

Dépistage et prise en charge des hépatites B et C et de leurs complications // Screening and management of hepatitis B and C and their complications

Coordination scientifique // Scientific coordination

Cécile Brouard, Santé publique France, Saint-Maurice

Et pour le Comité de rédaction du BEH : **Isabelle Gremy**, ORS Île-de-France, Institut Paris-Region, Paris, **Isabelle Villena**, CHU Reims, **Bertrand Gagnière**, Santé publique France-Bretagne, Rennes, **Raphaël Andler** et **Hélène Therre**, Santé publique France, Saint-Maurice

> SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL // Editorial

L'élimination des hépatites chroniques virales est-elle un objectif raisonnable à l'horizon 2030 ?

// Is the elimination of chronic viral hepatitis a reasonable objective by 2030?p. 602

Nathalie Ganne-Carrié & Marc Bourlière

Secrétaire générale & Président de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF)

ARTICLE // Article

Campagne de dépistage universel « Montpellier sans hépatite C » 2019 : description et évaluation

// "Montpellier sans hépatite C" universal screening campaign: Description and assessment...p. 604

Anne Guinard et coll.

Santé publique France – Occitanie, Montpellier et Toulouse

ARTICLE // Article

Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B en France.

Enquête nationale périnatale 2016

// Prevention of mother-to-child

transmission of hepatitis B virus in France.

2016 National Perinatal Survey.....p. 612

Cécile Brouard et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice

ARTICLE // Article

Impact clinique du traitement de l'hépatite C chronique par les antiviraux d'action directe. Résultats de la cohorte prospective ANRS CO 22-Hepather

// Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective ANRS CO-22 Hepather cohort study.....p. 623

Fabrice Carrat et coll.

Sorbonne université, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Paris

ARTICLE // Article

Épidémiologie des donneurs de sang infectés par le VHB et le VHC et risque résiduel de transmission de ces infections par transfusion en France, 1992-2018

// Epidemiology of blood donors infected with HBV and HCV and residual risk of transmission of these infections by transfusion in France, 1992 to 2018p. 632

Josiane Pillonel et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice

ARTICLE // Article

Fréquence des facteurs de risques de carcinome hépatocellulaire en France en 2017 : étude à partir de l'appariement des informations du Système national de données de santé

// Frequency of Risk factors of Hepatocellular Carcinoma in France in 2017: Study based on the matching of information from the National Health Data System.....p. 639

Yao Cyril Kudjawa et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <https://www.santepubliquefrance.fr/revues/beh/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directeur de la publication : Jean-Claude Desenclos, directeur scientifique, adjoint à la directrice générale de Santé publique France
Rédactrice en chef : Valérie Colombani-Cocuron, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrices en chef adjointes : Frédérique Biton-Debernardi et Jocelyne Rajnchapel-Messiaï
Secrétariat de rédaction : Marie-Martine Khamassi, Farida Mihoub
Comité de rédaction : Raphaël Andler, Santé publique France; Thierry Blanchon, Ipleps; Florence Bodeau-Livinec, EHESP; Bertrand Gagnière, Santé publique France - Bretagne; Isabelle Grémy, ORS Île-de-France; Anne Guinard/Damien Mouly, Santé publique France - Occitanie; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Philippe Magne, Santé publique France; Valérie Olié, Santé publique France; Alexia Peyronnet, Santé publique France; Annabel Rigou, Santé publique France; Hélène Therre, Santé publique France; Sophie Vaux, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.
Santé publique France - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

L'ÉLIMINATION DES HÉPATITES CHRONIQUES VIRALES EST-ELLE UN OBJECTIF RAISONNABLE À L'HORIZON 2030 ?

// IS THE ELIMINATION OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS A REASONABLE OBJECTIVE BY 2030?

Nathalie Ganne-Carrié^{1,2,3} & Marc Bourlière^{4,5}

Secrétaire générale & Président de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF)

¹ Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, APHP, Service hépatologie, Hôpital Avicenne, Bobigny

² Université Sorbonne Paris Nord, Paris

³ Inserm UMR 1138, équipe FunGeST, Centre de recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Paris

⁴ Service hépato-gastroentérologie Hôpital Saint-Joseph, Marseille

⁵ Université Aix-Marseille, Inserm 1252, IRD, SESSTIM (Sciences économiques & sociales de la santé & traitement de l'information médicale), Marseille

Les hépatites virales chroniques C, B et Delta sont des maladies le plus souvent silencieuses, asymptomatiques, responsables d'une morbidité et d'une mortalité importante dans le monde, pour lesquelles l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a fixé l'objectif d'élimination à l'horizon 2030 (90% de patients diagnostiqués et 80% de patients traités).

Plus de 290 millions de personnes dans le monde vivent avec le virus de l'hépatite B (VHB) et 90% d'entre elles ignorent leur statut. On estime qu'environ 20% des personnes vivant avec le VHB sont éligibles à un traitement dans le monde. En 2016, seulement 4,5 millions de porteurs du VHB étaient traités et viro-supprimés (*i.e.* avec charge virale sérique indétectable par PCR) pour trois quarts d'entre eux. Il existe une vaccination contre le VHB efficace et sûre, et si celle-ci était universellement pratiquée à la naissance, il faudrait près de 90 ans pour arriver à l'élimination du VHB. Pendant cette période, 80 millions de personnes décéderont de carcinome hépatocellulaire (CHC)¹. Le traitement des hépatites chroniques B repose actuellement sur l'utilisation des antiviraux directs (les analogues nucléos(t)idiques) qui permettent d'obtenir une viro-suppression, mais nécessitent un traitement prolongé sur plusieurs dizaines d'années pour obtenir une guérison fonctionnelle définie par une perte durable de l'Ag HBs sans traitement². Le développement de nouvelles molécules antivirales avec des mécanismes d'action différents (modulateurs oraux allostériques de la capsid (CAMS), ARN interférents, polymères d'acide nucléique), associé au développement de nouveaux immunomodulateurs (agonistes TLR 7 ou 8, vaccins thérapeutiques, inhibiteurs de PD1 ou de Treg⁽¹⁾) constitue un nouvel espoir d'aboutir, par la combinaison de ces différentes molécules, à une guérison fonctionnelle avec un traitement de durée plus courte³.

Toutes ces données montrent que la route menant à l'élimination de l'hépatite B dans le monde est encore longue et l'objectif d'élimination du VHB ne sera pas atteint universellement. Dans cette stratégie la sécurité transfusionnelle et la prévention de la transmission

materno-fœtale du VHB sont des éléments importants pour aboutir à l'élimination. Dans ce numéro du BEH, J. Pillonel et coll. démontrent que la sécurité virale des produits sanguins est aujourd'hui optimale en France. Sur la période 2016-2018, les risques résiduels de contamination transfusionnelle ont été estimés à 1/2 850 000 dons pour le VHB et 1/34 000 000 pour le VHC. Depuis la période 1992-1994, ils ont été divisés par 30 et 170 respectivement. Une des armes importantes dans le dépistage et la prévention de la transmission materno-fœtale du virus B repose sur la recherche de l'Ag HBs pendant la grossesse, obligatoire en France depuis 1992. L'étude de C. Brouard et coll. a évalué ce dépistage et la prévalence du VHB, ainsi que les facteurs associés au portage du VHB. Cette enquête nationale réalisée en 2016 pendant une semaine sur l'ensemble des maternités françaises montre un taux très élevé de réalisation du dépistage du VHB (97,1%), mais une mise en œuvre très insuffisante de la sérovaccination puisque moins des deux tiers des enfants sont correctement sérovaccinés (70/110). Par ailleurs, l'étude de Y. Kudjawa et coll. à partir des données du Système national de santé nous rappelle que, même en France, pays de faible incidence, le VHB joue un rôle important dans la survenue du CHC, puisqu'il représente un facteur de risque dans 10% des cas.

L'hépatite chronique C, en 2016, atteignait près de 71 millions d'individus. Cette maladie silencieuse, responsable de cirrhose et de CHC, constituait la deuxième cause d'indication à la transplantation hépatique en Europe, derrière les maladies du foie liées à l'usage excessif de l'alcool⁴. L'étude de Y. Kudjawa et coll. nous rappelle dans ce numéro du BEH que le VHC est le facteur de risque du CHC chez près de 17% des cas en France. Moins de 30 ans après la découverte du virus en 1989, le traitement actuel des hépatites chroniques C qui repose sur la combinaison d'antiviraux à action directe (AAD) permet en 8 à 12 semaines de guérir, sans effet secondaire, plus de 99,8% des patients entre les traitements de première et de deuxième ligne⁵. Le travail présenté par F. Carrat et coll., à partir de la cohorte française prospective Hepather, montre que le traitement par les AAD est associé à une réduction du CHC et de la mortalité à court et moyen

⁽¹⁾ PD1 et Treg sont des éléments du système immunitaire. Treg sont des lymphocytes T régulateurs naturels. PD1 est un récepteur présent à la surface des lymphocytes T.

terme⁶. Ces progrès thérapeutiques spectaculaires permettent d'envisager l'élimination du virus C à l'horizon 2030 proposé par l'OMS. Cette élimination nécessite la mise en place de trois volets successifs : la prévention, le dépistage et le traitement. Deux mesures indispensables au traitement ont déjà été prises par le ministère de la Santé : l'accès au traitement pour tous les patients ayant une hépatite chronique C en 2017, et la prescription des AAD qui a été élargie à tous les praticiens en 2019. En plein accord avec ces mesures, au cours des recommandations émises en 2018, l'Association française d'étude du foie (AFEF) avait élaboré un parcours de soins simplifié, pour les patients sans fibrose sévère et sans comorbidité, accessible à tous les médecins, quelle que soit leur spécialité, ainsi qu'aux généralistes investis d'un rôle pivot dans la prescription des AAD contre le VHC. Grâce à ces mesures, le nombre de patients traités entre 2014 et 2018 a été évalué par la Caisse d'assurance maladie à 73 000, mais il ne cesse de diminuer depuis, parce que la plupart des patients, déjà suivis par les hépato-gastroentérologues, les infectiologues et les internistes, ont été traités et guéris. D'après les études récentes, il reste environ 90 000 personnes porteuses du VHC à dépister et à traiter en 2020⁷.

En matière de dépistage, la Haute Autorité de santé recommandait en novembre 2019 l'intensification du dépistage des populations à risque, mais non un dépistage universel. L'AFEF et le dernier rapport Dhumeaux recommandent un dépistage universel sur la base de la modélisation réalisée par S. Deuffic-Burban et coll. qui montrait que la meilleure stratégie en terme de coût-efficacité est le dépistage généralisé⁸. Ce dépistage n'a de sens que s'il s'accompagne d'une part d'une sensibilisation de l'ensemble des professionnels de santé, afin de réaliser un parcours de soins simplifié vers la guérison du VHC, et, d'autre part, de campagnes d'information du grand public sur les modes de transmissions de l'hépatite C et la simplicité de sa guérison. La campagne de dépistage universel réalisée sur trois mois à Montpellier, rapportée dans ce numéro du BEH par A. Guinard et coll., est d'un grand intérêt. Les résultats peuvent sembler décevants avec un taux de séropositivité de 0,89%. Dans les résultats des questionnaires, les deux tiers des patients avec sérologie positive étaient âgés de 40 à 90 ans et la plupart déclaraient ignorer leurs facteurs de risque. Cette stratégie d'aller-vers et la coordination de toutes les chaînes, du dépistage au traitement, sont un gage d'efficacité qui répond à

l'objectif d'élimination du VHC. Cette campagne de dépistage innovante mérite d'être reproduite dans le temps et dans d'autres villes si l'on veut atteindre l'objectif de l'OMS à l'horizon 2030.

En conclusion, ce numéro du BEH, consacré aux hépatites virales chroniques nous montre les forces et les faiblesses de nos prises en charge du dépistage au traitement. La collaboration de tous et la multiplication de toutes les initiatives locales sont importantes, mais il serait aussi important d'avoir un programme national de prise en charge des hépatites coordonné par le ministère de la Santé avec des financements, des moyens humains adéquats et des objectifs évaluables pour atteindre, aussi rapidement que possible, les objectifs de santé publique définis par l'OMS. ■

Références

- [1] Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, *et al.* Requirements for global elimination of hepatitis B: A modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1399-408.
- [2] Chevaliez S, Hezode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: Finite treatment duration unlikely. *J Hepatol* 2013;58(4):676-83.
- [3] Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertolotti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: Towards a cure. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(11):827-44.
- [4] Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, *et al.* Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol.* 2018;69(4):810-7.
- [5] Bourliere M, Pietri O. Hepatitis C virus therapy: No one will be left behind. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(6):755-60.
- [6] Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, *et al.* Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. *Lancet.* 2019;393(10179):1453-64.
- [7] Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, *et al.* HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: Contribution to the new French screening strategy. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):896.
- [8] Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol.* 2018;69(4):785-792.

Citer cet article

Ganne-Carrié N, Bourlière M. L'élimination des hépatites chroniques virales est-elle un objectif raisonnable à l'horizon 2030 ? 2020;(31-32):602-3. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/31-32/2020_31-32_0.html

CAMPAGNE DE DÉPISTAGE UNIVERSEL « MONTPELLIER SANS HÉPATITE C » 2019 : DESCRIPTION ET ÉVALUATION

// "MONTPELLIER SANS HÉPATITE C" UNIVERSAL SCREENING CAMPAIGN: DESCRIPTION AND ASSESSMENT

Anne Guinard¹ (anne.guinard@santepubliquefrance.fr), Adeline Riondel¹, Caroline Six¹, Georges Philippe Pageaux², Magdalena Meszaros², Thomas Hottier³, Jean-Marc Laruelle⁴, Cécile Brouard⁵, Mathias Bruyand⁵, Damien Mouly¹ et le Comité technique Montpellier sans VHC*

¹ Santé publique France – Occitanie, Montpellier et Toulouse

² CHU Montpellier, service d'hépatogastroentérologie, Montpellier

³ URPS Biologie Occitanie, Montpellier

⁴ URPS Médecins Occitanie, Montpellier

⁵ Santé publique France, Saint-Maurice

* Comité technique Montpellier sans VHC : Association SOS Hépatites Occitanie, Mairie de Montpellier, Coordination hépatites (Cohep) Occitanie.

Soumis le 28.07.2020 // Date of submission: 07.28.2020

Résumé // Abstract

Introduction – Un programme innovant rassemblant de nombreux partenaires (hospitaliers, libéraux, associatifs et institutionnels) a été élaboré afin de mettre en place, dans différents sites d'un même laboratoire de biologie médicale (LBM), une campagne de dépistage universel des personnes pouvant avoir été infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) dans la ville de Montpellier pendant trois mois, de mi-septembre à mi-décembre 2019.

L'objectif de cet article est de présenter la campagne de dépistage et de fournir des éléments quantitatifs d'évaluation de cette campagne.

Méthodes – La population d'étude était : i) Les personnes se présentant directement pendant la période définie au LBM de Montpellier, sans ordonnance et sans frais ; ii) les personnes pour lesquelles une exposition à risque d'infection par le VHC avait été identifiée par un médecin qui avait alors prescrit un dépistage. Un questionnaire identifiant les facteurs de risques était proposé au moment du prélèvement.

Résultats – Sur les 13 semaines de dépistage, 10 143 tests de dépistage ont été réalisés, dont 8,7% chez des patients sans ordonnance. Une augmentation de 22% du nombre de tests réalisés par rapport à la même période de 2018 a été notée. Le taux de séropositivité était de 0,89% (90 sérologies positives), contre 1,12% (N=95) en 2018. Au total, 9 patients avaient un ARN positif et ont été pris en charge. Le taux de réponse au questionnaire était de 57% et les principaux facteurs de risque étaient des actes divers à risque (33%) et des actes médicaux (33%).

Conclusion – Ce modèle de campagne de dépistage est innovant et pourrait être reproduit pour d'autres thématiques. Bien que l'évaluation n'ait pas pu mettre en évidence une amélioration en termes de détection du nombre de nouveaux cas, elle a permis de montrer l'intérêt d'une collaboration multipartenariale associant dépistage et prise en charge des patients.

Introduction – An innovative program bringing together many partners (hospital, private, associative, and institutional) has been developed in order to set up a universal screening campaign for HCV-infected persons in the city of Montpellier for 3 months, from mid-September to mid-December 2019, in different sites of the same medical biology laboratory (MBL).

The objective of this article is to present the screening campaign, and to provide quantitative elements for the evaluation of this campaign.

Methods – The study population was: i) Individuals presenting directly to the MBL in Montpellier during the defined period without a prescription, the test was free of charge; ii) Individuals for whom an exposure at risk of HCV infection had been identified by a physician who had then prescribed screening. A questionnaire identifying risk factors was proposed at the time of collection.

Results – Over the 13 weeks of screening, 10,143 screening tests were performed, 8.7% of which were performed in patients without prescription. There was a 22% increase in the number of tests performed compared to the same period in 2018. The seropositivity rate was 0.89% (90 positive serologies) compared to 1.12% (N=95) in 2018. A total of 9 patients were RNA positive and were referred for medical care. The response rate to the questionnaire was 57% and the main risk factors reported were various risk acts (33%) and medical acts (33%).

Conclusion – This screening campaign model is innovative and could be implemented concerning other diseases. Although this evaluation had not shown a higher number of new cases detected compared to 2018, it has shown the benefits of multi-partner collaborations combining both screening and patient management.

Mots-clés : Hépatite C, Dépistage universel, Population générale, Évaluation
// **Keywords**: Hepatitis C, Universal screening, General population, Evaluation

Introduction / contexte

Avec 71 millions de personnes présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) dans le monde, 1,75 millions de personnes nouvellement infectées chaque année et, pour 80% d'entre elles, une évolution vers une infection chronique pouvant entraîner des complications sévères (cirrhose, cancer du foie), l'hépatite C est un enjeu de santé publique majeur¹. Depuis 2014, les antiviraux d'action directe (AAD) permettent d'éradiquer le virus chez plus de 95% des patients traités et de réduire significativement le risque de survenue d'un cancer du foie et la mortalité (voir F. Carrat et coll. dans ce numéro du BEH) avec une très bonne tolérance. La disponibilité de ces nouveaux traitements a conduit l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à fixer un objectif mondial d'élimination des hépatites B et C d'ici 2030².

La France s'est engagée à atteindre l'élimination de l'hépatite C d'ici 2025³. La prévalence de l'infection chronique par le VHC chez les personnes résidant en France métropolitaine, âgées de 18 à 75 ans, a été estimée à 0,30% (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [0,13-0,70]) en 2016⁴, tendant à diminuer depuis 2011 (0,42% [0,33-0,53]) et 2004 (0,53% [0,40-0,70])⁵. Les usagers de drogues par voie intraveineuse constituent la population la plus touchée, avec une prévalence de l'infection chronique estimée à 30% en 2011-2013⁶, et la plus à risque d'être contaminée, avec une incidence estimée à 11,2 [9,0-19,0] pour 100 personne-années pour les injecteurs au cours du dernier mois en 2011⁷. Les personnes ayant des antécédents de transfusion avant 1992 (année de mise en place du dépistage systématique des dons de sang) et celles ayant des antécédents d'actes médicaux invasifs peuvent également être à risque d'avoir été contaminées par le passé. Le risque de transmission sexuelle, considéré comme extrêmement faible chez les couples hétérosexuels stables, peut être augmenté en cas de rapports sexuels traumatiques, en particulier chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), notamment chez ceux atteints par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), possiblement en lien avec un contexte de consommation de produits psychoactifs⁸.

Avec 58 943 patients ayant initié un traitement par AAD en France métropolitaine entre 2014 et 2017, le recours à ces antiviraux a été très important, notamment avec l'accès universel pour l'ensemble des patients depuis 2016⁹. Le diagnostic des personnes infectées méconnaissant leur infection constitue aujourd'hui un enjeu majeur pour atteindre l'objectif d'élimination. La proportion de personnes infectées

méconnaissant leur statut a été estimée à 19,4% en population générale métropolitaine en 2016⁴ et à 39% chez les usagers de drogues ayant injecté au cours de la vie en 2011-2013⁶. Afin d'atteindre ces personnes, dont une partie peuvent ne pas avoir conscience d'avoir été exposées au VHC, des experts, l'Association française pour l'étude du foie (AfeF)¹⁰ et des associations de patients (dont SOS Hépatites et la campagne « Du bruit contre l'hépatite C »)¹¹ préconisent, depuis plusieurs années, la mise en place d'un dépistage universel de l'hépatite C, combiné à ceux du virus de l'hépatite B (VHB) et du VIH, en complément du renforcement du dépistage ciblé. Cette préconisation s'appuie sur les résultats d'une modélisation suggérant que le dépistage universel serait coût-efficace¹².

Cependant, dans leur rapport d'évaluation de l'efficacité des stratégies de dépistage, les experts de la Haute Autorité de santé (HAS) concluent qu'un dépistage universel élargi à la population générale ne serait pas efficient en France et qu'il faudrait plutôt renforcer le dépistage dans les populations les plus à risque de contamination¹³.

C'est dans ce contexte qu'une campagne de dépistage universel de l'hépatite C « Montpellier sans hépatite C » a été mise en place à l'automne 2019 à l'initiative de l'association SOS Hépatites Occitanie, de la Mairie de Montpellier et de la Coordination hépatites (Cohep) Occitanie qui développe des actions de lutte contre les hépatites B et C (information, prévention, dépistage, prise en charge et accompagnement).

L'objectif de cette campagne était de lutter contre la persistance d'une circulation virale du VHC dans une population présentant des facteurs de risque méconnus par ces personnes et de sensibiliser les médecins et autres professionnels de santé ainsi que la population générale sur le dépistage du VHC. Il s'agissait de faire la promotion d'un dépistage novateur, ouvert et accessible à la population montpelliéraine afin de dépister les personnes porteuses du VHC et de les orienter vers le traitement.

Santé publique France - Occitanie a été associée à ce projet pour fournir des éléments d'évaluation de cette campagne. Cette évaluation visait à quantifier le recours au dépistage lors de cette campagne de dépistage généralisé de la population, le nombre de découvertes de positivité VHC et à décrire les caractéristiques des personnes dépistées et des personnes positives pour les anticorps anti-VHC (rapport à paraître).

L'objectif de cet article est de présenter la campagne de dépistage et de fournir des éléments quantitatifs d'évaluation de cette campagne.

Matériel et méthodes

Description de la campagne

La campagne s'est déroulée du 16 septembre au 16 décembre 2019, dans différents sites d'un même laboratoire de biologie médicale (LBM) (entité juridique multisite). Ces sites couvraient tous les quartiers de la ville de Montpellier et représentaient 81% des sites LBM du secteur privé de la ville (incluant quatre sites rattachés à des cliniques privées).

La campagne a également impliqué un ensemble de partenaires : le Centre hospitalo-universitaire, les cabinets libéraux de gastroentérologie de Montpellier, les Unions régionales des professionnels de santé (URPS), médecins, biologistes et pharmaciens, la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM), la Mutualité sociale agricole (MSA) et la Sécurité sociale des indépendants de l'Hérault, l'Agence régionale de santé (ARS) Occitanie et Santé publique France.

La campagne de dépistage a été précédée d'une campagne de communication à partir du 14 août 2019 : affichage sur panneaux publicitaires, diffusion *via* les réseaux sociaux, site Internet dédié, affiches et flyers, médias.

