% à des soins invasifs et 11% à une exposition familiale. De plus dans 81% des cas les patients n'étaient pas vaccinés contre le VHB malgré une indication établie [22].

### *2.2.5 Données concernant le dépistage*

La surveillance nationale de l'activité de dépistage en France repose sur les enquêtes LaboHep, réitérées tous les 3 ans, et sur l'analyse des données de l'assurance maladie.

Ainsi l'enquête LaboHep de 2016 montre que 4,3 millions de tests ont été réalisés, soit une augmentation de 14% par rapport à 2013. Cette enquête met aussi en évidence des disparités régionales marquées sur le territoire avec une activité de dépistage et de positivité des tests plus importantes dans les DROM et en Île de France. Ces données rejoignent les autres chiffres fournis par l'assurance maladie et les CDAG.

## 3. Diagnostic

A l'heure actuelle, le diagnostic de l'infection au VHB et de ses complications fait appel à des méthodes de diagnostic biologique, histologique et radiologique.

### 3.1 Outils virologiques

On distingue deux types de marqueurs virologiques du VHB : les marqueurs directs qui sont des parties du virus en lui-même ou de ses constituants, et les marqueurs indirects qui sont les anticorps dirigés contre les protéines virales.

En pratique clinique, on utilise principalement 7 marqueurs pour caractériser l'infection [23] :

- L'antigène HBs : c'est le premier marqueur qui apparaît dans le sérum au cours de l'infection, détectable 6 à 10 semaines après le contage. Sa persistance plus de 6 mois signe le portage chronique du virus.
- Les anticorps anti-HBs : leur présence signe la résolution de l'infection lorsqu'ils sont associés à l'anticorps anti-HBc (c'est la séroconversion HBs) et une immunisation par vaccination lorsque les Ac anti-HBc sont négatifs. Ils apparaissent 6 à 8 mois après le contage lors de l'évolution normale d'une infection VHB.
- L'antigène HBe : sa présence est corrélée à une réplication virale élevée. Il peut être détecté précocement, en cas d'infection aiguë, 6 à 12 semaines après le contage. Puis de sa disparition progressive s'ensuit l'apparition d'anticorps anti-HBe pendant la phase de séroconversion HBe. La persistance de l'Ag HBe dans le sérum 3 à 4 mois après le contage indique l'évolution vers une infection chronique. Son dosage n'a d'intérêt que pour caractériser une infection chronique.
- Les anticorps anti-HBe : ils apparaissent avant les Ac anti-HBs en cas d'évolution favorable d'une infection aiguë, et lors de l'infection chronique ils témoignent d'un arrêt de la réplication virale après la disparition de l'AgHBe.
- Anticorps anti-HBc totaux : dosés en première intention, leur positivité signe un contact avec le VHB et persiste toute la vie. Ils sont détectés précocement lors de l'infection.
- IgM anti-HBc : leur dosage a lieu en deuxième intention en cas de positivité de l'Ag HBs sur le premier prélèvement. Cela permet de faire la distinction entre une infection aiguë en cas de forte positivité d'une infection chronique. Les IgM anti-HBc persistent 6 à 24 mois.
- L'ADN viral (ADN VHB) : sa détection et sa quantification sont essentiellement utilisées en cas d'infection chronique afin de connaître le taux de réplication virale

pour évaluer le pronostic, la réponse au traitement, le stade de la maladie. Son taux est classiquement plus élevé en cas d'hépatite chronique AgHBe positive.

Afin de bien comprendre l'utilisation en pratique de ces différents marqueurs, il convient de connaître leur cinétique d'évolution au cours de l'infection par le VHB qui est résumée dans la Figure 8 ainsi que leur localisation sur le VHB (cf. paragraphe sur la structure du virus).

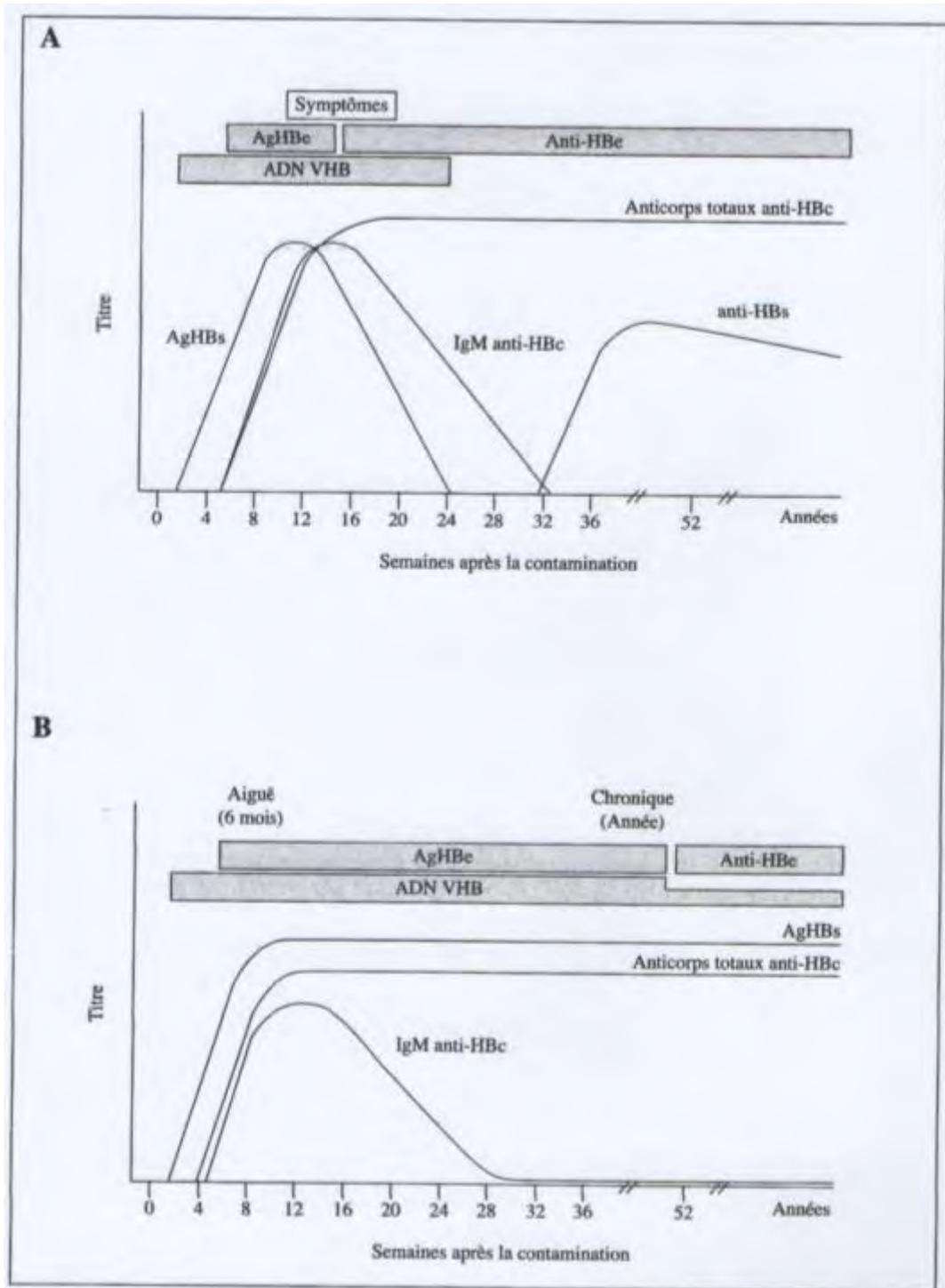


Figure 8 - Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection aiguë (A) et chronique (B) du VHB [23]

### 3.2 Diagnostic positif

Actuellement, l'HAS et les recommandations européennes sont en faveur de la recherche simultanée des marqueurs AgHBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc afin d'obtenir le statut immunitaire exact des patients vis-à-vis du VHB en première intention [24]. Ceci est valable pour les patients ayant été exposés à un risque de contamination par le VHB ou en bilan pré vaccinal. Néanmoins, la situation est différente pour les personnes vaccinées dont il est nécessaire de contrôler l'immunité post vaccinale où l'on ne fait qu'un titrage des Ac anti-HBs, et pour les femmes enceintes, où l'on ne dose que l'AgHBs au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse [14,25].

Le tableau suivant récapitule les différentes interprétations possibles en fonction de la positivité ou de la négativité des 3 marqueurs recommandés en première intention :

Ac anti-HBc totaux	AgHBs	Ac anti-HBs	Interprétation
-	-	-	Pas de contact avec le virus
-	-	+	Antécédent de vaccination
+	-	+	Infection ancienne et guérie
+	-	-	Infection ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs
-	+	-	Infection récente avant apparition des Ac anti-HBc
+	+	-	Infection en cours (aiguë ou chronique)
+	+	+	Séroconversion HBs en cours

*Tableau 2 - Interprétation des résultats biologiques du dépistage de l'hépatite B*

La confirmation de la présence de l'AgHBs sur un deuxième prélèvement n'a plus lieu d'être après un premier prélèvement positif [26].

La disparition de l'AgHBs signe la résolution de l'infection aiguë, il s'ensuivra l'apparition des Ac anti-HBs.

La persistance de l'AgHBs plus de 6 mois signe le portage chronique du VHB. On parlera d'hépatite B chronique lorsqu'à cela s'ajoute une répllication virale élevée, une augmentation des enzymes hépatiques, permanente ou intermittente, et une activité nécrotico-inflammatoire à l'examen histologique.

En deuxième intention, en cas de positivité de l'AgHBs, viendront les dosages des IgM anti-HBc (si non réalisés dans les Ac anti-HBc totaux), de l'ADN VHB et des Ag HBe et Ac anti-HBe afin de définir le stade de la maladie. Lors de ce second prélèvement il conviendra aussi de rechercher d'éventuelles co-infections par les hépatites A, C, D et le VIH [5,14,26].

Enfin, pour le contrôle de l'immunité post-vaccinale, le taux protecteur d'Ac anti-HBs défini par l'OMS est  $> 10$  UI/L.

Très récemment, des tests de diagnostic rapides concernant le VHB ont été mis au point. Ces tests détectent l'AgHBs ce qui ne permet de détecter que les porteurs du VHB. Actuellement, l'HAS recommande l'utilisation de ces tests comme outil complémentaire au dépistage biologique classique dans le sens où ces tests pourraient faciliter l'accès au dépistage de certaines populations très exposées ayant insuffisamment accès au dispositif de dépistage classique [27].

### **3.3 Evaluation de la sévérité**

Le dernier point de la prise en charge diagnostic initiale concerne l'évaluation de la sévérité de l'infection par la recherche de ses complications.

Le bilan comprendra à minima :

- Un bilan biologique : NFS, bilan hépatique, temps de prothrombine, albumine, gammaglobulines à la recherche de signes d'insuffisance hépato-cellulaire et de l'activité de la maladie, AFP pour le dépistage du CHC
- Une échographie abdominale à la recherche de signes de cirrhose et de CHC
- Une évaluation non-invasive de la sévérité de la fibrose par élastographie (Fibroscan) et l'établissement du score Métavir (Tableau 3). À ce jour, cette méthode peut être proposée pour diagnostiquer une cirrhose chez des patients ne présentant pas de

signes cliniques évidents mais elle n'est pas prise en charge pour l'hépatite virale chronique B en France [28]. Cependant, elle est largement utilisée dans la pratique quotidienne et devrait faire partie intégrante du bilan recommandé dans les années à venir.

- La ponction-biopsie hépatique par voie transcutanée (ou transjugulaire en cas de troubles de l'hémostase) permet un diagnostic précis du degré de fibrose. Sa réalisation est très discutée selon les études. En effet, si elle reste théoriquement recommandée en France par la HAS [29], avant toute décision thérapeutique, d'autres études suggèrent que les méthodes non invasives peuvent suffire [30]. On peut retenir néanmoins qu'un consensus existe sur son utilité en cas de co-infection ou d'intrication de pathologies pouvant être responsable des manifestations hépatiques et/ou d'un stade intermédiaire lors de la réalisation du test non invasif. Elle permet aussi d'établir le Score Métavir, qui est le score le plus utilisé en France, pour classer les lésions élémentaires obtenues sur l'analyse de la biopsie.

D'autres examens peuvent être réalisés en fonction de la présentation clinique du patient comme une recherche de stéatose hépatique, une FOGD, un angioscanner abdominal ...

<b>Activité nécro-inflammatoire : A</b>			
<b>Nécrose périportale</b>	<b>Nécrose intra-lobulaire</b>		
	<b>Absente ou minime</b>	<b>Modérée</b>	<b>Sévère</b>
Absente	A0	A1	A2
Minime	A1	A1	A2
Modérée	A2	A2	A3
Sévère	A3	A3	A3
Absence d'activité nécro-inflammatoire			A0
Activité nécro-inflammatoire minime			A1
Activité nécro-inflammatoire modérée			A2
Activité nécro-inflammatoire sévère			A3
<b>Fibrose : F</b>			
Absence de fibrose portale et périportale			F0
Fibrose portale et périportale sans <i>septa</i>			F1
Fibrose portale et périportale avec de rares <i>septa</i> fibreux			F2
Fibrose portale et périportale avec de nombreux <i>septa</i> fibreux			F3
Cirrhose			F4

*Tableau 3 - Score Métavir [28]*

## 4. Traitement

### 4.1 Objectifs

Le traitement curatif de l'infection par le VHB a plusieurs objectifs qui dépendent du stade de la maladie :

- Stopper la réplication du virus pour prévenir l'évolution de l'hépatopathie et de ses complications
- Prévenir la transmission verticale mère-enfant du virus
- Eviter une récurrence chez les patients porteur d'un CHC

L'efficacité du traitement dépend de la phase de la maladie au moment de sa mise en place.

La réponse au traitement est évaluée d'abord par la virémie (ADN VHB), puis par la disparition de l'AgHBe et l'apparition d'Ac anti-HBe, marquant la séroconversion HBe, et enfin, par la normalisation des enzymes hépatiques et d'une éventuelle séroconversion HBs.

### 4.2 Indications thérapeutiques

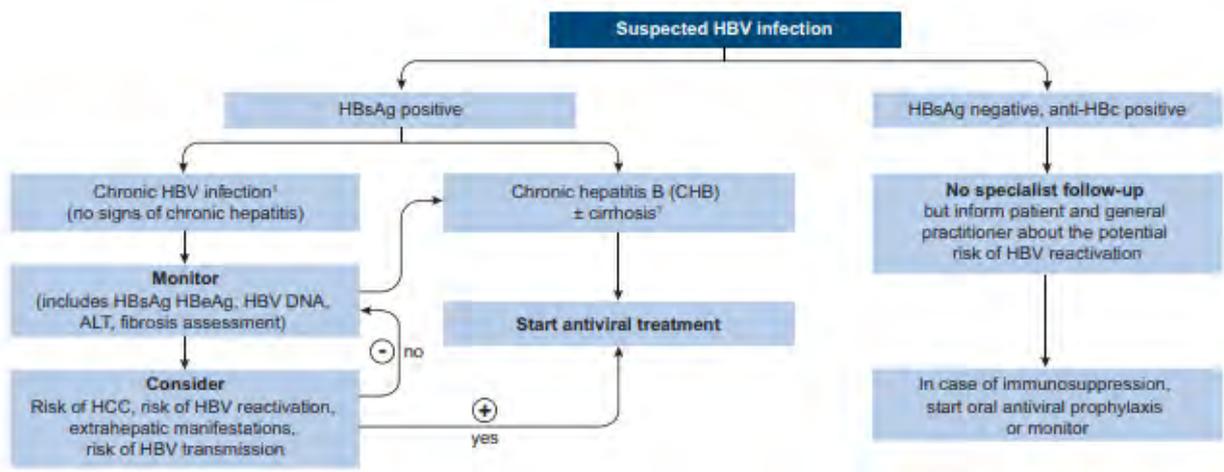
Les traitements curatifs ne concernent quasi-exclusivement que les formes chroniques de l'hépatite B car la grande majorité des hépatites B aiguës (95%) sont de résolution spontanée. Cependant, les hépatites aiguës sévères (coagulopathie, signes d'insuffisance hépatique, persistance des symptômes plus d'un mois) doivent amener à une prise en charge spécialisée, rapide, pour discuter de la mise en route d'un traitement voire d'une transplantation dans les cas les plus graves.

La mise en route d'un traitement antiviral s'impose pour les hépatites chroniques B en phase répliquatives avec ADN VHB > 20000 UI/ml associée à une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose hépatique modérée  $\geq$  F2 à l'examen histologique et des enzymes hépatiques augmentées, c'est-à-dire en phase 2 ou 4 de la classification EASL de 2017 [5,14].

Les patients, avec un ADN VHB très élevé > 20000 UI/ml et des enzymes hépatiques supérieures à 2 fois la normale, peuvent démarrer le traitement sans nécessité de réaliser un examen histologique. Chez ces patients les techniques non invasives de mesure de la fibrose hépatique (fibrosan) ont une importance particulière [5,14].

Enfin, un traitement doit être envisagé dans les situations suivantes indépendamment du stade de l'infection :

- Cirrhose décompensée ou non (ainsi que la nécessité d'une transplantation hépatique)
- Femme enceinte
- Co-infection avec VHD ou VIH
- Patient avec projet de greffe
- Patient immunodéprimé
- Présence de manifestations extrahépatiques
- Antécédents familiaux de CHC ou de cirrhose
- Risque élevée de transmission du VHB



*Figure 9 - Algorithme de prise en charge de l'infection par VHB [14]*

### 4.3 Traitement curatif

De manière très succincte, le traitement spécifique de l'infection par le VHB comprend deux grandes catégories de médicaments : les analogues nucléosidiques et l'interféron alpha pégylé (IFNpeg) dont les caractéristiques principales sont résumées dans le Tableau 4.

La famille des analogues nucléosidique englobe la LAMIVUDINE, l'ADEFOVIR DIPIVOXIL et la TELBIVUDINE qui sont des molécules avec une barrière basse à la résistance au long cours du VHB avec risque d'apparition de résistances virologiques. Ces molécules ont été remplacées par l'ENTECAVIR, le TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE et le TENOFOVIR ALAFENAMIDE (non commercialisé en France pour le VHB mais existe dans les combinaisons du traitement du VIH) qui ont une haute barrière de résistance au long cours. Ces trois dernières molécules sont le traitement de choix recommandé généralement en première intention, en raison de son efficacité à long terme chez la grande majorité des patients sur la diminution de la charge virale, ainsi que sa sûreté d'utilisation avec peu d'effets secondaires, en dehors d'une toxicité rénale potentielle pour le TENOFOVIR DISOPROXIL, et de contre-indications. L'inconvénient majeur étant que ces traitements doivent être poursuivis sur une durée indéfinie car la probabilité de perte de l'AgHBs est faible.

L'IFNpeg présente un intérêt pour induire une réponse immunologique à long-terme, au moyen d'un traitement sur une durée fixe puisque prescrit pour 48 semaines. La réponse est cependant plus variable d'un patient à l'autre et avec une sûreté d'utilisation moindre que les analogues nucléosidiques à haute barrière de résistance.

L'efficacité du traitement est mesurée par la diminution de la charge virale (ADN VHB), la disparition de l'AgHBe en cas d'hépatite AgHBe positive, la disparition de l'AgHBs, la normalisation des enzymes hépatiques et la diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire à l'histologie.

Features	PegIFN $\alpha$	ETV, TDF, TAF
Route of administration	Subcutaneous injections	Oral
Treatment duration	48 weeks	Long-term until HBsAg loss (stopping NA after some years might be considered in selected cases) <sup>1</sup>
Tolerability	Low	High
Long-term safety concerns	Very rarely persistence of on-treatment adverse events (psychiatric, neurological, endocrinological)	Probably not (uncertainties regarding kidney function, bone diseases for some NA)
Contraindications	Many (i.e., decompensated disease, co-morbidities etc.)	None (dose adjustment according to eGFR <sup>2</sup> )
Strategy	Induction of a long-term immune control by finite treatment	Stopping hepatitis and disease progression by inhibiting viral replication
Level of viral suppression	Moderate (variable response pattern)	Universally high
Effect on HBeAg loss	Moderate, depending on baseline characteristics	Low in the first year, increases to moderate during long-term treatment
Effect on HBsAg levels	Variable, depending on baseline characteristics (overall higher as compared to NA)	Low: slowly increases with treatment time in HBeAg-positive patients <sup>3</sup> ; usually very low in HBeAg-negative patients
Risk of relapse after treatment cessation	Low for those with sustained response 6–12 months after therapy	Moderate if consolidation treatment provided after HBeAg seroconversion. High for HBeAg-negative disease
Early stopping rules	Yes	No
Risk of viral resistance development	No	Minimal to none <sup>4</sup>

PegIFN $\alpha$ , pegylated interferon alfa; ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; NA, nucleoside/nucleotide analogues; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

<sup>1</sup> See section on 'Treatment strategies'.

<sup>2</sup> Dose adjustments in patients with eGFR <50 ml/min are required for all NA, except for TAF (no dose recommendation for TAF in patients with CrCl <15 ml/min who are not receiving haemodialysis).

<sup>3</sup> A plateau in serologic responses has been observed beyond treatment year 4.

<sup>4</sup> So far no TDF or TAF resistance development has been detected.

*Tableau 4 - Caractéristiques principales des principaux traitements contre l'hépatite B [14]*

#### 4.4 Traitement préventif

Il est fondé sur la diminution des facteurs de risques de transmission du VHB et sur la vaccination dont nous parlerons longuement dans une deuxième partie.

Les mesures à employer sont liées aux différents modes de transmissions du virus.

Pour la transmission parentérale, le dépistage systématique des donneurs de sang a permis de grandement faire baisser le risque de transmission surtout dans les pays développés de faible endémicité. Ce risque n'est néanmoins pas nul et il convient de proposer systématiquement la vaccination aux personnes susceptibles de recevoir fréquemment des transfusions. Le matériel médical et non-médical (notamment tatouage) doit faire l'objet d'une désinfection et de mesures d'asepsie rigoureuse. L'utilisation de matériel à usage unique est à privilégier. Enfin, dans le milieu médical, l'utilisation de containers à matériel usagé ainsi que la vaccination sont obligatoires. Une attention doit être également portée sur la prévention des usagers de drogues intra-veineuses par la mise à disposition de matériel à usage unique, la vaccination et la mise en place d'un traitement substitutif.

Concernant la transmission sexuelle, l'hépatite B étant une maladie sexuellement transmissible, les moyens de prévention reposent sur l'utilisation de préservatif et l'information du public.

Pour la transmission verticale, la prévention s'appuie sur le dépistage au sixième mois de grossesse, obligatoire en France. En cas de positivité de l'AgHBs, la sérovaccination des nouveaux nés à la naissance permet de limiter le risque de transmission. Eventuellement, le traitement des femmes enceintes infectées par le VHB pendant la grossesse permet aussi de diminuer le risque de transmission à la naissance. Ces mesures sont primordiales notamment dans les pays de forte endémicité. Et, en effet, on constate une forte diminution de la prévalence du portage VHB chez les enfants de moins de 5 ans, dans les pays où de telles mesures ont été mises en place (rapport WHO).

Enfin, en ce qui concerne la transmission horizontale, les mesures portent sur l'éducation thérapeutique de l'entourage avec la vaccination. Il convient de proscrire le partage du matériel d'hygiène notamment et de tous les objets susceptibles d'être en contact avec du sang du sujet infecté.

## **II. LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B**

### 1. Généralités

#### **1.1 Historique du vaccin**

Le premier vaccin contre l'hépatite B mise en circulation en 1981 fut innovant à plus d'un titre : vaccin plasmatique, 1<sup>er</sup> vaccin susceptible de prévenir une transmission mère-enfant par administration aux nouveau-nés, 1<sup>er</sup> vaccin susceptible de prévenir un cancer.

La première génération de vaccin développés suite aux travaux de Pierre MAUPAS furent des vaccins plasmatiques c'est-à-dire obtenus en purifiant, à partir du sang de porteurs chroniques, des sphères contenant uniquement la protéine d'enveloppe (AgHBs) produites en excès.

Puis ces vaccins ont été progressivement remplacés par des vaccins obtenus par génie génétique dits recombinants. Le gène S est alors cloné puis insérés dans le génome d'une cellule hôte (levure ou cellules de mammifères), puis ces cellules hôtes sont cultivés et produisent l'AgHBs qui est ensuite purifié et est quasi identique à l'AgHBs plasmatique [31].

## 1.2 Vaccins disponibles en France et composition

A l'heure actuelle en France le vaccin contre VHB existe sous plusieurs formes résumées dans le Tableau 5.

Nom commercial	Dosage	Indication	Firme	Particularité	Remboursement
<b>Vaxelis</b>	10ug/0,5mL	Nourrissons/enfants	MSD	Hexavalent	65%
<b>Hexyon</b>	10ug/0,5mL	Nourrissons/enfants	Sanofi	Hexavalent	65%
<b>Infanrix Hexa</b>	10ug/0,5mL	Nourrissons/enfants	GSK	Hexavalent	65%
<b>Fendrix</b>	20ug/0,5mL	Age > 15 ans et insuffisance rénale (dont dialyse)	GSK	Dialysés	65%
<b>Engerix B</b>	10ug/0,5mL	Nourrissons/enfants	GSK		65%
<b>Engerix B</b>	20ug/1mL	Patients > 16 ans	GSK		65%
<b>HBVax Pro</b>	5ug/0,5mL	Nourrissons/enfants	MSD	Dialysés	65%
	10ug/1mL	Patients > 16 ans	MSD		65%
	40ug/1mL	Dialysés	MSD		Non remboursé
<b>Twinrix adulte</b>	20ug/1mL	Patients > 16 ans	GSK	VHA+VHB	Non remboursé
<b>Twinrix enfant</b>	10ug/0,5mL	Nourrissons/enfants	GSK	VHA+VHB	Non remboursé

*Tableau 5 - Vaccins disponibles en France*

Les concentrations antigéniques varient selon les vaccins car les réponses immunes sont corrélées aux concentrations du vaccin en AgHBs par unité de poids corporels.

L'objectif empirique de la vaccination est d'arriver à obtenir un taux résiduel d'Ac anti-HBs > 10 UI/L 4 à 8 semaines après la fin du schéma de vaccination.

Des adjuvants sont nécessaires pour améliorer l'immunogénicité du vaccin, le plus fréquemment employé étant l'hydroxyde d'aluminium. En se fixant sur l'antigène vaccinal il assure une libération progressive de celui-ci dans la circulation sanguine et donc une meilleure présentation de l'antigène aux macrophages et aux cellules T et B [31].

### **1.3 Rythme d'administration**

Après l'introduction des vaccins recombinants le rythme d'administration est passée d'un schéma à 4 injections (schéma 0-1-2-12) au schéma actuel recommandé à 3 injections (schéma 0-1-6). Le taux de séroconversion entre les 2 schémas est quasi-identique mais le titre optimal obtenu avec le second schéma est plus bas qu'avec le premier.

Lorsqu'une immunisation rapide est souhaitée (contamination périnatale notamment) on peut néanmoins utiliser le schéma à 4 injections.

Les recommandations en vigueur en France seront détaillées dans une troisième partie (cf. paragraphe recommandations actuelles).

### **1.4 Contre-indications**

L'utilisation du vaccin contre le VHB est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un excipient et chez les sujets ayant présentés un cas d'hypersensibilité au vaccin lors d'une injection précédente.

L'injection doit être différée en cas d'infection sévère aigue. Les maladies associées à un état d'immunodépression sévère et les traitements par immunosuppresseurs ne sont pas une contre-indication à la vaccination mais son efficacité sera néanmoins réduite.

## **1.5 Site d'injection**

Le vaccin se réalise par voie intramusculaire, les deux seuls sites acceptables sont le muscle deltoïde surtout chez l'adulte et l'enfant et la région antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons, l'injection dans la fesse semblant être à l'origine de réponses immunes insuffisantes [31].

## **2. Immunogénicité et protection vaccinale**

### **2.1 Réponse immunitaire**

L'AgHBs est une protéine très immunogène puisque le titre d'Ac anti-HBs obtenus 1 mois après le rappel peut être très élevé de l'ordre de 1000 à 10000 UI/L. Cela permet la vaccination à tout âge et notamment dès la naissance.

On estime après une série de 3 vaccinations que le taux de répondeurs est de plus de 90%, c'est-à-dire que le taux d'anticorps anti-HBs mesurés 4 à 8 semaines après la dernière injection est  $> 10$  UI/L. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les nourrissons (99%) et les enfants (95%) [32].

Les mauvais répondeurs voient leur titre d'Ac anti-HBs augmenter avec les 3 injections supplémentaires qui peuvent être réalisées en plus du schéma classique à 3 injections alors que les non-répondeurs ne voient pas leur taux d'Ac anti-HBs dépasser les 10 UI/L. Ils sont considérés comme non protégés vis-à-vis de l'infection VHB.

### **2.2 Facteurs influençant la réponse vaccinale**

De nombreux travaux [31,33] ont étudié l'influence de nombreux facteurs individuels sur la réponse immune à la vaccination et le taux de mauvais et non répondeurs :

- Certains groupes tissulaires HLA sont associés à une plus forte proportion de mauvais et non-répondeurs

- Les femmes semblent mieux répondre que les hommes tant sur le plan de la réponse immune que du taux de répondeurs
- L'âge a un rôle important, puisqu'on estime dans la méta-analyse de Fisman et al. que le taux de non répondeurs est significativement augmenté chez les sujets de plus de 30 ans [34].
- Le tabagisme joue un rôle néfaste sur le taux de non-répondeurs avec 19-20% chez les fumeurs contre 7-9% chez les non-fumeurs.
- Les enfants prématurés répondent mal à la vaccination, un schéma à 4 injections est donc nécessaire et un contrôle sérologique des Ac anti-HBs.
- La malnutrition semble diminuer la réponse immunitaire
- L'obésité semble augmenter le taux de mauvais et de non répondeurs avec près de 61% quand l'IMC est supérieur à 35.
- Les patients immunodéprimés sont impactés par une réponse immune moindre et un pourcentage de succès diminué. Ainsi les hémodialysés ne répondent que dans 60% des cas, les transplantés rénaux dans 15 à 25% des cas avec une réponse immune suffisante que dans 18 à 25% des cas, les alcooliques dans 50% des cas et les patients infectés par le VIH dans 80% des cas en l'absence de déficit immunitaire [35].

Tous ces résultats sont en faveur d'une vaccination dans les premiers âges de la vie, nourrissons ou à défaut enfants et adolescents car la réponse immunitaire est plus importante à ces périodes tant en termes de titre d'Ac anti-HBs qu'en terme de pourcentage de succès et les pathologies susceptibles d'induire une baisse de la réponse immunitaire sont plus rares.

### **2.3 Protection vaccinale**

Aujourd'hui on considère que la durée de persistance des Ac anti-HBs est longue chez les sujets correctement vaccinés. Les données actuelles montrent que la protection reste efficace au moins jusqu'à 30 ans après la vaccination et peut s'étendre sur la vie entière, les patients correctement vaccinés et répondeurs sont donc considérés comme protégés à vie sans nécessité de rappels ultérieurs sauf cas particuliers.

Cependant, le titre d'anticorps diminue avec le temps (15 à 50% des enfants vaccinés n'ont plus d'anticorps détectables dans un délai de 5 à 15 ans après la vaccination). Leur système immunitaire répondra rapidement malgré tout grâce à la mémoire immunitaire [32].

## **2.4 Impact de la vaccination**

La vaccination contre le VHB est efficace à l'échelle individuelle et collective. En effet dans les pays de forte endémicité, l'impact positif d'une stratégie vaccinale généralisée contre le VHB a été largement documenté. Si l'on prend l'exemple de Taiwan, cette vaccination a permis de faire passer la prévalence de l'infection chronique chez les enfants de 8% à moins de 1%, et sur les complications aussi puisque l'incidence du CHC a diminué de plus de 50%. Plus généralement une diminution de la mortalité par cause hépatique a été mise en évidence dans ce pays [36].

Dans les pays de plus faible endémicité, l'impact est plus difficile à mettre en évidence mais il a néanmoins été positif en Italie et en Espagne [37,38].

Nous reviendrons plus loin sur l'historique de la vaccination en France (cf. paragraphe III.1).

## **3. Effets indésirables**

### **3.1 Effets indésirables établis**

Les effets indésirables admis pour les vaccins contre l'hépatite B sont en général bénins et temporaires. Il peut s'agir de réactions au point d'injection à type de douleur, rougeur et œdème (3 à 10% des cas), ou de réactions plus systémiques à type de fébricule, arthromyalgies et céphalées (1 à 6% des cas). Ces réactions disparaissent généralement en 1 à 3 jours [39,40].

Enfin, comme tous les vaccins, des réactions graves anaphylactiques peuvent se produire dans 1 cas sur 600000. [40]

### **3.2 Effets indésirables présumés et polémique du vaccin contre l'hépatite B**

A la fin des années 1990, des cas d'atteintes neurologiques démyélinisantes évoquant des poussées de sclérose en plaques survenant à la suite d'une vaccination contre le VHB ont été signalés en pharmacovigilance en France. A ce titre, l'ANSM a démarré en 1994 une

surveillance nationale des cas d'atteintes neurologiques, élargie ensuite aux affections auto-immunes, hématologiques et de sclérose latérale amyotrophique.

Face aux polémiques croissantes et largement médiatisée, le ministre de la santé décida d'une suspension du programme de vaccination scolaire en 1998. Avant cela entre 1995 et 1997, plus de 20 millions d'adultes, non ciblés par les recommandations, ont été vaccinés ce qui est une particularité spécifique à la France. La plupart de ces adultes avaient entre 20 et 40 ans, ce qui correspond à l'âge de survenue des premiers signes d'une sclérose en plaques.

Ainsi de nombreuses études ont été réalisées afin d'analyser le lien éventuel entre la vaccination contre le VHB et la survenue de cas d'atteintes neurologiques démyélinisantes dont les principaux résultats sont résumés dans le tableau disponible dans l'Annexe 1.

Aucune des premières études n'ont permis de démontrer un lien entre la vaccination contre le VHB et la survenue de SEP jusqu'à la publication d'une étude [41] suggérant un risque. Cette étude a alors fait l'objet de nombreuses analyses qui ont mis en évidence des incohérences et manque de rigueur dans le recueil de données de cette analyse dont les résultats ont donc été réfutés. Plus récemment en 2009 une étude française a relancé le débat [42] avec un surrisque mis en évidence dans un sous-groupe d'enfant ayant été vaccinés par Engerix B plus de 3 ans avant la première manifestation de la maladie. Là aussi ce résultat a été analysé et considéré comme un résultat statistique fortuit par le HCSP et l'ANSM. Enfin en 2011 une méta-analyse a confirmé l'absence de lien entre la vaccination contre le VHB et la survenue de SEP [43].

Des liens ont aussi été évoqués avec le risque de survenue de myofasciite à macrophages et la présence d'aluminium dans les vaccins. De même le HCSP a estimé dans un rapport récent [32] que les données scientifiques actuelles ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins à base d'aluminium.

Au total aucune donnée scientifique n'a apporté la preuve d'un lien entre la survenue d'affections démyélinisantes et le vaccin de l'hépatite B. Néanmoins des discussions persistent sur la sécurité des vaccins, cette situation ambiguë étant très marquée en France.

Cet état d'inquiétude de la part des parents et des professionnels de santé fait suite aux cas de pathologies neurologiques attribués au vaccin contre VHB, bien que dédouané par de

nombreuses études, et à certaines décisions judiciaires en faveur des plaignants. Il convient de bien distinguer deux types différents de décisions prises :

- Les plaintes des professionnels de santé faisant l'objet d'une obligation de vaccination qui relève des tribunaux administratifs et qui ont régulièrement gain de cause
- Les plaintes des personnes hors obligation vaccinale qui relève de la justice et qui ont toutes été déboutés [32].

### **III. STRATEGIE VACCINALE CONTRE L'HEPATITE B EN FRANCE**

#### 1. Historique

Suite aux travaux du Dr Maupas, les premiers vaccins contre le VHB ont été disponibles en France dès 1981. Ce n'est cependant qu'en 1994 qu'une stratégie vaccinale a été mise en place en France suite aux recommandations émises par l'OMS qui préconisait une vaccination généralisée contre l'hépatite B. En France cette première stratégie vaccinale s'est orientée vers deux cibles : les nourrissons et les adolescents de 11-17 ans en rattrapage, ainsi que les personnes à risques de contamination qui faisaient déjà l'objet du programme vaccinal. Cette campagne s'est rapidement étendue aux milieux scolaires et aurait dû permettre de réduire de plus de 90% l'incidence de l'hépatite B en France.

Néanmoins cette vaccination en milieu scolaire fut stoppée en 1998 après un moratoire, à la suite de réticences émises par les patients et une bonne proportion de professionnels de santé dû à la survenue de cas de maladies démyélinisantes dans les suites de la vaccination.

Puis en 2004 deux facteurs ont permis la reprise d'une campagne de vaccination : une conférence internationale de consensus a permis de définir des recommandations claires, et une enquête épidémiologique nationale a déterminé la prévalence de l'AgHBs en France à

0,65% soit près de trois fois plus que ce qui était attendu. Ces recommandations reposaient, et reposent encore aujourd'hui, sur :

- La vaccination des nourrissons
- Le rattrapage vaccinal des enfants et adolescents non vaccinés
- La sérovaccination des nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs à la naissance
- Le renforcement de la vaccination des personnes à risques de transmission

Ainsi les pouvoirs publics en France ont pris des mesures afin d'améliorer la couverture vaccinale en France. La première a été le remboursement du vaccin hexavalent en 2008 qui a permis un très net accroissement de la couverture vaccinale chez les nourrissons.

Enfin en 2016 le comité d'orientation de la concertation citoyenne a rendu son rapport sur la vaccination faisant suite notamment au rapport d'évaluation du plan national des hépatites de 2009-2012. Ces deux rapports ont permis d'aboutir à une obligation vaccinale des nourrissons contre 11 maladies infantiles dont fait partie l'hépatite B, pour les enfants nés après le 01/01/2018.

## 2. Recommandations actuelles

La politique vaccinale en France a été mise en place en 1994 et repose sur deux stratégies :

- L'identification, le dépistage et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition
- La vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

Dans cette partie nous détaillerons les recommandations en vigueur en France concernant le dépistage, la vaccination, les schémas vaccinaux utilisés et le contrôle de l'immunité post vaccinale en France.

## 2.1 Dépistage de l'hépatite B

En France le dépistage de l'hépatite B aux personnes exposées à un risque de transmission du VHB s'effectue par la recherche simultanée des marqueurs AgHBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc. La recherche conjointe des marqueurs d'infection du VIH et du VHC doit systématiquement être proposé conjointement à ces marqueurs [24].

La situation est différente pour les femmes enceintes dont le dépistage au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse est obligatoire et s'effectue uniquement par le dosage de l'AgHBs. En cas de positivité de ce test, le nouveau-né bénéficiera à la naissance d'un programme de sérovaccination.

Ce dépistage peut s'effectuer dans un laboratoire d'analyse médicale sur prescription médicale, dans les CDAG et les CIDDIST.

Les populations cibles du dépistage sont les personnes de plus de 16 ans, non vaccinées et exposées à un risque de transmission qui comprennent [24] :

- Les personnes nées, ayant résidé ou étant amenées à résider dans des pays ou zones à risque d'exposition au VHB
- L'entourage d'une personne présentant une infection à VHB (famille vivant sous le même toit)
- Les partenaires sexuels d'une personne présentant une infection à VHB
- Les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...)
- Les usagers de drogues par voie intraveineuse ou intra-nasale
- Les personnes qui séjournent ou qui ont séjourné en milieu carcéral
- Les personnes séropositives pour le VIH, le VHC ou avec une IST en cours ou récente
- Les personnes, quel que soit leur âge, ayant des relations sexuelles avec des partenaires différents
- Les adultes accueillis dans les institutions psychiatriques
- Les personnes adeptes du tatouage avec effraction cutanée ou du piercing (à l'exception du perçage d'oreille)

- Les voyageurs dans les zones à risque d'exposition au VHB (risque à évaluer au cas par cas)
- Les personnes devant être traitées par certains anticorps monoclonaux.

Bien que déjà ciblées par les recommandations générales, les catégories d'enfants et adolescents suivantes sont exposées à un risque particulier :

- Enfants et adolescents accueillis dans les institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées
- Enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité
- Nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs (sérovaccination à la naissance)

## **2.2 Recommandations pour les personnes soumises à une obligation d'immunisation vis-à-vis du VHB**

L'obligation d'immunisation contre le VHB est obligatoire dans certaines professions et certains établissements de prévention et de soins.

Les professions concernées sont les médecins, infirmiers, sages-femmes, pharmacien, dentiste, kinésithérapeute, pédicure, manipulateur radiologie, aide-soignant, auxiliaire de puériculture, ambulancier, technicien d'analyses biomédicales, thanatopracteur et assistant dentaire. Ceci étant fixé par l'arrêté du 6 mars 2007 relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique.

Les établissements concernés sont fixés par l'arrêté du 15 mars 1991 et du 29 mars 2005.

Sont concernés :

- Établissements relevant de la loi hospitalière
- Dispensaires ou centres de soins
- Établissements de protection maternelle et infantile (PMI) et de planification familiale
- Établissements de soins dentaires
- Établissements sanitaires des prisons
- Laboratoires d'analyses de biologie médicale

- Centres et postes de transfusion sanguine
- Établissements de conservation et de stockage de produits humains autres que sanguins
- Établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées
- Établissements et services d'hébergement pour adultes handicapés
- Établissements d'hébergement pour personnes âgées
- Services sanitaires de maintien à domicile
- Établissements et services sociaux concourant à la protection de l'enfance
- Établissements de garde d'enfants d'âge préscolaire
- Établissements de formation des personnels sanitaires
- Services communaux d'hygiène et de santé
- Entreprises de transport sanitaire
- Services de médecine du travail
- Centres et services de médecine préventive scolaire
- Services d'incendie et de secours
- Les blanchisseries
- Les entreprises de pompes funèbres
- Les entreprises de transport de corps avant mise en bière

Concernant l'hépatite B, un taux d'Ac anti-HBs  $> 10$  UI/L est considéré internationalement comme protecteur. La démarche de prise en charge des professionnels de santé est détaillée dans la Figure 10.

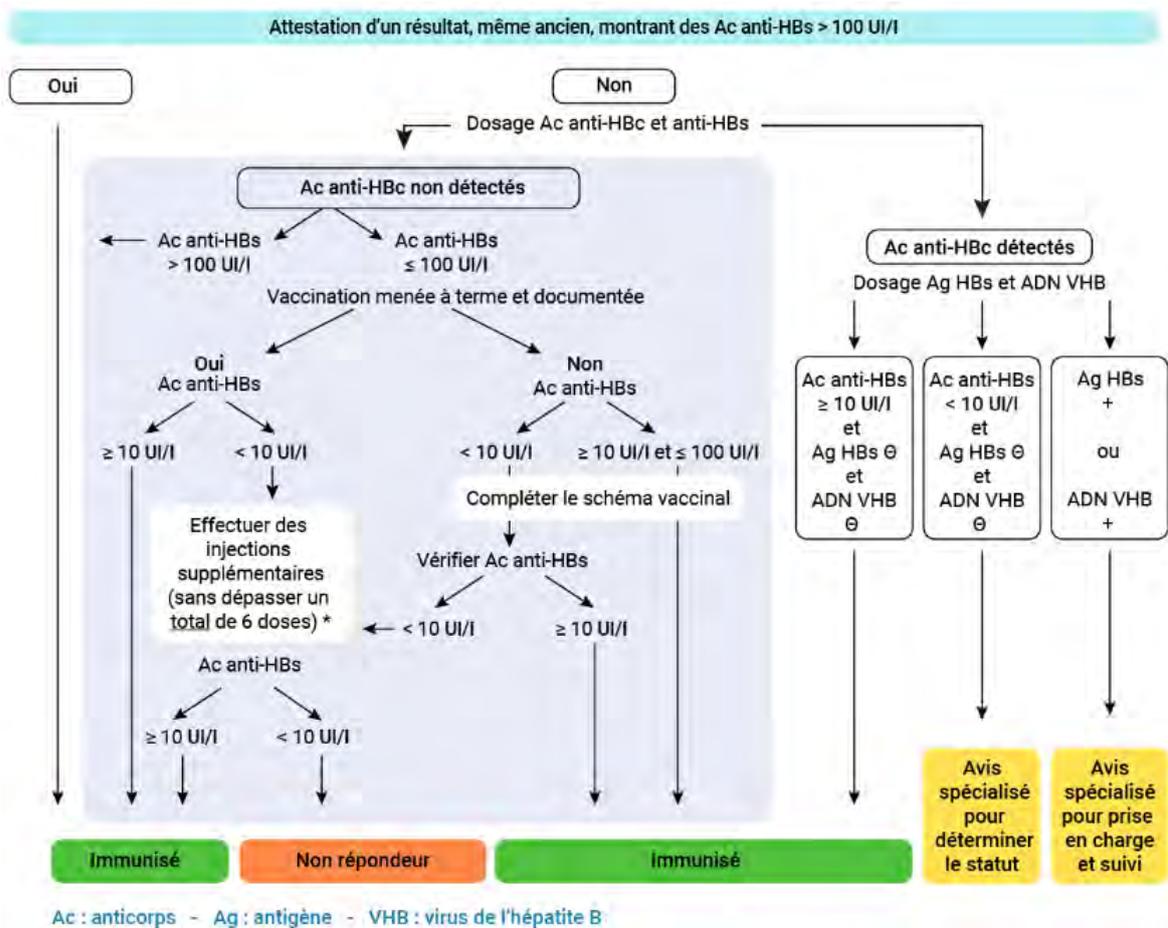


Figure 10 - Algorithme pour le contrôle de l'immunité contre l'hépatite B des professions de santé

Ainsi un taux même ancien d'Ac anti-HBs > 100UI/L témoigne d'une immunisation.

En cas de taux inférieur à 100 mais supérieur à 10 UI/L et d'une vaccination documentée et menée à son terme, le patient est aussi considéré comme immunisé.

En cas de taux < 10 UI/L, le schéma vaccinal doit être complété le cas échéant. S'il a été mené à son terme on peut réaliser 3 injections supplémentaires jusqu'à obtenir un taux > 10 UI/L.

### 2.3 Populations cibles de la vaccination

Il s'agit des mêmes personnes ciblées par le dépistage qui présentent un risque accru de contact avec le VHB.

Elle concerne aussi en France les nourrissons nés depuis le 01/01/2018 depuis l'introduction de l'obligation vaccinale.

Une attention particulière est aussi portée sur les enfants et adolescents non ou incomplètement vaccinés chez lesquels un rattrapage vaccinal peut être réalisé car ce groupe possède un taux de couverture très insuffisant.

## **2.4 Schémas vaccinaux**

Pour les nourrissons, la vaccination s'effectue par des vaccins hexavalents comprenant la valence hépatite B, avec une injection à 2, 4 et 11 mois.