La population cible de la campagne était : i) les personnes se présentant directement pendant la période définie au LBM de Montpellier pour se faire dépister sans rendez-vous, sans ordonnance et sans frais ; ii) les personnes pour lesquelles une suspicion ou un risque d'exposition à l'infection par le VHC avait été identifiée par un médecin qui avait alors prescrit un dépistage du VHC.

Le financement des tests des personnes sans ordonnance a été pris en charge par l'ARS Occitanie qui a souhaité soutenir cette démarche innovante visant à favoriser le dépistage et la prise en charge des personnes infectées par le VHC.

Déroulement du dépistage et recueil de données pour l'évaluation

Pour toute personne se présentant au LBM pour un dépistage du VHC (ou éligible au dépistage si elle venait sans ordonnance), des données sociodémographiques (âge, sexe, couverture sociale et assurances complémentaires), médicales (antécédents et actes de dépistage antérieurs VHB, VIH, syphilis) étaient recueillies par la personne à l'accueil du LBM.

La population d'étude pour l'évaluation de la campagne était l'ensemble des personnes dépistées pour les anticorps anti-VHC, au cours de la période de la campagne, dans l'entité LBM de Montpellier et ayant accepté de participer à l'étude. Les personnes ayant réalisé un don de sang ou une sérologie VHC dans le mois précédent et celles qui présentaient une infection par le VHC connue (en cours de traitement ou pas) n'étaient pas éligibles pour l'évaluation. Ce critère d'exclusion permettait de s'assurer que les personnes dont le résultat était positif au cours de la campagne correspondaient à de nouveaux diagnostics.

L'étude était présentée et proposée aux personnes éligibles, par le préleveur. En cas d'accord de

participation, un questionnaire papier était complété par le préleveur en face-à-face. Il portait sur l'existence d'expositions à risque vis-à-vis du VHC, correspondant aux recommandations de dépistage¹⁴ : usage de drogues par voie injectable ou per-nasale, acte médical (endoscopie, dialyse, intervention chirurgicale lourde, soins dentaires, accident d'exposition au sang), transfusion avant 1992, actes divers à risque (tatouage, piercing, acupuncture, mésothérapie, barbier), entourage proche porteur d'hépatite C, séjour prolongé ou soins de santé à l'étranger, rapport sexuel traumatique (avec présence de sang). Il recueillait également la connaissance par la personne de la campagne « Montpellier sans hépatite C ».

Si le résultat de la sérologie était positif, une recherche d'ARN du VHC était réalisée après demande de prescription au médecin traitant ou de la Cohep. En cas de résultat positif, un lien avec le médecin traitant, un hépato-gastroentérologue ou la Cohep était fait pour orienter le patient vers une prise en charge adaptée.

Si le patient avait un résultat négatif, des conseils de prévention lui étaient transmis en même temps que son résultat (figure 1).

Était également proposé au patient, un dépistage d'éventuelles co-infections VIH, VHB, syphilis.

Indicateurs pour l'évaluation et analyse statistique

Les indicateurs utilisés pour fournir des éléments quantitatifs d'évaluation de la campagne étaient les suivants :

- nombre de tests de dépistage anti-VHC réalisés par le LBM multisite au cours de la campagne et nombre de personnes dépistées ;
- nombre de tests positifs et de personnes positives pour les anticorps anti-VHC, selon les critères d'inclusion dans l'évaluation ;
- taux de positivité, défini comme le rapport du nombre de tests positifs sur le nombre de tests réalisés.

Ces indicateurs ont été comparés avec ceux de la même période de l'année précédente. À cette fin, le LBM a fourni les données de dépistage pour la même période en 2018.

Les caractéristiques sociodémographiques et les expositions à risque de la population d'étude ainsi que celles des personnes positives pour les anticorps anti-VHC ont été décrites. L'analyse descriptive a été stratifiée selon l'existence ou non d'une prescription médicale pour la réalisation du test de dépistage VHC.

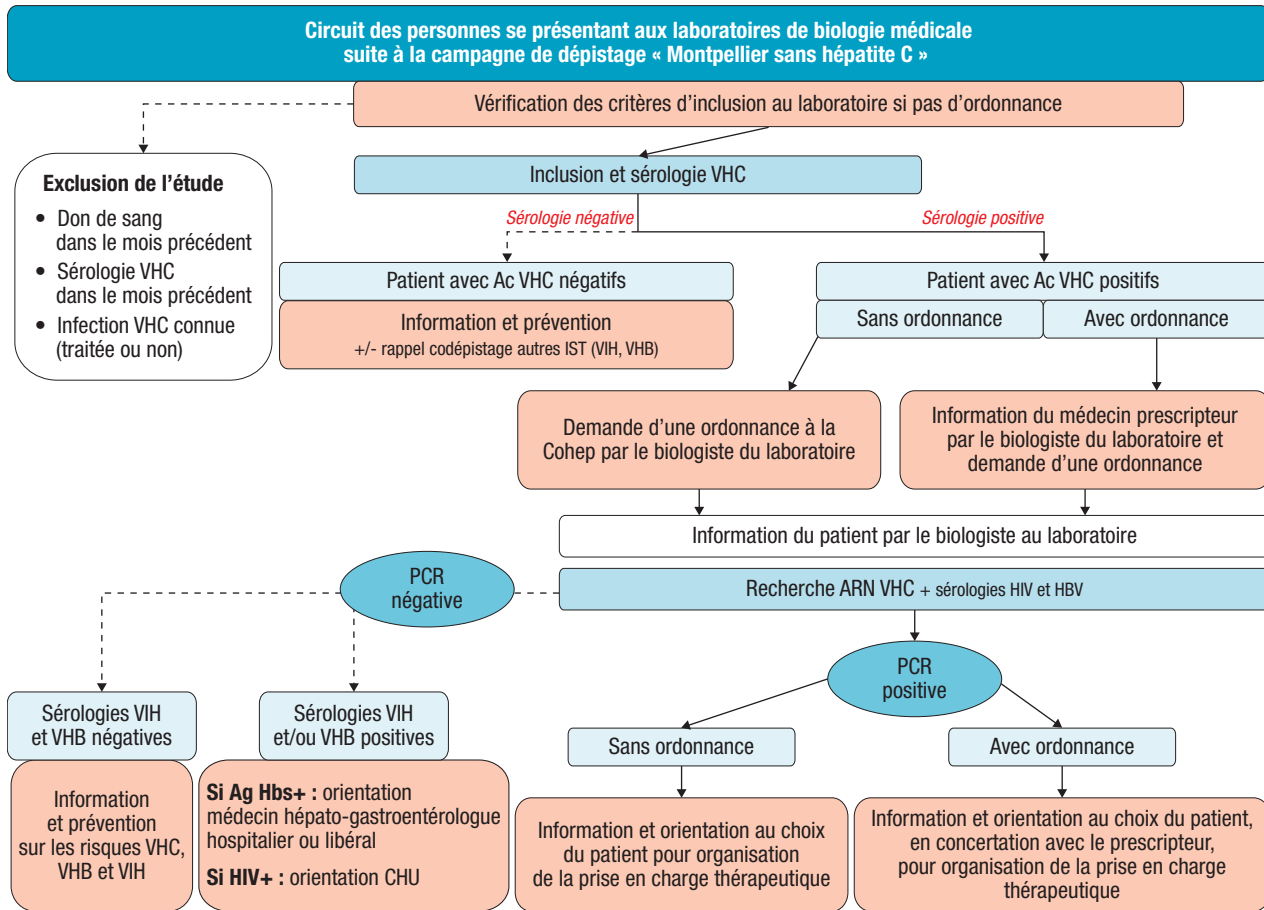
Les variables qualitatives des facteurs de risques influençant le dépistage ont été comparées à l'aide des tests du Chi² (seuil de significativité du p à 0,05).

Aspects éthiques

Une note d'information transmise au patient, présentant la finalité de l'étude, les données collectées et le responsable du traitement, précisait l'absence de tout élément permettant une identification dans l'analyse des données par Santé publique France. Elle informait la personne de la possibilité d'accéder

Figure 1

Aspects organisationnels de la campagne Montpellier sans hépatite C 2019



Ac : anticorps ; Cohep : Coordination hépatites ; CHU : Centre hospitalier universitaire.

et de rectifier ses données, voire de s'opposer à leur traitement. Les données se conformaient à la méthodologie de référence MR004 (déclaration de conformité n° 2204676).

Résultats

Nombre de tests réalisés, nombre de tests positifs et taux de positivité

Sur les 13 semaines du dépistage, 10 323 tests de dépistage du VHC ont été réalisés chez 10 143 personnes s'étant présentées pour un dépistage (172 personnes ont bénéficié de plus d'1 test). Dans 8,7% des cas (N=879 tests), les personnes étaient venues au LBM sans ordonnance. Les proportions de dépistages réalisés avec ou sans ordonnance ne différaient pas d'une semaine sur l'autre.

Le taux de séropositivité au VHC était globalement de 0,89% (90 sérologies positives), sans différence significative entre les patients venus avec ou sans ordonnance (respectivement 0,97% vs 0,34%, p=0,072).

Par rapport à la même période en 2018, on note une augmentation de 22% du recours au dépistage au sein du LBM. Quant au taux de positivité sur cette même période de 2018, il était de 1,12% (95 sérologies

positives). À noter qu'en 2018, l'ensemble des tests réalisés a été comptabilisé sans tenir compte du fait des critères d'exclusion de 2019.

Concernant les dépistages associés proposés, la majorité concernait le VIH (81,7%), le VHB (72,2%) et la syphilis (56,4%). Le taux de séropositivité le plus important était celui de la syphilis (1,4%), puis de l'hépatite B (0,6%) et du VIH (0,3%).

Caractéristiques des personnes dépistées

Le taux global de participation à l'étude sur les facteurs de risques a été de 58%. Parmi les 5 837 questionnaires complétés sur les facteurs d'exposition, 5 334 étaient exploitables. Parmi l'ensemble des participants, 41% (N=2 161) ont répondu n'avoir aucun facteur de risque à leur connaissance (31% pour les personnes venant sans ordonnance versus 20% pour celles avec ordonnance). Parmi ceux ayant signalé un ou plusieurs facteurs de risque, les risques déclarés étaient les actes divers à risque (33,5%), les actes médicaux (33,5%) et les rapports sexuels traumatiques (9,8%). Les patients sans ordonnance rapportaient davantage d'actes médicaux à risque (47,8% vs 30,9%) (tableau 1).

Les femmes représentaient 60,3% des participants, la classe d'âge la plus importante était celle des 20-49 ans (70,2%) et 13% bénéficiaient

Tableau 1

Facteurs de risque de transmission de l'hépatite C selon que le dépistage du VHC a été réalisé avec ou sans ordonnance – Campagne Montpellier sans hépatite C, 2019

	Avec ordonnance		Sans ordonnance		p value*
	N	%	N	%	
Actes divers à risque¹	1 537	34,9	211	25,9	<0,05
Acte médical²	1 361	30,9	390	47,8	<0,05
Proche porteur du VHC	158	3,9	44	5,4	<0,05
Rapport sexuel traumatique	476	10,8	34	4,2	NS
Transfusion avant 1992	71	1,6	27	3,3	<0,05
Usage de drogue injectable ou par sniff	336	7,6	17	2,1	<0,05
Soins de santé à l'étranger ou zone géographique d'origine					
– Europe occidentale, Amérique	156	3,5	33	4,0	<0,05
– Europe de l'Est, Moyen-Orient, Asie	132	3,0	21	2,6	<0,05
– Afrique	177	4,0	39	4,8	<0,05
Total	4 404		816		

¹ Actes divers à risque (tatouage, piercing, acupuncture, mésothérapie, barbier).

² Endoscopie, dialyse, intervention chirurgicale lourde, soins dentaires, accident d'exposition au sang.

* Test du Chi2.

NS : non significatif.

de la Couverture maladie universelle (CMU). Comparées aux personnes s'étant présentées avec ordonnance, on notait une plus grande proportion de femmes (64,8% vs 59,9%, $p<0,05$) et de personnes âgées de 50 ans ou plus (66,6% vs 25,8%, $p<0,05$) parmi les personnes venues sans ordonnance (tableau 2).

Personnes séropositives

Parmi les 90 personnes séropositives au VHC, la très grande majorité était venue au laboratoire avec une ordonnance (seules 3 personnes étaient venues sans ordonnance). Comparées aux personnes testées négatives, ces 90 personnes étaient majoritairement de sexe masculin (58,9% vs 39,5%, $p<0,05$), et étaient plus souvent bénéficiaires de la CMU (23,3% vs 12,8%, $p<0,05$). On note également chez les personnes séropositives, un gradient significatif d'âge croissant, les personnes de plus de 50 ans représentant 66,7% vs 27,9% chez les séronégatifs (figure 2).

Parmi les 31 personnes séropositives ayant complété le questionnaire sur les facteurs de risques (soit un taux de participation de 34% chez les séropositifs), 10 ne déclaraient aucun facteur de risque. Afin de vérifier l'absence d'indication au dépistage et comprendre pourquoi ces personnes avaient eu une ordonnance, leur médecin traitant a été contacté par le LBM : en pratique, tous les patients avaient des facteurs de risques connus et 6 n'auraient pas dû être dépistés lors de cette campagne. Les principaux facteurs de risques étaient d'avoir fait usage de drogues injectables ou d'avoir un proche porteur du VHC.

La recherche d'ARN a été réalisée pour les 69 personnes séropositives pour le VHC, les autres étant perdues de vue, et 9 personnes ont eu un ARN positif. Toutes ces personnes avaient des facteurs de risques et ont été orientées pour une prise en charge médicale.

Discussion

Discussion des résultats de la campagne

Cette étude a montré une augmentation du nombre de sérologies sur la période de dépistage comparativement à la même période de l'année précédente (+22%). Cependant, le nombre de découvertes de séropositivité est inférieur en 2019 à celui de 2018 (N=90 vs N=95). Le taux de séropositivité semble avoir légèrement diminué entre les deux années. Cette diminution peut s'expliquer par un plus grand nombre de personnes dépistées en 2019, dont une partie sans facteur de risque connu. Par ailleurs, les différentes études de prévalence depuis 2004 montrent une diminution du réservoir de personnes infectées⁴⁻⁶.

Les caractéristiques des personnes ayant participé au dépistage sans ordonnance diffèrent de celles du dépistage ciblé par le médecin traitant : il s'agit plus souvent de femmes, âgées de 50 ans ou plus. Une des explications est qu'il s'agit probablement de personnes venant au LBM pour faire d'autres examens de routine en raison de leur âge et qui ont bénéficié de la campagne de dépistage.

Les avis d'experts de la HAS préconisent un dépistage ciblé autour des personnes ayant des facteurs de risque¹³. Notre étude a montré que parmi les personnes ayant répondu au questionnaire, une proportion de 40% parmi les répondants déclarait ne pas avoir de facteur de risque.

Les informations recueillies ont pu être vérifiées auprès des médecins traitants pour les 10 personnes séropositives qui avaient déclaré une absence de facteur de risque. En pratique, elles en présentaient toutes au moins un et le dépistage était donc bien ciblé par leur médecin. Le questionnaire proposé témoigne donc qu'une partie de la population ignore

Tableau 2

Données démographiques. Classes d'âge, sexe et couverture sociale chez les participants selon que le dépistage du VHC a été réalisé avec ou sans ordonnance – Campagne Montpellier sans hépatite C, 2019

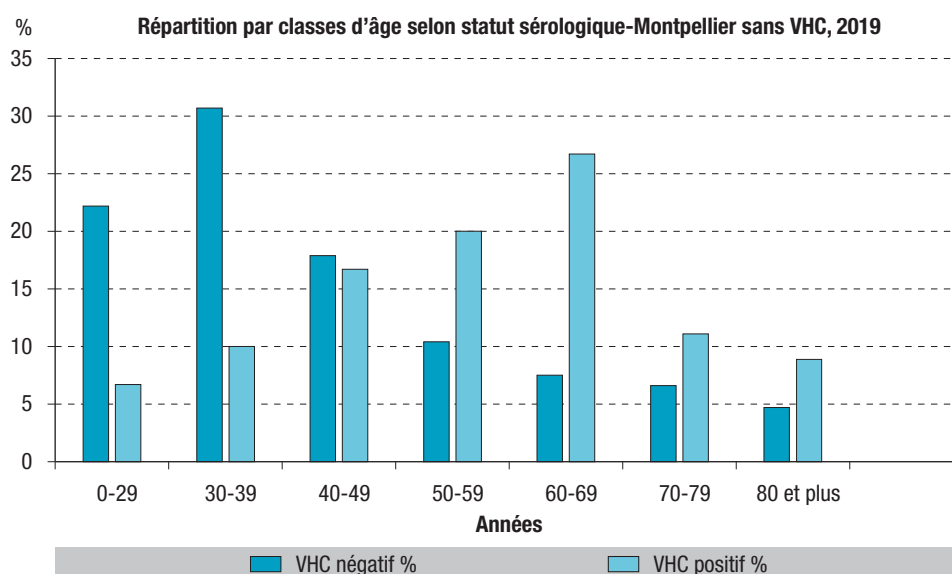
	Avec ordonnance		Sans ordonnance		p value*
	N	%	N	%	
Classe d'âge (années)					<0,05
0-19	37	0,4	4	0,5	
20-29	2 135	23,0	69	7,9	
30-39	2 975	32,1	123	14,0	
40-49	1 720	18,6	96	10,9	
50-59	897	9,7	163	18,6	
60-69	613	6,6	160	18,2	
70-79	500	5,4	174	19,8	
80-89	289	3,1	71	8,1	
90 et plus	100	1,0	17	1,9	
Sexe					<0,05
Femme	5 548	59,9	568	64,8	
Homme	3 718	40,1	309	35,2	
Couverture santé et complémentaire santé					<0,05
CMUc	1 187	12,8	128	14,6	
Mutuelle	6 081	65,6	598	68,2	
Aucune	1 998	21,6	151	17,2	
Total	9 266		877		

* Test du Chi2.

CMUc : Couverture maladie universelle complémentaire.

Figure 2

Répartition par classes d'âge de la population dépistée selon le statut sérologique – Campagne Montpellier sans hépatite C, 2019



encore qu'elle est potentiellement exposée au VHC, ne connaissant pas son facteur de risque. La communication autour des facteurs de risque du VHC dans la population constitue une piste de réflexion pour améliorer le dépistage et la prise en charge. Parmi ces pistes, il pourrait être proposé des campagnes de sensibilisation, en population générale, aux facteurs de risques (notamment les expositions iatrogènes antérieures aux années 1990) et de déstigmatiser le regard sur la maladie et les facteurs de risque connus.

Un des intérêts de cette campagne de dépistage est également d'avoir proposé de coupler le dépistage de l'hépatite C avec un dépistage combiné VHB, VIH et syphilis en présence de facteurs de risque pour ces trois pathologies, prescrits par le médecin.

Les recommandations des experts de la HAS préconisent, au moins une fois dans la vie, un dépistage du VIH pour toute personne âgée de 15 à 70 ans lors d'un recours aux soins, en dehors de toute notion d'exposition à un risque de contamination par le VIH¹⁵

et estiment qu'une proposition conjointe de tests de dépistage de l'infection à VHB et VHC en fonction des facteurs de risque pourrait faciliter le dépistage du VIH¹⁵.

À notre connaissance, aucune expérimentation de dépistage universel à l'échelle d'une ville n'avait été réalisée en France ; une expérimentation de dépistage de proximité de l'hépatite C à l'aide de TROD (test rapide d'orientation diagnostique) dans des pharmacies volontaires des départements de l'Aude et des Pyrénées-Orientales est actuellement en cours. En 2015-2016, une étude longitudinale en population générale dans la ville de Tromsø en Norvège, chez des adultes âgés de 40 ans et plus, retrouvait une prévalence basse des anticorps anti-VHC (0,6% [0,5-0,7]) et une prévalence de 0,2% des patients virémiques¹⁶. Une autre étude menée en Russie, dans la ville de Belgorod, confirme aussi une prévalence basse en population générale¹⁷.

Forces et limites de l'évaluation de la campagne de dépistage universel

Concernant les éléments d'évaluation de la campagne de dépistage de 2019, certains atouts peuvent être soulignés.

Il s'agit en effet de la première campagne de ce genre dans une grande ville en France. Le dispositif mis en place est innovant, alliant partenariat public et privé, institutionnels et municipalité. Parmi les acteurs ayant participé réellement à la campagne, la coordination a été très efficace et dynamique et a permis un parcours de prise en charge facilité vers le médecin prescripteur (patient avec ordonnance), le service expert hépatites du CHU (patient sans ordonnance) ou le médecin du choix du patient.

Cette stratégie nouvelle « de l'aller-vers » (certains laboratoires étant allés faire la promotion du dépistage dans leur quartier) et de coordination de toute la chaîne du dépistage au traitement est gage d'efficacité. Elle permet de souligner l'intérêt d'avoir accès à toutes les populations y compris celles plus marginalisées n'ayant pas de médecin traitant, du fait de la proximité et de la facilité d'accès.

La mise en place d'un recueil standardisé de données d'emblée a été facilitée par l'implication d'un LBM multisite. En effet, cette configuration a permis de mettre en place un circuit d'information simple. Il aurait sans doute été plus difficile de faire adhérer plusieurs LBM indépendants.

Concernant les limites de cette campagne, nous pouvons préciser plusieurs éléments. En premier lieu, concernant la partie de recueil par questionnaire sur les facteurs de risque, nous notons une participation partielle des personnes venues se faire dépister : 57% des personnes dépistées ont accepté de le compléter et 34% parmi les personnes séropositives. Il n'est pas possible de déterminer si cela a pu entraîner ou non un biais dans les informations recueillies, et encore moins d'en connaître le sens. Un biais de désirabilité sociale lors du remplissage du questionnaire est possible, c'est-à-dire que, face à la personne qui les interrogeait et

devait ensuite faire le prélèvement, il est possible que le patient ait voulu se montrer sous un jour favorable. Par exemple, une hypothèse serait que le patient n'ait pas souhaité mentionner un passé de toxicomanie. Un autre biais possible est le biais de mémorisation des facteurs de risque par les participants : dans la liste des facteurs de risque, des soins anciens ont pu ne pas revenir en tête au moment du remplissage. Ces biais expliquent que près de 40% des répondants ont déclaré ne pas avoir de facteur de risque. En raison de cette absence de réponse au questionnaire ou de réponses biaisées à celui-ci, les résultats du dépistage sont difficilement interprétables en termes de facteurs de risques.

Même si nos résultats de la campagne de dépistage ne semblent pas retrouver de nouveaux cas hors critères de dépistage de la HAS (et qui seraient donc passé à côté du dépistage en l'absence de cette campagne), la campagne a permis une augmentation du dépistage et de la coordination entre les divers acteurs de la lutte contre l'hépatite C.

Conclusion

La démarche mise en place a permis aux différents acteurs d'organiser cette campagne de dépistage menée à Montpellier en population générale et d'orienter les personnes porteuses du virus vers un parcours de soins coordonné, avec un dépistage fluide et simplifié. Ceci permet de répondre à l'objectif d'éliminer les hépatites virales d'ici 2030 fixé par l'OMS et encourage toutes les stratégies innovantes pour améliorer l'accès à leur dépistage⁸. Le modèle de campagne de dépistage s'appuyant sur des LBM de proximité pourrait facilement être transposable à d'autres thématiques. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Remerciements

Clothilde Hachin, Santé publique France, Saint-Maurice.