Pour les nouveau-nés de mères porteuse de l'AgHBs, la vaccination doit être débutée dès la naissance avec un schéma à 3 doses dont la première est associée à une dose unique d'immunoglobulines anti-HBs, puis une dose à 1 et 6 mois.

Pour les prématurés de moins de 32 semaines et les poids de naissance inférieur à 2 kg un schéma à 4 doses est recommandé à 0, 1, 2 et 6 mois.

Dans la population générale, un schéma standard à 3 doses est recommandé avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les 2 premières doses et de 5 à 12 mois entre la 2<sup>ème</sup> et la dernière (soit généralement un schéma 0-1-6 mois). Dans certains cas où une immunisation rapide est souhaitée, un schéma accéléré en 4 injections peut être proposé avec 3 doses en primo-vaccination à J0-J7-J21 et un rappel à 1 an. Si un contrôle d'immunité doit être fait il devra l'être 1 mois après la dose de rappel de 12 mois.

Pour les enfants de 11 à 15 ans non antérieurement vaccinés, leur immunisation peut se faire soit par un schéma standard à 3 doses, soit par un schéma à 2 doses avec 6 mois d'intervalle entre les 2 doses.

## **2.5 Contrôle de l'immunité post-vaccinale**

Ce contrôle ne doit être réalisé que chez les personnes soumises à une obligation professionnelle d'immunisation et les patients atteints d'une pathologie susceptible d'altérer la réponse de la vaccination (VIH, transplantés, prise d'immunosuppresseurs...).

### 3. Taux de couverture vaccinale

Les taux de couverture vaccinale pour l'hépatite B en France font l'objet d'une surveillance nationale réalisée par l'organisme Santé publique France. Cette surveillance se fait pour les enfants par l'intermédiaire des PMI, des certificats obligatoires et de la médecine scolaire, et pour les professionnels de santé par l'intermédiaire d'études réalisées dans les établissements de soins.

Le taux de vaccination globale chez l'adulte en France est de l'ordre de 32% dans l'enquête Santé de 2002-2003 [44].

#### 3.1 Nourrissons

Voici les tableaux montrant l'évolution des taux de couverture vaccinale contre le VHB en fonction de l'âge, fournis par Santé publique France.

Couverture vaccinale hépatite B « 2doses » à l'âge de 9 mois, France, 2008-2015 (source : Drees, Remontées des services de PMI – Certificat de santé du 9ème mois. Traitement Santé publique France)								
Année de collecte	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Hépatite B « 2 doses »	34,9%	58,9%	70,7%	78,5%	83,4%	86,0%	88,9%	90,7%

*Tableau 6 - Couverture vaccinale hépatite B « 2 doses » à l'âge de 9 mois en France*

Couverture vaccinale hépatite B "3 doses" à l'âge de 24 mois, France, 1998-2017 (source : Drees, Remontées des services de PMI – Certificat de santé du 24 <sup>e</sup> mois. Traitement Santé publique France) (%)																				
Année de collecte	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Hépatite B « 3 doses »	27,5	23,9	26,0	28,0	29,2	27,6	34,5	35,1	39,3	41,9	47	51,0	64,6	74,2	78,1	81,5	83,1	88,1	90,0	91,3

*Tableau 7 - Couverture vaccinale hépatite B à l'âge de 24 mois en France [45,46]*

On constate donc chez les nourrissons un net accroissement du taux de couverture vaccinale depuis les 10 à 20 dernières années pour atteindre actuellement des taux supérieurs à 90%.

On constate notamment un net accroissement depuis 2008, date du remboursement du vaccin hexavalent.

### 3.2 Enfants et adolescents

Les tableaux suivants décrivent la couverture vaccinale des enfants à 6, 11 et 15 ans en France.

Couverture vaccinale hépatite B chez les enfants scolarisés en Grande Section de Maternelle (5-6 ans), France (source : Drees-Dgesco, enquêtes nationales de santé auprès des élèves scolarisés en grande section de maternelle. Traitement InVS)		
2002-2003	2005-2006	2012-2013
33,5%	37,8%	50,9% [50,1-51,6]

*Tableau 8 - Couverture vaccinale hépatite B à l'âge de 6 ans en France [47,48]*

Couverture vaccinale hépatite B chez les enfants scolarisés en Cours Moyen 2 (CM2) (11 ans), France (source : Drees-Dgesco, enquêtes nationales de santé auprès des élèves scolarisés en CM2. Traitement Santé publique France)			
2001-2002	2004-2005	2007-2008	2014-2015
33,1%	38,9%	45,8 % (IC95% : 44,2% - 47,4%)	45,9 % (IC95% : 43,8 - 47,9)

*Tableau 9 - Couverture vaccinale hépatite B à l'âge de 11 ans en France [47,49]*

Couverture vaccinale hépatite B chez les enfants scolarisés en classe de 3 <sup>ème</sup> (15 ans), France (Source : Drees-Dgesco, enquêtes nationales de santé auprès des élèves scolarisés en classe de 3 <sup>ème</sup> . Traitement InVS)	
2003-2004	2008-2009
42,4%	43,1%

*Tableau 10 - Couverture vaccinale hépatite B à l'âge de 15 ans en France [47]*

Chez l'enfant et l'adolescent les taux de couverture de vaccinale sont beaucoup plus faibles, indiquant un faible rattrapage vaccinal dans cette catégorie d'âge. Les taux de couverture étaient de l'ordre de 46% en 2012 pour les enfants de 11 ans et de 43% en 2008 pour les enfants de 15 ans.

### 3.3 Populations à risque

#### 3.3.1 Professionnels de santé

Chez les professionnels de santé, deux études ont été réalisées en 2009 dont voici les tableaux récapitulatifs des résultats.

Couverture vaccinale hépatite B « 3 doses » chez les étudiants en santé en stage dans un établissement de l'APHP, enquête Studyvax, mars-juillet 2009 (source : CIC Cochin-InVS)									
Etudiants en santé	Médecins		Infirmiers		Sages-femmes		Total		
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	
Couverture hépatite B 3 doses	92,9	86,6-96,4	88,4	80,7-93,3	94,9	81,4-98,8	91,8	88,4-94,2	

*Tableau 11 - Résultats de l'étude Studyvax [50]*

Couverture vaccinale hépatite B « 3 doses » chez les soignants des établissements de santé de France métropolitaine, enquête Vaxisoin, avril-octobre 2009 (Source : InVS-Geres)										
Soignants	Médecins		Infirmiers		Sages-femmes		Aides-soignants		Total	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Couverture hépatite B 3 doses	76,8	45,6-92,9	90,9	80,6-96,1	77,7	68,6-84,6	95,9	89,4-98,5	91,7	87,7-94,4

*Tableau 12 - Résultats de l'étude Vaxisoin [51,52]*

L'étude Studyvax a trouvé des taux de couverture vaccinale pour les 4 professions de l'ordre de 90%, l'étude Vaxisoin trouve des taux inférieurs pour les médecins (76,8%) et les sages-femmes (77,7%). Quoiqu'il en soit la couverture chez les professionnels de santé est importante et due en grande partie à son obligation légale.

### *3.3.2 Toxicomanes*

Peu de données existent mais il semblerait que le taux de couverture vaccinale soit inférieur à 50% [53,54]

### *3.3.3 Partenaires sexuels multiples*

De même il y a peu de données concernant cette population à risque. Cependant une étude a montré que dans la population d'homosexuels masculins le taux de couverture serait supérieur à 60% grâce en partie à la mise à disposition gratuite du vaccin dans les CDAG [36].

En résumé le taux de couverture vaccinale contre le VHB en France s'est considérablement amélioré depuis le début des années 2000 et notamment depuis 2008 et l'accès au remboursement du vaccin hexavalent. Néanmoins certains groupes à risques sont encore insuffisamment couverts ainsi que les enfants nés avant 2008 dont le taux de rattrapage vaccinal reste insuffisant.

## 2ème PARTIE : ETUDE

### I. INTRODUCTION

A la fin des années 1990, les premiers cas d'épisodes neurologiques démyélinisants faisant suite à la vaccination contre l'hépatite B furent signalés, ce qui marqua le premier épisode d'une polémique vivace.

Depuis, de nombreuses études ont été réalisées et bien que certaines aient soupçonné un lien de causalité entre la vaccination contre VHB et des atteintes démyélinisantes, elles ont été réfutées et par conséquent aucune étude n'a mis en évidence de lien entre ces deux événements.

Néanmoins un climat de méfiance subsiste au sein de la société et dans certaines familles ce qui a longtemps retardé la réhabilitation du vaccin. Cette notion a été étayée dans un travail de thèse réalisé en Médecine Générale en 2005 par E. Bost [55] où était relevé le fait que malgré les efforts réalisés par les pouvoirs publics, la réhabilitation souhaitée dans la population générale et médicale ne semblait pas effective.

Par la suite des mesures supplémentaires ont été prises pour renforcer la confiance et l'adhésion de la population à cette vaccination. Ainsi le remboursement du vaccin hexavalent pour les nourrissons comprenant une valence hépatite B en 2008 a permis de voir bondir le taux de couverture vaccinale dans cette population. Cette politique vaccinale s'est récemment encore renforcée avec la mise en place à partir du 1<sup>er</sup> Janvier 2018 de la vaccination obligatoire contre 11 maladies dont l'hépatite B pour les nourrissons nés après cette date, cette décision faisant suite à la concertation citoyenne sur la vaccination de Novembre 2016 [56].

Les médecins généralistes étant au premier plan concernant la pratique de cette vaccination nous avons voulu savoir si ces nouvelles mesures avaient modifié leurs pratiques de cette vaccination. Nous avons donc étudié au moyen d'un questionnaire anonyme leur pratique, leur respect des recommandations, leur opinion sur cette vaccination et l'impact de la nouvelle obligation vaccinale sur leur pratique. Nous avons aussi voulu avoir un aperçu de l'évolution de ces données depuis le précédent travail d'E.Bost réalisé il y a 15 ans et avons comparé les données des deux études.

## **II. MATERIEL ET METHODES**

Notre étude consiste donc à un recueil ponctuel de données auprès d'un échantillon de médecins généralistes du Tarn et de Haute-Garonne, par le biais d'un questionnaire (Annexe 2). Il s'agit donc d'une étude transversale descriptive prospective.

### **1. Population étudiée**

Nous avons donc recruté un échantillon de médecins généralistes libéraux exerçant dans le Tarn ou la Haute-Garonne.

Pour les médecins généralistes du Tarn nous avons inclus 31 médecins maitres de stage universitaire sensibilisés aux dernières recommandations et réceptifs aux travaux de thèse afin d'obtenir le plus de réponses possibles. Puis nous avons réalisé un tirage au sort de 169 médecins généralistes libéraux installés dans le Tarn dans l'annuaire pour arriver à un recrutement de 200 médecins.

De même pour les médecins de Haute-Garonne nous avons inclus 70 médecins maitre de stage universitaire puis 130 médecins généralistes libéraux par tirage au sort dans l'annuaire.

Nous avons choisi ces deux départements pour deux raisons : d'une part il s'agit des deux départements d'Occitanie les plus représentés en termes de nombres de médecins généralistes libéraux, d'autre part nous voulions voir s'il existait des différences entre un département très urbain (Haute-Garonne) et un département plus rural (Tarn).

Avant l'envoi des questionnaires nous avons exclu les médecins ayant une activité particulière non représentative de la médecine générale allopathique (homéopathie, acupuncture, exercice d'une spécificité médicale exclusive...).

Nous avons déterminé leur zone d'exercice (urbain, semi-rural, rural) à partir de la ville d'exercice qu'ils avaient renseigné dans le questionnaire. Pour cela nous avons pris pour définition le découpage des zones urbaines définies par l'INSEE en 2010. Afin de faciliter la compréhension des données nous avons renommés les trois grandes catégories. Leurs définitions et la carte de leur répartition sont disponibles dans l'Annexe 3 :

- Les « grandes aires urbaines » correspondent au secteur urbain
- Les « moyennes aires urbaines » correspondent au secteur semi-rural
- Les « petites aires urbaines » correspondent au secteur rural

## 2. Durée de l'étude

Les questionnaires ont été envoyés aux médecins généralistes au mois de Janvier 2019. La fin du recueil des réponses a eu lieu au début du mois de Mars 2019.

## 3. Méthode

Pour réaliser cette étude nous avons réalisé un questionnaire (Annexe 2) afin d'évaluer les pratiques des médecins en particulier vis-à-vis du dépistage, de la vaccination et de leur ressenti par rapport à la politique de vaccination concernant l'hépatite B.

Ce questionnaire comprenait 27 items, très majoritairement à réponses fermées afin de faciliter l'analyse statistique. Il se découpait en 4 grandes parties :

- Une première partie consacrée au recueil des données socio-démographiques des médecins interrogés : âge, sexe, lieu et années d'installation, activité.
- La deuxième partie était consacrée à l'hépatite B en général et le dépistage de cette maladie : nombre de cas rencontrés, craintes des médecins vis-à-vis de la maladie.
- La troisième était consacrée à la vaccination contre l'hépatite B : populations ciblées, schémas vaccinaux utilisés, réticences rencontrées et personnelles.
- Enfin la dernière partie était spécifiquement dédiée au ressenti des médecins par rapport à l'obligation vaccinale des nourrissons nés après le 01/01/2018.

En fin de questionnaire un espace pour l'ajout d'un éventuel commentaire a été laissé à disposition des médecins interrogés.

A noter que pour la confection du questionnaire nous avons délibérément repris des items présents dans le travail de thèse d'E.BOST afin de pouvoir évaluer s'il y avait une différence sur certains items depuis une quinzaine d'années.

#### 4. Diffusion

Les questionnaires ont été envoyés par voie postale avec une enveloppe préaffranchie de retour. La voie postale s'est imposée afin de toucher un large panel de médecins généralistes et de s'assurer du maximum de réponses possible.

Nous n'avons pas réalisé de relance suite au premier envoi car le nombre de réponses étaient suffisant. Il n'a pas été fait de distinction lors de la diffusion entre les médecins des deux groupes.

### **III. RESULTATS**

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide d'une biostatisticienne indépendante sous IBM SPSS 25. En ce qui concerne les tests statistiques nous avons utilisé des tests du khi deux pour étudier la significativité du croisement de deux variables qualitatives. Un test de Fisher a été réalisé lorsque les effectifs théoriques n'étaient pas suffisants.

Le risque de première espèce alpha était arbitrairement fixé à 5 %, une différence était considérée comme significative pour une valeur de  $p < 0,05$ .

Nous avons envoyé 400 questionnaires et reçu 171 réponses soit un taux de participation de 42,75%, avec la répartition suivante :

- 1 a été exclu d'emblée en raison d'un mauvais département (Aude)
- 82 réponses de médecins installés dans le département du Tarn soit 48,3%
- 81 réponses de médecins installés dans le département de Haute-Garonne soit 47,6%
- 7 réponses de médecins dont le lieu d'installation n'est pas énoncé soit 4,1%

Nous n'avons pas effectué de relance, le taux de participation est donc semblable dans les deux départements.

## 1. Analyse descriptive globale de l'échantillon

### 1.1 Description de l'échantillon

La première partie du questionnaire permettait le recueil de caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon des participants avec des questions portant sur l'âge, le sexe, le lieu et le nombre d'années d'installation, le type d'activité médicale exercée.

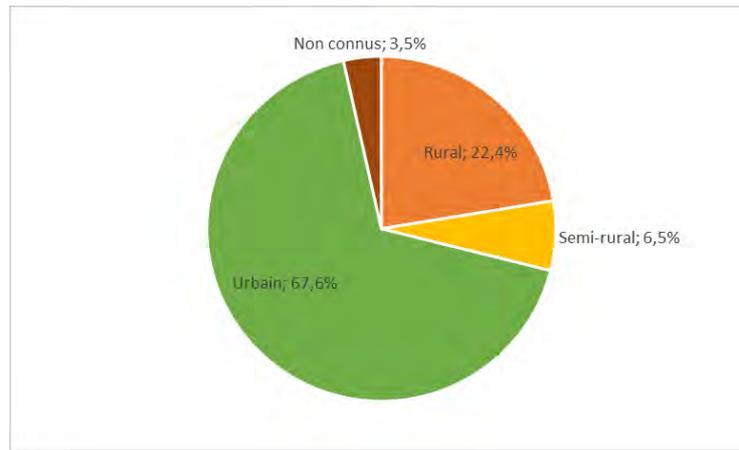
Au niveau de l'échantillon global tous départements confondus, le pourcentage d'hommes est de 54,1% et 45,9% de femmes ce qui est assez représentatif de la moyenne nationale qui est de 48,2% de femmes exerçant la médecine générale [57].

De même l'âge moyen est de 49,5 ans pour une moyenne nationale à 50,6 ans [57], avec un minimum à 29 ans et un maximum à 70 ans.

Les médecins interrogés étaient en moyenne installés depuis 18,5 années avec un intervalle allant de 1 an à 42 ans.

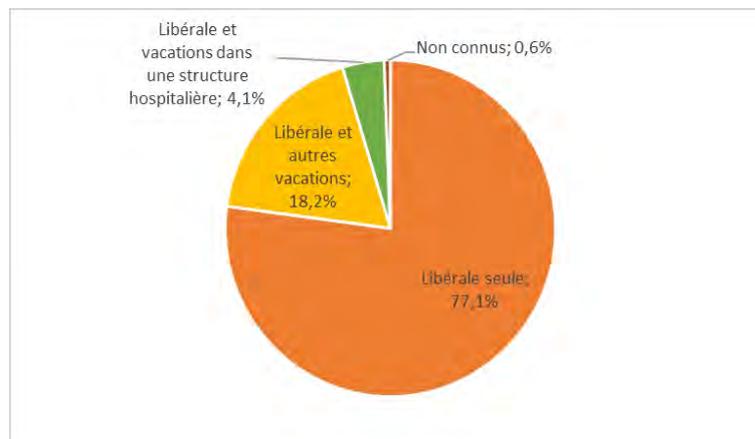
Comme nous l'avons déjà énoncé, nous avons eu presque autant de réponses provenant du Tarn que de Haute-Garonne. Ainsi en ôtant les questionnaires de médecins n'ayant pas renseignés leur lieu d'exercice nous avons 50,3% de médecins installés dans le Tarn et 49,7% en Haute-Garonne.

Concernant leur lieu d'exercice, nous obtenons la répartition globale suivante : 115 médecins soit 67,6% des médecins interrogés exerçaient en milieu urbain, 11 soit 6,5% en milieu semi-rural et 38 soit 22,4% en milieu rural.



*Figure 11 - Répartition des secteurs d'exercice de l'échantillon global*

Parmi les médecins interrogés, 131 soit 77,1% exerçaient une activité libérale seule, 31 soit 18,2 % avaient une activité complémentaire libérale associée (EHPAD, CAMSP...) et 7 soit 4,1% une activité hospitalière associée.



*Figure 12 - Modes d'exercice médical de l'échantillon global*

Dans l'échantillon étudié, 44,7% des participants ont déclaré exercer une activité universitaire. Ceci s'explique par le fort recrutement initial au sein de cette catégorie.

Enfin parmi les populations d'intérêt identifiées, les plus fréquemment pris en charge par les médecins interrogés sont les enfants (41,2%) et les personnes âgées (35,9%). Les résultats sont détaillés dans la Figure 13.

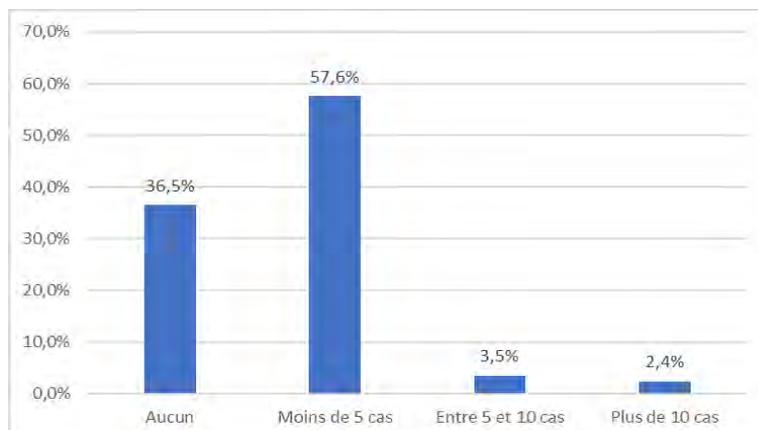


*Figure 13 - Répartition des populations de patients rencontrées par les médecins dans l'échantillon global*

## 1.2 L'hépatite B

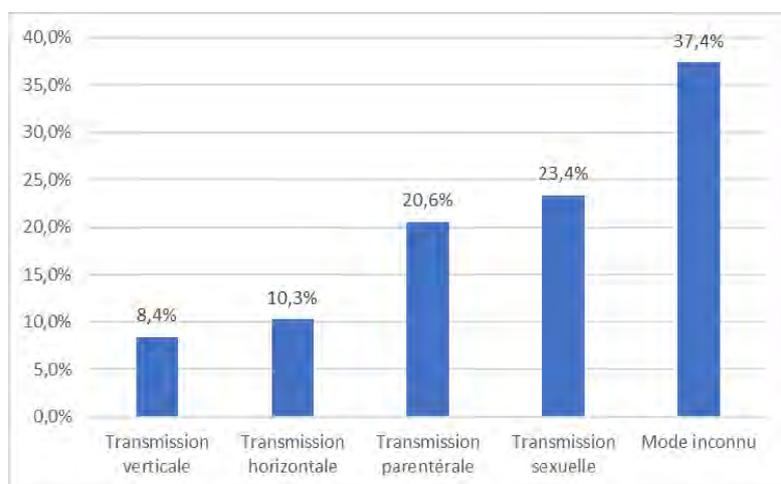
La deuxième partie du questionnaire comprenait des questions relatives au virus de l'hépatite B : nombre de cas rencontrés, craintes des médecins vis-à-vis de la maladie et les modalités de dépistage.

La très grande majorité des médecins interrogés n'ont rencontré aucun ou moins de 5 cas d'hépatite B aiguë ou chronique lors des deux dernières années. Les résultats sont énoncés dans la Figure 14.



*Figure 14 - Nombre de cas d'hépatite B rencontrés par les médecins durant les deux dernières années*

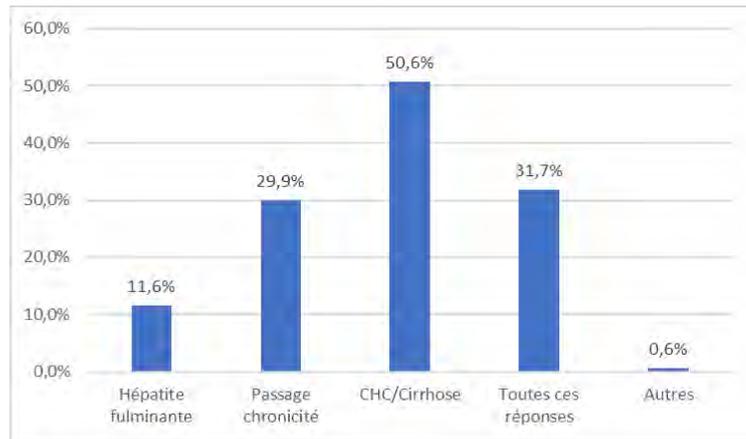
Les modes de transmission les plus fréquemment observés étaient les transmissions sexuelles (23,4%) et parentérales (20,6%) qui sont les deux modes les plus répandus dans les pays de faible endémie comme la France. On notera que dans près de 37,4% des cas le mode de contamination était inconnu, il est probable que ce chiffre soit surestimé par le fait que les médecins ne se souvenant plus du mode de contamination aient coché cette case par défaut. Enfin les transmissions horizontales (10,3%) et verticales (8,4%) ont été moins souvent observées.



*Figure 15 - Modes de transmissions du VHB rencontrés par les médecins dans l'échantillon global*

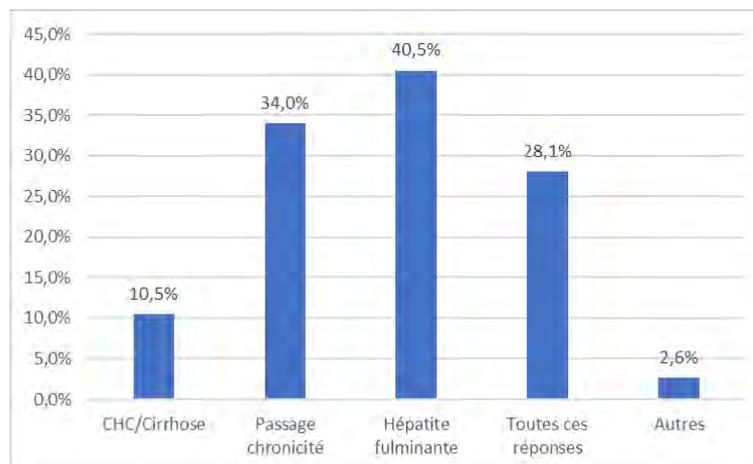
En ce qui concerne les craintes des médecins vis-à-vis d'une infection par le VHB, voici les résultats obtenus :

- Chez l'adulte, les médecins redoutent essentiellement les complications chroniques à type de cirrhose et CHC (50,6%), devant l'item « toutes les réponses » (31,7%), le passage à la chronicité (29,9%) et enfin la crainte d'une complication aigue comme l'hépatite fulminante (11,6%) (Figure 16).



*Figure 16 - Craintes des médecins vis-à-vis de l'infection par le VHB chez les adultes dans l'échantillon global*

- Chez l'enfant, les craintes s'inversent puisque l'on redoute principalement l'hépatite fulminante (40,5%), le passage à la chronicité (34%), puis l'item « toutes les réponses » (28,1%) et la cirrhose et le CHC (10,5%) (Figure 17).



*Figure 17 - Craintes des médecins vis-à-vis de l'infection par le VHB chez les enfants dans l'échantillon global*

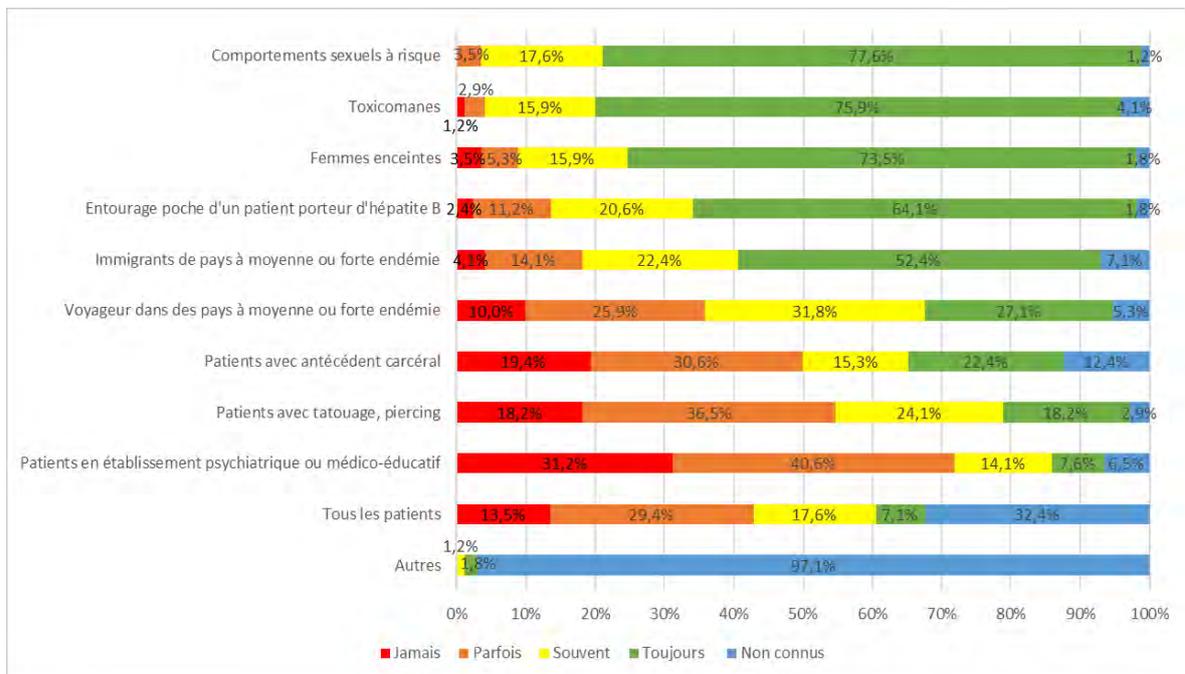
Enfin concernant le dépistage de l'hépatite B en fonction des populations à risques, les données sont regroupées dans la Figure 18.

On remarque que 3 groupes se détachent :

- Les patients ayant des conduites sexuelles à risques, les toxicomanes et les femmes enceintes sont des groupes où le dépistage du VHB est largement proposé puisque

L'on obtient plus de 90% de réponses favorables dont près de 75% de réponses « toujours ».

- L'entourage proche d'un cas et les immigrants de pays de forte ou moyenne endémie sont des groupes un peu moins bien dépistés que les trois précédents avec néanmoins plus de 80% de réponses favorables (64,1% et 52,4% de réponses « toujours »).
- Enfin les groupes des voyageurs dans les pays de forte ou moyenne endémie, les patients avec antécédents carcéraux, les patients avec tatouage ou piercing et les patients séjournant en établissement psychiatrique ou médicoéducatifs font beaucoup plus rarement l'objet d'une proposition de dépistage par les médecins avec des réponses favorables allant de 30% à 60%, et avec des réponses « toujours » variant respectivement de 27,1% pour les voyageurs dans les zones à risques à 7,6% pour les patients séjournant en établissement psychiatrique ou médicoéducatif. Pour ce dernier groupe il convient aussi de souligner le fort taux de réponses « jamais » (31,2%) ce qui témoigne d'un sous-dépistage important dans ce groupe.
- En ce qui concerne la question de proposition de dépistage à tous leurs patients, les réponses semblent assez homogènes et marquées par un fort taux d'abstention de 32,4% ce qui témoigne probablement d'une mauvaise compréhension de la question posée par les médecins répondants.



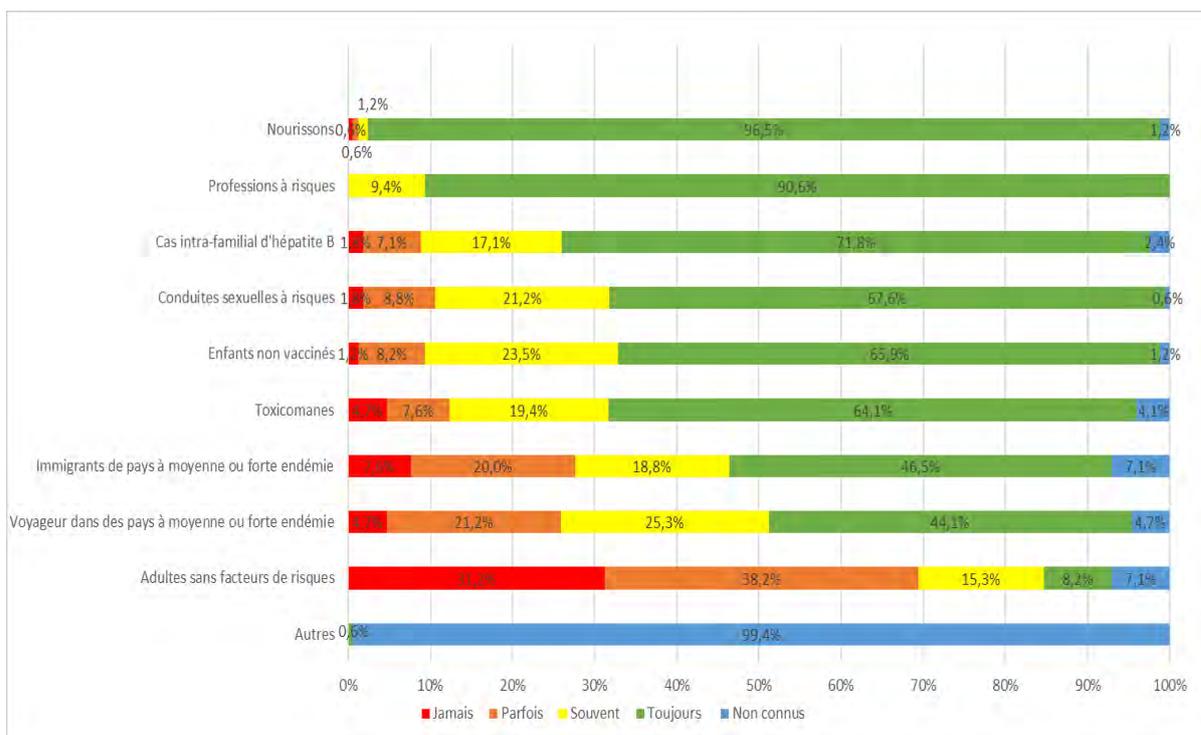
*Figure 18 - Populations visées par le dépistage contre le VHB par les médecins généralistes dans l'échantillon global*

### 1.3 La vaccination contre l'hépatite B

Cette partie du questionnaire s'intéressait à la pratique de la vaccination contre le VHB avec des questions portant sur les populations cibles, les schémas vaccinaux utilisés, les réticences des patients et des médecins vis-à-vis de cette vaccination, le contrôle post-vaccinal puis des questions plus générales sur la politique vaccinale menée en France, la formation et le rapport bénéfice-risque du vaccin.

Les résultats concernant la proposition de vaccination en fonction des populations cibles sont énumérés dans la Figure 19. Comme pour l'activité de dépistage, on distingue 3 groupes :

- Les nourrissons et les professions à risques d'exposition se voient très largement proposer la vaccination avec des réponses « toujours » supérieures à 90% dans les deux groupes. Le caractère obligatoire de cette vaccination dans ces groupes joue un rôle prépondérant.
- Un deuxième groupe composé des patients avec un cas intra-familial d'hépatite B, de ceux ayant des conduites sexuelles à risques, des enfants non vaccinés et des toxicomanes, obtient des réponses favorables « souvent » ou « toujours » dans presque 90% des cas avec plus de 65% de réponses « toujours ». On considère donc ces groupes comme bien couverts par la proposition de vaccination.
- Enfin le dernier groupe composé des immigrants et des voyageurs en pays de forte ou moyenne endémie se voit moins souvent proposer la vaccination contre le VHB avec néanmoins des réponses favorables dans près de 70% des cas et environ 45% de réponses « toujours ».
- De même que pour l'activité de dépistage, les réponses concernant la question des adultes sans facteurs de risques restent assez disparates. On soulignera néanmoins les 31,2% de réponses « jamais » et 38,2% de réponses « parfois » témoignant d'une proposition de vaccination assez faible dans ce groupe.



*Figure 19 - Populations visées par la vaccination contre le VHB par les médecins généralistes dans l'échantillon global*

Les schémas de vaccination les plus utilisés étaient le schéma standard (3 injections à M0, M1 puis M5-M12) que ce soit pour les adultes (97%) ou pour les enfants et adolescents de moins de 16 ans (91,1%). Pour cette dernière population, 17,9% des répondants déclaraient aussi privilégier le schéma à 2 doses.

Les questions 14 et 15 du questionnaire portaient sur les réticences des patients et parents et les causes de ces réticences, rencontrées par le médecin généraliste, concernant la vaccination contre le VHB et le DTP. Les résultats sont exprimés dans les Figures 20 et 21.

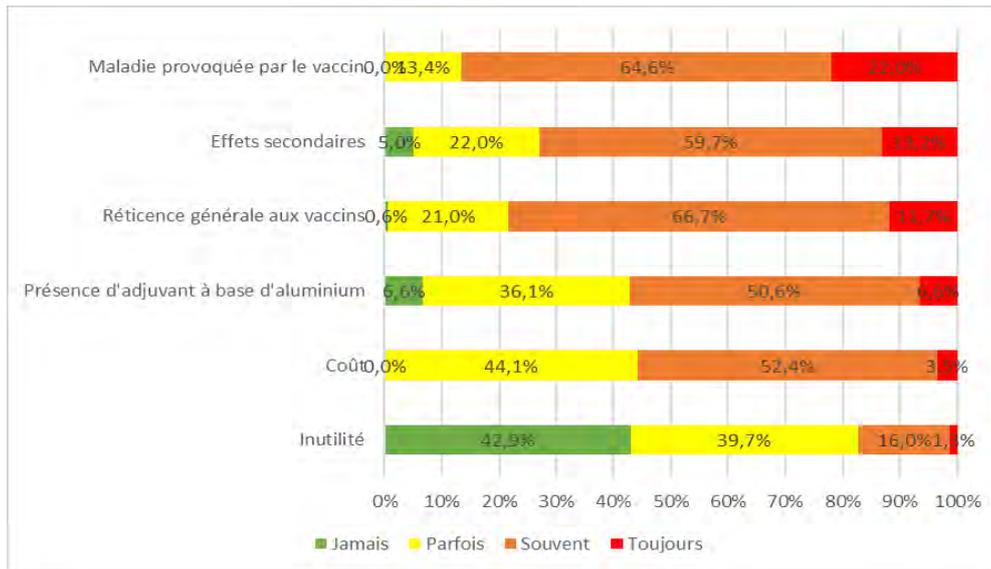
On constate entre les 2 vaccinations des réticences plus fortes en ce qui concerne la vaccination contre le VHB. En effet 52,4% des médecins déclarent rencontrer « souvent » des réticences avec le VHB contre 4,7% avec le DTP, et aucun n'en rencontre « jamais » avec le VHB contre 46,5% avec le DTP.



*Figure 20 - Réticences des patients par rapport aux vaccins contre le VHB (à gauche) et le DTP (à droite)*

En ce qui concerne le motif de ces réticences :

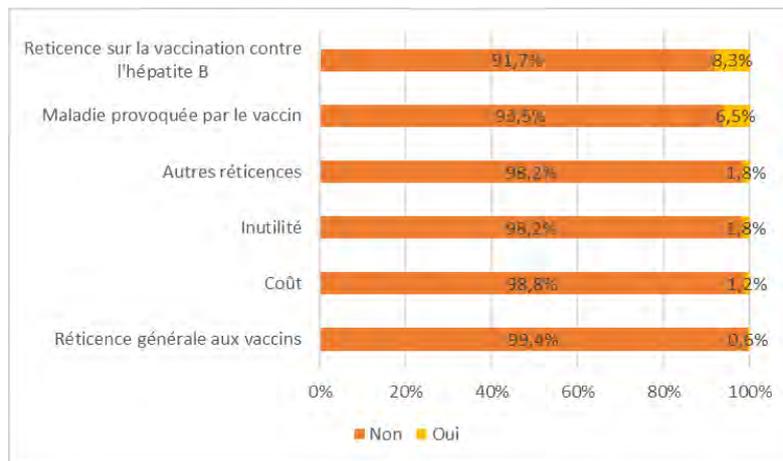
- Pour le VHB, les réticences concernent surtout les éventuelles maladies provoquées par le vaccin (86,6% de réponses « souvent » ou « toujours »), les effets secondaires du vaccin (72,9%) et une réticence générale aux vaccins (78,4%). Viennent ensuite la présence d'adjuvants à base d'aluminium (57,2%) et le coût du vaccin (55,9%) comme causes des réticences. Enfin l'utilité du vaccin est moins remise en cause puisque cet item comporte notamment 42,9% de réponses « jamais ».
- Pour le DTP, les premières réticences sont liées à une opposition générale à la vaccination (42,8% de réponses « toujours » ou « souvent »), puis la présence d'adjuvant à base de sels d'aluminium (29,8%), les effets secondaires liés au vaccin (17%). La crainte d'une maladie provoquée par le vaccin est faible avec 9,5% de réponses « souvent » et aucune « toujours ». Enfin le coût et l'éventuelle inutilité du vaccin ne sont que rarement évoqués comme causes de réticences.



*Figure 21 - Causes des réticences des patients par rapport aux vaccins contre le VHB (en haut) et le DTP (en bas)*

Les médecins interrogés déclaraient parvenir « souvent » à vaincre ces réticences dans 57,4% des cas et « parfois » dans 37,3%.

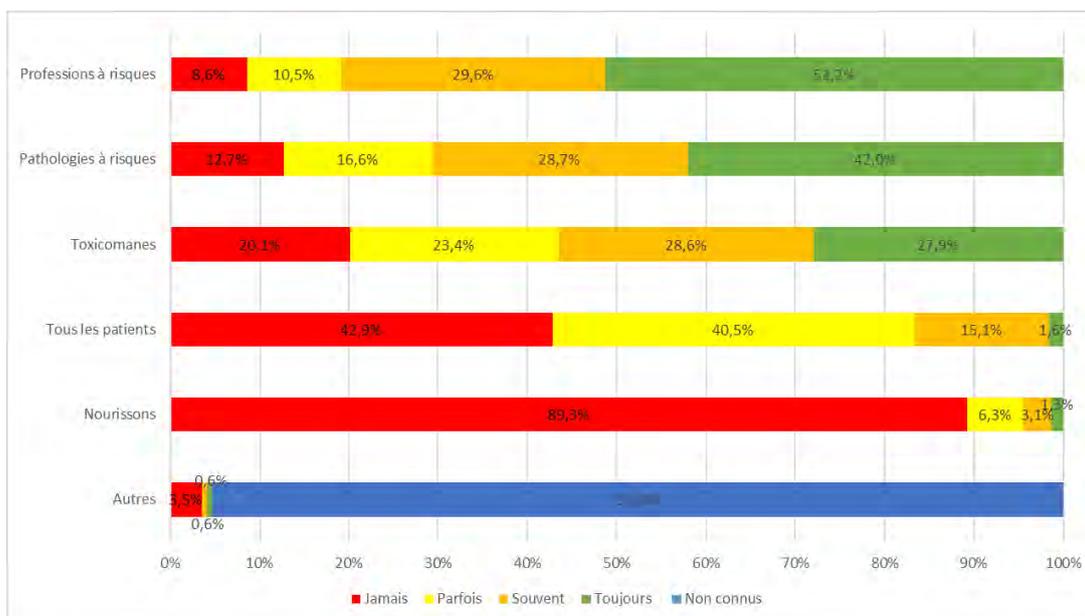
Parmi les médecins eux-mêmes, 14 déclaraient avoir des réticences concernant la vaccination contre l'hépatite B, soit 8,3% de l'échantillon. La cause la plus fréquente de ces réticences était la crainte d'une maladie provoquée par le vaccin chez 11 des 14 médecins ayant des réticences (Figure 22).



*Figure 22 - Réticences et leurs causes des médecins de l'échantillon global par rapport au vaccin contre le VHB*

Enfin parmi les médecins interrogés, 24 ont déclaré avoir été confronté à une pathologie imputable au vaccin, soit 14,2%. Au sein de ces médecins, 10,1% déclaraient que cette pathologie survenait chez un patient vacciné par un confrère et 4,1% chez un patient vacciné par eux-mêmes.

Les résultats concernant le contrôle post-vaccinal des anticorps anti-HBs sont énumérés dans la Figure 23. On constate que les médecins ne contrôlent presque jamais les nourrissons et la population générale sans facteurs de risques ce qui est conforme aux recommandations. Les professions à risques sont le groupe se voyant proposer le plus souvent un contrôle de l'immunité (51,2% de « toujours », 29,6% de « souvent »), devant les pathologies à risques (42% de « toujours » et 28,7% de « souvent ») et les toxicomanes (27,9% de « toujours » et 28,6% de « souvent »).



*Figure 23 - Contrôle de l'immunité post-vaccinale par les médecins généralistes dans l'échantillon global*

## 1.4 Formation et politique vaccinale

Les médecins interrogés jugeaient, dans l'immense majorité des cas (92,3%), que le rapport bénéfice/risque collectif du vaccin est favorable.

Ils se trouvaient assez bien formés dans 83,8% dans cas.

Les médecins jugeaient la politique vaccinale concernant la vaccination VHB en France « plutôt claire » dans 46,7% des cas, 29,7% la jugeaient « tout à fait claire », 18,8% « pas très claire » et 4,8% « pas du tout clair ». Dans l'ensemble les médecins jugeaient donc plutôt favorablement la politique vaccinale en France du VHB.

## 1.5 Obligation Vaccinale

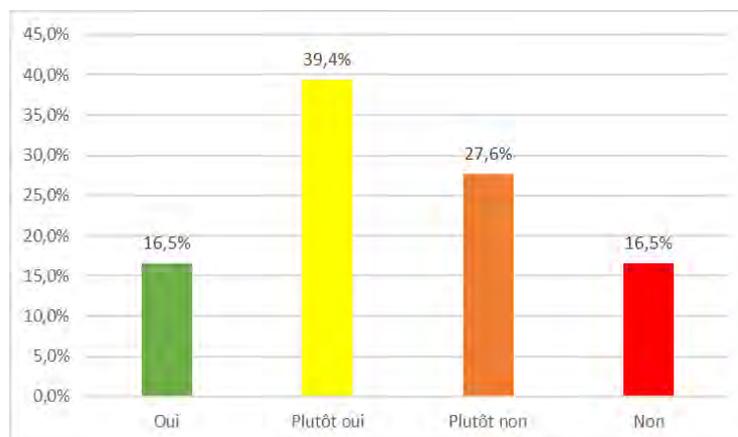
La dernière partie du questionnaire portait sur les changements induits par l'introduction de l'obligation vaccinale des nourrissons nés après le 01/01/2018 pour l'hépatite B.

Ainsi 61,8% des médecins interrogés jugeaient leur pratique de la vaccination contre l'hépatite B comme inchangée depuis l'obligation vaccinale, et 38,2% la trouvaient augmentée. Aucun ne l'ont jugée diminuée depuis le 01/01/2018.

Concernant la clarification du calendrier vaccinal :

- 54,2% des interrogés trouvaient que l'obligation vaccinale avait permis une meilleure compréhension du calendrier vaccinal par les parents.
- 70,1% des interrogés trouvaient que l'obligation vaccinale avait permis une meilleure compréhension du calendrier vaccinal par les professionnels de santé.

Les réponses ont été assez équilibrées à la question 25 concernant l'atténuation des réticences des patients depuis l'instauration de l'obligation vaccinale (Figure 24). En effet nous avons recueilli 16,5% de réponses « oui » et de réponses « non », 39,4% de « plutôt oui » et 27,6% de « plutôt non ». Les avis sont donc très partagés sur cette question.



*Figure 24 - Atténuation des réticences des patients depuis l'instauration de l'obligation vaccinale selon les médecins dans l'échantillon global*

La plupart des médecins interrogés étaient d'accord avec le fait d'inclure l'hépatite B dans les vaccinations obligatoires de l'enfance (74,6% de « tout à fait d'accord » et 18,9% de « plutôt d'accord »).

Enfin 71,2% des médecins interrogés trouvaient que cette obligation vaccinale devrait être définitive, 9,4% temporaire et 19,4% ne se prononçaient pas sur la question.

## **1.6 Commentaires libres**

Pour terminer sur l'analyse globale, nous avons laissé un espace de commentaires à la fin du questionnaire. Nous avons eu 31 commentaires sur les 171 réponses reçues. Nous allons décrire les principales observations renseignées par les médecins interrogés.

Tout d'abord on retrouve très souvent dans les commentaires la notion de méfiance des patients en lien avec une information peu claire et inadaptée fournie par les autorités sanitaires. En ce sens beaucoup ajoutent qu'une « obligation » de vaccination ne peut que renforcer ce sentiment de méfiance.