L'ensemble des personnes des membres de copilotage 34 : Marie Claude Wey pour le réseau Coordination hépatite, Françoise Imbert pour l'association SOS Hépatites Occitanie, Caroline Navarre et Olivier Dufour pour la mairie de Montpellier.

L'ensemble des personnels du LBM multisites pour leur implication.

L'Agence régionale de santé d'Occitanie et les agents impliqués dans la démarche.

Références

- [1] Organisation mondiale de la santé. Principaux repères sur l'hépatite C. Genève: OMS; 2019. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- [2] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO; 2016. 56 p. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>
- [3] Priorité prévention. Rester en bonne santé tout au long de sa vie, 2018-2022. Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; 2018. 47 p. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_de_sante_publicque__psnp.pdf

- [4] Saboni L, Brouard C, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, *et al.* Prévalence des hépatites chroniques C et B, et antécédents de dépistage en population générale en 2016 : contribution à une nouvelle stratégie de dépistage, Baromètre de Santé publique France-BaroTest. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(24-25):469-77. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/24-25/2019_24-25_1.html
- [5] Pioche C, Léon L, Vaux S, Brouard C, Lot F. Dépistage des hépatites B et C en France en 2016, nouvelle édition de l'enquête LaboHep. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(11):188-95. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/11/2018_11_1.html
- [6] Brouard C. Dernières données épidémiologiques : prévalence, dépistage et diagnostic des hépatites B et C. Journées françaises d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, Paris, 21-24 mars 2019.
- [7] Leon L, Kasereka S, Barin F, Larsen C, Weill-Barillet L, Pascal X, *et al.* Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: Model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys. *Epidemiol Infect.* 2017;145(5):895-907.
- [8] Cotte L, Cua E, Reynes J, Raffi F, Rey D, Delobel P, *et al.* The Dat'AIDS Study Group. Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men having sex with men. *Liver Int.* 2018. doi: 10.1111/liv.13922.
- [9] Dessauce C, Semenzato L, Rachas A, Barthélémy P, Lavin L, Comboroure JC, *et al.* Les antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur quatre ans de prise en charge par l'Assurance maladie (janvier 2014-décembre 2017). *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(24-25):502-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/24-25/2019_24-25_5.html
- [10] Association française pour l'étude du foie. Recommandations pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. Paris: Afef; 2018. 28 p. <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>
- [11] Association française pour l'étude du foie ; SOS hépatites. Campagne de dépistage contre l'hépatite C. Du bruit contre l'hépatite C. <https://dubruitcontrelhepatitec.com/>
- [12] Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol.* 2018;69(4):785-92.
- [13] Haute Autorité de santé. Évaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées par le VHC. Volet 1. Évaluer l'efficacité des stratégies de dépistage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. 129 p. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/evaluation_economique_evaluation_des_strategies_de_depistage_des_personnes_infectees_par_le_vhc_volet_1.pdf
- [14] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réunis par l'Anaes. Paris: Anaes; 2001. 8 p. https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/vhc_rapport_final_formate_recommandations.pdf
- [15] Haute Autorité de santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. 3 p. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir2/reevaluation_de_la_strategie_depistage_vih_-synthese_reco.pdf
- [16] Kileng H, Gutteberg T, Goll R, Paulssen EJ. Screening for hepatitis C in a general adult population in a low-prevalence area: The Tromsø study. *BMC Infect. Dis.* 2019;19(1):189.
- [17] Kyuregyan KK, Malinnikova EY, Soboleva NV, Isaeva OV, Karlsen AA, Kichatova VS *et al.* Community screening for hepatitis C virus infection in a low-prevalence population. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1038.

Citer cet article

Guinard A, Riandel A, Six C, Pageaux GP, Meszaros M, Hottier T, *et al.*; Comité technique Montpellier sans VHC. Campagne de dépistage universel « Montpellier sans hépatite C » 2019 : description et évaluation. *Bull Epidemiol Hebd.* 2020;(31-32): 604-11. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/31-32/2020_31-32_1.html

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIRUS DE L'HÉPATITE B EN FRANCE. ENQUÊTE NATIONALE PÉRINATALE 2016

// PREVENTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HEPATITIS B VIRUS IN FRANCE. 2016 NATIONAL PERINATAL SURVEY.

Cécile Brouard¹ (cecile.brouard@santepubliquefrance.fr), Cyrus Koenig¹, Camille Bonnet², Béatrice Blondel², Cécile Sommen¹, Florence Lot¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice

² Équipe de recherche en épidémiologie obstétricale, périnatale et pédiatrique (Epopé), Inserm, Université de Paris, Paris

Soumis le 28.07.2020 // Date of submission : 07.28.2020

Résumé // Abstract

Introduction – La prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite repose sur le dépistage prénatal de l'antigène (Ag) HBs, obligatoire en France depuis 1992, et, en cas de mère porteuse de l'AgHBs, sur la sérovaccination anti-VHB du nouveau-né dès la naissance. L'objectif était d'estimer les fréquences de réalisation du dépistage prénatal et de la sérovaccination, la prévalence de l'AgHBs, et d'étudier leurs facteurs associés.

Méthodes – Les données de l'Enquête nationale périnatale (ENP) 2016, recueillies par des sages-femmes enquêtrices auprès de l'ensemble des parturientes en France pendant une semaine, ont été analysées en univarié et multivarié (régression de Poisson) : caractéristiques sociodémographiques maternelles, suivi prénatal, état de santé du nouveau-né et caractéristiques de la maternité.

Résultats – Le statut AgHBs était documenté pour 97,0% des femmes. En analyse multivariée, il était plus souvent absent pour les femmes accouchant en métropole hors Île-de-France (rapport de prévalence, RP : 3,9, intervalle de confiance à 95%, IC95%: [2,6-5,9]), en maternité privée (RP : 1,8 [1,4-2,3]), pour celles principalement suivies pendant les six premiers mois par un gynécologue-obstétricien (RP : 1,5 [1,1-2,0]) ou par un médecin généraliste (RP : 1,9 [1,2-3,0]) par rapport à celles suivies par une sage-femme et pour celles ayant eu un suivi prénatal insuffisant (RP : 2,1 [1,5-3,1]). La prévalence de l'AgHBs était de 0,84%, atteignant 5,5% chez les mères nées en Asie ou en Afrique subsaharienne. La mise en œuvre de la sérovaccination n'était rapportée que pour 70 des 110 nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs.

Conclusion – Le dépistage prénatal de l'AgHBs est très largement réalisé, mais la mise en œuvre de la sérovaccination anti-VHB demeure très insuffisante.

Introduction – The prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV) is based on prenatal screening for the HBs antigen (Ag), mandatory in France since 1992, and, in the case of a mother carrying HBsAg, on anti-HBV serovaccination of newborns at birth. The objective was to estimate the frequencies of prenatal screening and serovaccination, the prevalence of HBsAg and to study their associated factors.

Methods – Data from the 2016 National Perinatal Survey (ENP), collected by midwives investigators from all parturients in France for one week, were analyzed in univariate and multivariate (Poisson regression): maternal socio-demographic characteristics, prenatal follow-up, newborn health and maternity characteristics.

Results – The HBsAg status was documented for 97.0% of the women. In multivariate analysis, it was more often absent for women giving birth in metropolitan France outside Ile-de-France (prevalence ratio, PR: 3.9, 95% confidence interval, 95%CI: [2.6-5.9]), in a private maternity unit (PR: 1.8 [1.4-2.3]), for those mainly followed during the first six months by an obstetrician-gynecologist (PR: 1.5 [1.1-2.0]) or by a general practitioner (PR: 1.9 [1.2-3.0]) compared to those followed by a midwife and for those who had insufficient prenatal care (PR: 2.1 [1.5-3.1]). The prevalence of HBsAg was 0.84%, reaching 5.5% in mothers born in Asia or sub-Saharan Africa. The initiation of serovaccination was only reported for 70 of 110 newborns of HBsAg carriers.

Conclusion – Prenatal screening for HBsAg is widely performed, but the implementation of anti-HBV serovaccination remains very insufficient.

Mots-clés : Hépatite B, Dépistage, Prévalence, Périnatalité, France, Enquête nationale périnatale
// **Keywords**: Hepatitis B, Screening, Prevalence, Perinatal, France, National perinatal survey

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) se caractérise par une hépatite B aiguë généralement asymptomatique qui évolue, dans 10% des cas en moyenne, vers une hépatite chronique (persistance de l'antigène AgHBs au-delà de six mois), pouvant entraîner une cirrhose ou un cancer du foie. La transmission mère-enfant du VHB, qui survient essentiellement lors de l'accouchement, reste une cause majeure du maintien de l'épidémie d'hépatite B dans le monde¹. En effet, en l'absence de mesures de prévention, le risque de transmission mère-enfant peut atteindre 90%, avec un taux de passage à la chronicité de 90% chez le nouveau-né².

Avec une prévalence de l'AgHBs estimée à 0,30% (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [0,14-0,70]) en métropole en 2016³, la France est un pays de faible endémicité pour l'hépatite B. La prévention de la transmission mère-enfant du VHB repose sur le dépistage prénatal de l'AgHBs (Elisa)⁴, obligatoire depuis 1992⁵, et, en cas de positivité de l'AgHBs chez la mère, sur la sérovaccination du nouveau-né associant des immunoglobulines anti-HBs et une première dose de vaccin dès la naissance⁶. L'efficacité de la sérovaccination réalisée dans les douze premières heures de vie est supérieure à 95% chez les nouveau-nés de mères AgHBs négatif avec une faible charge virale². Cependant, cette stratégie de prévention est insuffisamment mise en œuvre en France. Ainsi, selon les données de l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe), recueillies en maternité en France métropolitaine en 2011⁷, la fréquence de réalisation du dépistage prénatal était estimée à 92,4% et seuls les trois quarts des nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs, pour lesquelles l'information était présente (85%), auraient bénéficié de la sérovaccination⁷.

À partir des données de l'Enquête nationale périnatale (ENP) réalisée en France en 2016^{8,9}, l'objectif est : i) d'actualiser les estimations de la fréquence de réalisation du dépistage prénatal de l'AgHBs, la prévalence de l'AgHBs et la fréquence de mise en œuvre de la sérovaccination anti-VHB ; ii) d'étudier les facteurs associés à l'absence de statut AgHBs documenté, la prévalence de l'AgHBs et l'absence de sérovaccination des nouveau-nés.

Méthodes

Description de l'étude

L'ENP est une étude épidémiologique transversale réalisée périodiquement afin de suivre l'évolution de la santé périnatale et orienter les politiques publiques. L'ENP 2016 a porté sur l'ensemble des naissances (enfants nés vivants et mort-nés, d'un âge gestationnel d'au moins 22 semaines d'aménorrhée – SA – ou pesant au moins 500 grammes) survenues pendant l'équivalent d'une semaine en mars 2016 dans l'ensemble des maternités françaises, soit 14 142 naissances et 13 894 femmes^{8,9}.

Recueil de données

Le recueil de données sur les naissances, assuré par une sage-femme enquêtrice, comprenait :

- un entretien en face-à-face avec les femmes en suite de couches portant sur leur situation sociodémographique, leur santé avant la grossesse, le déroulement de leur grossesse, leur suivi prénatal et leur accouchement ;
- une collecte d'informations, à partir de leur dossier médical, sur leurs antécédents avant la grossesse, la réalisation des dépistages prénatals infectieux, la survenue de pathologies ou complications pendant la grossesse, l'accouchement et la santé de l'enfant.

Un questionnaire sur les caractéristiques de la maternité (taille, statut public/privé, niveau de spécialisation)¹⁰ était complété par son responsable.

Les données concernant l'hépatite B, recueillies à partir du dossier médical, portaient :

- sur la réalisation du dépistage prénatal de l'AgHBs et son résultat : « test réalisé/AgHBs négatif », « test réalisé/AgHBs positif », « test non réalisé car portage de l'AgHBs connu avant la grossesse », « test non réalisé pour une autre raison (femme vaccinée, grossesse non suivie...) » ou « pas d'information sur la réalisation du test ou sur le résultat » ;
- et, en cas d'AgHBs positif, sur sa date de découverte (« à l'occasion de cette grossesse », « avant cette grossesse », « non connu ») et sur la sérovaccination du nouveau-né à la naissance (« oui », « non », « non connu »).

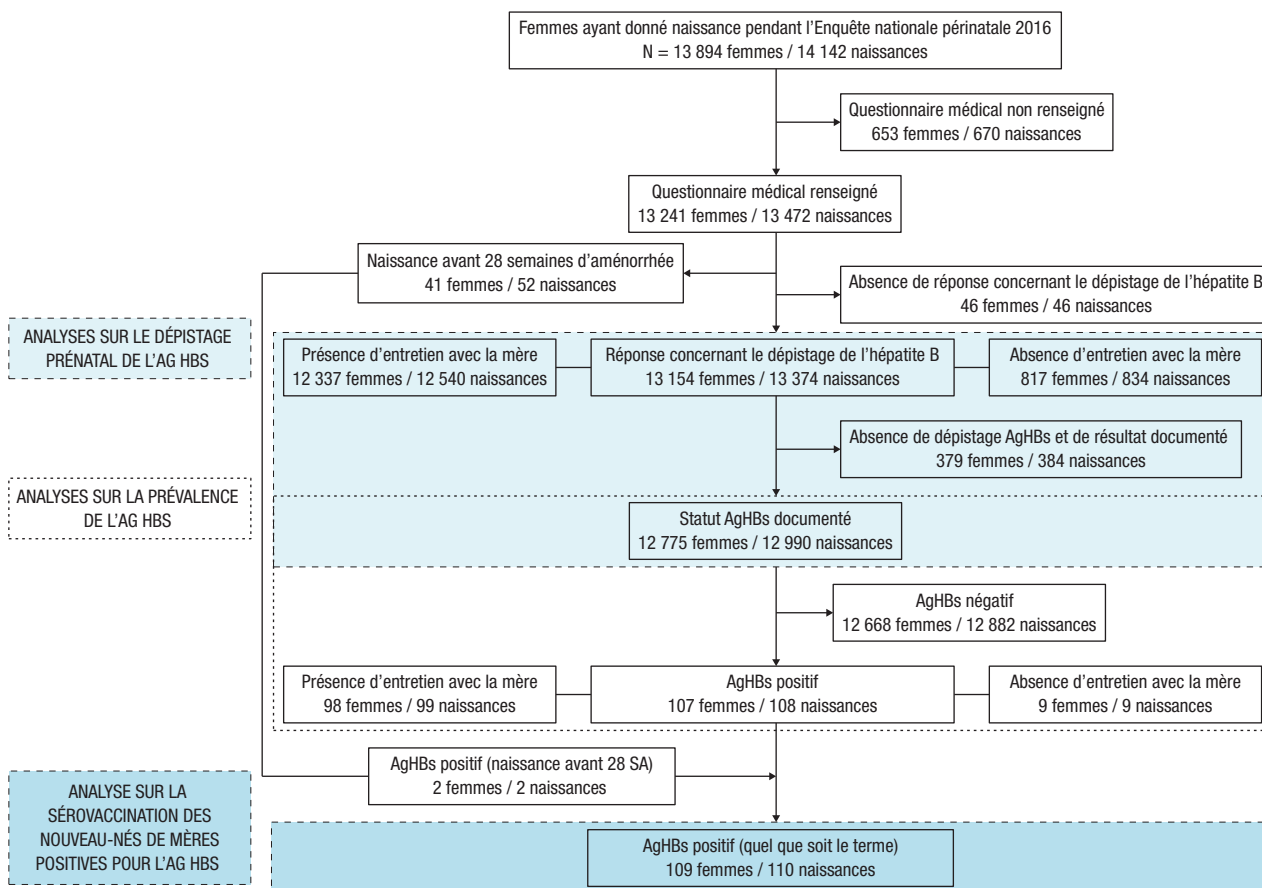
Indicateurs et analyse de données

L'analyse de données a porté sur les femmes pour lesquelles le questionnaire médical était renseigné (n=13 241), puis sur différentes sous-populations selon les indicateurs (figure 1) :

- Dépistage prénatal de l'AgHBs : la population d'étude était les femmes pour lesquelles la variable « réalisation du dépistage » était renseignée et ayant donné naissance à au moins 28 SA (n=13 154) car, au moment de l'étude, ce dépistage était recommandé au sixième mois de grossesse (quatrième consultation prénatale)⁴. La fréquence de réalisation du dépistage a été estimée. Les facteurs associés à l'« absence de statut AgHBs documenté », définie par les modalités « test non réalisé pour une autre raison » ou « pas d'information sur la réalisation du test ou sur le résultat », ont été étudiés en analyses univariées et multivariées.
- Prévalence de l'AgHBs : la population d'étude a été restreinte aux femmes avec un statut AgHBs documenté (n=12 775). La prévalence, définie comme la proportion de femmes ayant un AgHBs positif parmi celles pour lesquelles le statut AgHBs était connu, a été estimée et ses facteurs associés ont été étudiés en analyses univariées et multivariées.

Figure 1

Diagramme d'inclusion pour les analyses des données sur le dépistage prénatal de l'AgHBs, la prévalence de l'AgHBs et la sérovaccination anti-VHB, enquête nationale périnatale 2016, France



NB : les rectangles en pointillés indiquent les populations d'étude selon les indicateurs.

- Sérovaccination anti-VHB : la population d'étude était les nouveau-nés, nés vivants et non décédés à la maternité, de mères positives pour l'AgHBs (n=110 nouveau-nés). La fréquence de réalisation de la sérovaccination a été estimée. Les facteurs associés à l'« absence de sérovaccination », définie par les modalités « non » et « non connu » de la question sur la sérovaccination, ont été étudiés en analyses univariée et multivariée.

Les associations entre les variables à expliquer et les variables explicatives (caractéristiques socio-démographiques maternelles, suivi de grossesse et caractéristiques de la maternité), ont été testées en analyses univariée (Chi2 de Pearson) et multivariée (régression de Poisson). Les variables associées au seuil de 20% ont été introduites dans le modèle multivarié. Les associations en analyse multivariée sont présentées sous forme de ratios de prévalence (RP) assortis de leur intervalle de confiance à 95% (IC95%).

Les femmes avec un « suivi prénatal insuffisant » ont été définies comme celles ayant eu moins de visites prénatales ou d'échographies que le minimum recommandé selon l'âge gestationnel au moment de l'accouchement.

Les résultats ont été pondérés en prenant en compte une fraction de sondage de 1/52, l'échantillon de femmes enquêtées durant une semaine donnée étant considéré comme représentatif des femmes ayant donné naissance au cours de l'année^{8,9}.

L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Stata® version 14.2.

Résultats

Caractéristiques des mères et suivi de grossesse

Parmi la population d'étude pour le dépistage, la moitié des femmes avaient entre 30 et 39 ans (moyenne et médiane : 30 ans) (tableau 1). Près de 20% étaient nées à l'étranger : 6,7% en Afrique du Nord, 5,5% en Afrique subsaharienne, 3,7% en Europe, 1,2% en Asie et 2,4% dans d'autres pays. La maternité était située en Île-de-France pour 22,5% des femmes et dans les Départements et régions d'outre-mer (DROM) pour 5,2% ; elle était publique pour 69,5% des femmes.

Le suivi de grossesse dans les six premiers mois avait principalement été assuré par un gynécologue-obstétricien (64,6%) ou une sage-femme (23,3%) avec des disparités selon le statut de la maternité : les femmes accouchant en maternité privée

Tableau 1

Caractéristiques sociodémographiques des mères et de leur grossesse, Enquête nationale périnatale 2016, France

		Effectif brut	% pondéré	IC95%
Âge (n=13 145)	Moins de 30 ans	5 970	45,4	44,6-46,3
	30-39 ans	6 650	50,6	49,7-51,4
	40 ans et plus	525	4,0	3,7-4,3
Niveau d'études (n=12 233)	Inférieur ou égal au BEP	2 914	23,8	23,1-24,6
	Secondaire	2 686	22,0	21,2-22,7
	Enseignement supérieur	6 633	54,2	53,4-55,1
Emploi pendant la grossesse (n=11 706)	Sans emploi	4 326	37,0	36,1-37,8
	Emploi à temps partiel	1 491	12,7	12,2-13,4
	Emploi à temps plein	5 889	50,3	49,4-51,2
Revenu mensuel du foyer (n=12 088)	Moins de 1 500€	2 447	20,2	19,5-21,0
	De 1 500 à moins de 4 000€	7 503	62,1	61,2-62,9
	4 000€ et plus	2 138	17,7	17,0-18,4
Couverture sociale (n=12 320)	Régime général ou autre régime	10 308	83,7	83,0-84,3
	CMU/AME	1 712	13,9	13,3-14,5
	Aucune	300	2,4	2,2-2,7
Zone géographique de naissance de la mère (n=12 247)	France	9 858	80,5	79,8-81,2
	Afrique subsaharienne ou Asie	817	6,7	6,2-7,1
	Autre	1 572	12,8	12,3-13,4
Zone géographique de la maternité (n=13 153)	Métropole hors Île-de-France	9 467	72,0	71,2-72,7
	Île-de-France	2 997	22,8	22,1-23,5
	DROM	689	5,2	4,9-5,6
Statut de la maternité (n=13 153)	Public	9 145	69,5	68,7-70,3
	Privé ou Espic	4 008	30,5	29,7-31,3
Niveau de spécialisation de la maternité (n=13 149)	I	2 877	21,9	21,2-22,6
	II	6 772	51,5	50,7-52,4
	III	3 500	26,6	25,9-27,4
Principal professionnel de santé ayant assuré le suivi de grossesse dans les 6 premiers mois (n=12,210)	Gynécologue-obstétricien en ville ou en maternité privée	5 991	49,1	22,6-24,1
	Gynécologue-obstétricien en maternité publique	1 891	15,5	63,7-65,4
	Sage-femme libérale	1 080	8,8	6,2-7,1
	Sage-femme en maternité publique	1 770	14,5	
	Médecin généraliste	807	6,6	
	Plusieurs professionnels de santé ¹	671	5,5	5,1-5,9
Parité (n=13 154)	Primipare	5 485	41,7	40,9-42,5
	Multipare	7 669	58,3	57,5-59,1
Suivi prénatal insuffisant (n=12 115)	Non	11 461	94,6	94,2-95,0
	Oui	654	5,4	5,0-5,8
Réalisation du dépistage prénatal de l'AgHBs et résultat (n=13 154)	Test réalisé / AgHBs négatif	12 668	96,3	96,0-96,6
	Test réalisé / AgHBs positif	98	0,7	0,6-0,9
	Test non réalisé car portage de l'AgHBs connu avant la grossesse	9	0,1	0,0-0,1
	Test non réalisé pour une autre raison	136	1,0	0,9-1,2
	Pas d'information sur la réalisation du test ou sur le résultat	243	1,9	1,6-2,1

NB : L'analyse porte sur les 13 154 femmes ayant donné naissance à au moins 28 semaines d'aménorrhée et pour lesquelles la question sur la réalisation du dépistage prénatal était renseignée.

IC95% : intervalle de confiance à 95% ; CMU : Couverture maladie universelle ; AME : Aide médicale d'État ; DROM : Département et région d'outre-mer ; Espic : Établissement de santé privé d'intérêt collectif.