Quelques médecins sont en faveur de campagnes d'information plus fréquentes, loyales et claires par rapport à la vaccination VHB. Ils estiment aussi que cette obligation vaccinale devrait être transitoire en insistant sur le rôle primordial du médecin généraliste d'information et d'éducation de leurs patients.

Enfin certains commentaires ont permis aux médecins d'exprimer leurs doutes. On retrouve le fait que le risque de transmission dans la population sans facteur de risque soit extrêmement faible en France, le manque d'information sur le rapport bénéfice/risque collectif du vaccin, le regret que cette obligation se soit fait sans concertation avec les patients, la crainte de maladies auto-immunes au sens large.

## **2. Analyse en sous-groupes**

Suite à la première lecture des résultats globaux de l'échantillon nous avons identifiés différents sous-groupes de médecins, dont l'analyse serait susceptible de nous livrer des informations intéressantes sur le sujet. Pour chaque sous-groupe nous n'exposeront ici que les caractéristiques de l'échantillon et les différences notables observées.

### **2.1 Comparaison secteur rural et urbain**

Le premier de ces sous-groupes est la comparaison entre les populations de médecins exerçant en secteur urbain et en secteur rural. En effet le département du Tarn regroupant la totalité des médecins exerçant en secteur semi-rural et la grande majorité de ceux exerçant en secteur rural, nous définirons donc ce département comme « Rural » et la Haute-Garonne comme un département « Urbain » afin de faciliter la compréhension de l'étude. La différence est d'ailleurs significative entre les deux départements ( $p < 0,001$ ) (Tableau 13).

Les caractéristiques socio-démographiques des 2 groupes sont résumées dans le Tableau 13.

		<b>Tarn (n=82)</b>		<b>Haute-Garonne (n=81)</b>		<b>P</b>
<b>Sexe</b>	Masculin	56,1%		50,6%		p=0,483
	Féminin	43,9%		49,4%		
<b>Age</b>	26-35	19,5%		16,0%		NA
	36-45	20,7%		24,7%		
	46-55	20,7%		27,2%		
	56-65	28,0%		27,2%		
	66 ans et +	11,0%		4,9%		
<b>Installation</b>	< 10 ans	35,8%		36,3%		NA
	11 à 20 ans	17,3%		23,8%		
	21 à 30 ans	21,0%		26,3%		
	31 à 40 ans	22,2%		11,3%		
	> 40 ans	3,7%		2,5%		
<b>Activité</b>	Libérale seule	79,3%		77,8%		p=0,935
	Libérale et activité complémentaire	20,7%		21,0%		
<b>Secteur</b>	Rural	36,6%	50,0%	8,6%	8,6%	p<0,001
	Semi-rural	13,4%		0,0%		
	Urbain	48,8%		91,4%		
<b>Populations</b>	Enfants	39,0%		44,4%		NA
	Personnes âgées	43,9%		27,2%		
	Toxicomanes	1,2%		6,2%		
	Migrants	2,4%		8,6%		
	Autres	1,2%		3,7%		
<b>Activité universitaire</b>	Oui	34,1%		53,1%		p=0,015
	Non	65,9%		46,9%		

*Tableau 13 - Caractéristiques socio-démographiques entre les groupes rural et urbain*

En dehors de la différence de secteur, on observe aussi une différence significative concernant le nombre de médecins ayant une activité universitaire qui est plus marquée en Haute-Garonne, ceci s'expliquant par le recrutement initial plus important de ces médecins dans ce département.

L'âge et le nombre d'années d'installation étaient équivalents dans les deux groupes, en revanche les médecins ruraux suivaient plus souvent en consultation des personnes âgées qu'en milieu urbain alors que les populations toxicomanes et migrantes étaient à l'inverse plus fréquemment rencontrées en milieu urbain.

Nous n'avons pas observé de différences concernant le nombre de cas d'hépatite B rencontrés, les craintes des médecins vis-à-vis d'une infection par le VHB, que ce soit pour les adultes ou les enfants, ni leur pratique du dépistage.

Il existait une différence significative concernant la proposition de vaccination des immigrants qui se voyaient plus souvent proposer la vaccination dans les milieux urbains (56,1% vs 75,3%,  $p < 0,001$ ).

Concernant les réticences des patients concernant la vaccination hépatite B, nous avons observés le même taux de réticences et globalement les mêmes causes de réticences dans les deux groupes exceptés pour la vaccination DTP ou une réticence générale à la vaccination était plus marquée dans le milieu rural qu'en milieu urbain (50% vs 30,9%,  $p = 0,009$ ). Nous n'avons pas observé de différences dans les 2 groupes concernant les réticences des médecins.

Les médecins exerçant en secteur urbain s'estimaient assez bien formés dans 88,9% des cas contre 75,6% dans le secteur rural ( $p = 0,022$ ).

Enfin nous n'avons pas observés de différences concernant l'influence de l'obligation de vaccination sur les pratiques et opinions des médecins dans les deux groupes.

## 2.2 Comparaison jeunes et anciens médecins

Nous avons voulu en second lieu étudier la relation entre les pratiques des médecins et leur expérience professionnelle. Nous avons donc créé deux groupes : un groupe de « jeunes » médecins installés avec une moyenne d'années d'installation de 6,82 années, et un groupe d'« anciens » médecins installés avec une moyenne d'années d'installation de 28,94 années. Les caractéristiques des deux groupes sont exprimées dans le Tableau 14.

		Jeunes (n=79)		Anciens (n=89)		p
<b>Sexe</b>	Masculin	39,2%		67,4%		p<0,001
	Féminin	60,8%		32,6%		
<b>Age</b>	26-35	36,7%		0,0%		p<0,001
	36-45	46,8%		0,0%		
	46-55	15,2%		30,3%		
	56-65	1,3%		55,1%		
	66 ans et +	0,0%		14,6%		
<b>Installation</b>	< 10 ans	74,7%		0,0%		p<0,001*
	11 à 20 ans	25,3%		14,7%		
	21 à 30 ans	0,0%		48,3%		
	31 à 40 ans	0,0%		30,3%		
	> 40 ans	0,0%		5,6%		
<b>Nombre d'années d'installation moyen</b>		6,82		28,94		
<b>Département</b>	Haute-Garonne	53,2%		46,4%		0,387
	Tarn	46,8%		53,6%		
<b>Activité</b>	Libérale seule	84,6%		71,9%		0,062*
	Libérale et activité complémentaire	15,4%		28,1%		
<b>Secteur</b>	Rural	15,6%	22,1%	29,4%	36,5%	0,045
	Semi-rural	6,5%		7,1%		
	Urbain	77,9%		63,5%		
<b>Populations</b>	Enfants	45,6%		36,0%		0,100*
	Personnes âgées	26,6%		43,8%		
	Toxicomanes	3,8%		3,4%		
	Migrants	2,5%		7,9%		
	Autres	3,8%		1,1%		
<b>Activité universitaire</b>	Oui	38,0%		51,7%		0,075
	Non	62,0%		48,3%		

*Tableau 14 - Caractéristiques socio-démographiques entre les groupes jeunes et anciens médecins*

Les deux groupes sont donc assez différents :

- En termes de sexe avec une plus grande proportion de femmes dans la jeune génération ce qui met en exergue la féminisation de la profession de médecin ces dernières années (60,8% vs 32,6%,  $p < 0,001$ ).
- En termes d'âge qui est logiquement plus élevé dans le groupe d'anciens médecins ( $p < 0,001$ ).
- En termes de secteur d'exercice, on constate une activité urbaine plus marquée chez les jeunes médecins (77,9% vs 63,5%,  $p = 0,045$ ).

En ce qui concerne les craintes des médecins vis-à-vis de l'infection par le VHB il existe une différence pour les adultes. En effet les anciens médecins craignaient plus une cirrhose ou un CHC que leur homologues nouvellement installés (44,2% vs 75,6%,  $p < 0,001$ ). Néanmoins cet état est à relativiser car parmi les jeunes médecins, 24,2% ont coché l'item « toutes les réponses » contre 10,1% pour les anciens médecins, et 22,1% craignaient un passage à la chronicité contre 10,5% pour les anciens médecins. Cela montre une crainte tout de même partagée par les deux groupes pour les complications à long terme de l'hépatite B.

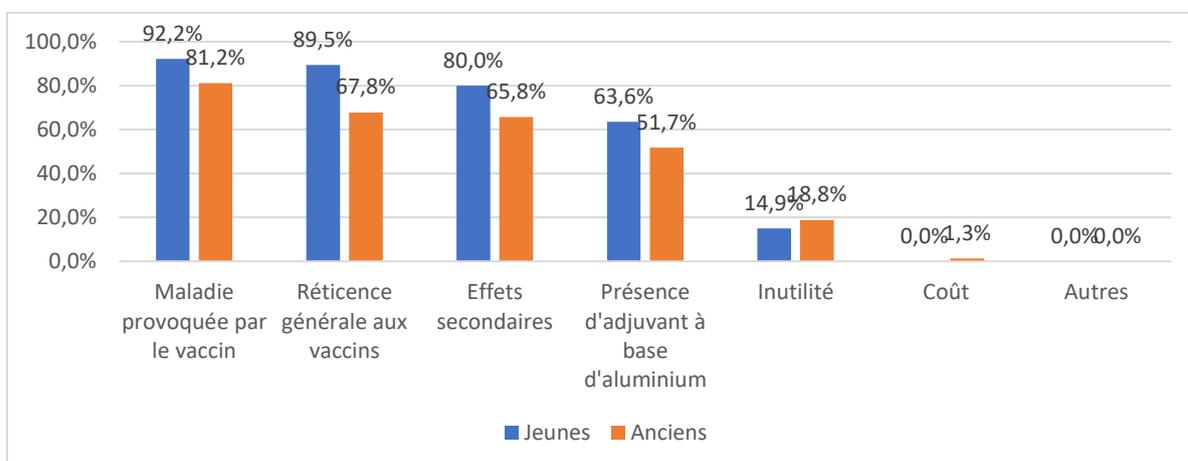
Concernant l'activité de dépistage nous avons observés de nombreuses différences entre les deux groupes :

- Les anciens médecins dépistaient plus souvent que leurs jeunes confrères les patients dans l'entourage proche d'un porteur (93,1% vs 79,5%,  $p = 0,010$ ), les patients aux antécédents carcéraux (51,3% vs 34,3%,  $p = 0,036$ ) et les patients percés ou tatoués (51,8% vs 35,9%,  $p = 0,042$ ).
- A l'inverse les jeunes médecins proposaient plus souvent le dépistage aux femmes enceintes que leurs aînés (97,4% vs 84,9%,  $p = 0,005$ ).

De même concernant la proposition de vaccination en fonction des populations cibles nous avons observés des différences : les anciens médecins proposaient plus souvent le vaccin aux enfants non vaccinés (95,4% vs 84,9%,  $p = 0,021$ ), aux patients avec des conduites sexuelles à risques (95,5% vs 82%,  $p = 0,005$ ) et aux patients avec un cas intra-familial d'hépatite B (95,5% vs 85,5%,  $p = 0,028$ ).

Ces résultats concernant l'activité de dépistage et de vaccination des populations nous montrent une plus grande rigueur du respect des recommandations en vigueur de la part des médecins plus anciennement installés.

L'étude des craintes des patients concernant les vaccinations hépatite B et DTP met en avant d'autres points importants. Les jeunes médecins rencontraient statistiquement plus de réticences en ce qui concerne les effets secondaires (80% vs 65,8%,  $p=0,047$ ) et d'une maladie provoquée par le vaccin de l'hépatite B (92,2% vs 81,2%,  $p=0,014$ ). De plus dans leur groupe la réticence générale à la vaccination semblait plus marquée, et ce pour les deux vaccins (pour l'hépatite B : 89,5% vs 67,8%,  $p=0,001$ / pour le DTP : 50,7% vs 35,3%,  $p=0,005$ ).



*Figure 25 - Causes des réticences des patients concernant le vaccin contre le VHB rencontrés par les jeunes et les anciens médecins*

Nous n'avons pas observé de différence concernant les réticences des médecins vis-à-vis de la vaccination VHB dans les deux groupes.

Par rapport au contrôle du titre des anticorps post-vaccinaux, les anciens médecins contrôlaient plus souvent les professions à risques (87,8% vs 73,1%,  $p=0,019$ ), les toxicomanes (65,4% vs 47,3%,  $p=0,025$ ) et les pathologies à risques (84,7% vs 57,2%,  $p<0,001$ ). Cela souligne une fois encore le meilleur respect des recommandations de la part de l'ancienne génération de médecins.

Enfin en ce qui concerne l'impact de l'obligation vaccinale, les médecins plus anciennement installés semblaient plus enthousiastes que leurs homologues plus jeunes. En effet on constate une meilleure clarification du calendrier vaccinal par les parents (62,1% vs 45,6%,  $p=0,033$ ) et les médecins (77% vs 59,7%,  $p=0,017$ ) selon les anciens médecins, ainsi qu'une atténuation des réticences des patients plus marqué (62,9% vs 48,1%,  $p=0,040$ ) pour les anciens médecins depuis l'instauration de l'obligation vaccinale pour les nourrissons.

### **2.3 Groupes de médecins avec une activité professionnelle particulière**

Nous avons aussi étudié les différences dans deux groupes de médecins particuliers ayant une activité professionnelle libérale non-exclusive, c'est-à-dire les médecins ayant une activité universitaire associée et ceux ayant une activité complémentaire, qu'elle soit dans une structure de soins (EHPAD, IME...) ou à l'hôpital. Pour ces deux groupes nous avons étudié leur respect des recommandations concernant le dépistage et la vaccination, les réticences des patients et des médecins ainsi que leurs opinions par rapport à l'obligation vaccinale des nourrissons.

Les caractéristiques socio-démographiques des échantillons sont résumées dans les Tableaux 15 et 16.

		Non (n=94)		Oui (n=76)		p
<b>Sexe</b>	Masculin	51,1%		57,9%		0,374
	Féminin	48,9%		42,1%		
<b>Age</b>	26-35	23,4%		9,2%		0,039
	36-45	24,5%		21,1%		
	46-55	16,0%		31,6%		
	56-65	27,7%		31,6%		
	66 ans et +	8,5%		6,6%		
<b>Installation</b>	< 10 ans	45,7%		22,4%		0,001
	11 à 20 ans	13,0%		28,9%		
	21 à 30 ans	18,5%		34,2%		
	31 à 40 ans	19,6%		11,8%		
	> 40 ans	3,3%		2,6%		
<b>Département</b>	Haute-Garonne	41,3%		60,6%		0,015
	Tarn	58,7%		39,4%		
<b>Activité</b>	Libérale seule	81,9%		72,0%		0,125
	Libérale et activité complémentaire	18,1%		28,0%		
<b>Secteur</b>	Rural	19,6%	28,3%	27,8%	32,0%	0,609
	Semi-rural	8,7%		4,2%		
	Urbain	71,7%		68,1%		
<b>Populations</b>	Enfants	43,6%		68,2%		0,739*
	Personnes âgées	39,4%		31,6%		
	Toxicomanes	4,3%		2,6%		
	Migrants	5,3%		5,3%		
	Autres	1,1%		3,9%		

*Tableau 15 - Caractéristiques socio-démographiques des groupes de médecins avec et sans activité universitaire*

Les caractéristiques du groupe de médecins ayant une activité universitaire se rapprochent de celles du groupe des « anciens ». En effet par rapport au reste de l'échantillon, ils sont légèrement plus âgés (9,2% vs 23,4% de 26-35 ans, 31,6% vs 16% de 46-55ans, p=0,039), installés depuis plus longtemps (22,4% vs 45,7% sont installés depuis moins de 10 ans, p=0,001), et ils sont majoritairement originaire de la région Haute-Garonne (60,6% vs 41,3%, p=0,015). Cela concorde avec le recrutement initial de l'étude où nous avons recruté plus d'universitaires dans ce département.

		Mixte (n=38)		Libérale seule (n=131)		p
Sexe	Masculin	65,8%		51,1%		0,111
	Féminin	34,2%		48,9%		
Age	26-35	13,2%		18,3%		0,264*
	36-45	13,2%		25,2%		
	46-55	26,3%		22,1%		
	56-65	42,1%		26,0%		
	66 ans et +	5,3%		8,4%		
Installation	< 10 ans	16,2%		40,0%		0,033
	11 à 20 ans	29,7%		17,7%		
	21 à 30 ans	35,1%		23,1%		
	31 à 40 ans	18,9%		15,4%		
	> 40 ans	0,0%		3,8%		
Département	Haute-Garonne	50,0%		49,2%		0,935
	Tarn	50,0%		50,8%		
Secteur	Rural	26,5%	32,4%	22,5%	29,5%	0,743
	Semi-rural	5,9%		7,0%		
	Urbain	67,6%		70,5%		
Populations	Enfants	26,3%		45,8%		0,351
	Personnes âgées	34,2%		36,6%		
	Toxicomanes	0,0%		4,6%		
	Migrants	7,9%		4,6%		
	Autres	2,6%		2,3%		
Activité universitaire	Non	44,7%		58,8%		0,125
	Oui	55,3%		41,2%		

*Tableau 16 - Caractéristiques socio-démographiques entre les groupes de médecins avec une activité mixte et ceux ayant une activité libérale exclusive*

On constate que les médecins ayant une activité complémentaire associée sont installés pour la plupart depuis 11 à 30 ans (64,8%), ce qui diffère légèrement de la répartition du reste de l'échantillon qui est plus homogène en terme d'années d'installation ( $p=0,003$ ).

En ce qui concerne le respect des recommandations, les universitaires semblent proposer plus souvent le dépistage aux patients ayant un cas intra-familial d'hépatite B (93,3% vs 80,5%,  $p=0,016$ ) et aux patients avec antécédents carcéraux (52,4% vs 36,1%,  $p=0,047$ ). On

ne note aucune différence dans le domaine de la vaccination des populations cibles avec le reste de l'échantillon. Les médecins ayant une activité mixte semblaient, quant à eux, proposer le dépistage plus fréquemment aux patients avec tatouage ou piercing (61,1% vs 39%,  $p=0,019$ ). Ils proposaient aussi plus souvent la vaccination aux immigrants (83,4% vs 66,2%,  $p=0,048$ ) que les médecins exerçant une activité libérale seule.

Concernant les réticences des patients concernant les vaccins contre VHB et le DTP, et des médecins concernant la vaccination VHB nous n'avons retrouvé aucune différence significative dans les deux groupes.

Enfin le groupe des médecins universitaires jugeaient plus souvent que l'obligation vaccinale a permis une meilleure compréhension du calendrier vaccinal par les parents (64% vs 46,2%,  $p=0,022$ ) et les médecins (80,8% vs 60,2%,  $p=0,004$ ) que le reste des médecins interrogés. Ils pensent aussi plus souvent, ainsi que le groupe des médecins ayant une activité mixte, que l'obligation vaccinale a permis d'atténuer les réticences des patients par rapport à la vaccination contre VHB (67,1% vs 46,5%,  $p=0,008$  pour les médecins universitaires et 71,1% vs 51,2%,  $p=0,030$  pour les médecins ayant une activité mixte).

#### **2.4 Groupe des médecins ayant une forte activité pédiatrique**

Parmi les groupes identifiés nous avons voulu connaître plus précisément l'opinion sur l'obligation vaccinale et les réticences rencontrés par les médecins déclarant avoir une forte activité pédiatrique.

Nous n'avons néanmoins relevé aucune différence significative concernant les réticences sur la vaccination des patients et des médecins ainsi que sur l'obligation vaccinale, entre ce groupe à forte activité pédiatrique et le reste de l'échantillon.

#### **2.5 Groupe des médecins ayant des réticences concernant le vaccin contre le VHB**

Enfin nous avons étudié la population des médecins ayant signalés avoir des réticences concernant le vaccin contre l'hépatite B, soit 14 répondants. Nous avons étudié les

différences par rapport au reste de l'échantillon vis-à-vis des réticences manifestées par leurs patients et leurs opinions concernant l'obligation vaccinale.

Les caractéristiques socio-démographiques étaient semblables dans les deux groupes.

Nous n'avons pas noté de différences entre les deux groupes concernant les réticences affichées par leurs patients que ce soit pour le vaccin contre le VHB ou le DTP. En revanche les médecins ayant des réticences arrivaient beaucoup moins souvent à vaincre les réticences de leurs patients que le reste de l'échantillon (71,4% vs 34,8% de réponses « jamais » ou « parfois »,  $p=0,007$ ).

Leurs réticences sont celles évoquées dans l'analyse globale de l'échantillon (cf. paragraphe III.1.3).

Dans ce groupe, les médecins ayant été confronté à une pathologie faisant suite à un vaccin contre VHB étaient plus nombreux que dans le reste de l'échantillon (35,7% vs 12,3%,  $p=0,031$ ).

Enfin les médecins ayant des réticences étaient proportionnellement plus nombreux à penser que le vaccin contre l'hépatite B ne devrait pas être inclus dans les vaccinations obligatoires de l'enfant (38,5% vs 3,9%,  $p<0,001$ ).

### 3. Comparaison aux résultats antérieurs

Ce travail s'est en grande partie sur les résultats d'une ancienne thèse de Médecine Générale également coordonnée par Laurent Alric soutenue en 2005 par E. Bost [56]. En effet un des objectifs du présent travail est aussi de comparer certains points et de voir si une évolution des pratiques peut être mise en évidence en 15 ans.

Ainsi certaines questions posées dans notre questionnaire sont semblables aux questions exposées dans le travail d'E.Bost afin de pouvoir les comparer. D'un point de vue de l'échantillon étudié, le travail de 2005 se basait sur une population de médecins faisant partie du réseau « hépatite 31 », sensibilisés aux problématiques liées aux hépatites, et une population de médecins généralistes du Tarn non sélectionnés. C'est à cette dernière population que nous allons comparer notre échantillon de médecins généralistes recrutés dans le département du Tarn.

### 3.1 Description des échantillons

Le Tableau 17 récapitule les caractéristiques socio-démographiques des deux échantillons.

		Tarn 2019 (n=82)		Tarn 2005 (n=258)		p
<b>Sexe</b>	Masculin	56,1%		78,7%		<0,001
	Féminin	43,9%		21,3%		
<b>Age</b>	26-35	19,5%		5,8%		<0,001
	36-45	20,7%		26%		
	46-55	20,7%		52,7%		
	56-65	28,0%		15,5%		
	66 ans et +	11,0%				
<b>Installation</b>	< 10 ans	35,8%		16,7%		<0,001
	11 à 20 ans	17,3%		35,7%		
	21 à 30 ans	21,0%		47,7%		
	31 à 40 ans	22,2%				
	> 40 ans	3,7%				
<b>Activité</b>	Libérale seule	79,3%		75,6%		0,492
	Libérale et activité complémentaire	20,7%		24,4%		
<b>Secteur</b>	Rural	36,6%	50,0%	26,7%	67,4%	0,006
	Semi-rural	13,4%		40,7%		
	Urbain	48,8%		32,6%		
<b>Populations</b>	Enfants	39,0%		30,2%		NA
	Personnes âgées	43,9%		51,2%		
	Toxicomanes	1,2%		1,5%		
	Migrants	2,4%		5,4%		
	Autres	1,2%		NA		
	Non	65,9%		27%		

*Tableau 17 - Caractéristiques socio-démographiques entre les échantillons de médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005*

Ainsi on note des différences de notre échantillon par rapport à celui de 2005 :

- Un effectif moins important (82 contre 258)
- Une proportion d'hommes moins importante qu'en 2005 (56,1% contre 78,7%,  $p < 0,001$ )

- Une plus forte proportion de jeunes médecins et de médecins de plus de 56 ans, en revanche la tranche 46-55 ans était fortement représentée dans l'échantillon 2005 ( $p < 0,001$ ).
- De même nous avons dans notre échantillon une plus forte proportion de médecins installés depuis moins de 10 ans (35,8% contre 16,7%,  $p < 0,001$ ).
- Nous avons aussi plus de médecins exerçant en secteur urbain ( $p = 0,006$ ), mais cette notion est à nuancer car le découpage des zones utilisées pour l'étude n'est sans doute pas le même. En effet dans le travail d'E.Bost, c'étaient les médecins eux-mêmes qui déclaraient leur secteur d'activité.

Ainsi les deux effectifs présentent des différences, surtout au niveau de l'âge et du nombre d'années d'installations, notre effectif étant plus jeune, et une proportion d'hommes plus importantes dans l'échantillon de 2005.

### 3.2 Questions relatives à l'hépatite B

			Tarn 2019 (n=82)	Tarn 2005 (n=258)	p
<b>Cas d'hépatite B &lt; 2 ans</b>	Aucun		36,6%	47,3%	0,084
	<5 cas		58,5%	46,9%	
	5 à 10 cas	63,4%	3,7%	5,43%	
	> 10 cas		1,2%	0%	
<b>Mode de transmission le plus courant</b>	Horizontal		4,9%	7,5%	NA
	Parentéral		15,9%	44,8%	
	Sexuel		15,9%	24,6%	
	Vertical		3,7%	6%	
	Inconnu		22,0%	43,3%	
<b>Craintes (% cumulés)</b>	Enfant	Cirrhose/CHC	34,2%	43,4%	0,741
		Passage chronicité	58,5%	63,6%	
		Hépatite fulminante	59,8%	62,4%	
		Toutes ces réponses	24,4%	33,7%	
		Autres	1,2%	NA	
	Adulte	Cirrhose/CHC	79,3%	79,5%	0,450
		Passage chronicité	63,4%	74,1%	
		Hépatite fulminante	39%	47,3%	
		Toutes ces réponses	25,6%	39,9%	
		Autres	1,2%	NA	

*Tableau 18 - Résultats des questions relatives à l'hépatite B entre les échantillons de médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005*

Sur la question du nombre cas rencontrés on ne note pas de différence significative, dans plus de 90% des cas les médecins interrogés avaient rencontré moins de 5 cas d'hépatite B dans les deux dernières années ( $p=0,084$ ).

Les modes de transmissions les plus courants ne sont pas strictement comparables car E. Bost avait demandé les 2 modes les plus fréquents alors que nous n'avons demandé que le plus fréquent. Néanmoins on constate que dans les deux échantillons les deux modes de transmission les plus fréquemment rencontrés étaient les transmissions sexuelle et parentérale, associée à une forte proportion de mode inconnu, déjà attribué à un probable biais de réponse des médecins interrogés.

Enfin concernant les craintes des médecins vis-à-vis de l'infection par le VHB, la situation est similaire pour les adultes avec des craintes plutôt centrées sur les complications chroniques de l'infection (cirrhose et CHC), les craintes sont plus homogènes pour les enfants dans les deux échantillons avec toutefois une proportion moindre de crainte de cirrhose et de CHC par rapport aux adultes.

Ainsi concernant le nombre de cas d'hépatite B, ses craintes et les modes de transmissions rencontrés, la situation ne semble pas avoir évolué en 15 ans, nous ne relevons pas de forte différence entre les deux échantillons.

### **3.3 Pratique du dépistage**

Les données sont regroupées dans le Tableau 19.

		<b>Tarn 2019 (n=82)</b>		<b>Tarn 2005 (n=258)</b>		<b>p</b>
<b>Comportements sexuels à risque</b>	Jamais	0,0%	6,1%	0,8%	6,2%	0,987
	Parfois	6,1%		5,4%		
	Souvent	19,5%	91,5%	26,4%	92,2%	
	Toujours	72,0%		65,9%		
<b>Entourage proche d'un patient porteur d'hépatite B</b>	Jamais	2,4%	15,9%	0,8%	5,8%	0,005
	Parfois	13,4%		5%		
	Souvent	15,9%	81,7%	15,5%	89,9%	
	Toujours	65,9%		74,4%		
<b>Toxicomanes</b>	Jamais	1,2%	4,9%	0,8%	1,6%	0,102
	Parfois	3,7%		0,8%		
	Souvent	20,7%	91,5%	10,1%	89,2%	
	Toujours	70,7%		79,1%		
<b>Femmes enceintes</b>	Jamais	4,9%	13,4%	7,7%	20,1%	0,122
	Parfois	8,5%		12,4%		
	Souvent	18,3%	82,9%	14,4%	71,8%	
	Toujours	64,6%		57,4%		
<b>Immigrants de pays à moyenne ou forte endémie</b>	Jamais	4,9%	22,0%	4,3%	25,2%	0,358
	Parfois	17,1%		20,9%		
	Souvent	28,0%	70,7%	32,2%	61,2%	
	Toujours	42,7%		29,1%		
<b>Voyageurs dans des pays à moyenne ou forte endémie</b>	Jamais	13,4%	42,7%	7,7%	39,5%	0,88
	Parfois	29,3%		31,8%		
	Souvent	30,5%	62,2%	31,8%	55,4%	
	Toujours	31,7%		23,6%		

*Tableau 19 - Pratique du dépistage de l'hépatite B par les médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005*

On ne constate pas d'évolution des pratiques de dépistage depuis 15 ans sauf pour les patients avec un cas intrafamilial d'hépatite B (81,7% vs 89,9% de réponses « toujours » ou « souvent »,  $p=0,005$ ) pour lesquels la situation semble s'être dégradée.

### 3.4 Proposition de vaccination

Les données sont regroupées dans le Tableau 20.

		<b>Tarn 2019 (n=82)</b>		<b>Tarn 2005 (n=258)</b>		<b>p</b>
<b>Nourrissons</b>	Jamais	1,2%	1,2%	14%	36%	<0,001
	Parfois	0,0%		22,1%		
	Souvent	2,4%	97,6%	24,8%	60,9%	
	Toujours	95,1%		36,1%		
<b>Enfants non vaccinés</b>	Jamais	1,2%	13,4%	8,9%	29,8%	0,003
	Parfois	12,2%		20,9%		
	Souvent	24,4%	85,4%	35,7%	67,8%	
	Toujours	61,0%		32,2%		
<b>Professions à risques</b>	Jamais	0,0%	0,0%	0,4%	1,5%	0,254
	Parfois	0,0%		1,2%		
	Souvent	14,6%	100,0%	15,1%	97,3%	
	Toujours	85,4%		82,2%		
<b>Conduites sexuelles à risques</b>	Jamais	2,4%	14,6%	1,2%	10,1%	0,274
	Parfois	12,2%		8,9%		
	Souvent	23,2%	85,4%	29,5%	88,4%	
	Toujours	62,2%		58,9%		
<b>Cas intra-familial d'hépatite B</b>	Jamais	1,2%	7,3%	1,2%	7%	0,942
	Parfois	6,1%		5,8%		
	Souvent	22,0%	90,2%	19,4%	89,2%	
	Toujours	68,3%		69,8%		
<b>Toxicomanes</b>	Jamais	6,1%	14,6%	1,2%	5%	0,033
	Parfois	8,5%		5,8%		
	Souvent	23,2%	81,7%	19,4%	82,9%	
	Toujours	58,5%		69,8%		
<b>Immigrants de pays à moyenne ou forte endémie</b>	Jamais	11,0%	36,6%	7,7%	31,8%	0,618
	Parfois	25,6%		24%		
	Souvent	17,1%	56,1%	29,8%	55,8%	
	Toujours	39,0%		26%		
<b>Voyageurs dans des pays à moyenne ou forte endémie</b>	Jamais	6,1%	29,3%	4,3%	28,3%	NA
	Parfois	23,2%		24%		
	Souvent	23,2%	65,9%	32,2%	66,3%	
	Toujours	42,7%		34,1%		
<b>Adultes sans facteurs de risques</b>	Jamais	34,1%	67,1%	37,6%	81,4%	NA
	Parfois	32,9%		43,8%		
	Souvent	17,1%	25,6%	11,2%	15,1%	
	Toujours	8,5%		3,9%		

*Tableau 20 - Proposition de la vaccination contre l'hépatite B par les médecins généralistes du Tarn en 2019*

On constate une différence importante concernant la vaccination des nourrissons (97,6% vs 60,9% de réponses « toujours » ou « souvent »,  $p < 0,001$ ) et des enfants non vaccinés (85,4% vs 67,8% de réponses « toujours » ou « souvent »,  $p = 0,003$ ) entre les deux échantillons : les

médecins proposent beaucoup plus souvent la vaccination à ces deux groupes qu'il y a 15 ans.

On ne note pas d'autres différences majeures dans les autres groupes à risques si ce n'est pour les toxicomanes qui se voient moins souvent proposer la vaccination qu'il y a 15 ans ( $p=0,033$ ), les professions à risques se voyant le plus souvent proposer la vaccination alors que les immigrants et voyageurs en pays de forte à moyenne endémie recueillent le moins de réponses positives.

### 3.5 Réticences des patients

		Tarn 2019 (n=82)		Tarn 2005 (n=258)		p
<b>Réticences des patients lors de la vaccination contre l'hépatite B</b>	Jamais	0,0%	46,3%	0%	18,6%	<0,001
	Parfois	46,3%		18,6%		
	Souvent	51,2%	53,6%	68,2%	79,4%	
	Toujours	2,4%		11,2%		
<b>Raisons évoquées</b>	<b>Coût</b>	Jamais	85,4%	86,6%	0%	NA
		Parfois	1,2%			
		Souvent	2,4%	2,4%		
		Toujours	0,0%			
	<b>Effets secondaires</b>	Jamais	4,9%	31,7%	18,6%	NA
		Parfois	26,8%			
		Souvent	51,2%	63,4%		
		Toujours	12,2%			
	<b>Inutilité</b>	Jamais	41,5%	75,6%	1,9%	NA
		Parfois	34,1%			
		Souvent	15,9%	17,1%		
		Toujours	1,2%			
	<b>Maladie provoquée par le vaccin</b>	Jamais	0,0%	13,4%	94,6%	NA
		Parfois	13,4%			
		Souvent	64,6%	82,9%		
		Toujours	18,3%			

*Tableau 21 - Taux et causes des réticences exprimées par les patients contre la vaccination du VHB aux médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005*

On constate un net recul des réticences des patients rencontrées par le médecin généraliste depuis 15 ans. En effet on passe de 79,4% de réponses « toujours » ou « souvent » en 2005

à 53,6% en 2019 ( $p < 0,001$ ). Ces réticences restent toutefois toujours bien ancrées dans l'opinion des patients.

En ce qui concerne les raisons évoquées par les patients, les données ne sont pas comparables car les questions n'ont pas été posées de la même manière. Néanmoins on remarque bien que la cause la plus fréquemment évoquée par les patients est la possibilité d'une maladie provoquée par le vaccin (94,6% en 2005 et 82,9% en 2019).

Les médecins ont aussi tendance à vaincre plus fréquemment les réticences de leur patient qu'il y a 15 ans puisqu'en 2005, 47,6% déclaraient y arriver « toujours » ou « souvent » contre 62,2% dans notre étude.

### 3.6 Réticences des médecins

En ce qui concerne les réticences des médecins, les données sont résumées dans le Tableau 22.

On constate un net recul des réticences des médecins généralistes depuis 15 ans avec 91,5% des médecins qui n'ont pas de réticences en 2019 contre 62,8% en 2005 ( $p < 0,001$ ).

		Tarn 2019 (n=82)		Tarn 2005 (n=258)		p
<b>Réticences des médecins concernant la vaccination contre l'hépatite B</b>	Non	91,5%		62,8%		<0,001
	Oui	8,5%		37,2%		
<b>Pathologie suite à la vaccination contre l'hépatite B</b>	Oui, par moi-même	6,1%	15,9%	10,5%	21,4%	0,220
	Oui, par un confrère	9,8%		10,9%		
	Jamais	84,1%		77,5%		

*Tableau 22 - Réticences des médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005 contre la vaccination VHB et taux de pathologies rencontrées faisant suite à ce vaccin*

### 3.7 Contrôle de l'immunité post-vaccinale

On constate un discret recul du contrôle pour les toxicomanes (53,7% vs 66,3%, p=0,122).

		Tarn 2019 (n=82)		Tarn 2005 (n=258)		p
<b>Professions à risques</b>	Jamais	6,1%	14,6%	2,7%	10,5%	0,259
	Parfois	8,5%		7,8%		
	Souvent	30,5%	29,8%	87,6%		
	Toujours	50,0%	57,8%			
<b>Toxicomanes</b>	Jamais	15,9%	36,6%	7,3%	21,3%	0,007
	Parfois	20,7%		14%		
	Souvent	24,4%	53,7%	27,5%	66,3%	
	Toujours	29,3%	38,8%			
<b>Pathologies à risques</b>	Jamais	9,8%	30,5%	7%	22,5%	0,122
	Parfois	20,7%		15,5%		
	Souvent	24,4%	62,2%	34,9%	71,3%	
	Toujours	37,8%		36,4%		
<b>Nourrissons</b>	Jamais	82,9%	90,2%	79,8%	90,7%	0,458
	Parfois	7,3%		10,9%		
	Souvent	2,4%	3,6%	1,6%	2,4%	
	Toujours	1,2%		0,8%		
<b>Tous les patients</b>	Jamais	31,7%	65,8%	38,4%	70,5%	0,862
	Parfois	34,1%		32,1%		
	Souvent	8,5%	9,7%	6,6%	9,7%	
	Toujours	1,2%		3,1%		

*Tableau 23 - Contrôle de l'immunité post-vaccinale contre le VHB dans les groupes à risques par les médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005*

### 3.8 Rapport bénéfice/risque collectif du vaccin

Enfin la tendance de réhabilitation du vaccin contre le VHB se confirme en 2019 puisque 92,7% des médecins interrogés en 2019 jugent son rapport bénéfice/risque collectif favorable en 2019 contre 73,6% en 2005 (p=0,018).

		<b>Tarn 2019 (n=82)</b>	<b>Tarn 2005 (n=258)</b>	<b>p</b>
<b>Rapport bénéfice/risque collectif en France</b>	Favorable	92,7%	73,6%	0,018
	Défavorable	1,2%	6,2%	
	Sans opinion	6,1%	18,2%	

*Tableau 24 - Opinion sur le rapport bénéfice/risque collectif du vaccin contre le VHB des médecins généralistes du Tarn en 2019 et en 2005*

## **IV. DISCUSSION**

Au début des années 2000 le vaccin contre le VHB a été très décrié en France suite à un lien présumé avec la survenue de cas de sclérose en plaques. Dans un but de réhabilitation du vaccin et d'amélioration de la couverture vaccinale, les autorités sanitaires ont donc rendu obligatoire la vaccination des nourrissons nés après le 01/01/2018 contre le VHB. Ainsi nous avons bâti cette enquête afin d'étudier les possibles liens entre l'adoption de cette nouvelle mesure et une modification des pratiques des médecins généralistes. D'une façon plus large nous avons aussi analysé les facteurs influençant l'opinion et la pratique des médecins ainsi que l'évolution de leurs pratiques depuis 15 ans.

### 1. Limites de l'étude

Nous avons identifié plusieurs biais à notre étude qui limitent l'interprétation des résultats de cette dernière.

Tout d'abord notre étude consistant en un recueil de données au moyen d'un questionnaire anonyme, il existe un biais de sélection qui est l'apanage de ce type de travail puisque les personnes répondant au questionnaire sont normalement sensibilisées ou motivées par le sujet en question. Cette notion est d'autant plus vraie que nous avons recrutés un certain nombre de maître de stage universitaire dans notre échantillon dans le but d'obtenir le plus de réponses possibles. Ce biais de sélection est toutefois limité par la bonne participation à notre enquête qui est de 42,75% pour l'échantillon global.

En ce qui concerne le questionnaire en lui-même on relève trois effets importants dans sa construction. Le premier est un certain « effet de halo » dans plusieurs questions posées,

notamment celles portant sur le dépistage et la vaccination des populations (cf. Annexe 1) qui a pu modifier les réponses données par les médecins interrogés. Le deuxième biais identifié concerne l'absence de réponses à certaines questions qui étaient mal posées et/ou mal interprétées par les médecins, ou concernant des données dont les médecins n'avaient plus souvenir. Cela concerne particulièrement les questions sur le mode de transmission, où les médecins ont pu cocher la réponse « mode inconnu » lorsqu'il ne se souvenaient plus du mode de transmission, et les items « tous les patients » ou « toutes les réponses » lorsque ceux-ci étaient proposés. Cette dernière est cependant atténuée par le bon taux global de questions remplies et le faible taux d'items sans réponse que nous avons constaté lors du recueil de données. Le dernier point à souligner concerne l'attribution des secteurs d'exercice en milieu rural, semi-rural ou urbain. En effet comme il n'existe pas de définition strict de ces secteurs en terme d'« exercice médical », nous nous sommes basé sur la définition la plus précise possible défini par l'INSEE. Cette définition peut ne pas refléter correctement la réalité du terrain. De plus dans un souci de compréhension de l'étude nous avons défini le Tarn comme un département « Rural » et la Haute-Garonne comme un département « Urbain ».

Enfin concernant l'analyse des données obtenues, deux facteurs limitent aussi l'interprétation des résultats. Premièrement nous avons décidé d'interpréter les données des questions où les médecins avaient le choix entre les réponses « toujours », « souvent », « parfois » ou « jamais » de la manière suivante : nous avons considéré que les réponses « toujours » et « souvent » constituaient un ensemble de résultats, et les réponses « parfois » et « jamais » un deuxième ensemble de résultats. Ceci a été fait dans l'optique d'améliorer la lisibilité des résultats de l'étude et a pu parfois nous induire en erreur. Néanmoins lorsqu'une forte différence existait au sein d'un item seul nous avons développé les résultats le concernant.

Deuxièmement notre questionnaire se base sur les réponses des médecins généralistes qui, sur certaines questions, développent leurs impressions concernant l'opinion de leurs patients, surtout ce qui touche aux réticences de ceux-ci par rapport à la vaccination contre l'hépatite B. Les conclusions de cette thèse sont donc à nuancer par le fait qu'il s'agit d'impressions indirectes formulées par le médecin généraliste.

## 2. Analyse globale de l'échantillon

Nous avons vu que notre échantillon global était assez représentatif en termes de répartition de sexe et d'âge moyen de la population de médecins généralistes en France. Les données concernant ce groupe pourraient donc être extrapolé au niveau national.

Une bonne proportion de l'échantillon déclarait avoir une activité supérieure à la moyenne concernant les enfants et les personnes âgées. Cela est aussi une bonne représentation des patientèles les plus souvent rencontrées par les médecins généralistes en France.

Dans notre échantillon, plus de 90% des médecins déclaraient avoir rencontré moins de 5 cas d'hépatite B au cours des deux dernières années. Cette donnée valide le fait qu'il s'agit d'une pathologie peu rencontrée dans le cadre de la médecine générale contrairement à des structures plus spécialisées dans ce domaine. Cela confirme aussi que la France fait partie des pays de faible endémicité pour le VHB. Ce faible taux de cas rencontrés ne remet pas en cause la validité des résultats de l'étude puisque celle-ci concerne surtout la prévention de cette maladie et non pas sa prise en charge curative.

Les modes de transmission les plus fréquemment rencontrés par les médecins étaient les transmissions sexuelles et parentérales qui sont effectivement les deux modes les plus souvent en cause dans les pays de faible endémicité comme le France. En revanche comme nous l'avons déjà expliqué, le fort taux de réponses « mode inconnu » est très certainement surévalué en raison d'un possible oubli des répondants qui ont répondu cet item par défaut.

Les craintes des médecins vis-à-vis de l'infection par le VHB sont centrées sur les pathologies à long terme chez l'adulte (cirrhose, CHC et passage à la chronicité), alors que la crainte d'une hépatite fulminante et le passage à la chronicité est plus marquée pour les enfants. Ceci concorde aussi avec les données épidémiologiques qui nous montrent que le risque de passage à la chronicité est beaucoup plus important lorsque la contamination s'effectue à un jeune âge, que les complications à long terme (cirrhose, CHC) sont responsables de l'essentiel de la mortalité liée à l'hépatite B. La crainte d'une hépatite fulminante chez les enfants s'explique par le caractère grave et aigu de cette pathologie que redoute les médecins.

En ce qui concerne l'activité de dépistage on soulignera que plusieurs groupes à risques ne se voient pas proposés assez souvent un dépistage. Cela concerne les voyageurs dans des pays de forte à moyenne endémie, les patients avec antécédents carcéraux, tatouage ou piercing, et les patients séjournant en établissement psychiatrique ou médicoéducatifs. Ceci

montre une carence dans le dépistage de ces populations par le médecin généraliste qui s'explique probablement par une mauvaise connaissance des recommandations actuelles puisqu'il s'agit ici de populations fréquemment rencontrées en consultation par le médecin généraliste. Enfin on notera que l'item « tous les patients » fait l'objet de réponses homogènes et d'un fort taux d'abstention qui témoigne probablement d'une incompréhension de la question par les médecins répondants.

Les nourrissons et les professions à risques se voient presque toujours proposer la vaccination contre le VHB par les médecins interrogés, le caractère obligatoire de ces vaccinations jouant un rôle primordial pour cela. L'ensemble des autres populations à risques se voient assez souvent proposer la vaccination, les groupes de voyageurs et d'immigrants en zones de moyenne à forte endémie étant les groupes les moins sujets à cette proposition vaccinale. On notera aussi que près de 70% des médecins interrogés ne proposent que « parfois » ou « jamais » la vaccination aux adultes sans facteurs de risques, ce qui est en adéquation avec la stratégie vaccinale en France contre le VHB qui ne concerne que les groupes à risques et les nourrissons/enfants.

Les schémas utilisés ne sont pas sujet à discussion puisque le schéma standard est plébiscité par les médecins répondants.

Dans cet échantillon global nous avons voulu savoir si les réticences exprimées par les patients étaient liées à la vaccination en général ou au vaccin contre le VHB spécifiquement. Pour cela nous avons donc comparé les réticences exprimées par les patients concernant le VHB et le DTP qui est un vaccin ancien, largement utilisé en France et dans le Monde et peu sujet à polémique. Ainsi les réticences exprimées sont beaucoup plus fortes avec le vaccin VHB qu'avec le vaccin DTP, les raisons évoquées sont essentiellement la crainte d'effets secondaires, d'une maladie provoquée par le vaccin et une réticence générale à la vaccination. Un fait aussi important à noter montrant une méconnaissance des patients vis-à-vis de cette vaccination est une réticence liée au coût de ce vaccin exprimée dans 50% des cas bien que celui-ci soit pris en charge par l'assurance maladie. Néanmoins son utilité n'est pas souvent remise en cause par les patients. Tout cela nous montre que les réticences des patients sont liées spécifiquement au vaccin contre le VHB bien que son utilité ne soit pas remise en cause par ces derniers, ces réticences étant liées essentiellement à la crainte d'effets secondaires et notamment d'une maladie provoquée par le vaccin.

Parmi les médecins interrogés, seulement 8,3% déclaraient avoir des réticences concernant le vaccin contre le VHB, ces réticences étant principalement liées là aussi à un risque de survenue de maladie provoquée par le vaccin dont la plus citée est la SEP. En effet 14,2% déclaraient avoir déjà rencontré une maladie faisant suite au vaccin dont 10,1% était chez un patient vacciné par un confrère. Ces données sont probablement liées à un défaut de formation des médecins réticents concernant la sécurité de ce vaccin et à un biais de notoriété lié à la forte médiatisation des cas de SEP faisant suite ce vaccin qui peut influencer l'opinion et les craintes des médecins. Un travail d'information reste donc à fournir au sein de la communauté médicale.