¹ Cette modalité inclut les femmes suivies en PMI.

ou dans un établissement de santé privé d'intérêt non lucratif (Espic) avaient été principalement suivies par un gynécologue-obstétricien en ville ou maternité privée (82,9%), tandis que celles accouchant en maternité publique avaient été principalement suivies par un gynécologue-obstétricien en ville ou maternité privée (33,9%), un gynécologue-obstétricien en maternité publique (21,5%), une sage-femme en maternité (19,5%). Pour 5,4% des femmes, le suivi prénatal était considéré comme insuffisant.

Dépistage prénatal de l'AgHBs

La question concernant la réalisation du dépistage n'était pas renseignée pour 46 femmes (0,3%). Parmi les 13 154 femmes pour lesquelles elle était renseignée, le dépistage avait été réalisé (avec le résultat indiqué dans le dossier) pour 97,0% (tableau 1). Il n'avait pas été réalisé en raison d'un portage de l'AgHBs connu avant la grossesse pour 9 femmes (0,1%), pour une autre raison (femme vaccinée, grossesse non suivie...) pour 1,0% des femmes. Pour 1,9%, aucune information sur la réalisation du test ou le résultat n'était indiquée dans le dossier médical.

L'absence de statut AgHBs documenté était significativement plus fréquente en métropole hors Île-de-France (3,5%) qu'en Île-de-France ou dans les DROM (1,3%, $p < 10^{-3}$), dans les maternités privées ou Espic (4,3%) que dans les maternités publiques (2,3%, $p < 10^{-3}$) et dans celles de niveau I ou II (3,2%) que dans celles de niveau III (2,0%, $p < 10^{-3}$) (tableau 2). La proportion de femmes sans statut AgHBs documenté variait selon le principal professionnel de santé ayant assuré le suivi de grossesse (sage-femme : 1,8%, gynécologue-obstétricien : 3,0%, médecin généraliste : 4,0%) et elle était deux fois plus élevée chez les femmes avec un suivi prénatal insuffisant (5,7%) que chez celles sans suivi insuffisant (2,6%, $p < 10^{-3}$).

Elle variait également selon les régions : elle était minimale en Guyane (0%), Île-de-France (1,1%) et Martinique (1,4%) et maximale dans les régions Grand-Est (4,3%), Bretagne (4,3%) et Pays de la Loire (4,6%) (figure 2A).

En analyse multivariée, l'absence de statut AgHBs documenté (2,9%) était plus fréquente chez les femmes ayant accouché en métropole hors Île-de-France par rapport à celles ayant accouché en Île-de-France (RP=3,9, IC95% : [2,6-5,9]), chez celles ayant donné naissance dans une maternité privée ou un Espic (RP=1,8 [1,4-2,3]) ou chez celles dont le revenu mensuel du foyer était inférieur à 1 500 € par rapport à celles avec un revenu compris entre 1 500 et 4 000 € (RP=1,4 [1,1-1,8]). Un suivi prénatal insuffisant (RP=2,1 [1,5-3,1]) ou un suivi pendant les six premiers mois principalement assuré par un gynécologue-obstétricien (RP=1,5 [1,1-2,0]) ou un médecin généraliste (RP=1,9 [1,2-3,0]) plutôt que par une sage-femme, étaient également associés à l'absence de statut AgHBs documenté.

Prévalence de l'AgHBs

Parmi les 12 775 femmes avec un statut AgHBs documenté, 107 étaient positives, soit une prévalence de 0,84% (tableau 3).

Elle était significativement plus élevée chez les femmes nées à l'étranger (2,49%) que chez celles nées en France (0,41%, $p < 10^{-3}$), atteignant respectivement 4,86% et 5,68% pour celles nées en Asie et en Afrique subsaharienne. La prévalence de l'AgHBs était associée au niveau socioéconomique en analyse univariée : elle était supérieure chez les femmes sans emploi pendant la grossesse (1,19%) par rapport à celles avec un emploi à temps plein ou partiel (0,64%, $p < 10^{-2}$), chez celles dont le revenu mensuel du foyer était inférieur à 1 500 € (1,56%) par rapport à celles avec un revenu d'au moins 1 500 € (0,61%, $p < 10^{-3}$) et chez celles sans couverture sociale ou bénéficiant de l'Aide médicale d'État (AME) ou de la Couverture maladie universelle (CMU) (1,69%) par rapport à celles bénéficiant du régime général ou d'un autre régime (0,65%, $p < 10^{-3}$). La prévalence était environ deux fois plus élevée chez les femmes ayant eu un suivi prénatal insuffisant (1,78%) que chez celles avec un suivi suffisant (0,73%, $p < 10^{-2}$) et plus de dix fois plus élevée chez les femmes séropositives pour le VIH (9,68%) que chez les femmes séronégatives (0,81%, $p < 10^{-3}$).

La prévalence de l'AgHBs variait significativement selon la zone géographique de l'établissement, de 0,66% en métropole hors Île-de-France, à 1,21% en Île-de-France et 1,63% dans les DROM. Elle atteignait 4,79% à Mayotte (figure 2B). À La Réunion, aucune femme parmi les 236 femmes dépistées n'était positive.

En analyse multivariée, les seuls facteurs associés à la prévalence de l'AgHBs étaient : la zone géographique de naissance avec, par rapport aux femmes nées en France, un ratio de prévalence de 13,5 [7,8-23,3] pour les femmes nées en Afrique subsaharienne ou en Asie et de 2,7 [1,4-5,1] pour celles nées dans une autre zone géographique et la séropositivité VIH (RP=4,6 [1,4-15,1]) (tableau 3).

Parmi les 70 femmes (sur les 107 porteuses de l'AgHBs) pour lesquelles l'information était disponible, le diagnostic avait été réalisé au cours de cette grossesse pour 11 femmes (15,7%).

Absence de sérovaccination

Un total de 110 nouveau-nés étaient nés de 109 mères positives pour l'AgHBs, dont deux nourrissons nés avant 28 SA (figure 1). La question sur la réalisation de la sérovaccination à la naissance n'était pas renseignée pour 25 d'entre eux (22,7%), significativement plus souvent pour ceux dont la mère était née en France (42,5%) que pour ceux dont la mère était née à l'étranger (10,0%, $p < 10^{-3}$).

Parmi les 85 nouveau-nés pour lesquels celle-ci était renseignée, la sérovaccination avait été réalisée pour 82,4% (n=70), n'avait pas été réalisée pour 15,3% (n=13), et sa mise en œuvre n'était pas connue pour 2,3% (n=2).

Tableau 2

Facteurs associés à l'absence de statut AgHBs documenté, en analyses uni- et multivariées. Résultats pondérés, Enquête nationale périnatale 2016, France

		Analyse univariée			Analyse multivariée
		%	IC95%	p	RP [IC95%]
Ensemble des femmes		2,9	2,6-3,2		
Âge	Moins de 30 ans	2,6	2,2-3,0	0,17	1
	30-39 ans	3,1	2,7-3,6		1,2 [0,9-1,6]
	40 ans et plus	3,2	2,0-5,1		1,4 [0,8-2,3]
Niveau d'études	Inférieur ou égal au BEP	3,0	2,5-3,7	0,53	
	Secondaire	2,5	2,0-3,2		
	Enseignement supérieur	2,9	2,5-3,3		
Emploi pendant la grossesse	Sans emploi	3,0	2,5-3,5	0,62	
	Emploi à temps partiel	2,7	2,0-3,6		
	Emploi à temps plein	2,7	2,3-3,1		
Revenu mensuel du foyer	Moins de 1 500€	3,3	2,6-4,0	0,19	1,4 [1,1-1,8]
	De 1 500 à moins de 4 000 €	2,6	2,3-3,0		1
	4 000 € et plus	3,0	2,4-3,9		1,2 [0,9-1,6]
Couverture sociale	Régime général ou autre régime	2,8	2,5-3,1	0,52	
	CMU/AME	3,0	2,3-4,0		
	Aucune	3,7	2,1-6,5		
Zone géographique de naissance de la mère	France	2,9	2,6-3,3	0,23	
	Afrique subsaharienne ou Asie	2,7	1,8-4,0		
	Autre	2,2	1,6-3,0		
Zone géographique de la maternité	Métropole hors Île-de-France	3,5	3,2-3,9	<10 ⁻³	3,9 [2,6-5,9]
	Île-de-France	1,1	0,8-1,5		1
	DROM	2,0	1,2-3,4		1,8 [0,9-3,7]
Statut de la maternité	Public	2,3	2,0-2,6	<10 ⁻³	1
	Privé ou Espic	4,3	3,7-4,9		1,8 [1,4-2,3]
Niveau de spécialisation de la maternité	I	3,2	2,6-3,9	0,002	1
	II	3,2	2,8-3,7		1,2 [0,9-1,6]
	III	2,0	1,6-2,6		1,1 [0,7-1,6]
Principal professionnel de santé ayant assuré le suivi de grossesse dans les 6 premiers mois	Sage-femme	1,8	1,3-2,3	<10 ⁻³	1
	Gynécologue-obstétricien	3,0	2,7-3,4		1,5 [1,1-2,0]
	Médecin généraliste	4,0	2,8-5,5		1,9 [1,2-3,0]
	Plusieurs professionnels de santé ¹	1,9	1,1-3,3		1,0 [0,5-1,8]
Parité	Primipare	2,6	2,2-3,0	0,07	1
	Multipare	3,1	2,7-3,5		1,1 [0,9-1,4]
Suivi prénatal insuffisant	Non	2,6	2,4-2,9	<10 ⁻³	1
	Oui	5,7	4,1-7,7		2,1 [1,5-3,1]

NB : L'analyse multivariée porte sur 11 786 femmes. Les associations significatives au seuil de 5% en analyse multivariée sont indiquées en gras.

IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; RP : Rapport de prévalence ; CMU : Couverture maladie universelle ; AME : Aide médicale d'État ; DROM : Département et région d'outre-mer ; Espic : Établissement de santé privé d'intérêt collectif.

¹ Cette modalité inclut les femmes suivies en PMI.

En analyse univariée, l'absence de sérovaccination était plus fréquente lorsque la mère était née en France (39,1%) que lorsqu'elle était née en Afrique subsaharienne ou en Asie (2,3%) ou dans un autre pays (26,3%) ($p < 10^{-2}$) (tableau 4). Elle était aussi plus fréquente en métropole hors Île-de-France (28,6%) qu'en Île-de-France ou dans les

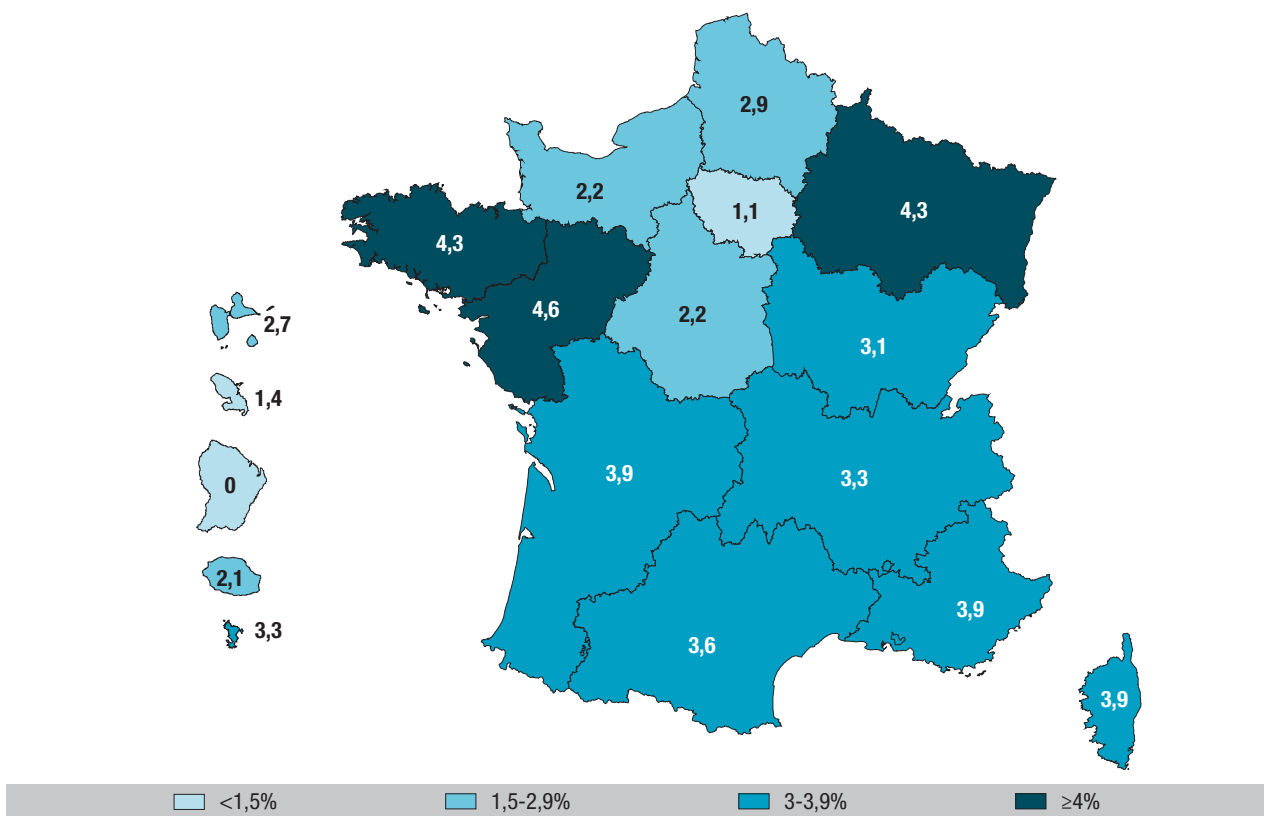
DROM (7,0%, $p = 0,01$). Tous les nouveau-nés de mères AgHBs positif, avec un suivi prénatal insuffisant ($n = 8$) ou dont le diagnostic avait été réalisé au cours de cette grossesse ($n = 10$), avaient été sérovaccinés.

En analyse multivariée, le seul facteur associé était la zone de naissance de la mère.

Figure 2

Proportion de femmes sans statut AgHBs documenté (figure A) et prévalence de l'AgHBs (figure B) par région. Résultats pondérés, enquête nationale périnatale 2016, France

A- Absence de statut AgHBs documenté



B- Prévalence de l'AgHBs

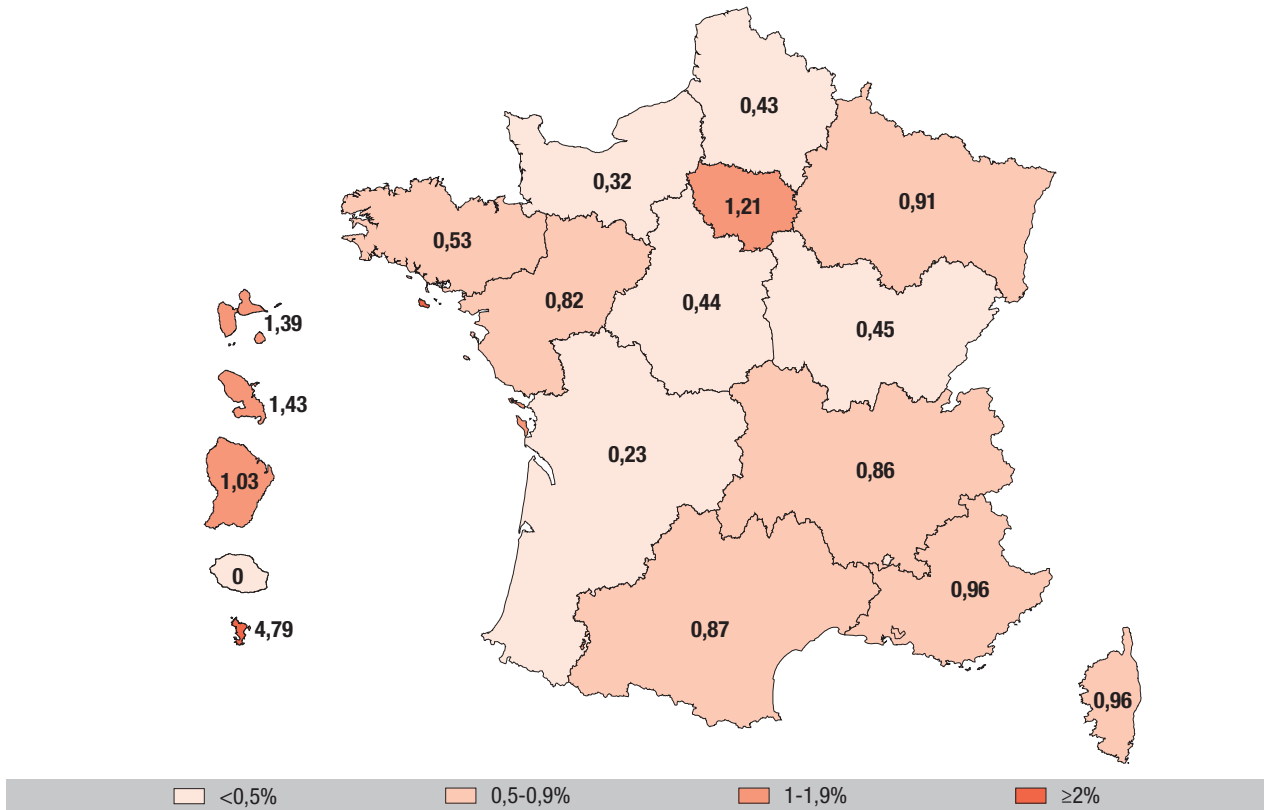


Tableau 3

Prévalence de l'AgHBs et facteurs associés en analyses uni- et multivariées. Résultats pondérés, Enquête nationale périnatale 2016, France

		Analyse univariée			Analyse multivariée
		%	IC95%	p	RP [IC95%]
Ensemble des femmes		0,84	0,69-1,01		
Âge	Moins de 30 ans	0,77	0,58-1,03		1
	30-39 ans	0,88	0,68-1,14	0,74	1,0 [0,7-1,7]
	40 ans et plus	0,98	0,41-1,01		0,8 [0,3-2,5]
Niveau d'études	Inférieur ou égal au BEP	1,06	0,75-1,51		
	Secondaire	0,73	0,47-1,13	0,24	
	Enseignement supérieur	0,74	0,56-0,98		
Emploi pendant la grossesse	Sans emploi	1,19	0,91-1,56		1
	Emploi à temps partiel	0,55	0,28-1,09	<10 ⁻²	0,8 [0,4-1,8]
	Emploi à temps plein	0,66	0,48-0,91		1,2 [0,7-2,1]
Revenu mensuel du foyer	De 1 500 à moins de 4 000 €	0,6	0,45-0,81		1
	Moins de 1 500 €	1,56	1,14-2,14	<10 ⁻³	1,2 [0,6-2,2]
	4 000 € et plus	0,63	0,37-1,07		1,1 [0,6-2,3]
Couverture sociale	Régime général ou autre régime	0,65	0,51-0,82		1
	CMU/AME	1,39	0,93-2,07	<10 ⁻³	1,1 [0,6-2,0]
	Aucune	3,46	1,88-6,27		1,0 [0,3-2,8]
Zone géographique de naissance de la mère	France	0,41	0,30-0,56		1
	Afrique subsaharienne ou Asie	5,53	4,16-7,34	<10 ⁻³	13,7 [7,9-23,9]
	Autre	0,91	0,54-1,52		2,7 [1,4-5,1]
Zone géographique de la maternité	Métropole hors Île-de-France	0,66	0,51-0,84		1
	Île-de-France	1,21	0,88-1,67	<10 ⁻³	0,7 [0,4-1,2]
	DROM	1,63	0,91-2,9		1,1 [0,4-2,6]
Statut de la maternité	Public	0,88	0,71-1,10		
	Privé ou Espic	0,73	0,51-1,05	0,38	
Niveau de spécialisation de la maternité	I	0,61	0,38-0,97		
	II	0,81	0,62-1,05	0,12	
	III	1,08	0,79-1,48		
Parité	Primipare	0,67	0,49-0,93		1
	Multipare	0,96	0,76-1,2	0,08	1,1 [0,7-1,8]
Suivi prénatal insuffisant	Non	0,73	0,59-0,90		1
	Oui	1,78	0,10-3,17	<10 ⁻²	1,2 [0,6-2,5]
Statut VIH	Négatif	0,81	0,67-0,99		1
	Positif	9,68	3,19-25,84	<10 ⁻³	4,7 [1,5-15,3]

NB : L'analyse multivariée porte sur 10 618 femmes. Les associations significatives au seuil de 5% en analyse multivariée sont indiquées en gras.

IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; RP : Rapport de prévalence ; CMU : Couverture maladie universelle ; AME : Aide médicale d'État ; DROM : Département et région d'outre-mer ; Espic : Établissement de santé privé d'intérêt collectif.

Discussion

Cette étude, réalisée auprès d'un échantillon large et représentatif des parturientes en 2016^{8,9}, a permis de fournir un état des lieux détaillé de la mise en œuvre de la prévention de la transmission mère-enfant du VHB en France en 2016. Elle montre un taux très élevé de réalisation du dépistage prénatal de l'AgHBs (97,0%), mais une mise en œuvre très insuffisante de la sérovaccination puisqu'elle n'était

rapportée que pour 70 des 110 nouveau-nés de mères positives pour l'AgHBs, soit moins de deux-tiers d'entre eux. La prévalence de l'AgHBs est estimée à 0,84% pour l'ensemble des parturientes, mais elle atteint 5,5% pour celles nées en Afrique subsaharienne ou en Asie et près de 10% pour celles séropositives pour le VIH.

La réalisation du dépistage prénatal atteint respectivement 97,0% et 96,8% en excluant ou non les données manquantes (0,3%), ce qui suggère

Tableau 4

Facteurs associés à l'absence de sérovaccination chez les nouveau-nés de mères positives pour de l'AgHBs, en analyses uni- et multivariées. Résultats pondérés, Enquête nationale périnatale 2016, France

		Analyse univariée			Analyse multivariée
		%	IC95%	p	RP [IC95%]
Ensemble des nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs		17,7	10,9-27,4		
Âge	Moins de 30 ans	18,8	8,6-36,1	0,84	
	30 ans et plus	17,0	9,0-29,7		
Niveau d'études	Inférieur ou égal au Bac	15,0	6,8-29,8	0,61	
	Supérieur au Bac	19,4	9,5-35,8		
Revenu mensuel du foyer	Moins de 1 500 €	16,1	6,8-33,7	0,78	
	1 500 € et plus	18,6	9,5-33,2		
Couverture sociale	Régime général ou autre régime	18,8	10,0-32,5	0,57	
	CMU/AME ou aucune	13,8	5,2-31,8		
Zone géographique de naissance	France	39,1	21,6-60,0	<10 ⁻²	13,1 [1,6-105,5]
	Afrique subsaharienne ou Asie	2,3	0,3-15,0		1
	Autre [ou non renseigné]	26,3	11,3-50,0		9,4 [1,1-78,2]
Zone géographique de la maternité	Métropole hors Île-de-France	28,6	16,9-44,0	0,01	2,6 [0,8-8,5]
	Île-de-France ou DROM	7,0	2,2-19,7		1
Suivi prénatal insuffisant	Non	19,1	11,1-30,8	0,17	
	Oui	0	–		
Principal professionnel de santé ayant assuré le suivi de grossesse dans les 6 premiers mois	Gynécologue-obstétricien	15,2	7,4-28,9	0,59	
	Autre	20,0	9,2-38,2		
Découverte de l'AgHBs au cours de la grossesse	Non (ou information non disponible ou non renseignée)	20,0	12,4-30,7	0,11	
	Oui	0	–		
Complication de l'enfant à la naissance¹	Non	16,4	9,3-27,4	0,57	
	Oui	22,2	8,5-46,8		
Statut de la maternité	Public	17,5	9,9-29,0	0,94	
	Privé ou Espic	18,2	6,9-39,9		
Niveau de spécialisation de la maternité	I	27,3	8,9-58,9	0,37	
	II ou III	16,2	9,4-26,6		
Nombre d'accouchements de la maternité en 2015	Moins de 2 000	16,7	6,3-37,2	0,87	
	2 000 et plus	18,3	10,4-30,3		

NB : La variable à expliquer « absence de mise en œuvre de la sérovaccination » correspond aux nouveau-nés pour lesquels les modalités de réponse concernant la sérovaccination sont « Non » (n=13) et « Non connu » (n=2).