Le contrôle post-vaccinal de l'immunité est effectué conformément aux recommandations par les médecins de l'échantillon global, même si l'on peut regretter que le taux de réponses « toujours » soit seulement de 51% et 42% respectivement pour les professions à risques et les pathologies à risques qui devraient bénéficier d'un contrôle plus régulier.

Les médecins avaient dans l'ensemble une opinion favorable de la politique vaccinale menée en France, ceci étant renforcé par un rapport bénéfice/risque collectif du vaccin jugé comme favorable et l'introduction de l'obligation qui semble avoir amélioré la lisibilité du calendrier vaccinal pour les professionnels de santé dans 70% des cas. On ne peut donc que souligner l'impact de cette mesure sur l'opinion favorable qu'ont les médecins sur la politique de santé publique contre le VHB en France.

Néanmoins cette mesure ne semble pas avoir complètement modifiée les pratiques de vaccination des médecins généralistes puisque la majorité d'entre eux déclare qu'elle n'a pas modifié leur pratique. Cette donnée est peut-être sous-estimée par l'envie de « garder le contrôle » des médecins sur leur pratique, une analyse plus approfondie serait nécessaire afin de vérifier l'impact sur l'activité de vaccination contre le VHB. Il est encore tôt pour savoir si l'obligation vaccinale des nourrissons a permis d'améliorer de taux de couverture vaccinale dans cette population et dans la population générale dans quelques dizaines d'années.

Les médecins interrogés étant néanmoins plus réservés sur l'impact de cette obligation vaccinale sur les réticences des patients, comme le montre les résultats homogènes de la question 25 et le taux de 54% qui trouvaient que cette mesure avait simplifié leur

compréhension du calendrier vaccinal. Ceci peut s'expliquer par les réticences qui leur sont exprimées en consultation et dont on a plus tendance à se souvenir que les cas où la vaccination est facilement acceptée.

Il en reste néanmoins que pour les médecins interrogés la nouvelle mesure de l'obligation est vécue comme favorablement même si son bénéfice sur leurs pratiques et sur les réticences des patients semble moins visible à ce jour. On peut penser que ces réticences s'atténueront avec le temps et l'acceptation du caractère obligatoire de ce vaccin par les patients et parents ainsi que les preuves réelles de la sécurité de ce vaccin.

Une autre preuve que ce vaccin est jugé favorablement par les médecins est qu'ils sont pour la plupart en accord avec le fait qu'il soit inclus dans les vaccinations obligatoires du nourrisson au même titre que le DTP, et que cette obligation soit définitive.

### 3. Comparaison secteur rural/secteur urbain

En deuxième lieu nous avons souhaité examiner l'influence du lieu d'exercice sur les pratiques de prévention de l'hépatite B.

On peut mettre en évidence le fait que le milieu d'exercice joue un rôle important sur les types de patients vus en consultation et par conséquent les recommandations à appliquer sur ces populations sont mieux connues des médecins. En effet on constatait dans notre étude que les médecins exerçant en secteur urbain voyaient plus souvent des immigrants et toxicomanes en consultation et leur pratique de la vaccination était meilleure que chez les médecins du milieu rural. Ceci s'explique aussi par le fait que cet environnement de travail joue sûrement aussi un rôle sur l'accès à des formations et à des services spécialisés plus facilement que dans des secteurs ruraux moins bien dotés.

Une autre différence à souligner entre les deux groupes est la présence d'une plus forte réticence générale à la vaccination contre le VHB dans le secteur rural. Contre toute attente c'est dans les milieux moins urbanisés que les médecins constatent une plus grande méfiance à la vaccination en général. Il peut s'agir soit d'un résultat statistique fortuit soit d'une réalité qu'une étude complémentaire pourrait venir étayer car il n'existe pas de causes particulières permettant d'expliquer ce résultat.

En résumé, l'influence du secteur d'exercice sur les pratiques vaccinales vient surtout de la patientèle rencontrée en consultation et des structures et accès aux formations avoisinantes. Il n'y a en revanche pas de différences visibles sur l'impact de l'obligation vaccinale et l'opinion des médecins sur la vaccination VHB en général.

#### 4. Comparaison jeunes et anciens médecins

Nous avons aussi étudié en quoi l'expérience professionnelle et la génération des médecins pouvait modifier les pratiques concernant la vaccination et le dépistage de l'hépatite.

Les deux groupes créés étaient donc assez différents sur deux points d'ordre générationnel. On constatait en effet une tendance à la féminisation de la profession chez les jeunes médecins généralistes, phénomène constaté aussi au niveau national qui reflète la bonne représentativité de notre échantillon. Le deuxième effet constaté chez les jeunes médecins est une tendance plus prononcée à exercer en secteur urbain avec une désertification médicale des zones rurales.

Les résultats concernant l'activité de dépistage, de vaccination et de contrôle de l'immunité post-vaccinale des médecins nous montrait un meilleur respect des recommandations par les médecins de l'ancienne génération (exceptés pour le dépistage des femmes enceintes). Ceci peut s'expliquer par une plus grande expérience professionnelle de ces médecins, la plus grande proportion de médecin universitaire dans ce groupe qui sont peut-être aussi plus au fait des nouvelles recommandations. Ce résultat va tout de même à l'encontre des idées reçues selon lesquelles les jeunes générations sont plus au courant des recommandations en vigueur.

Le deuxième fait important entre les jeunes et anciennes générations est un enthousiasme plus marqué pour l'obligation vaccinale en ce qui concerne la mesure d'obligation vaccinale pour l'ancienne génération. En effet les jeunes médecins jugent plus sévèrement son impact sur l'atténuation des réticences de patients et la clarification du calendrier vaccinal pour les patients et les professionnels de santé. Ce constat alarmant peut s'expliquer de plusieurs manières. D'une part elle provient probablement de la plus grande réticence à la vaccination de la part des patients rencontrés par les jeunes médecins puisque les deux groupes de médecins n'avaient pas de réticences plus marquées concernant la vaccination contre le

VHB. Ce point s'accorde avec un trait de société nouveau, touchant les patients comme les médecins, qui est un accès simplifié à de nombreuses sources d'informations via les moyens de communication actuels, dont il est difficile de faire la part des choses. La deuxième explication est l'influence de l'expérience des anciens médecins, ces derniers ont en effet peut être rencontré plus de pathologies qui auraient pu être évité par la prévention dans leur carrière, ont participé à plus de formations... Ils bénéficient certainement de plus de recul et de pragmatisme que les jeunes médecins. Ces derniers peuvent faire preuve d'idéalisme, ils préfèrent le dialogue à une obligation privant de liberté et de sens critique leurs patients. Cette idée ressort bien dans les commentaires libres délivrés par les médecins interrogés. Néanmoins il s'agit d'un constat alarmant allant à l'encontre de ce que l'on pourrait penser de prime abord et l'accent devrait être porté sur une meilleure formation des jeunes générations à ces problématiques.

Ainsi l'analyse des différences générationnelles nous apprend deux faits importants allant quelque peu à l'encontre des premières idées reçues : les anciens médecins semblent mieux appliquer les recommandations officielles et semblent juger plus favorablement l'obligation vaccinale des nourrissons que leurs homologues plus jeunes.

## 5. Médecins avec une activité professionnelle particulière

Nous avons aussi étudié spécifiquement deux groupes de médecins ayant un exercice particulier : les médecins ayant des fonctions universitaires et ceux ayant un exercice complémentaire à leur exercice libéral.

Ainsi on constate que le groupe des universitaires se rapproche du groupe de médecins de l'ancienne génération, de par leurs caractéristiques socio-démographiques, mais aussi par leur meilleur respect des recommandations de dépistage (surtout des patients avec antécédents carcéraux et des cas intra-familial d'hépatite B) et leur jugement plus favorable de l'obligation vaccinale. Ceci explique aussi en partie les résultats obtenus avec le groupe de médecins de l'ancienne génération. On explique cela par une probable meilleure

connaissance des recommandations par ce groupe en raison de leurs obligations universitaires et leur expérience professionnelle plus fournie.

Dans le groupe des médecins ayant une activité mixte on constate de même un accueil plus favorable à l'obligation vaccinale que le reste de l'échantillon sur l'atténuation des réticences de leurs patients et une meilleure application des recommandations de dépistage et vaccinale dans certains groupes à risques.

On peut donc conclure que les médecins ayant un mode d'exercice libérale non exclusif semblent mieux appliquer les recommandations vaccinales et avoir un avis plus favorable concernant l'obligation vaccinale des nourrissons. Ceci s'explique par l'étoffement de leurs pratiques qui s'épanouissent dans une activité complémentaire.

## 6. Médecins à forte activité pédiatrique

Dans ce groupe de médecins déclarant avoir une activité pédiatrique supérieure à la moyenne nous n'avons mis en évidence aucune différence concernant leur opinion sur l'obligation vaccinale et les réticences des patients et des médecins.

## 7. Médecins ayant des réticences par rapport au vaccin contre l'hépatite B

Enfin nous avons voulu étudier spécifiquement l'opinion des médecins ayant signalés avoir des réticences par rapport à la vaccination contre le VHB.

Ces médecins arrivaient donc beaucoup moins souvent que leurs confrères à convaincre leurs patients de l'intérêt de la vaccination contre le VHB. Cela s'explique fort logiquement puisqu'il est difficile de convaincre un patient lorsque l'on n'est pas nous-même convaincu de l'intérêt de la vaccination.

Ces médecins étaient aussi plus fréquemment confrontés à une pathologie faisant suite au vaccin ce qui met bien en lumière le biais de notoriété que nous avons évoqué plus haut, puisque ce chiffre est probablement fort surestimé par l'opinion publique qui polémique autour des maladies suspectées d'être liées à ce vaccin.

Ce groupe de médecin jugeait aussi plus souvent que le vaccin contre le VHB ne devrait pas être inclus dans les vaccins obligatoires du nourrisson, ce qui illustre leur réticence sur la sécurité de ce vaccin.

## 8. Comparaison aux résultats antérieurs

Dans cette dernière partie nous évoquerons l'évolution des pratiques depuis 15 ans dans notre échantillon de médecins du Tarn comparé aux résultats du travail d'E. Bost.

Les deux effectifs étudiés présentaient des différences qu'il faut prendre en compte : l'effectif de 2005 était beaucoup plus important avec une proportion d'hommes plus importantes, tandis que notre échantillon était plus jeune, ceci reflétant l'évolution démographique médicale avec le départ en retraite de vieux médecins hommes et l'arrivée massive de jeunes médecins femmes.

Concernant le nombre de cas d'hépatite B, ses craintes et les modes de transmissions rencontrés, la situation est similaire dans les deux groupes et ne semble pas avoir évolué en 15 ans.

En revanche on constate une différence importante concernant la proposition de vaccination des nourrissons et des enfants non vaccinés puisque les médecins proposent cette vaccination beaucoup plus souvent qu'en 2005. Cela met en lumière l'impact des mesures prises par les autorités en France que ce soit le remboursement du vaccin hexavalent et plus récemment l'obligation vaccinale des nourrissons.

En corollaire on constate aussi un net recul des réticences des patients et des médecins concernant le vaccin contre le VHB, même si ces réticences restent bien ancrées pour 53,6% des patients. Les médecins semblent avoir aussi désormais plus de facilité à vaincre les réticences de leurs patients. Tout cela prouve que la réhabilitation du vaccin contre le VHB est en cours, tant pour les patients que pour les médecins, et que les mesures prises en santé publique et pour l'information de la population semblent porter leurs fruits aujourd'hui. Un dernier chiffre illustre ceci : 92,7% des médecins juge en 2019 que le rapport bénéfice/risque collectif du vaccin est favorable, contre 73,6% en 2005.

## **V. CONCLUSION**

A travers les résultats de ce travail on constate que les pratiques des médecins sont largement influencées par leur vécu, leur expérience, ainsi que par leur environnement et leur mode d'exercice.

Notre étude nous permet de penser que la réhabilitation du vaccin contre l'hépatite B semble en bonne voie. L'impact des mesures fortes prises par les autorités sur le remboursement du vaccin hexavalent et plus récemment de l'obligation vaccinale des nourrissons a joué un rôle important pour redonner confiance à la population et aux médecins.

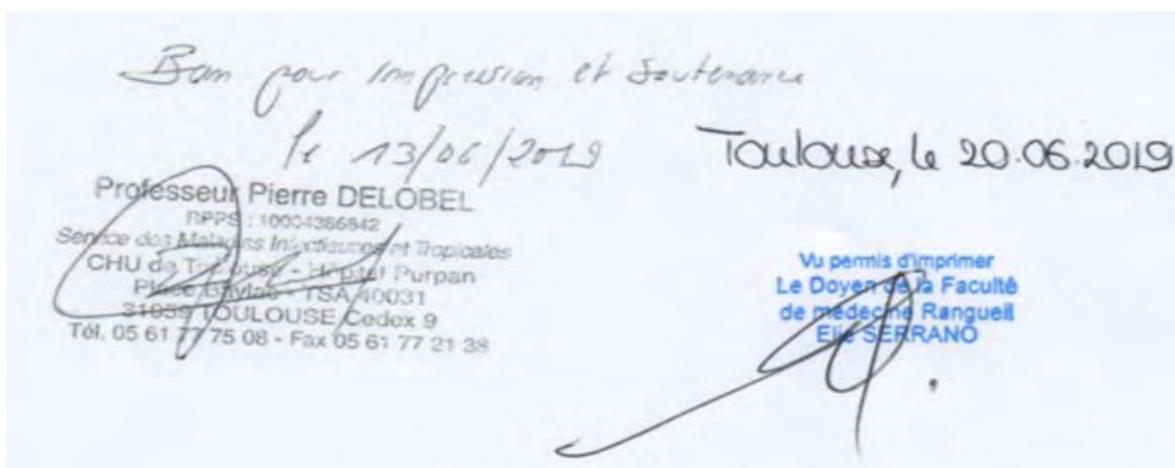
Toutefois cette réhabilitation n'est pas entièrement actée puisqu'il persiste une large proportion de cette population et des professionnels de santé qui sont encore réticents à vacciner contre le VHB.

Ces réticences, si particulières à la France, peuvent étonner compte tenu des études publiées ayant toutes réfutées le cœur de la polémique, à savoir l'hypothèse d'un lien entre le vaccin contre le VHB et la survenue d'épisodes neurologiques démyélinisants, mais elles doivent être intégrées dans l'histoire de cette vaccination. Ce vaccin découvert par une équipe française a été largement distribué au début des années 90 et il a largement débordé des populations cibles de sa vaccination. La nouvelle de potentielles maladies graves provoquées par le vaccin a alors eu l'effet d'une bombe dans les médias qui se sont largement emparés du phénomène. Les décisions juridiques prises ont brouillé le message des pouvoirs publics avec des injonctions contradictoires à savoir la promotion du vaccin tout en dédommageant des plaignants se disant victimes potentielles.

Dans ce contexte, l'introduction de l'obligation vaccinale des nourrissons nés après le 1<sup>er</sup> Janvier 2018 a pu réveiller les craintes des patients. Cette obligation n'était pas spécifique à l'hépatite B, elle faisait plutôt suite au constat de la diminution du taux de couverture vaccinale concernant certaines maladies infantiles. On constate dans notre étude que cette mesure a été bien accueillie par les médecins généralistes même si son efficacité sur le taux de couverture vaccinal reste à démontrer, les pratiques des médecins n'ont été modifiées que dans une certaine mesure et plutôt dans le sens d'une meilleure couverture vaccinale. En revanche cette mesure ne semble pas pour le moment atténuer fortement les réticences des patients. On constate néanmoins que les réticences des patients et des médecins ont

largement reculées depuis 2005, espérons que cette situation se poursuive et que les polémiques liées à cette vaccination soient définitivement oubliées.

Cette mesure d'obligation a toutefois reçu un accueil plus contrasté de la part de la jeune génération des médecins ce qui peut sembler étonnant et inquiétant. Cela peut s'expliquer par le vécu et le recul des anciennes générations et l'idéalisme des jeunes médecins. Une formation des jeunes médecins est peut-être à promouvoir sur ce point précis. Il existe aussi des voies d'amélioration concernant le dépistage de certaines populations à risques, notamment les voyageurs et les immigrants, par le biais d'une meilleure formation des professionnels de santé, de campagnes d'information du public et d'accès facilité aux tests de dépistage par le biais d'une gratuité de ces derniers et de structures de dépistage de proximité.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Société Française de microbiologie. (page consultée le 10/04/2019). Virus de l'hépatite B (VHB), [en ligne]. [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS\\_HEPATITE-B.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf)
2. Campus de microbiologie médicale. (page consultée le 10/04/2019). Les virus des hépatites, [en ligne]. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/hepatites.html#2>
3. Bailly F, Zoulim F. Les hépatites chroniques B : histoire naturelle et traitements. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26:492-500.
4. Martel N. Variabilité génétique du virus de l'hépatite B et implication sur le diagnostic et la pathogenèse. [Thèse de doctorat en biologie]. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1. 2012;40-2.
5. Gkouvatsos K, Goossens N, Spahr L, Negro F. Hépatite B : nouvelles recommandations de prise en charge. *Rev Med Suisse* 2017 ; 13 : 1458-63.
6. Denis F. Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. Paris: John Libbey Eurotext. 1999; 85-101.
7. Pache I, Moradpour D. Transmission et prévention des hépatites virales. *Rev Med Suisse.* 2004 ;0(24091)

8. Rapport du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Risque de contamination horizontale au sein de collectivité d'enfants en cas de présence d'un porteur du virus de l'hépatite B (VHB) et opportunité de vacciner la population contact. 2005 Sept 30.
9. Centre Régional d'information et de prévention du SIDA d'Ile de France. (page consultée le 12/04/2019). Les modes de transmission du VHB, [en ligne]. <http://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossier-thematique/hepatiteB-bases-france/VHB-modes-transmission.htm>
10. Lot F, Desenclos JC. Risque lié au VIH, VHC et VHB : épidémiologie de la transmission soignant/soigné. *Hygiènes*. 2003;11(2):96-100.
11. Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F. Virus des hépatites : transmission mère-enfant. *Pathologie Biologie*. Elsevier Masson. 2002; 50(9):568-75.
12. Souli JC, Uzan M. L'allaitement accroît-il le risque de transmission de l'état de porteur chronique du virus de l'hépatite B ? *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21:197-9.
13. Zoulim F, Trepo C. Virologie de l'hépatite B. *Encycl Med Chir*. Paris: Elsevier. Hépatologie, 7-015-B-30. 1996 : 19 p.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398.
15. Roche B, Samuel D. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Hépatite B, EDK*, 2009 ; 6 ; 95-111.

- 16.** World Health Organization, World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. 2017 [cité 24 avr 2019]. Disponible sur:  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
- 17.** Antona D. L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégie vaccinale. *Hepato-Gastro* 2006 ; 13 : 51-61.
- 18.** Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint Maurice : Institut de veille sanitaire; 2006. 176 p.
- 19.** Santé Publique France. (page consultée le 25/04/2019). Surveillance nationale de l'hépatite B chronique à partir des poles de références et réseaux hépatites volontaires. Données épidémiologiques 2008-2012 [en ligne].  
<http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Surveillance-nationale-de-l-hepatite-B-chronique-a-partir-des-poles-de-reference-et-reseaux-hepatites-volontaires/Donnees-epidemiologiques-2008-2012>
- 20.** Septfonds A, Gautier A, Brouard C, Bernillon P, Nicolau J, Larsen C. Prévalence, morbidité et mortalité associées aux hépatites B et C chroniques dans la population hospitalisée en France, 2004-2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;12:202-9.
- 21.** Brouard C, Pioche C, Leon L, Lot F, Pillonel J, Larsen C. Incidence et modes de transmission de l'hépatite B aiguë diagnostiquée en France, 2012-2014. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;13-14:237-43.
- 22.** Santé Publique France. (page consultée le 25/04/2019). Hépatite B aiguë. Déclaration obligatoire [en ligne]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Hepatitis-B-aigue/Declaration-obligatoire>

23. Chevalliez S, Pawlotsky JM. Marqueurs virologiques et utilisation pratique des tests. Hépatite B, EDK, 2009 ; 10 ; 153-171.
24. Haute Autorité de santé (HAS). Stratégie de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Synthèse, avis des groupes de travail et de lecture et recommandation de la HAS. Paris, mars 2011 : 33 p.
25. INPES, Santé Publique France. Dépistage de l'hépatite B. Etat des connaissances. Février 2014. 4p.
26. Haute autorité de santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. Janvier 2017. 97p.
27. Haute autorité de santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B. Juillet 2016. 118p.
28. Haute autorité de santé. Evaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique. Bilan initial et suivi des patients adultes non traités. Juin 2014. 136 p.
29. Haute autorité de santé. Guide – Affection de longue durée. Hépatite Chronique B. Octobre 2006. 16p.
30. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology. janv 2016;63(1):261-83.
31. Denis F. Vaccination contre l'hépatite B. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier Masson SAS Paris). Hépatologie, 7-015-B-32, 2007.

32. Sécurité et Efficacité de la vaccination Hépatite B en 2015 : Où en est-on? O. Launay, D. Floret La Revue du Praticien, 2015, vol.65, n°7, pp.953-961.
33. Denis F, Dubois F, Alain S, Siegrist CA. Immunothérapie passive et vaccination contre l'hépatite B. Virus des hépatites B et delta. F.Denis et C.Trépo, eds. Paris : Elsevier, 2004 : 1555-98.
34. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2002 ;25 :1368-75.
35. Pol S. Les hépatites virales. Collection Conduites. Paris : Doin, 1996.
36. Chiang CJ, Yang YW, You SL, et al. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. JAMA 2013 ; 310 : 974-6.
37. Stroffolini T, Guadagnino T, Rapicetta M, et al. The impact of a vaccination campaign against hepatitis B on the further decrease of hepatitis B virus infection in a southern Italian town over 14 years. Eur J Intern Med 2012 ; 23 : 190-2.
38. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. Vaccine 2007 ; 25 : 8726-31.
39. Update vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1996 ; 45 (RR-12) : 1-35.
40. Hepatitis B vaccines. WHO position paper, 2009. Wkly Epidemiol Rec 2009 ; 84 : 405-20.
41. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. Neurology 2004 ; 63 : 838-42

42. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B. 2 octobre 2008. Disponible à [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspace20081002\\_HepB.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspace20081002_HepB.pdf)
43. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011 ; 258 : 1197-206.
44. Launay O, Floret D. Vaccination contre l'hépatite B. *Med Sci (Paris)*. mai 2015;31(5):551-8.
45. Fonteneau L, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D. Estimations des couvertures vaccinales à 24 mois à partir des certificats de santé du 24<sup>e</sup> mois – 2004-2007. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, août 2010, 30 p
46. Fonteneau L, Guthmann JP, Collet M, Vilain A, Herbet JB, Lévy-Bruhl D. Couvertures vaccinales chez l'enfant estimées à partir des certificats de santé du 24<sup>ème</sup> mois, France, 2004-2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2010;31-32:329-33.
47. Antona, D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, De Peretti C et al. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2007;6:45-9.
48. Fonteneau L, Urcun JM, Guthmann JP, Collet M, Neulat N et al. Couverture vaccinale des enfants âgés de 6 ans, scolarisés en grande section de maternelle, France, 2005–2006. *Archives de Pédiatrie* 2013; 20: 241-7.
49. Fonteneau L, Urcun JM, Kerneur C, Guthmann JP, Guignon N et al. Couverture vaccinale des enfants âgés de 11 ans scolarisés en CM2, France, 2004-2005. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;51-52:493-7.
50. Loulergue P, Fonteneau L, Armengaud JB, Momcilovic S, Lévy-Bruhl D et al. Couverture vaccinale des étudiants en santé en stage dans les hôpitaux de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris en 2009. Enquête STUDYVAX. *Bull Epidemiol Hebd* 2011;35-36:376

- 51.** Guthmann JP, Abiteboul D. Vaccinations chez les soignants des établissements de soins de France, 2009. Couverture vaccinale, connaissances et perceptions vis-à-vis des vaccinations, rapport final. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 76 p.
- 52.** Guthmann JP, Fonteneau L, Ciotti C, Bouvet E, Pellissier G, Lévy-Bruhl D, Abiteboul D. Couverture vaccinale des soignants travaillant dans les établissements de soins de France. Résultats de l'enquête nationale Vaxisoin, 2009. Bull Epidemiol Hebd 2011; 35-36 :371-6.
- 53.** Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, et al. A national cross-sectional study among drugusers in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. BMC Infect Dis 2009 ; 9 : 113.
- 54.** Sclafer J, Avril E, Boubilley D, et al. Évolution de la couverture vaccinale contre l'hépatite B chez les patients vus à la consultation de médecine générale d'un centre de référence pour toxicomanes. Bull Epidemiol Hebd 2003 ; 7 : 41-4.
- 55.** Bost E. L'hépatite B et sa vaccination : évaluation prospective des pratiques professionnelles dans une population de médecins généralistes du Tarn et au sein du réseau « Hépatite 31 ». Toulouse, Juillet 2005. 141p.
- 56.** Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination. Rapport sur la vaccination. 30 novembre 2016. 49 p.
- 57.** Conseil National de l'Ordre des Médecins. (page consultée le 14/05/19). Atlas de la démographie médicale en France, [en ligne]. [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cnom\\_atlas\\_2018\\_0.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cnom_atlas_2018_0.pdf)

## ANNEXES

### Annexe 1 - Résumé des publications sur le lien entre le risque d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central et la vaccination contre l'hépatite B

Période	Type d'étude et critère d'évaluation	Résultats	Références
Touze, <i>Neurol</i> , <b>1993-1995</b>	Étude cas-témoin 121 cas - 121 témoins Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	< 2 mois : aOR = 1,7 (IC95 % : 0,5 ; 6,3)	Touze E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, et al. The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination. <i>Rev Neurol</i> 2000 ; 156 : 242-6
Fourrier, <i>Br J Clin Pharm</i> <b>1994-1998</b>	Comparaison cas observés/cas attendus Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	Excès de cas observés faible, non statistiquement significatif de cas observés (111)/cas attendus (103)	Fourrier A, Bégaud B, Alperovitch A, et al. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases.
Zipp, <i>Nat Medicine</i> , <b>1999</b>	étude rétrospective comparant l'incidence de maladie démyélinisante chez 27229 sujets vaccinés et 107469 non vaccinés contre le VHB	pas de sur-risque deux mois, six mois, un an, deux ans ou trois ans après vaccination	Zipp F., Weil J.G., Einhaupl K.M. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. <i>Nature Medicine</i> , 1999; 5(9): p. 964-965.
Sadovnik, <i>Lancet</i> , <b>2000</b>	comparaison de l'incidence de la SEP chez deux populations de 11-12 ans : 288657 enfants non vaccinés et 289651 enfants vaccinés à plus de 92%.	pas de différence d'incidence jusqu'à l'âge de 17 ans entre les deux populations	Sadovnick A.D., Scheifele D.W. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. <i>Lancet</i> , 2000; 355(9203): p. 549-550.
Ascherio, <i>NEJM</i> , <b>2001</b>	étude cas-témoins comparant 192 cas de SEP et 645 contrôles	absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB	Ascherio A., Zhang S.M., Hernan M.A., Olek M.J., Coplan P.M., Brodovicz K., et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2001; 344: p. 327-332.
Confavreux, <i>NEJM</i> , <b>2001</b>	étude rétrospective des facteurs associés à une poussée de SEP chez 643 patients déjà porteurs de cette maladie	pas de sur-risque de poussée dans les deux mois suivant une vaccination anti-VHB	Confavreux C., Suissa S., Saddier P., Bourdes V., Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2001; 344(5): p. 319-326.
Touze, <i>Neuroepidemiol</i> , <b>2002</b>	étude cas-témoins comparant 402 cas de maladie démyélinisante et 722 contrôles	pas de sur-risque de première poussée de maladie dans les deux mois suivant une vaccination anti-VHB	Touze E., Fourrier A., Rue-Fenouche C., Ronde-Oustau V., Jeantaud I., Bégaud B., et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. <i>Neuroepidemiology</i> , 2002; 21(4): p. 180-186.
DeStefano, <i>Arch Neurol</i> , <b>2003</b>	étude cas-témoins comparant 440 cas de SEP et de névrite optique et 950 témoins	pas de sur-risque de SEP dans l'année ou dans les cinq ans	DeStefano F., Verstraeten T., Jackson L.A., Okoro C.A., Benson P, Black S.B., et al. Vaccinations and risk of

		suivant une vaccination anti-VHB	central nervous system demyelinating diseases in adults. <i>Archives of Neurology</i> , 2003; 60 (4): p. 504-509.
Hernan, <i>Neurology</i> , <b>2004</b>	étude cas-témoins comparant 163 cas de SEP et 1604 contrôles	3,1 fois plus de vaccinés dans le groupe SEP [IC95% ; 1,5-6,3] mais sur des effectifs trop faibles pour conclure à un sur-risque	Hernan M.A., Jick S.S., Olek M.J., Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. <i>Neurology</i> , 2004; 63(5): p. 838-842.
Mikaeloff, <i>Brain</i> , <b>2007</b>	suivi d'une cohorte de 356 enfants ayant eu une première poussée de maladie démyélinisante	pas de sur-risque d'évolution ultérieure vers un diagnostic confirmé de SEP en cas de vaccination anti-VHB	Mikaeloff Y., Caridade G., Assi S., Tardieu M., Suissa S. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. <i>Brain</i> , 2007;130(Pt 4) : p. 1105-1110.
Mikaeloff, <i>Arch Pediat Adol Med</i> , <b>2007</b>	étude pédiatrique cas-témoins comparant 143 cas de SEP et 1122 témoins	pas de sur-risque de première poussée de SEP dans les trois ans suivant une vaccination anti-VHB	Mikaeloff Y., Caridade G., Rossier M., Suissa S., Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. <i>Archives of Pediatrics &amp; Adolescent Medicine</i> 2007; 161(12): p. 1176-1182.
Mikaeloff, <i>Neurology</i> , <b>2009</b>	étude pédiatrique cas-témoins comparant 349 cas de maladie démyélinisante de l'enfant et 2941 contrôles	pas de sur-risque lié au vaccin anti-VHB, quelle qu'en soit la marque	Mikaeloff Y., Caridade G., Suissa S., Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. <i>Neurology</i> , 2009; 72(10): p. 873-880.
Ramagopalan, <i>Neuroepidemiology</i> , <b>2009</b>	étude cas-témoins comparant 14362 cas de SEP et 7671 contrôles	absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB	Ramagopalan S.V., Valdar W., Dymont D.A., DeLuca G.C., Yee I.M., Giovannoni G., et al. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. <i>Neuroepidemiology</i> , 2009; 32(4): p. 257-262.
Langer-Gould, <i>JAMA Neurology</i> , <b>2014</b>	étude cas-témoins comparant 780 cas de maladie démyélinisante et 3885 contrôles	absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB	Langer-Gould A., Qian L., Tartof S.Y., Brara S.M., Jacobsen S.J., Beaber B.E., et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. <i>JAMA Neurology</i> , 2014; 71(12): p. 1506-1513.

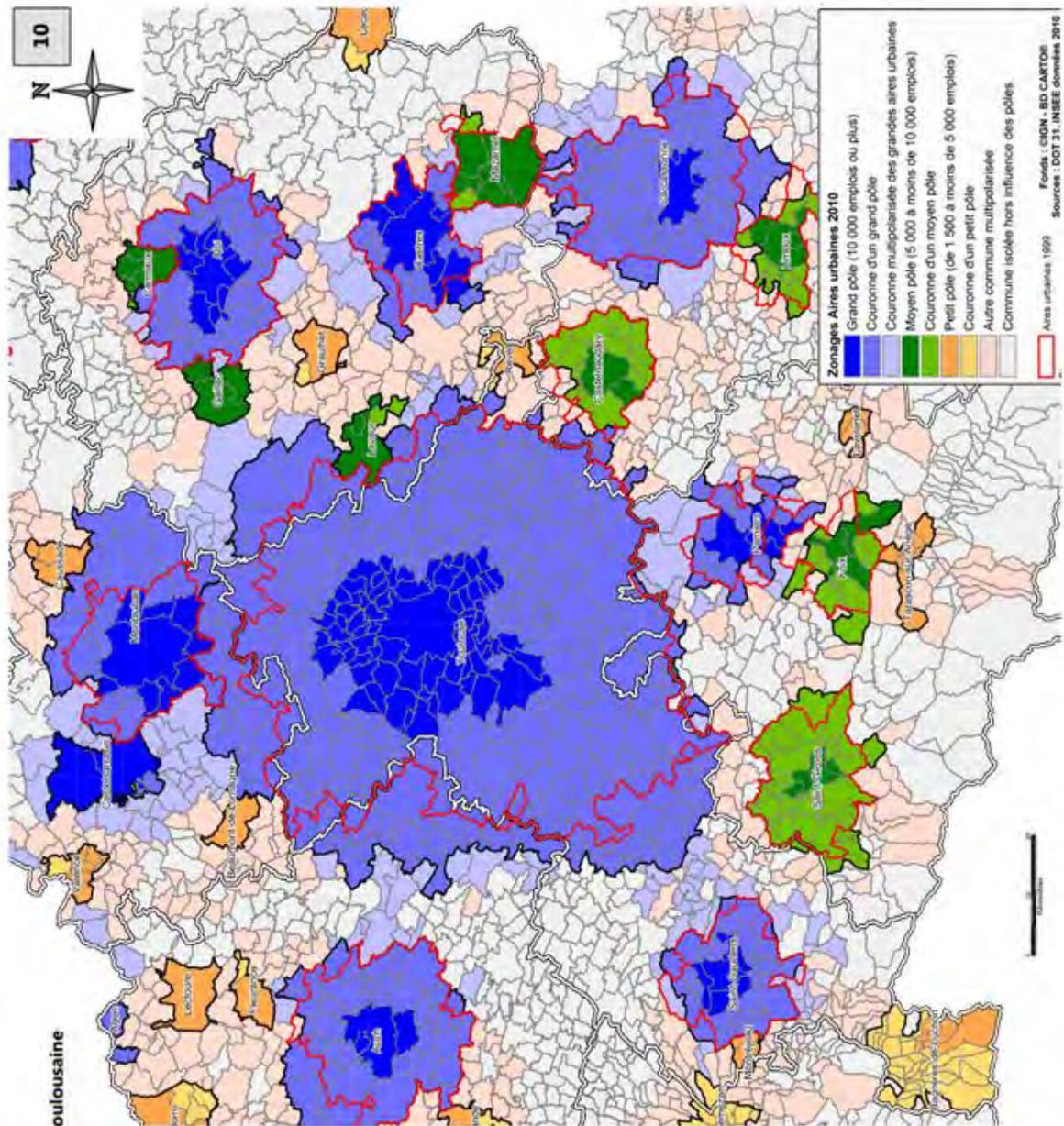
**Annexe 2 – Carte et définitions du zonage des aires urbaines du Tarn et de Haute-Garonne en 2010 selon l'INSEE**

## Aires urbaines Une influence croissante de l'aire urbaine toulousaine

Le zonage en aires urbaines 2010 de l'INSEE distingue

- les aires urbaines ou « grandes aires urbaines » ensemble de communes, d'un seul tenant et sans enclave, constitué par un pôle urbain (unité urbaine) de plus de 10 000 emplois, et par des communes rurales ou unités urbaines (couronne périurbaine) dont au moins 40 % de la population résidente ayant un emploi travaille dans le pôle ou dans des communes attirées par celui-ci. Sur la carte ces grandes aires urbaines sont représentées par des couleurs bleues.
- les « moyennes aires », ensemble de communes, d'un seul tenant et sans enclave, constitué par un pôle (unité urbaine) de 5 000 à 10 000 emplois, et par des communes rurales ou unités urbaines dont au moins 40 % de la population résidente ayant un emploi travaille dans le pôle ou dans des communes attirées par celui-ci. Sur la carte ces « moyennes aires » sont représentées par des couleurs vertes.
- les « petites aires », ensemble de communes, d'un seul tenant et sans enclave, constitué par un pôle (unité urbaine) de 1 500 à 5 000 emplois, et par des communes rurales ou unités urbaines dont au moins 40 % de la population résidente ayant un emploi travaille dans le pôle ou dans des communes attirées par celui-ci. Sur la carte ces petites aires sont représentées par des couleurs jaunes/oranges.

Cette carte fait nettement apparaître la tendance des aires urbaines à s'agrandir comme le montre notamment l'extension de l'aire urbaine toulousaine entre 1999 et 2010.



**Etude des pratiques des médecins généralistes**  
**concernant la vaccination contre l'hépatite B et l'obligation vaccinale**

*Questionnaire destiné aux médecins généralistes*

**A/Informations générales**

1- *Votre sexe :*

- Masculin
- Féminin

2- *Votre âge : .....*

3- *Vous êtes installé(e) depuis : ..... années*

4- *Votre ville d'exercice : .....*

5- *Votre activité :*

- Libérale seule
- Libérale + vacations dans une structure hospitalière : .....
- Libérale + autres vacations : .....

6- *Avez-vous dans votre patientèle une activité supérieure à la moyenne concernant les populations suivantes (plusieurs réponses possibles) ?*

- Enfants
- Personnes âgées
- Toxicomanes
- Populations migrantes
- Autre : .....

**B/L'hépatite B**

7- *Combien de cas d'hépatite B aigue ou chronique avez-vous eu dans votre patientèle au sein des 2 dernières années ?*

- Aucun
- Moins de 5 cas
- Entre 5 et 10 cas
- Plus de 10 cas

8- *Dans ces cas quel était le mode de contamination le plus courant ?*

- Transmission verticale (mère-enfant lors de la grossesse ou l'accouchement)
- Transmission horizontale (entourage d'un porteur)
- Transmission parentérale
- Transmission sexuelle
- Mode inconnu

9- *Que redoutez-vous le plus pour vos patients lors d'une contamination par le virus de l'hépatite B ?*

*Chez l'adulte :*

- L'hépatite fulminante
- Le passage à la chronicité
- La cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire
- Toutes ces réponses
- Autres : .....

Chez l'enfant :

- L'hépatite fulminante
- Le passage à la chronicité
- La cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire
- Toutes ces réponses
- Autres : .....

10- Comment proposez-vous le dépistage de l'hépatite B aux populations suivantes (une seule réponse possible par ligne, mettre une croix dans la case) :

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
Comportements sexuels à risque				
Cas intra-familial d'hépatite B				
Toxicomanes				
Femmes enceintes				
Immigrants de pays à moyenne ou forte endémie				
Voyageurs dans des pays à moyenne ou forte endémie				
Tous les patients				
Autres : .....				

### C/La vaccination contre l'hépatite B

11- Comment proposez-vous la vaccination contre le virus de l'hépatite B aux populations suivantes (une seule réponse possible par ligne, mettre une croix dans la case) :

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
Nourrissons				
Enfants non vaccinés				
Adolescents non vaccinés				
Professions à risques				
Conduites sexuelles à risques				
Cas intra-familial d'hépatite B				
Toxicomanes				
Immigrants de pays à moyenne ou forte endémie				
Voyageurs dans des pays à moyenne ou forte endémie				
Adultes sans facteurs de risques				
Autres : .....				

12- Parmi ces 2 schémas de vaccination lequel privilégiez-vous dans la population générale (patients >15 ans) ?

- Schéma standard : 3 injections à M0, M1 puis M5-M12
- Schéma accéléré : 3 injections à J0, J7-J10, J21 puis rappel à M12
- Autres : .....

13- Lorsque vous proposez la vaccination contre l'hépatite B, êtes-vous confronté à des réticences de la part des patients ou des parents ?

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais

Et lorsque vous proposez la vaccination contre Diphtérie - Tétanos - Polio ?

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais

14- Quelles sont les raisons parmi les suivantes les plus souvent évoquées ?

<b>Vaccination hépatite B</b>	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
Coût				
Réticence générale aux vaccins				
Présence d'adjuvant à base d'aluminium				
Effets secondaires				
Inutilité				
Maladie provoquée par le vaccin (SEP, MAL...)				
Autres : .....				

<b>Vaccination DTP</b>	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
Coût				
Réticence générale aux vaccins				
Présence d'adjuvant à base d'aluminium				
Effets secondaires				
Inutilité				
Maladie provoquée par le vaccin (SEP, MAL...)				
Autres : .....				

15- Parvenez-vous à vaincre ces réticences en discutant avec vos patients ?

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais

16- Vous-même dans votre exercice médical, avez-vous des réticences concernant la vaccination contre l'hépatite B ?

- Non

Oui le ou lesquels :

Coût	
Réticence générale aux vaccins	
Présence d'adjuvant à base d'aluminium	
Effets secondaires	
Inutilité	
Maladie provoquée par le vaccin (Sclérose en plaques, Maladies auto-immunes...)	
Autres : .....	

17- Avez-vous été confronté(e) à une pathologie survenant à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B ?

- Jamais
- Chez un patient que vous avez vacciné vous-même
- Chez un patient vacciné par un confrère

Quelle pathologie : .....

18- Comment vérifiez-vous la présence d'anticorps anti-HBs après vaccination des populations suivantes ?

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
Professions à risques				
Toxicomanes				
Pathologies à risques				
Nourrissons				
Tous les patients				
Autre : .....				

19- Actuellement, en France, comment jugez-vous le rapport bénéfice-risque collectif de ce vaccin ?

- Favorable
- Défavorable
- Sans opinion

20- Vous estimez-vous assez formé(e) et informé(e) sur l'hépatite B et sa vaccination ?

- Oui
- Non

#### **4/Obligation vaccinale**

21- Depuis l'instauration des 11 vaccins obligatoires pour les enfants nés après le 01/01/2018, votre pratique de la vaccination contre l'hépatite B a été :

- Inchangée
- Augmentée
- Diminuée

22- Actuellement, en France, comment trouvez-vous la politique de vaccination contre l'hépatite B ?

- Tout à fait claire
- Plutôt claire
- Pas très claire
- Pas du tout claire

23- Trouvez-vous que l'obligation vaccinale a clarifié la compréhension du calendrier vaccinal ?

*Par les parents :*

- Oui
- Non

*Par les professionnels de santé :*

- Oui
- Non

24- Trouvez-vous que l'obligation vaccinale a permis d'atténuer les réticences des patients vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B ?

- Oui
- Plutôt oui
- Plutôt non
- Non

25- Comment jugez-vous le fait d'inclure la vaccination hépatite B dans les vaccinations obligatoires de l'enfance ?

- Tout à fait d'accord
- Plutôt d'accord
- Pas trop d'accord
- Pas du tout d'accord

26- En Novembre 2016 le comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination concluait à un élargissement au moins temporaire de l'obligation vaccinale, pensez-vous que cette obligation vaccinale doit-être temporaire ou définitive ?

- Temporaire
- Définitive
- Ne se prononce pas

**COMMENTAIRES SUR LE SUJET :**

---

---

---

---

---

**TITRE : L'OBLIGATION VACCINALE ET VACCINATION HEPATITE B :  
EVALUATION PROSPECTIVE DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DANS UNE  
POPULATION DE MEDECINS GENERALISTES DU TARN ET DE HAUTE-GARONNE**

**Auteur :** RICHARD Paul

**Directeur de thèse :** Professeur Laurent ALRIC

**Lieu et date de soutenance :** Toulouse, le 11 juillet 2019

---

**Résumé en Français :**

**Contexte :** Au début des années 1990, une polémique vivace concerna le vaccin de l'hépatite B accusé de provoquer de graves pathologies neurologiques. Un climat de méfiance s'est installé au sein de la population malgré les études ayant disculpées le vaccin et les mesures prises par les autorités de santé pour améliorer l'image du vaccin et de la couverture vaccinale avec l'obligation de vaccination des nourrissons nés après le 1er janvier 2018 contre onze maladies infantiles dont l'hépatite B.

**Objectifs :** Nous avons donc voulu étudier les pratiques des médecins généralistes du Tarn et de Haute-Garonne concernant la vaccination contre l'hépatite B et notamment l'influence de l'obligation vaccinale sur celles-ci. Nous avons aussi étudié l'évolution des pratiques depuis 2005 et la comparaison avec le DTP.

**Patients et Méthodes :** Nous avons réalisé une enquête sur la pratique et les difficultés rencontrées concernant la vaccination contre le VHB par un questionnaire envoyé à une population de 400 médecins généralistes du Tarn et de Haute-Garonne.

**Résultats :** Notre étude montre que les mesures prises ont permis une diminution de la réticence des patients et des médecins entre 2005 et 2019 ( $p < 0,001$ ). L'obligation vaccinale a reçu un écho favorable sur la clarification du calendrier vaccinal par les patients, les médecins, et l'atténuation des réticences des patients, surtout pour l'ancienne génération de médecin ( $p = 0,033$  ;  $p = 0,017$  ;  $p = 0,040$ ). Les pratiques ont cependant été peu modifiées (61,8% inchangées) et les réticences des patients sont encore bien ancrées (55,9%).

**Conclusion :** Un travail d'information et de formation reste encore à fournir et semble primordial pour confirmer cette réhabilitation dans les années à venir. Des études épidémiologiques complémentaires sont à mener pour évaluer objectivement le taux de couverture vaccinale.

---

**Titre et résumé en Anglais : Vaccination obligation and hepatitis B vaccination : a prospective study of practices of GPs in Tarn and Haute-Garonne.**

**Background:** In the early 1990s, a perennial controversy surrounded the hepatitis B vaccine accused of causing severe neurological conditions. A climate of mistrust settled down within the population despite the studies which have cleared the vaccine and the measures taken by the health authorities to improve the image of the vaccine and the vaccination coverage with the obligation to vaccinate infants born after January 1, 2018 against eleven childhood diseases including hepatitis B.

**Objectives:** We wanted to study the practices of general practitioners in the Tarn and Haute-Garonne regarding vaccination against hepatitis B and particularly the influence of the vaccination obligation on them. We've also studied the practices evolution since 2005 and the comparison with DTP vaccine.

**Patients and Methods:** We investigated the practice and difficulties concerning VHB vaccination by a questionnaire sent to a population of 400 general practitioners from Tarn and Haute-Garonne.

**Results:** Our study shows that the measures taken have reduced the reluctance of patients and doctors between 2005 and 2019 ( $p < 0.001$ ). Vaccine obligation received a favorable response by patients and doctors to clarify the vaccination schedule, and on patients' reluctance, especially for the older generation of doctors ( $p = 0,033$  ;  $p = 0,017$  ;  $p = 0,040$ ). However, practices have not changed much (61.8% unchanged) and patients reluctance is still well established (55.9%).

**Conclusion:** A work of information and training has to be provided and seems essential to confirm this rehabilitation in the years to come. Additional epidemiological studies are needed to objectively evaluate the vaccination coverage rate.

---

**Mots-Clés :** Hépatite B – Vaccination – Médecins généralistes – Pratiques professionnelles – Obligation vaccinale

---

**Discipline administrative :** MEDECINE GENERALE

---

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France