¹ Intubation, prématurité, transfert de l'enfant dans un service particulier ou un autre établissement, anomalie congénitale.

L'analyse multivariée porte sur 85 femmes. Les associations significatives au seuil de 5% en analyse multivariée sont indiquées en gras.

IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; RP : Rapport de prévalence ; CMU : Couverture maladie universelle ; AME : Aide médicale d'État ; DROM : Département et région d'outre-mer ; Espic : Établissement de santé privé d'intérêt collectif.

une progression, puisqu'elle était estimée à 74% en Haute-Vienne en 1999¹¹, à 89,6% en France entière en 2012 à partir des certificats de santé du 8^e jour (exploitation Santé publique France, non publiée) et entre 92,4% et 97,3% en métropole en 2011 (cohorte Elfe) selon la prise en compte ou non des données manquantes (5,5%)⁷. Ce taux de réalisation est très proche de ceux estimés dans d'autres pays européens tels que le Danemark (98,3%)¹², la Grande-Bretagne (96,4%)¹³, la Suisse (98,6%)¹⁴ ou l'Italie (97,7%)¹⁵ dans le courant des années 2000. L'importance du dépistage prénatal pour prévenir la transmission mère-enfant du VHB et son caractère

obligatoire⁵ doivent être rappelés afin de réduire encore plus la proportion de parturientes sans statut AgHBs documenté (2,9%).

L'analyse multivariée met en évidence que l'absence de statut AgHBs documenté concerne plus souvent les femmes ayant accouché en métropole hors Île-de-France (par rapport à celles ayant accouché en Île-de-France). Cette association avait déjà été retrouvée pour le VHB, mais aussi pour la syphilis, le VIH, la toxoplasmose et le cytomégalovirus à partir des données de Elfe recueillies en maternités⁷ et pour le VIH à partir de l'ENP 2016¹⁶. Ces résultats pour le VHB et le VIH, ainsi que la confrontation

de la proportion de femmes sans statut AgHBs documenté et de la prévalence par région (figure 2), suggèrent que le dépistage prénatal serait d'autant plus fréquent que leur prévalence est élevée¹⁷.

Le suivi prénatal des femmes est également un facteur important pour la réalisation du dépistage prénatal avec un statut moins souvent documenté : i) pour les femmes avec un suivi insuffisant, comme cela avait été montré pour le VIH¹⁶ ; ii) pour les femmes suivies principalement par un gynécologue/obstétricien ou par un médecin généraliste (vs celles suivies par une sage-femme), confirmant de précédents résultats pour le VIH et la syphilis^{7,16} ; iii) pour les femmes ayant accouché dans une maternité privée. Ce dernier résultat s'explique probablement par le fait que le suivi prénatal au cours des six premiers mois était beaucoup plus souvent assuré par un professionnel de santé libéral pour les femmes accouchant dans une maternité privée (92,6%) que pour celles accouchant dans une maternité publique (55,8%), avec possiblement un risque plus élevé de dossiers médicaux non intégralement transmis à la maternité. Il convient de noter que le questionnaire ne permettait pas de déterminer qui assurait le suivi au moment du dépistage prénatal de l'AgHBs (six mois de grossesse). C'est pourquoi, dans le modèle multivarié, ont été prises en compte à la fois la variable sur le principal professionnel de santé ayant assuré le suivi au cours des six premiers mois et celles sur la maternité.

Concernant l'association entre l'absence de statut AgHBs documenté et un revenu mensuel du foyer inférieur à 1 500 €, elle n'a pas été décrite dans d'autres études et mériterait donc d'être confirmée.

La prévalence de l'AgHBs chez les parturientes était estimée à 0,84% pour la France entière, proche de celle estimée pour la métropole en 2011 (0,8%)⁷. Comme attendu^{7,18}, la prévalence était particulièrement élevée (de l'ordre de 5%) chez les femmes nées en Afrique subsaharienne ou en Asie (en partie du fait de l'absence ou de l'insuffisance de la prévention de la transmission mère-enfant dans leurs pays d'origine)¹ et chez celles séropositives pour le VIH (près de 10%). Il est donc essentiel que le statut de ces femmes vis-à-vis du VIH et du VHB soit systématiquement documenté, ce qui n'est pas actuellement réalisé comme en témoignent les données de l'ENP 2016¹⁶. Ces disparités de prévalence selon l'origine géographique de la mère et la proportion de personnes nées à l'étranger, nettement plus élevée parmi les parturientes (20%) qu'en population générale (14%)¹⁹, sont à l'origine d'une prévalence estimée pour les parturientes plus de deux fois plus élevée que pour les femmes de 18-75 ans en population générale métropolitaine en 2016 (0,32%)³.

Par rapport aux autres pays européens, la prévalence de l'AgHBs chez les parturientes estimée en France est proche de celle estimée en Italie (0,8%), mais est supérieure à celle du Royaume-Uni (0,5%), de l'Espagne (0,1%) ou des Pays-Bas (0,3%)²⁰, probablement en lien avec des différences selon les pays dans les proportions de femmes nées à l'étranger et la répartition de leur pays d'origine.

L'ENP 2016 fournit de précieuses données de prévalence de l'AgHBs par région, confirmant son poids plus important dans les DROM (1,63%), notamment à Mayotte (4,79%), et en Île-de-France (1,21%) qu'en métropole hors Île-de-France (0,66%), comme déjà montré par les enquêtes LaboHep auprès des laboratoires²¹.

Les données Elfe recueillies en maternité étaient les premières données nationales sur la mise en œuvre de la sérovaccination anti-VHB chez les nouveau-nés de mères AgHBs positif. Les résultats étaient peu satisfaisants : la sérovaccination avait été réalisée chez 62,6% des nouveau-nés, non réalisée ou partiellement pour 21,9% et l'information était inconnue ou manquante pour 15,5%⁷. Les résultats de l'ENP 2016 font malheureusement le même constat d'une mise en œuvre très insuffisante de la sérovaccination. Selon le questionnaire complété à partir du dossier médical par des sages-femmes, la sérovaccination avait été réalisée pour 63,6% des nouveau-nés, non réalisée pour 11,8% et l'information était inconnue ou la question non renseignée pour 24,6%. Il n'est pas exclu qu'une partie des nouveau-nés, pour lesquels la sérovaccination n'était pas indiquée comme ayant été réalisée, ait néanmoins bénéficié de cette prophylaxie et qu'un problème de remplissage des dossiers médicaux ait en partie contribué à ces résultats peu satisfaisants. Ceci soulève néanmoins la question du suivi de l'enfant, reposant sur l'administration de deux autres doses de vaccin anti-VHB⁶ et un dépistage au cours de la première année de vie²². Deux études françaises locales ont également mis en évidence des lacunes dans la prise en charge des mères porteuses de l'AgHBs ou dans la prophylaxie chez l'enfant, y compris lorsque les mères présentaient une forte charge virale et donc un risque élevé de transmission à l'enfant^{23,24}.

L'analyse multivariée met en évidence que le seul facteur associé à l'absence de mise en œuvre de la sérovaccination était le fait que la mère soit née en France ou dans un pays autre que l'Afrique subsaharienne ou l'Asie. À l'instar du dépistage, cela suggère une moindre vigilance chez les femmes moins exposées au VHB. Une étude danoise en 2006-2010 avait également montré que le fait que la mère soit née au Danemark était significativement associé à une absence de sérovaccination (dans cette étude, 90% des nouveau-nés étaient sérovaccinés dans les 24 heures suivant la naissance)²⁵.

En conclusion, ces résultats montrent que le dépistage prénatal obligatoire de l'AgHBs est très largement réalisé, mais non systématique. Depuis, mai 2016, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande qu'il soit réalisé lors de la première consultation prénatale en même temps que celui du VIH (et non plus lors de la quatrième consultation prénatale), afin de permettre l'instauration d'un traitement antiviral chez les mères présentant une forte charge virale^{22,26,27}. L'application de cette nouvelle recommandation ainsi que son impact sur la fréquence de réalisation du dépistage mériteraient d'être évalués lors d'une prochaine enquête. Les résultats concernant la sérovaccination anti-VHB sont extrêmement préoccupants,

compte-tenu du risque élevé de transmission du VHB de la mère à l'enfant, du taux de passage à la chronicité de 90% alors que l'immunoprophylaxie est très efficace². Des études complémentaires et spécifiques seraient utiles pour mieux caractériser et comprendre ces résultats et impulser les actions de sensibilisation auprès des professionnels de santé prenant en charge les femmes enceintes et les nouveau-nés. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs ne déclarent pas de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Remerciements

Les auteurs remercient les femmes et les maternités participantes, ainsi que les enquêteurs et l'ensemble des membres de l'équipe ENP.

Financement

L'enquête nationale périnatale 2016 a été financée par le ministère chargé de la Santé (Direction générale de la santé, Direction générale de l'organisation des soins et Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) et par Santé publique France. Elle a été coordonnée par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (équipe Epopé).

Références

- [1] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva: WHO; 2017. 68 p. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf>
- [2] Paganelli M, Stephenne X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *J Hepatol*. 2012;57(4):885-96.
- [3] Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, *et al*. HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: Contribution to the new French screening strategy. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):896.
- [4] Haute Autorité de santé. Dépistage prénatal de l'hépatite B. Pertinence des modalités actuelles de réalisation. Saint-Denis: HAS; 2009. 43 p. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/dépistage_prenatal_hepatite_b_argu_vf.pdf
- [5] Décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal. Dernière MAJ : 27.05.2003. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000540419&dateTexte=20030526>
- [6] Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020. 85 p. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29juin20.pdf
- [7] Richaud Eyraud E, Brouard C, Antona D, La Ruche G, Tourdjman M, Dufourg MN, *et al*. Dépistage des maladies infectieuses en cours de grossesse : résultats de l'enquête Elfe en maternités, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015;(15-16):254-63. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_4.html
- [8] Coulm B, Bonnet C, Blondel B. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. Les naissances. Paris: Drees; 2017. 317 p. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/rapports/article/enquete-nationale-perinatale-2016-les-naissances-et-les-etablissements>
- [9] Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C; National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46:701-13.
- [10] Fresson J, Rey S, Vanhaesebrouck A, Vilain A. Les maternités en 2016. Premiers résultats de l'enquête nationale périnatale. *Études & Résultats (Drees)*. 2017;(1031):1-8. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/les-maternites-en-2016-premiers-resultats-de-l-enquete-nationale-perinatale>

drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/les-maternites-en-2016-premiers-resultats-de-l-enquete-nationale-perinatale

- [11] Denis F, Berges P, Chastagner M, Delpeyroux C. Dépistage de l'Ag HBs chez les femmes enceintes : quel taux de couverture ? Enquête en Haute-Vienne, 1999. *Bull Epidemiol Hebd*. 2003;(33):157-8. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2003/33/beh_33_2003.pdf
- [12] Harder KM, Cowan S, Eriksen MB, Krarup HB, Christensen PB. Universal screening for hepatitis B among pregnant women led to 96% vaccination coverage among newborns of HBsAg positive mothers in Denmark. *Vaccine*. 2011;29(50):9303-7.
- [13] Giraudon I, Forde J, Maguire H, Arnold J, Permalloo N. Antenatal screening and prevalence of infection: Surveillance in London, 2000-2007. *Euro Surveill*. 2009;14(9):8-12.
- [14] Heining U, Vaudaux B, Nidecker M, Pfister RE, Posfay-Barbe KM, Bachofner M, *et al*. Evaluation of the compliance with recommended procedures in newborns exposed to HBsAg-positive mothers: A multicenter collaborative study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(3):248-50.
- [15] Spada E, Tosti ME, Zuccaro O, Stroffolini T, Mele A; Collaborating Study Group. Evaluation of the compliance with the protocol for preventing perinatal hepatitis B infection in Italy. *J Infect*. 2011;62(2):165-71.
- [16] Tran TC, Pillonel J, Cazein F, Sommen C, Bonnet C, Blondel B, *et al*. Antenatal HIV screening: Results from the National Perinatal Survey, France, 2016. *Euro Surveill*. 2019;24(40):1800573.
- [17] Cazein F, Sommen C, Pillonel J, Bruyand M, Ramus C, Pichon P, *et al*. Activité de dépistage du VIH et circonstances de découverte de l'infection à VIH, France 2018. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(31-32):615-24. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/31-32/2019_31-32_1.html
- [18] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, *et al*. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: Social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol*. 2010;82(4):546-55.
- [19] Institut national de la statistique et des études économiques. Exploitation des données du recensement de population 2014. Montrouge: Insee; 2018. <https://www.insee.fr/fr/information/2867866>
- [20] Hofstraat SHI, Falla AM, Duffell EF, Hahne SJM, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, *et al*. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: A systematic review. *Epidemiol Infect*. 2017;145(14):2873-85.
- [21] Pioche C, Léon L, Vaux S, Brouard C, Lot F. Dépistage des hépatites B et C en France en 2016, nouvelle édition de l'enquête LaboHep. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018;(11):188-95. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/11/2018_11_1.html
- [22] Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. Sous la direction du Professeur Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. Paris; 2014. 537 p. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf
- [23] Biot B, Laverdure N, Lacaille F, Lachaux A. Échec de la séroprophylaxie contre le virus de l'hépatite B. Analyse de la littérature et mise au point à partir d'une série de 11 cas de contamination périnatale. *Arch Pediatr*. 2017;24(2):135-9.
- [24] Sellier P, Maylin S, Amarsy R, Mazeron MC, Larrouy L, Haim-Boukobza S, *et al*. Untreated highly viraemic pregnant women from Asia or sub-Saharan Africa often transmit hepatitis B virus despite serovaccination to newborns. *Liver Int*. 2015;35(2):409-16.

[25] Kunoee A, Nielsen J, Cowan S. Hepatitis B vaccination coverage and risk factors associated with incomplete vaccination of children born to hepatitis B surface antigen-positive mothers, Denmark, 2006 to 2010. *Euro Surveill.* 2016;21(7): pii=30136.

[26] Haute Autorité de santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Saint-Denis: HAS; 2016. 7 p. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/suivi_des_femmes_enceintes_-_argumentaire_maj.pdf

[27] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.

Citer cet article

Brouard C, Koenig C, Bonnet C, Blondel B, Sommen C, Lot F. Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B en France. Enquête nationale périnatale 2016. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020(31-32):612-23. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/31-32/2020_31-32_2.html

ARTICLE // Article

IMPACT CLINIQUE DU TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE PAR LES ANTIVIRAUX D'ACTION DIRECTE. RÉSULTATS DE LA COHORTE PROSPECTIVE ANRS CO 22-HEPATHER*

// CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AFTER DIRECT-ACTING ANTIVIRAL TREATMENT: A PROSPECTIVE ANRS CO-22 HEPATHER COHORT STUDY*

Fabrice Carrat^{1,2}, Hélène Fontaine³, Stanislas Pol (stanislas.pol@aphp.fr)³, pour le groupe français ANRS CO22 Hepather⁴

¹ Sorbonne université, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Paris

² Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Unité de santé publique, Paris

³ Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Unité d'hépatologie, Paris

⁴ Liste des équipes impliquées disponible sur : https://triton.iplesp.upmc.fr/hepather_ANRS/la-cohorte/description-de-la-cohorte/equipes-impliquees/ et dans le protocole de l'étude : https://www.anrs.fr/sites/default/files/2018-09/protocole_cohorte_hepather.pdf

* Cet article est une adaptation de l'article suivant, paru dans le *Lancet* : Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-64.

Soumis le 19.05.2020 // Date of submission: 05.19.2020

Résumé // Abstract

Introduction – L'objectif de cette étude était de comparer la mortalité, l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) et de la cirrhose décompensée (CD) chez les patients traités par rapport aux non traités par antiviraux d'action directe (AAD) dans la cohorte prospective française Hepather.

Patients et méthodes – Des adultes atteints d'une infection chronique par le VHC, sans co-infection virale B, ni antécédent de CD, CHC, transplantation hépatique ou de traitement avec inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération, ont été inclus entre août 2012 et décembre 2015. L'association entre AAD et survenue des événements a été analysée à l'aide de modèles de Cox à risques proportionnels temps-dépendants.

Résultats – 9 895 patients ont été inclus : 7 344 traités et 2 551 non traités (suivi médian de 33 mois [IQR: 24-41]). Le décès, le CHC et la CD ont été observés chez 218 (129 traités, 89 non), 258 (187 traités, 71 non) et 106 (74 traités, 32 non) patients respectivement. L'exposition aux AAD était associée à un risque de CHC et de CD en modèle de Cox non ajusté (HR : 2,77) et (HR : 3,83), respectivement. Après ajustement, l'exposition aux AAD était associée à une diminution de la mortalité globale (HR : 0,48 ; IC95%: [0,33-0,70]), de CHC (HR : 0,66 [0,46-0,93]) et n'était plus associée à la CD (HR : 1,14 [0,57-2,27]).

Conclusion – Chez les patients ayant une infection chronique par le VHC, le traitement par AAD est associé à un risque réduit de mortalité et de CHC.

Background – The objective of the study was to compare the incidence of outcomes rates of death, hepatocellular carcinoma (HCC) and decompensated cirrhosis between patients treated or not with direct anti-virals (DAA) in the French ANRS CO22 Hepather cohort.

Methods – Between August 2012 and December 2015, adult patients with chronic HCV infection without HBV coinfection, history of decompensated cirrhosis, HCC, liver transplantation or treatment with first generation protease inhibitors were included. The association between DAA and outcomes was quantified using time-dependent Cox proportional hazards models.

Findings – 9,895 were included: 7,344 treated and 2,551 not treated (median follow-up of 33 months [IQR: 24-41]). Death, HCC and decompensated cirrhosis were reported in 218 (129 treated, 89 not treated), 258 (187 treated, 71 not treated) and 106 (74 treated, 32 not treated) patients, respectively. Exposure to DAA treatment was associated with an increased risk of HCC and decompensated cirrhosis on the unadjusted Cox model (Hazard Ratio (HR)=2.77 and 3.83, respectively). On adjusted multivariable analysis, exposure to DAA was associated with a decrease in all cause-mortality (HR=0.48 [95%CI 0.33-0.70]) and HCC (HR=0.66 [0.46-0.93]), and was no longer associated with decompensated cirrhosis (HR=1.14 [0.57-2.27]).

Conclusion – In patients with chronic HCV infection, DAA treatment is associated with a reduced risk of mortality and HCC.

Mots-clés : Hépatite chronique C, Antiviraux directs, Mortalité, Carcinome hépatocellulaire
// **Keywords**: Chronic hepatitis C, Direct anti-virals, Mortality, Hepatocellular carcinoma

Introduction

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) (1% de la population mondiale) est responsable de 400 000 décès annuels (par cirrhose et carcinome hépatocellulaire (CHC))¹. L'élimination du VHC, objectif actuel de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour 2030, est théoriquement possible depuis la disponibilité de combinaisons d'antiviraux à action directe (AAD), pendant 8 à 12 semaines, permettant d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS ou guérison virologique) pangénotypique chez plus de 95% des patients, avec une bonne tolérance²⁻⁴.

Si des études observationnelles⁵⁻¹⁴ ont montré que la RVS était associée à une diminution des complications de la cirrhose, incluant le CHC, après des traitements à base d'interféron ou d'AAD, peu d'études ont comparé le pronostic des patients traités et non traités par AAD, comme l'aurait fait une étude randomisée.

Le but de notre étude était d'évaluer les bénéfices et les risques des AAD en comparant la mortalité, l'incidence du CHC et de la cirrhose décompensée (CD) chez les patients traités ou non par AAD, dans la cohorte prospective CO22 Hepather de l'AFEF/ANRS (ClinicalTrials.gov. NCT01953458).

Patients et méthodes

Schéma de l'étude et patients

La cohorte ANRS CO22 Hepather est une cohorte française multicentrique prospective observationnelle ayant inclus des patients ayant eu une hépatite C et/ou B entre le 6 août 2012 et le 31 décembre 2015, dans 32 centres experts d'hépatologie. Ses principaux objectifs étaient d'analyser l'efficacité et la tolérance des nouveaux traitements des hépatites « en vie réelle »¹⁵.

Au total, 14 389 patients avec une hépatite C ont été recrutés, dont 11 870 patients avec une hépatite C chronique à l'inclusion. Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques ont été collectées à la visite d'inclusion et aux visites systématiques (au moins annuelles), et parfois à des visites supplémentaires en cas de survenue de décès, CD, traitement antiviral. Dans cette étude observationnelle, le suivi de la fibrose, le traitement et le dépistage du CHC

était laissé au libre choix du clinicien en s'appuyant sur les recommandations en cours¹⁶.

Chaque patient a signé un consentement écrit avant l'inclusion. Le protocole a été réalisé en accord avec la Déclaration d'Helsinki et la réglementation française sur la recherche biomédicale, et approuvé par le Comité d'éthique d'Île-de-France 3 (Paris, France) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Nous avons sélectionné tous les patients avec une hépatite chronique C débutant un traitement par AAD, après exclusion de ceux avec une co-infection virale B (n=95), un antécédent de CHC (n=653), de CD (n=1 003), de transplantation hépatique (n=326) et ceux ayant reçu un traitement incluant de l'interféron pégylé après leur inclusion (n=148). Enfin, les données de suivi étaient manquantes chez 271 patients des 10 166 patients restants. Dans le respect des bonnes pratiques cliniques, certains patients vulnérables n'ont pas été inclus dans la cohorte : détenus, patients sans couverture sociale ou sans domicile fixe, migrants ayant l'aide médicale d'État.

Événements

Les événements étaient la mortalité globale, hépatique et non hépatique, le CHC de novo et la CD (définie par l'apparition d'une ascite, d'une hémorragie par rupture de varices, d'une encéphalopathie et/ou d'un ictère). Le nombre de lésions de CHC au moment du diagnostic, la taille du nodule le plus volumineux, la somme de la taille des différents nodules, les résultats des imageries et le traitement ont été collectés.

Variables prédictives

L'exposition aux AAD était considérée comme une covariable temps-dépendante ; le premier jour du premier traitement par AAD définissait le point à partir duquel le patient n'était plus considéré dans le groupe des patients non traités mais dans le groupe des patients traités. Si un patient recevait plusieurs traitements par AAD au cours du suivi, il ou elle a été considéré(e) comme exposé(e) aux AAD depuis le premier jour du premier traitement par AAD.

Les autres facteurs prédictifs d'événements cliniques évalués à l'inclusion étaient : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'origine géographique,

le mode de contamination, le délai entre le diagnostic de l'infection et l'inclusion, le score de fibrose, le statut naïf ou en échec d'un précédent traitement, le génotype viral, le diabète, l'hypertension artérielle, la consommation d'alcool, les données biologiques (albumine, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma glutamyl-transférase, taux de prothrombine, plaquettes, alfa-fœtoprotéine) et le score MELD chez les patients cirrhotiques. Les patients avec un taux de plaquettes <150 000/mL ou un taux de prothrombine <70% étaient considérés comme cirrhotiques, sauf exception spécifiée (n=1 326)¹⁷⁻¹⁹. Ces critères étaient disponibles chez 757 patients qui n'avaient pas eu d'évaluation de la fibrose entre un an avant et trois mois après l'inclusion, dont 755 (99,8%) qui n'avaient pas été classés comme cirrhotiques. La fibrose a été évaluée chez les autres par biopsie hépatique (n=398) ou autres techniques non invasives de fibrose – élastographie par Fibroscan® (n=3 188), Fibrotest® (n=1 812), Fibromètre® (n=635) ou Hepascore (n=143) – réalisées au plus proche de l'inclusion (moins d'un an avant à trois mois après). En l'absence d'évaluation ou en cas de discordance entre marqueurs non invasifs, les investigateurs précisaient le score de fibrose le plus probable d'après les scores mesurés, les comorbidités du patient et leur évolution (n=1 521). Le score initial de fibrose, basé sur la classification Métavir²⁰ restait indéterminé chez 872 patients. Les seuils considérés pour définir la fibrose sévère et la cirrhose par des tests non invasifs étaient de 9,5 kPa et 12,5 kPa pour le Fibroscan®, 0,59 et 0,75 pour le Fibrotest®, 0,62 et 0,98 pour le Fibromètre® et 0,61 et 0,84 pour l'Hepascore.

Analyses statistiques

Le calcul de l'effectif a été basé sur un taux de cirrhotiques de 33% à l'inclusion, une incidence de la mortalité de 2/100 personnes-années en l'absence de traitement chez les patients cirrhotiques²¹ et un *Hazard Ratio* (HR) en analyse multivariée ajustée de mortalité globale de 0,43 (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [0,33-0,57]) chez les patients traités versus non traités. Ce calcul a montré qu'un suivi de 1 500 personnes-années chez les patients non exposés aux AAD et de 4 500 personnes-années chez les patients exposés était nécessaire pour obtenir une puissance statistique de 86%, permettant de déterminer un HR inférieur à 0,5.

Le temps de survie a été calculé comme l'intervalle de temps entre l'inclusion (période non exposée) ou le début du premier traitement (période exposée) et la dernière visite de suivi, ou la date de survenue de l'évènement (décès, CHC ou CD), ou le 1^{er} janvier 2018 (évènement de survenue la plus précoce).

Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparées en utilisant les tests de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et le test exact de Fisher pour les variables évaluées sous forme de classes. Des courbes de Kaplan-Meier ont été réalisées en tenant compte du changement d'exposition pour les patients exposés aux AAD pendant le suivi²².

Les incidences et les intervalles de confiance à 95% ont été estimés par la méthode exacte basée sur la distribution de Poisson. Nous avons utilisé un modèle de Cox avec des pondérations pour réduire le risque de biais d'indication, utilisant des probabilités inverses de recevoir un traitement. Pour tenir compte d'une mise sous traitement par AAD évoluant dans le temps, nous avons également utilisé un modèle de Cox séquentiel²³⁻²⁴.

Pour mieux caractériser l'impact potentiel de la RVS chez les patients exposés aux AAD par comparaison aux patients non traités, la période d'exposition a été divisée en période de traitement (entre le premier jour de traitement et la fin du troisième mois après l'arrêt du traitement) et période où l'efficacité virologique pouvait être affirmée (à partir de trois mois après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin du suivi) considérées comme des covariables temps-dépendant dans le modèle de Cox. Le statut de RVS était évalué après le premier traitement et n'a pas été réactualisé si le patient recevait un autre traitement par AAD. Ces analyses ont été réalisées dans la population globale, chez les patients avec cirrhose et chez les patients sans cirrhose ou avec un score de fibrose indéterminé à l'inclusion dans la cohorte. Comme les patients les plus sévères n'avaient pas été traités en raison du risque de complications liées aux AAD, une analyse de sensibilité supplémentaire a été réalisée en incluant les patients pour lesquels un suivi d'au moins 12 mois était disponible. Toutes les analyses ont été réalisées avec SAS® 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis). Une valeur de p était définie comme statistiquement significative si inférieure à 0,05.

Résultats

Au total, 10 166 des 14 389 patients infectés par le VHC étaient éligibles dont 9 895 (97%) avec des données de suivi disponibles : 53% d'hommes, d'âge moyen de 56 ans, 7 344 patients traités par AAD après un intervalle de temps médian depuis l'inclusion de 4,3 mois (écart interquartile, IQR : 0,2-17,2). Le suivi médian des patients était de 33,4 mois (IQR : 24,0-40,7) ; à la dernière visite de suivi, 2 551 n'avaient pas été traités avec un suivi médian de 31,2 mois (IQR : 21,5-41,0). Les patients, qui avaient été traités, étaient significativement plus âgés, plus souvent des hommes, avec un IMC plus élevé, une surconsommation d'alcool passée plus fréquente, une hépatite C diagnostiquée depuis plus longtemps que les non traités. Les patients traités par rapport aux non traités étaient plus souvent au stade de cirrhose (42 vs 10%), en échec d'un précédent traitement antiviral C (57 vs 39%), dont 49 (0,7%) vs 3 (0,1%) après un traitement sans interféron, infectés par un génotype 3 (13 vs 9%), diabétiques (13 vs 8%) et hypertendus (30 vs 24%). Le fait que 40% des patients avec une surconsommation d'alcool passée aient une cirrhose (vs 28% chez les autres) (p<0,0001) explique l'association entre consommation excessive passée d'alcool et initiation d'un traitement par AAD.

Au total, 218 décès (73 de cause hépatique, 114 de cause non hépatique et 31 non classés), 258 CHC, 106 CD et 25 transplantations hépatiques ont été observés au cours du suivi.

Les incidences brutes de mortalité globale, de cause hépatique, de CHC et de CD étaient plus élevées chez les patients exposés aux AAD par rapport aux patients non exposés (tableau 1, figure 1). En modèle de Cox non ajusté, l'exposition aux AAD était associée à une augmentation du risque de CHC (HR : 2,77 ; IC95%: [2,07-3,71], $p < 0,0001$) et du risque de CD (HR : 3,83 [2,29-6,42], $p < 0,0001$). Après ajustement en analyse multivariée, l'exposition aux AAD était, au contraire, associée à une diminution de la mortalité globale (HR : 0,48 [0,33-0,70], $p < 0,0001$), de la mortalité hépatique (HR : 0,39 [0,21-0,71], $p < 0,002$), de la mortalité non hépatique (HR : 0,60 [0,36-1,00], $p < 0,048$), de l'incidence du CHC (HR : 0,66 [0,46-0,93], $p < 0,018$) et n'était plus associée à la survenue de CD (HR : 1,14 [0,57-2,27], $p = 0,72$). Des résultats similaires étaient obtenus avec les modèles de Cox pondérés et lorsque l'analyse était limitée aux événements survenus au-delà des 12 mois de suivi après l'arrêt du traitement. D'autres facteurs prédictifs indépendants de mortalité, de CHC et de CD sont présentés tableau 2.

Parmi les 7 344 patients traités, la RVS a été observée chez 5 615 (76%), un échec virologique chez 341 (5%), une réponse indéterminée en raison de données non disponibles chez 709 (10%) et une réponse indéterminée en raison d'un suivi trop bref chez 679 (9%) patients. En analyse multivariée ajustée, la RVS, obtenue chez 94% des patients évaluables (5 615/5 956), était associée à une diminution significative de la mortalité globale, de cause hépatique et non hépatique, de la survenue de CHC et non significative de la survenue de CD alors que l'absence de RVS était associée à un risque accru de CHC (HR : 2,23 [1,37-3,64], $p = 0,0012$). Il n'y avait pas d'augmentation du risque de CHC observée pendant la période de traitement (HR : 0,74 [0,49-1,13], $p = 0,17$).

En analyse multivariée ajustée, chez les 3 045 patients cirrhotiques, l'exposition aux AAD était fortement associée à une diminution de la mortalité globale (HR : 0,34 [0,22-0,55], $p < 0,0001$), de la mortalité de cause hépatique (HR : 0,28 [0,15-0,54], $p = 0,0001$) et non hépatique (HR : 0,40 [0,19-0,83], $p = 0,015$) et à une diminution du CHC (HR : 0,57 [0,40-0,81], $p = 0,0016$) (tableau 1 et figure 2). Les facteurs prédictifs de survenue d'événements cliniques chez les cirrhotiques étaient identiques à ceux identifiés dans la cohorte entière.

Tableau 1

Incidence du décès, du carcinome hépatocellulaire et de la décompensation de cirrhose chez les patients en fonction de leur exposition au traitement par AAD et *Hasard Ratios* correspondants

	Non exposés aux AAD (AAD-)		Exposés aux AAD (AAD+)		Exposés vs non exposés (AAD+ vs AAD-)	
	n/pts-ans*	Incidence/100 pts-ans* [IC95%]	n/pts-ans	Incidence/100 pts-ans* [IC95%]	Univariée Hazard Ratio [IC95%]	Multivariée-ajustée Hazard Ratio [IC95%]
Tous patients (n=9 895)						
Mortalité globale	89/12 709	0,70 [0,56-0,86]	129/13 626	0,95 [0,79-1,12]	1,14 [0,85-1,52]	0,48 [0,33-0,70]
Hépatique	25/12 709	0,20 [0,13-0,29]	48/13 626	0,35 [0,26-0,47]	1,46 [0,89-2,39]	0,39 [0,21-0,71]
Non hépatique	53/12 709	0,42 [0,31-0,55]	61/13 626	0,5 [0,34-0,58]	0,92 [0,62-1,37]	0,60 [0,36-1,00]
Carcinome hépatocellulaire	71/12 660	0,56 [0,44-0,71]	187/1 375	1,40 [1,20-1,61]	2,77 [2,07-3,71]	0,66 [0,46-0,93]
Cirrhose décompensée	32/12 698	0,25 [0,17-0,36]	74/13 520	0,55 [0,43-0,69]	3,83 [2,29-6,42]	1,14 [0,57-2,27]
Patients avec cirrhose (n=3 045)						
Mortalité globale	41/1 578	2,60 [1,86-3,52]	94/6 320	1,49 [1,20-1,82]	0,35 [0,23-0,53]	0,34 [0,22-0,55]
Hépatique	19/1 578	1,20 [0,72-1,88]	42/6 320	0,66 [0,48-0,90]	0,32 [0,17-0,59]	0,28 [0,15-0,54]
Non hépatique	15/1 578	0,95 [0,53-1,57]	36/6 320	0,57 [0,40-0,79]	0,36 [0,18-0,71]	0,40 [0,19-0,83]
Carcinome hépatocellulaire	57/1 539	3,70 [2,80-4,80]	166/6 104	2,2 [2,32-3,17]	0,63 [0,44-0,90]	0,57 [0,40-0,81]
Cirrhose décompensée	28/1 567	1,9 [1,19-2,58]	67/6 223	1,08 [0,83-1,37]	0,7 [0,40-1,11]	0,95 [0,48-1,89]
Patients sans cirrhose (n=5 978) ou sans score de fibrose connu (n=872)						
Mortalité globale	48/11 131	0,43 [0,32-0,57]	35/7 307	0,48 [0,33-0,67]	0,94 [0,58-1,50]	0,74 [0,43-1,28]
Hépatique	6/11 131	0,05 [0,02-0,12]	6/7 307	0,08 [0,03-0,18]	1,33 [0,46-3,84]	ND†
Non hépatique	38/11 131	0,34 [0,24-0,47]	25/7 307	0,34 [0,22-0,51]	0,89 [0,51-1,56]	0,75 [0,42-1,35]
Carcinome hépatocellulaire	14/11 120	0,13 [0,07-0,21]	21/7 271	0,29 [0,18-0,44]	2,49 [1,18-5,27]	1,02 [0,40-2,61]
Cirrhose décompensée	4/11 131	0,04 [0,01-0,09]	7/7 297	0,10 [0,04-0,20]	3,59 [0,66-19,5]	ND†

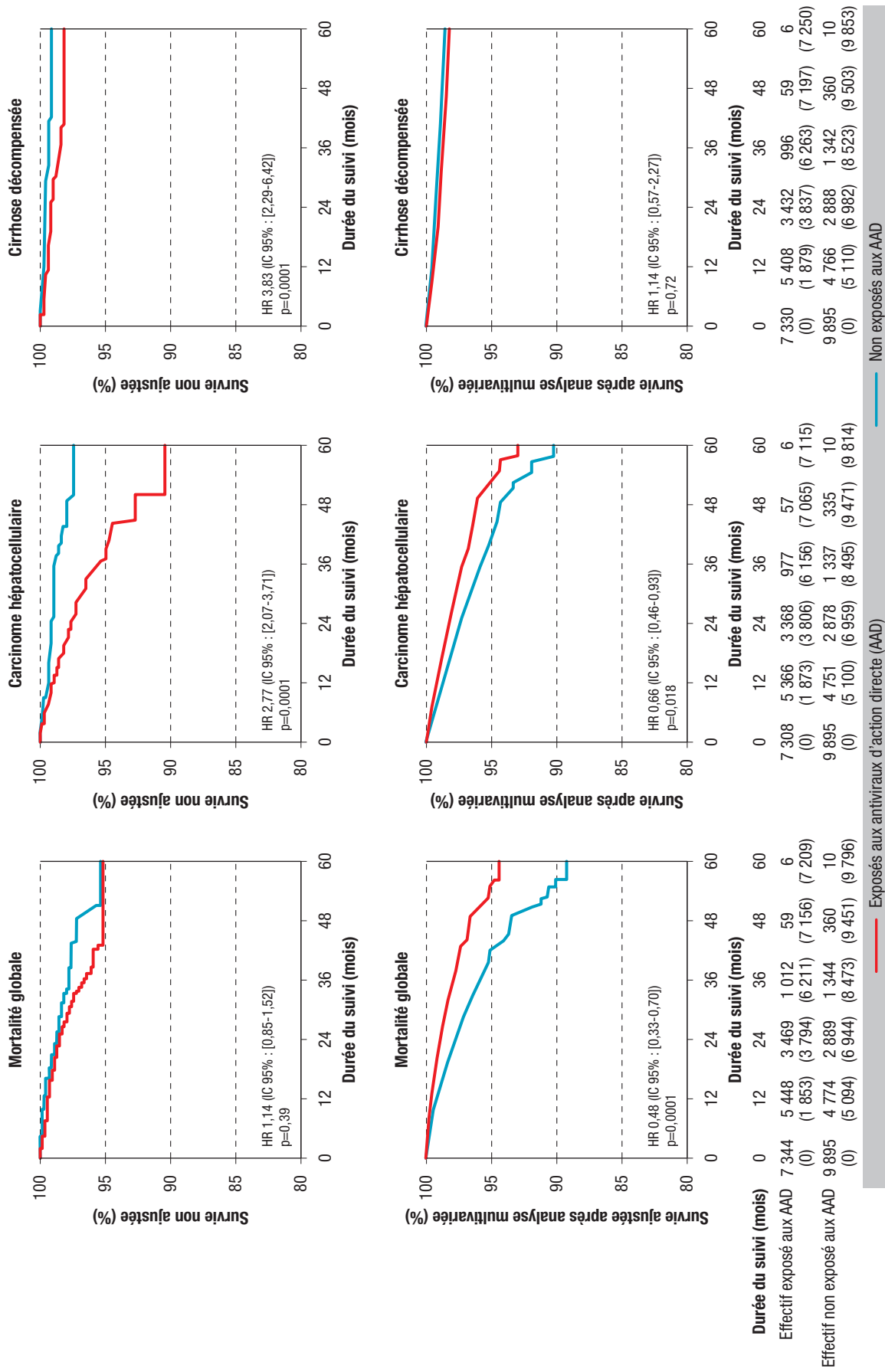
* pts-ans : personnes-années.

† ND: non disponible.

AAD : antiviraux d'action directe ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Figure 1

Survie globale, survie sans carcinome hépatocellulaire, sans décompensation de cirrhose, en fonction de l'exposition aux AAD, dans la population globale



Le panel situé en haut représente les courbes de survie non ajustées. Le panel en bas représente les courbes de survie après analyse multivariée et ajustée en utilisant un modèle de Cox temps-dépendant de hasard proportionnel.
HR : hazard ratio.
AAD : anti-viraux d'action directe.

Tableau 2

Facteurs associés à la mortalité globale, au carcinome hépatocellulaire et à la décompensation de cirrhose dans la population globale

	Mortalité globale	Carcinome hépatocellulaire	Cirrhose décompensée
Exposés aux AAD (Oui vs Non)	0,48 (IC95%: [0,33-0,70])	0,66 [0,46-0,93]	1,14 [0,57-2,27]
Âge (ans)			
<50 (réf)	1	1	1
[50-56[1,37 [0,84-2,26]	1,78 [1,08-2,95]	1,77 [0,84-3,71]
[56-64[1,41 [0,86-2,30]	2,41 [1,47-3,95]	2,08 [1,05-4,14]
≥64	2,02 [1,27-3,23]	3,47 [2,07-5,81]	1,60 [0,79-3,24]
Hommes (vs femmes)	1,43 [1,06-1,92]	2,37 [1,71-3,29]	1,39 [0,84-2,31]
IMC (kg/m²)			
<18,5	2,57 [1,36-4,85]	0,23 [0,03-1,75]	2,18 [0,63-7,50]
[18,5-25[(réf)	1	1	1
[25-30[0,90 [0,65-1,25]	0,89 [0,67-1,20]	1,92 [1,16-3,16]
≥30	1,00 [0,66-1,51]	0,99 [0,69-1,44]	1,68 [0,92-3,08]
Origine géographique française (vs autres)	1,35 [0,99-1,84]	1,46 [1,11-1,92]	1,25 [0,80-1,96]
Mode de contamination			
Usage de drogues intraveineuses (réf)	1	1	1
Transfusion	1,62 [1,04-2,53]	1,36 [0,90-2,07]	1,10 [0,60-2,02]
Autre ou inconnu	1,18 [0,77-1,81]	1,14 [0,79-1,64]	0,73 [0,41-1,33]
Consommation d'alcool excessive*			
À l'inclusion (Oui vs Non)	1,32 [0,67-2,60]	0,78 [0,39-1,53]	1,01 [0,31-3,37]
Passée (Oui vs Non)	1,27 [0,91-1,78]	1,29 [0,95-1,75]	0,83 [0,53-1,29]
Temps depuis le diagnostic du VHC (années)			
<7 (réf)	1	1	1
[7-15[0,66 [0,43-1,02]	1,08 [0,72-1,64]	1,37 [0,70-2,69]
[15-21[0,82 [0,54-1,25]	1,06 [0,71-1,59]	1,01 [0,49-2,05]
≥21	0,71 [0,46-1,10]	1,06 [0,70-1,60]	1,24 [0,62-2,48]
Patients en échec vs naïfs	0,85 [0,61-1,18]	0,83 [0,60-1,15]	1,32 [0,80-2,18]
Génotype VHC			
1 (réf)	1	1	1
2	1,14 [0,64-2,00]	1,07 [0,58-1,99]	1,34 [0,60-2,97]
3	1,46 [0,97-2,20]	2,27 [1,63-3,16]	1,68 [1,01-2,79]
4	1,13 [0,71-1,80]	0,70 [0,43-1,15]	0,58 [0,28-1,21]
5/6/7	1,18 [0,51-2,76]	1,93 [1,02-3,64]	1,36 [0,43-4,34]
Score de fibrose			
F0-F1-F2 (réf)	1	1	1
F3	1,45 [0,79-2,67]	5,03 [2,29-11,0]	1,41 [0,32-6,24]
F4	3,69 [2,32-5,87]	15,3 [7,55-30,9]	9,01 [3,30-24,6]
Diabète (Oui vs Non)	1,23 [0,86-1,76]	1,05 [0,76-1,43]	1,23 [0,79-1,90]
Hypertension (Oui vs Non)	1,51 [1,10-2,08]	1,44 [1,09-1,91]	1,60 [0,99-2,59]
Anémie (Oui vs Non)[†]	2,45 [1,69-3,55]	1,28 [0,89-1,84]	2,10 [1,22-3,62]
Albumine (<30 g/L vs ≥30 g/L)	2,03 [0,87-4,74]	2,49 [1,23-5,03]	1,87 [0,73-4,81]
Taux de prothrombine (≤70% vs >70%)	1,71 [1,07-2,71]	1,44 [0,97-2,14]	1,72 [1,01-2,94]
Plaquettes (<10⁵/mL vs ≥10⁵/mL)	1,50 [0,97-2,33]	2,24 [1,66-3,01]	6,05 [3,75-9,77]
Alanine aminotransférase (>5 VSN vs ≤5 N)[‡]	0,54 [0,24-1,22]	0,79 [0,42-1,48]	0,53 [0,22-1,30]
Aspartate aminotransférase (>5 VSN vs ≤5 N)[‡]	1,31 [0,67-2,57]	0,78 [0,44-1,38]	0,95 [0,37-2,42]
Alpha-fœtoprotéine (≥5,5 ng/mL vs <5,5 ng/mL)	1,03 [0,73-1,44]	2,09 [1,48-2,95]	0,82 [0,51-1,34]

Les chiffres en gras indiquent les associations significatives en analyse ajustée avec une valeur de p<0,05.

AAD : antirétroviraux d'action directe ; IMC : indice de masse corporelle.

* définis par une consommation d'au moins 15 verres (150 g) par semaine pour les femmes et 22 (220 g) pour les hommes, ou au moins 6 verres (60 g) au cours d'au moins une occasion par semaine.

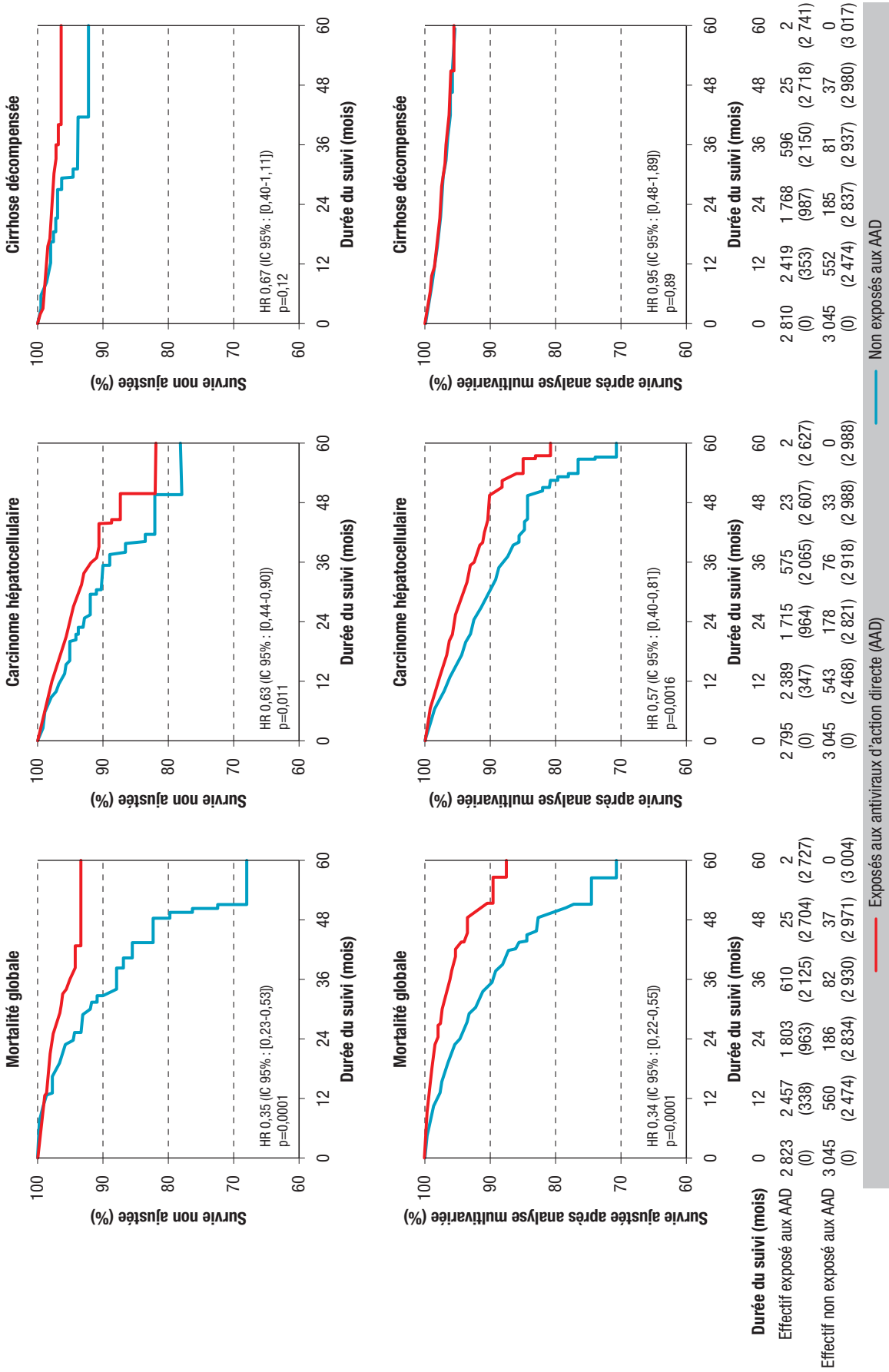
† Anémie : Hb<12g/dL chez les femmes, Hb<13g/dL chez les hommes.

‡ VSN : Valeur supérieure à la normale ; N : valeur normale.

Un modèle de Cox dépendant du temps a été utilisé.

Figure 2

Survie globale, survie sans carcinome hépatocellulaire, sans décompensation de cirrhose en fonction de l'exposition aux AAD, chez les patients cirrhotiques



Le panel situé en haut représente les courbes de survie non ajustées. Le panel en bas représente les courbes de survie après analyse multivariée et ajustée en utilisant un modèle de Cox temps-dépendant de hasard proportionnel.
 HR : *hazard ratio*.
 AAD : anti-viraux d'action directe.

Parmi les 2 823 patients cirrhotiques traités, la RVS a été observée chez 2 329 (83%), un échec virologique chez 195 (7%), une réponse indéterminée en raison de données non disponibles chez 179 (6%) et une réponse indéterminée en raison d'un traitement encore en cours au moment de l'analyse chez 120 (4%) patients. Au total, la RVS était observée chez 2 329 (92%) des 2 524 cirrhotiques évaluables. L'analyse multivariée confirmait l'association entre RVS et diminution de la mortalité globale, de cause hépatique et non hépatique, de la survenue du CHC ainsi que l'association entre absence de RVS et augmentation du risque de CHC.

Chez les patients non cirrhotiques ou avec un score de fibrose non identifié à l'inclusion, aucune association entre l'exposition aux AAD et la survenue d'évènements cliniques n'a été trouvée (tableau 1).

Parmi les 4 521 patients non cirrhotiques traités, la RVS a été observée chez 3 286 (73%), un échec virologique chez 146 (3%), une réponse indéterminée en raison de données non disponibles chez 559 (12%) et une réponse indéterminée en raison d'un traitement encore en cours au moment de l'analyse chez 530 (12%) patients. Au total, la RVS était observée chez 3 286 (96%) des 3 432 cirrhotiques évaluables.

La comparaison des caractéristiques des CHC incidents, obtenues chez 249 (97%) patients, ne montrait pas de différence de délai entre la dernière imagerie normale et le diagnostic de CHC, des caractéristiques macroscopiques (nombre, taille des nodules) ou du taux d'alfa-fœtoprotéine entre les patients traités ou non.

Discussion

Dans cette large cohorte française, le traitement par AAD était associé à une diminution de la mortalité (52%) et de la survenue du CHC (34%) après ajustement sur les facteurs potentiellement confondants par comparaison aux patients non traités. Ces résultats étaient similaires chez les patients cirrhotiques et ce bénéfice était observé chez les patients avec RVS, alors que le risque de CHC était augmenté chez les autres. Aucune augmentation du risque de CHC au cours du traitement par AAD n'a été montrée dans cette étude.

Nos résultats, montrant une association forte et indépendante entre la mortalité globale et la cirrhose, les marqueurs d'insuffisance hépatique, l'hypertension artérielle et l'anémie sont comparables à ceux de la cohorte rétrospective ERCHIVES¹².

Comme dans d'autres études, après AAD, le risque de décès et de CHC était faible chez les patients en RVS alors que le risque de CHC était significativement plus élevé chez les patients en échec virologique (7,19/100 [5,16/100-9,76/100] personnes-années vs 3,45/100 [2,73/100-4,18/100] personnes-années), en raison des règles de priorisation de l'accès aux AAD chez les patients ayant un risque de mortalité et de morbidité plus élevé.

La mortalité non hépatique était plus faible chez les patients traités et en RVS par rapport aux autres, comme cela a déjà été observé après traitement par interféron²⁵, mais il faut aussi tenir compte du fait que les patients avec les lésions hépatiques les plus sévères (risque le plus élevé de mortalité hépatique) ont été moins souvent traités par AAD. Les patients avec une CD ou un antécédent de CHC avaient été initialement exclus de l'analyse et l'analyse multivariée a été ajustée sur de nombreux marqueurs de fonction hépatique et sur les comorbidités.

Les limites de cette étude concernent le recueil hétérogène (test invasif ou non) de la sévérité de la fibrose à l'inclusion, sans actualisation préthérapeutique (même si le diagnostic de cirrhose était validé par les taux de plaquettes et de prothrombine et les résultats comparables chez les cirrhotiques, moins biaisés par la classification de la fibrose), la durée brève du suivi, le caractère observationnel de l'étude susceptible de sous-estimer l'incidence du CHC en cas de dépistage sub-optimal (cette hypothèse étant infirmée par un nombre d'échographies plus élevé chez les patients pendant et juste après le traitement, qui entraînerait plutôt une diminution de la détection des CHC chez les patients non traités), une association non significative entre AAD et CD (probable défaut de puissance statistique) et l'exclusion de certaines populations vulnérables.

Si une relation de cause à effet entre AAD et diminution de la mortalité est difficile à confirmer par un observatoire, les différences de risques observées chez les patients traités avec ou sans RVS suggèrent que la RVS liée aux AAD diminue les lésions hépatiques, l'évolution vers le décès ou le CHC.

En conclusion, cette large étude de cohorte prospective a montré une diminution significative de la mortalité globale et de la survenue du CHC associée au traitement par AAD et l'absence d'effet facilitateur des AAD sur le développement du CHC. L'influence à long terme des AAD sur la décompensation hépatique reste encore à clarifier. ■

Remerciements

Nous remercions les participants et les cliniciens de l'étude, ainsi que Clovis Lusivika Nzinga pour son aide dans l'analyse statistique et méthodologique.

Liens d'intérêt

Professeur Carrat : financements de l'Inserm-ANRS pour cette étude ; honoraires d'Imaxio, sans lien avec l'étude. Docteur Fontaine : honoraires et invitations à des congrès médicaux par Gilead, Abbvie, BMS, MSD, Janssen sans lien avec cette étude. Professeur Pol : honoraires et financements de Bristol-Myers Squibb, Janssen, Gilead, Roche, Boehringer Ingelheim, MSD et Abbvie.

Les liens d'intérêts des membres du groupe français ANRS CO22 Hepather sont détaillés dans l'article : Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, *et al.* Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-64.

Financement de l'étude

Inserm-ANRS (France recherche nord&sud sida-VIH hépatites), ANR (Agence nationale de la Recherche), DGS (Direction Générale de la Santé), MSD, Janssen, Gilead, Abbvie, BMS, Roche.

La cohorte ANRS-CO22 Hepather a été promue par l'ANRS-Inserm, qui a contribué à sa construction et à sa réalisation, mais n'a pas eu de rôle dans la collecte, l'analyse et l'interprétation des données. Les autres sponsors n'ont joué aucun rôle dans la construction, la réalisation de l'étude, la collection, l'analyse et l'interprétation des données. Le Professeur Carrat avait un accès à toutes les données et les Professeurs Carrat et Pol ont pris la décision finale de soumission des résultats pour publication.

Références

[1] Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. 83 p. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>

[2] Fontaine H, Chaix ML, Lagneau JL, Brechot C, Pol S. Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alfa. *Lancet*. 2000;356(9223):41.

[3] Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. Silver Spring: Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research; 2017. 40 p. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>.

[4] Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. Amsterdam: European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use; 2016. 19 p. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209917.pdf.

[5] Innes H, McDonald S, Hayes P, Dillon JF, Allen S, Golberg D, *et al*. Mortality in hepatitis C patients who achieve a sustained viral response compared to the general population. *J Hepatol*. 2017;66(1):19-27.

[6] Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4): 996-1005.

[7] Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, *et al*. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology*. 2017;152(1):142-56.

[8] Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: A systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):730-40.

[9] van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernandez-Rodriguez CM, *et al*. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2017;66(3):485-93.

[10] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, *et al*. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584-93.

[11] Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, *et al*. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD012143.

[12] Butt AA, Yan P, Simon TG, Abou-Samra AB. Effect of Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir and Ledipasvir/Sofosbuvir regimens on survival compared with untreated hepatitis C virus-infected persons: Results from ERCHIVES. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):1006-11.

[13] Maan R, Feld JJ. Risk for Hepatocellular Carcinoma After Hepatitis C Virus Antiviral Therapy With Direct-Acting Antivirals: Case Closed? *Gastroenterology*. 2017;153(4):890-2.

[14] Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, *et al*. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*. 2017;67(6):1204-12.

[15] Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, *et al*. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol* 2017;66(1): 39-47.

[16] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017; 66(1):153-94.

[17] Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*; 2010;51(4):1445-9.

[18] Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C, Pilette C, Oberti F, Gallois Y, *et al*. Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(10):1133-41.

[19] Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aubé C, *et al*. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1609-16.

[20] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.

[21] Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, *et al*. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology*. 2015;62(3):737-50.

[22] Simon R, Makuch RW. A non-parametric graphical representation of the relationship between survival and the occurrence of an event: Application to responder versus non-responder bias. *Stat Med*. 1984;3(1):35-44.

[23] Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015;34(28):3661-79.

[24] Gran JM, Røysland K, Wolbers M, Didelez V, Sterne JAC, Ledergerber B, *et al*. A sequential Cox approach for estimating the causal effect of treatment in the presence of time-dependent confounding applied to data from the Swiss HIV Cohort Study. *Stat Med*. 2010;29(26):2757-68.

[25] Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kirimaya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, *et al*. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: A propensity score analysis. *Liver Int*. 2016;36(6):817-26.

Citer cet article

Carrat F, Fontaine H, Pol S, pour le groupe français ANRS CO22 Hepather. Impact clinique du traitement de l'hépatite C chronique par les antiviraux d'action directe. Résultats de la cohorte prospective ANRS CO 22-Hepather. *Bull Epidémiol Hebdomadaire*. 2020;(31-32):623-31. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/31-32/2020_31-32_3.html

ÉPIDÉMIOLOGIE DES DONNEURS DE SANG INFECTÉS PAR LE VHB ET LE VHC ET RISQUE RÉSIDUEL DE TRANSMISSION DE CES INFECTIONS PAR TRANSFUSION EN FRANCE, 1992-2018

// EPIDEMIOLOGY OF BLOOD DONORS INFECTED WITH HBV AND HCV AND RESIDUAL RISK OF TRANSMISSION OF THESE INFECTIONS BY TRANSFUSION IN FRANCE, 1992 TO 2018

Josiane Pillonel¹ (josiane.pillonel@santepubliquefrance.fr), Laure Boizeau², Pierre Gallian³, Eliane Garrabe⁴, Lila Chabli³, Pascal Morel³, Syria Laperche² pour le comité de pilotage de la surveillance épidémiologique des donneurs de sang*

¹ Santé publique France, Saint-Maurice

² Centre national de référence risques infectieux transfusionnels (CNR-RIT), Institut national de la transfusion sanguine (INTS), Paris

³ Établissement français du sang (EFS), Saint-Denis

⁴ Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA), Clamart

* Comité de pilotage : Christophe Bésiers, Frédéric Bigey, Claire Boulat, François Charpentier, Muriel Cohen, Claude Chuteau, Bruno Danic, Edith Durand, Pierre Gallian, Eliane Garrabe, Lisette Hauser, Syria Laperche, Caroline Lefort, Florence Lot, Pascal Morel, Nadra Ounnoughene, Josiane Pillonel, Elodie Pouchol, Thomas Pouget, Isabelle Sainte-Marie, Claire Sauvage, Françoise Wind, Geneviève Woimant.

Soumis le 15.07.2020 // Date of submission: 07.15.2020

Résumé // Abstract

Depuis 1992, la surveillance des donneurs de sang a pour objectif de suivre la prévalence et l'incidence des infections transmissibles par le sang, dont celles dues aux virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), ainsi que les facteurs de risque, et d'évaluer le risque résiduel de transmettre ces infections par transfusion. Cet article présente le bilan de la surveillance pour ces deux virus sur la période 2016-2018 et les tendances depuis 1992. Sur les 8,8 millions de dons prélevés entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2018, 493 ont été confirmés positifs pour le VHB (AgHBs et/ou ADN) et 260 pour le VHC (Ac et/ou ARN). La prévalence du VHB (5,5 pour 10⁴ donneurs) était 2 fois plus élevée que celle du VHC (2,6 pour 10⁴) et l'incidence 4 fois plus élevée (respectivement 0,59 et 0,15 pour 10⁵ donneurs-années). Depuis la période 1992-1994, la prévalence a été divisée par 5 pour le VHB, par 15 pour le VHC et l'incidence par 10 et 20 respectivement. Être originaire d'une zone d'endémie est le facteur de risque le plus fréquent pour le VHB (53% sur la période 2016-2018). Pour le VHC, les facteurs de risque les plus fréquents sont l'exposition nosocomiale (41%) et l'usage de drogues (19%). Sur la période 2016-2018, le risque résiduel a été estimé à 1/2 850 000 dons pour le VHB et 1/34 000 000 pour le VHC. Depuis la période 1992-1994, ils ont été divisés respectivement par 30 et 170.

Bien que la population des donneurs de sang soit sélectionnée, elle donne des informations sur la population générale : depuis 1992, la forte diminution de la prévalence du VHC, notamment chez les plus jeunes, et la chute de l'incidence confortent l'hypothèse d'une diminution de l'incidence du VHC dans la population générale en France. Les données de surveillance des donneurs de sang démontrent que la sécurité virale des produits sanguins est aujourd'hui très élevée.

Since 1992, surveillance of blood donors aims to monitor trends in prevalence and incidence of blood-borne infections, including HBV and HCV, as well as risk factors, and to assess the residual risk of transmitting these infections by transfusion. This article presents a review of the surveillance for these two viruses for the 2016-2018 period and trends since 1994.

Of the 8.8 million donations collected between 1 January 2016 and 31 December 2018, 493 were confirmed HBV positive (HBsAg and/or DNA) and 260 HCV positive (Ac and/or RNA). HBV prevalence (5.5 per 10⁴ donors) was 2 times higher than HCV prevalence (2.6 per 10⁴) and HBV incidence 4 times higher (respectively 0.59 and 0.15 per 10⁵ donors-years). Since the 1992-1994 period, prevalence has been divided by 5 for HBV and by 15 for HCV and incidence by 10 and 20 respectively. Being from an endemic area is the most common risk factor for HBV (53% over the 2016-2018 period). For HCV, the most common risk factors are nosocomial exposure (41%) and drug use (19%). Over the 2016-2018 period, the residual risk was estimated at 1:850,000 donations for HBV and 1:34,000,000 for HCV. Since the 1992-1994 period, they were divided by 30 and 170 respectively.

Although the blood donor population is selected, it provides information on the general population: since 1992, the sharp decrease in HCV prevalence, particularly among the youngest, and the drop in incidence, supports the hypothesis of a decrease in HCV incidence in the general population in France. Surveillance data from blood donors shows that the viral safety of blood products is very high nowadays.

Mots-clés : Donneurs de sang, Transfusion sanguine, VHC, VHB, Risque résiduel, Dépistage génomique viral (DGV)
// **Keywords:** Blood donors, Blood transfusion, HCV, HBV, Residual risk, Viral nucleic acid testing (NAT)

Introduction

La surveillance épidémiologique nationale des donneurs de sang, initiée en 1992, a pour objectif de suivre la prévalence et l'incidence des infections transmissibles par le sang, dont celles dues aux virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), ainsi que les facteurs de risque des donneurs trouvés positifs. Elle permet d'évaluer le risque résiduel de transmission de ces infections par transfusion, risque lié à la fenêtre silencieuse précédant l'apparition des marqueurs biologiques de ces infections. Concernant les hépatites B et C, les marqueurs systématiquement recherchés chez tout donneur éligible au don de sang, quel que soit le produit issu du don, sont les suivants :

- pour le VHB, l'antigène HBs (AgHBs) depuis 1979, les anticorps (Ac) anti-HBc depuis 1988, et l'ADN depuis 2005 en Guadeloupe, Martinique et à La Réunion, depuis 2006 au Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA), avec une généralisation progressive sur l'ensemble du territoire à partir de 2010 ;
- pour le VHC, les Ac-VHC depuis 1990, et l'ARN depuis juillet 2001.

L'ensemble des indicateurs épidémiologiques constituent ainsi des outils indispensables pour évaluer l'efficacité de la procédure de sélection des donneurs faisant l'objet d'un arrêté ministériel¹. Cette surveillance est assurée par Santé publique France et le Centre national de référence des risques infectieux transfusionnels (CNR-RIT), en partenariat avec l'Établissement français du sang (EFS) et le CTSA, qui recueillent les informations nécessaires. Cet article présente les données de la surveillance épidémiologique sur la période 2016-2018 pour ces deux virus, ainsi que les tendances depuis 1992.

Matériel et méthode

Depuis 1992, l'EFS et le CTSA rassemblent des informations relatives aux dons (nombre de dons provenant de nouveaux donneurs et de donneurs connus) et aux donneurs confirmés positifs (sexe, âge, type de donneur –nouveau/connu, délai depuis le dernier don pour les donneurs connus, origine géographique et facteur(s) de risque vis-à-vis de ces infections, cette dernière variable n'étant cependant disponible que depuis 1998). Le mode probable de contamination est obtenu par hiérarchisation des facteurs de risque². Depuis 2008, pour l'EFS, l'ensemble de ces informations sont enregistrées dans une base de données « QUED » accessible à Santé publique France. Pour le CTSA, les données sont transmises grâce à un questionnaire papier.

Définitions

Les nouveaux donneurs sont les candidats au don qui effectuent un premier don et les donneurs connus sont ceux ayant déjà réalisé au moins un don antérieur dans l'établissement (EFS ou CTSA) considéré.

Un donneur de sang est considéré positif pour l'infection par le VHB par la présence de l'AgHBs confirmée par un test de neutralisation ou par la seule présence d'ADN-VHB suivie (sur un prélèvement ultérieur) de l'apparition d'un autre marqueur tel que l'AgHBs ou les Ac-HBc. Pour le VHC, la positivité est attestée par la présence des Ac-VHC, résultat confirmé par un test de confirmation (immunoblot) ou, depuis juillet 2001, sur la seule présence d'ARN-VHC avec mise en évidence d'Ac-VHC sur un prélèvement ultérieur.

Prévalence, incidence et risque résiduel

Les taux de prévalence ont été calculés, dans la population des nouveaux donneurs, en rapportant le nombre total de positifs pour chacun des virus au nombre total de nouveaux donneurs, sur des périodes de trois ans.

Les taux d'incidence ont été calculés, chez les donneurs connus ayant donné au moins deux fois sur une période de trois ans, en rapportant le nombre de nouvelles infections observées durant la période divisé par le nombre de donneurs-années (D-A).

Le risque résiduel de transmission d'une infection virale est estimé par l'équation suivante³ : Risque résiduel = Taux d'incidence X (durée de la fenêtre silencieuse/365).

Les durées de la fenêtre silencieuse ont été évaluées à 7 jours pour le VHC et 22 jours pour le VHB, avec un dépistage des génomes viraux (DGV) en unitaire. Ces durées de fenêtres silencieuses ont été établies à partir de la cinétique de l'ARN du VHC et de l'ADN du VHB dans la phase très précoce de l'infection et des tests de dépistage des génomes viraux utilisés en France^{4,5}. Pour le VHB, afin de tenir compte du caractère transitoire de l'AgHBs (et de l'ADN), une correction a été appliquée au taux d'incidence de l'AgHBs (ou de l'ADN à partir de 2010) pour estimer le taux d'incidence de l'infection par le VHB^{6,7}.

Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) de l'incidence et du risque résiduel ont été obtenus par la méthode quadratique de Fleiss⁸. Les comparaisons des taux et pourcentages ont été réalisées grâce au test du Chi2 au risque alpha égal à 5%.

Résultats

Entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2018, sur un total de 8,8 millions de dons, 493 ont été confirmés positifs pour le VHB (0,53 pour 10⁴ dons) et 260 pour le VHC (0,30 pour 10⁴ dons). Sur ces trois années, le DGV a permis d'écarter quatre dons pour le VHB par la seule présence d'ADN. En revanche, aucun don n'a été trouvé ARN positif/Ac négatifs pour le VHC (tableau). Par ailleurs, seuls 46% des dons trouvés positifs pour le VHC (Ac-VHC positifs) étaient virémiques (ARN VHC positif).

Taux de prévalence chez les nouveaux donneurs

Entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2018, sur un total de 862 000 nouveaux donneurs, 477 ont été confirmés positifs pour le VHB et 224 pour le VHC, portant la prévalence du VHB (5,5 pour 10⁴ nouveaux

donneurs) à un taux 2 fois plus élevé que celle du VHC (2,6 pour 10⁴). En ne considérant que les infections actives, soit tous les dons VHB positifs (n=477) et uniquement les dons virémiques pour le VHC (n=103), la prévalence du VHB est alors près de 5 fois plus élevée que celle du VHC (1,2 pour 10⁴ nouveaux donneurs).

Qu'il s'agisse du VHB ou du VHC, les taux de prévalence sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes : 5 fois pour le VHB (9,8 vs 2,0 pour 10⁴ donneurs sur la période 2016-18, p<10⁻⁴) et 1,5 fois plus élevé pour le VHC (3,3 vs 2,0 pour 10⁴ donneurs, p=0,02). Pour le VHB, les nouveaux donneurs de moins de 30 ans ont un taux de prévalence plus faible (2,9 pour 10⁴) que les donneurs plus âgés (10,2 chez

les 30-39 ans, 11,7 chez les 40-49 ans et 11,0 chez les 50-70 ans). Pour le VHC, les taux de prévalence augmentent régulièrement avec l'âge (0,5 pour 10⁴ chez les 18-29 ans, 2,3 chez les 30-39 ans, 5,6 chez les 40-49 ans et 14,2 chez les 50-70 ans) (figure 1).

L'analyse de tendance sur des périodes successives de 3 ans entre 1992-94 et 2016-18 montre que les taux de prévalence ont diminué d'un facteur proche de 5 pour le VHB (figure 2a) et d'un facteur 15 pour le VHC (figure 2b), avec pour les deux virus, une diminution plus marquée chez les femmes (figure 2). Que ce soit pour le VHB ou le VHC, les prévalences diminuent jusqu'à la fin des années 1990, quelle que soit la classe d'âge (figure 3). Pour le VHB, les prévalences

Tableau

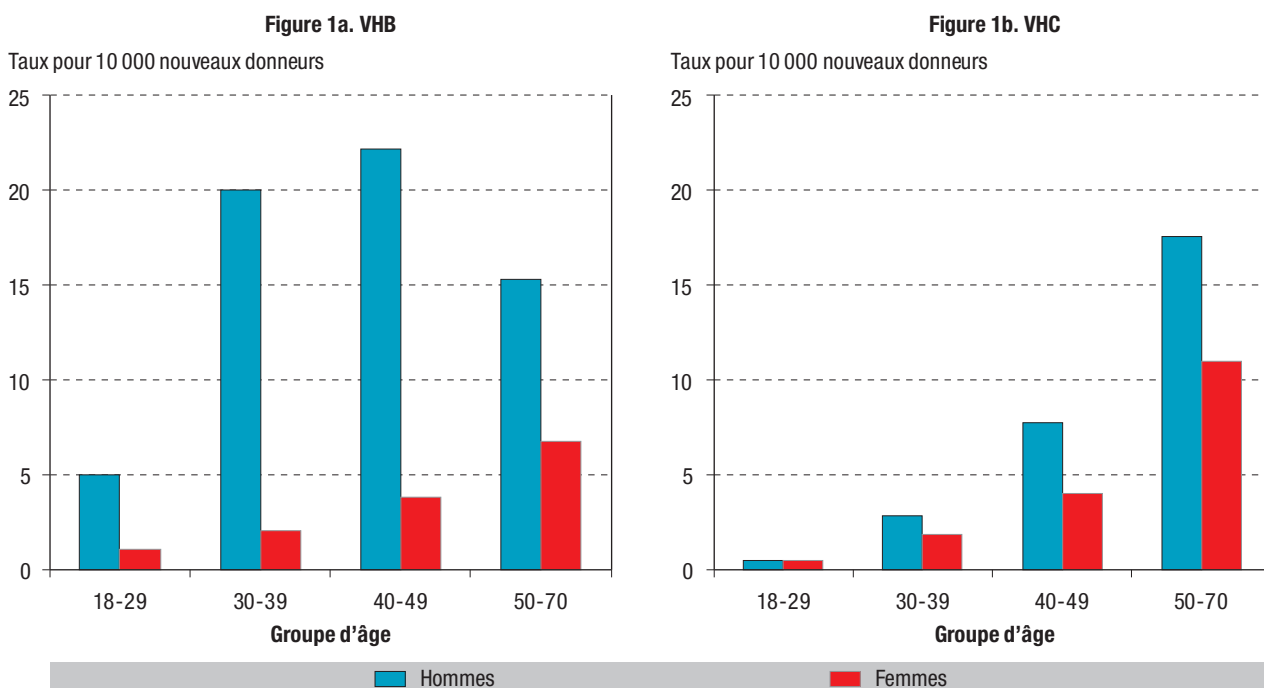
Nombre de dons VHB et VHC positifs et taux pour 10 000 dons par type de donneurs, France, 2016-2018

Nombre total de dons testés	Nouveaux donneurs		Donneurs connus		Ensemble des donneurs	
	N	%	N	%	N	%
Dons VHB positifs						
AgHBs +	453	95,0	12	75,0	465	94,3
DGV + / AgHBs - / Ac HBc +	22	4,6	2	12,5	24	4,9
DGV + / AgHBs - / Ac HBc -	2	0,4	2	12,5	4	0,8
Total	477	100,0	16	100,0	493	100,0
Taux de dons VHB + pour 10⁴ dons	3,99		0,02		0,53	
Dons VHC positifs						
DGV + / Ac +	103	46,0	16	44,4	119	45,8
DGV + / Ac -	0	0,0	0	0,0	0	0,0
DGV - / Ac +	121	54,0	20	55,6	141	54,2
Total	224	100,0	36	100,0	260	100,0
Taux de dons VHC + pour 10⁴ dons	1,97		0,05		0,30	

Ag : antigène ; DGV : dépistage génomique viral ; Ac : Anticorps.

Figure 1

Taux de prévalence du VHB et du VHC chez les nouveaux donneurs par classe d'âge, France, 2016-2018



des classes d'âge 30-39 ans, 40-49 ans et 50-70 ans se stabilisent ensuite et sont très proches sur les deux dernières périodes (autour de 11 pour 10⁴). Seule la prévalence chez les 18-29 ans diminue régulièrement, passant de 22,8 en 1992-94 à 2,9 pour 10⁴ en 2016-2018 (diminution d'un facteur 8) (figure 3a). Pour le VHC, les prévalences des classes d'âge 18-29 ans, 30-39 ans et 40-49 ans n'ont cessé de décroître avec une diminution d'un facteur 40 entre la première et la dernière période d'étude pour les deux classes d'âge les plus jeunes, et d'un facteur 10 chez les 40-49 ans, classe d'âge pour laquelle la prévalence a cependant tendance à se stabiliser sur les deux dernières périodes (figure 3b). En revanche, chez les 50-70 ans, la prévalence se stabilise dès le début des années 2000, voire

tend à augmenter sensiblement entre les périodes 2004-2006 (11,1 pour 10⁴) et 2016-2018 (14,2 pour 10⁴).

Taux d'incidence chez les donneurs connus

Sur la période 2016-2018, 15 cas incidents ont été estimés pour le VHB à partir des 10 cas observés pour l'ADN du VHB et 4 cas incidents ont été observés pour le VHC. Rapportés aux 2 606 223 D-A, les taux d'incidence ont ainsi été estimés à 0,59 pour 10⁵ D-A (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [0,34-0,99]) pour le VHB et à 0,15 pour 10⁵ D-A [0,05-0,42] pour le VHC.

Depuis le début de la surveillance, les taux d'incidence ont fortement diminué pour les deux virus : d'un facteur proche de 10 pour le VHB et supérieur à 20 pour le VHC (figure 4).

Figure 2

Taux de prévalence du VHB et du VHC chez les nouveaux donneurs de sang par sexe, France, 1992-2018

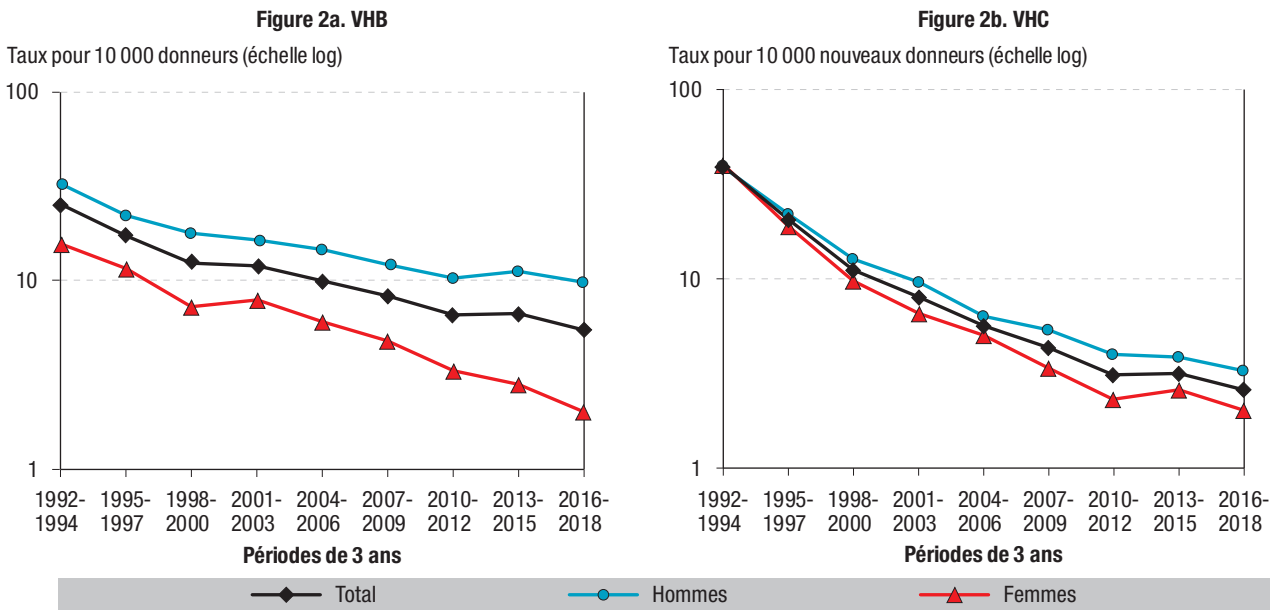
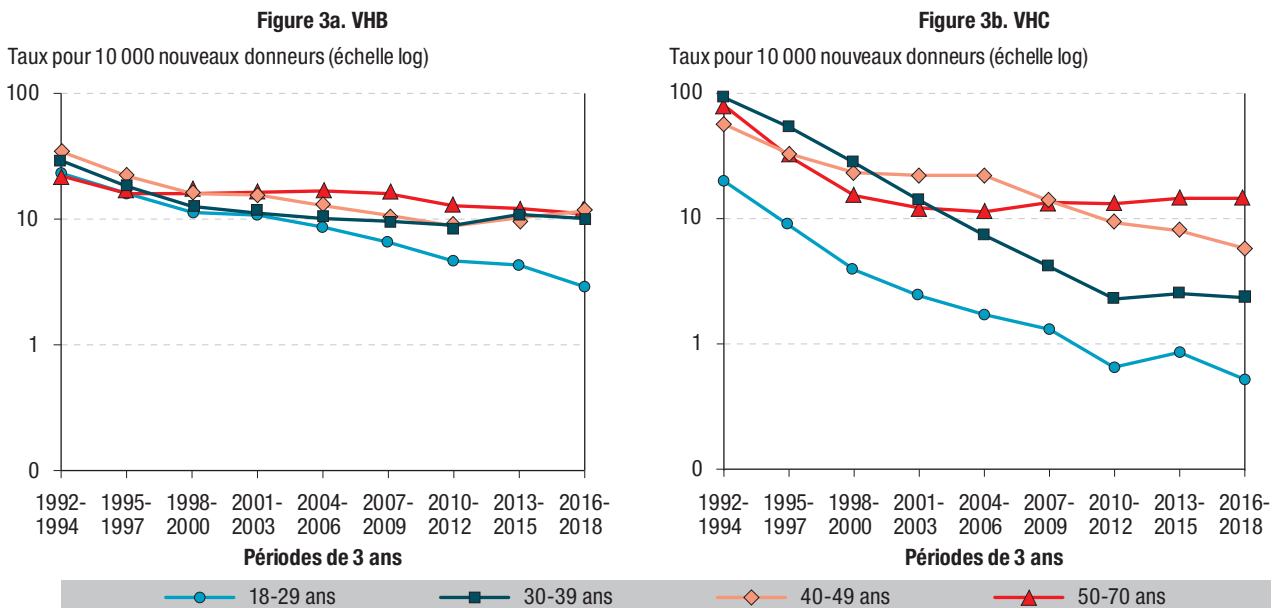


Figure 3

Taux de prévalence du VHB et du VHC chez les nouveaux donneurs par classe d'âge, France, 1992-2018



Mode probable de contamination

VHB

Sur les 471 donneurs confirmés positifs pour le VHB sur la période 2016-2018 en France métropolitaine⁽¹⁾, 367 (78%) ont pu être interrogés lors de l'entretien post-don sur leurs facteurs de risque vis-à-vis de l'infection.

Le facteur de risque le plus fréquemment identifié est lié à une origine de zone d'endémie du VHB (53,1% des donneurs). La transmission verticale ou intrafamiliale occupe la deuxième place (9,3% des donneurs). Sont ensuite retrouvées la transmission sexuelle et la transmission nosocomiale (exploration fonctionnelle

⁽¹⁾ Le VHB étant endémique dans les départements d'outre-mer, les facteurs de risque ne sont présentés que pour les donneurs trouvés VHB positifs en France métropolitaine

ou petite chirurgie sans transfusion) chez 8,5% et 7,9% des donneurs, respectivement. De manière plus marginale, la notion d'un partenaire sexuel infecté par le VHB a été identifiée chez 3% et des contaminations parentérales autres que la toxicomanie et la transfusion (tatouage, piercing,...) ont été déclarées par 2% des donneurs. Enfin, pour 12% des donneurs interrogés, aucun facteur de risque n'a pu être identifié.

La « transmission verticale ou intrafamiliale » est le seul facteur de risque plus fréquemment déclaré par les femmes que par les hommes (20% *versus* 6,5%, $p=0,0003$) ; pour les autres, les différences par sexe ne sont pas significatives (figure 5a).

Aucune tendance significative n'a été observée dans la répartition des facteurs de risque depuis la période 1998-2000.

VHC

Sur les 260 donneurs confirmés positifs pour le VHC sur la période 2016-2018, 196 (75%) ont pu être interrogés sur leurs facteurs de risque. Les plus fréquemment déclarés sont l'exposition à des soins tels que les explorations fonctionnelles et la petite chirurgie sans transfusion (40,8%), puis l'usage de drogues par voie veineuse (19,4%). Un tatouage et/ou piercing a été retrouvé chez 8,2% des donneurs VHC positifs et 6,6% ont déclaré avoir un partenaire sexuel positif pour le VHC. Pour 4,6% des donneurs, un risque familial a été mentionné et 2,0% avaient eu des antécédents de transfusion. Enfin, pour 18,4% des donneurs interrogés, aucun facteur de risque n'a pu être identifié. La répartition des facteurs de risque est différente selon le sexe, avec une proportion plus élevée d'usagers de drogues chez les hommes (28% *versus* 9%, $p=0,001$) (figure 5b).

L'analyse de tendance montre, de manière significative, la diminution de la proportion de donneurs VHC positifs ayant rapporté un usage de drogues (de plus de 30% avant 2010 à moins de 20% en 2016-2018, $p=0,0003$) et l'augmentation de la proportion de

Figure 4

Taux d'incidence du VHB et du VHC chez les donneurs de sang, France, 1992-2018

Taux pour 100 000 Donneurs-Années (échelle log)

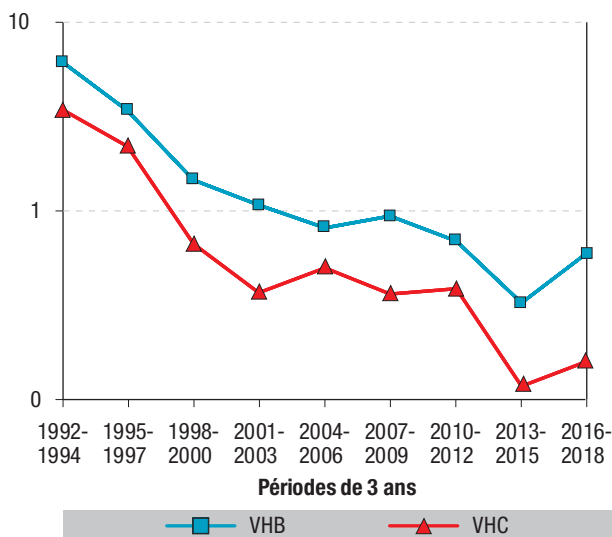
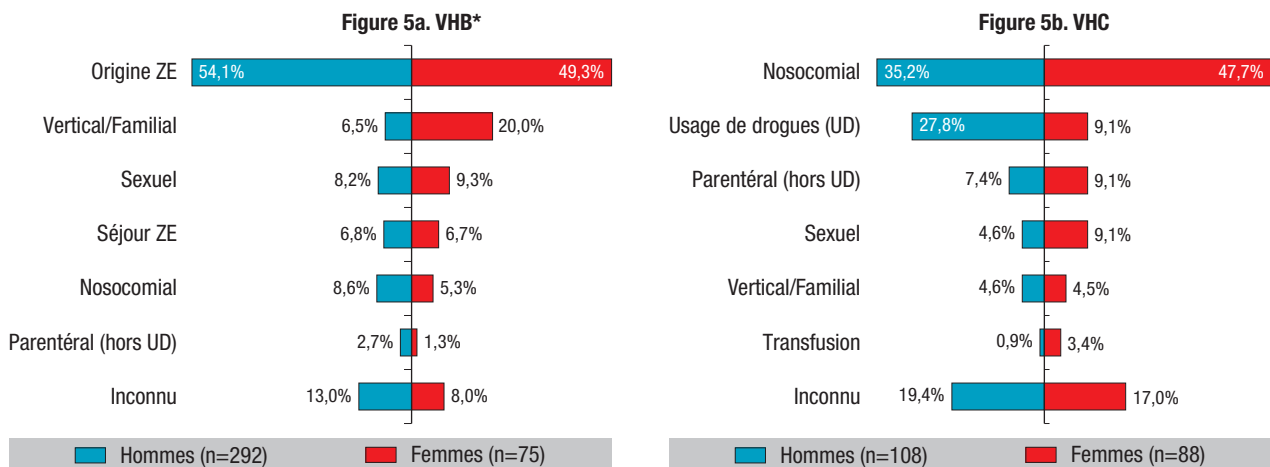


Figure 5

Facteurs de risque du VHB et le VHC chez les donneurs de sang en France selon le sexe, 2016-2018



* Donneurs de sang trouvés VHB positifs en France métropolitaine. ZE : zone d'endémie ; UD : usage de drogues.

donneurs ayant déclaré des soins invasifs (cette proportion a doublé en 20 ans passant de 21% en 1998-2000 à 41% en 2016-2018, $p < 10^{-4}$).

Risque résiduel de transmission d'infections virales par transfusion

Sur la période 2016-2018, le risque résiduel a été estimé à 1 pour 2 850 000 dons (IC95%: [0-1/1 000 000]) pour le VHB, et à 1 pour 34 000 000 dons [0-1/2 500 000] pour le VHC, soit 1 don potentiellement infecté par le VHB chaque année en France et 1 don tous les 11 ans pour le VHC.

Depuis 1992, le risque résiduel a diminué pour les deux virus, avec toutefois une diminution plus importante pour le VHC (1 pour 200 000 dons en 1992-94) que pour le VHB (1 pour 100 000 dons en 1992-94).

Discussion

La prévalence, l'incidence et le risque résiduel du VIH, du VHB et du VHC estimés dans la population des donneurs de sang sont des indicateurs capitaux pour évaluer la sécurité virale des produits sanguins vis-à-vis de ces virus. Cet article présente les données pour le VHB et le VHC, celles concernant le VIH ayant récemment été présentées dans un numéro thématique du BEH consacré à l'ouverture du don de sang aux hommes ayant eu des relations sexuelles avec des hommes⁹.

Les données présentées dans cet article montrent les progrès considérables réalisés en matière de sécurité virale transfusionnelle vis-à-vis des hépatites B et C au cours des trois dernières décennies. L'indicateur qui illustre le mieux est le risque résiduel qu'un don soit infecté par l'un de ces virus. En effet, ce risque a été divisé par un facteur proche de 30 pour le VHB (de 1 pour 100 000 dons en 1992-1994, à 1 pour 2,85 millions en 2016-2018) et, de manière plus importante encore, par 170 pour le VHC (de 1 pour 200 000 à 1 pour 34 millions). Bien que peu de pays dans le monde aient rapporté des estimations de risque sur une aussi longue période, des diminutions similaires ont également été observées aux États-Unis, où le risque résiduel a diminué d'un facteur supérieur à 20 pour chacun des deux virus entre 1991-1993 (1 pour 63 000 dons pour le VHB et à 1 pour 103 000 dons pour le VHC³) et 2015-2016 (1 pour 1,5 millions dons et 1 pour 2,6 millions respectivement)¹⁰. Cette amélioration de la sécurité virale transfusionnelle est attribuable à de multiples mesures, parmi lesquelles l'amélioration de la sélection des donneurs de sang, les progrès réalisés dans les tests de dépistage, avec notamment la recherche des génomes viraux, et enfin les efforts de prévention initiés en population générale pour limiter ces infections.

Dès la fin des années 1980, la mise en place d'une sélection des donneurs de sang, qui s'est intensifiée au cours du temps en s'adaptant aux facteurs de risque des infections par le VHB et le VHC observés dans la population générale, a grandement contribué

à l'importante diminution de la prévalence et de l'incidence de ces infections chez les donneurs de sang^{2,11}. Pour le VHB, prévalence et incidence ont été divisées par 5 et par 10 respectivement et, pour le VHC, par 15 et par 20 entre les périodes 1992-1994 et 2016-2018. Toutefois, l'amélioration de la sélection n'est pas, à elle seule, responsable de cette diminution, puisqu'un phénomène analogue a été observé en population générale. En effet, la prévalence de ces infections virales a également diminué en population générale passant, pour le VHB, de 0,53% [0,40-0,70] en 2004 à 0,30% [0,13-0,70] en 2016 et, pour le VHC (prévalence de l'ARN), de 0,65% [0,45-0,93] à 0,30% [0,13-0,70]^{12,13}. Chez les donneurs de sang, bien qu'environ 5 fois plus faible que dans la population générale, la prévalence du VHB a subi une diminution comparable passant de 0,11% en 2004 à 0,058% en 2016. Concernant le VHC, en ne considérant que les infections actives (ARN positif), la diminution a été plus importante chez les donneurs de sang qu'en population générale, passant de 0,042% en 2004 à 0,012% en 2016, avec, pour ce virus, une prévalence 25 fois plus faible que celle observée dans la population générale en 2016. Les plus faibles prévalences chez les donneurs de sang peuvent s'expliquer, tout au moins en partie, par la connaissance de leur infection chez les candidats au don qui, dans ce cas, soit s'auto-excluent, soit sont exclus lors de l'entretien pré-don. La dernière enquête de prévalence des hépatites B et C réalisée en 2016 en population générale montre que 80,6% des porteurs chroniques du VHC se savaient infectés, alors qu'ils n'étaient que 17,5% pour le VHB¹³. Ce constat contribue très probablement à expliquer la raison pour laquelle il existe une différence de prévalence moins importante entre population générale et donneurs de sang pour le VHB (x5) que pour le VHC (x25). De plus, la nette amélioration de la connaissance du statut VHC en population générale, qui n'était que de 24% en 1994¹⁴, a probablement contribué à la forte diminution de la prévalence du VHC chez les donneurs de sang.

La population des donneurs de sang est une population sélectionnée sur l'âge (17-70 ans), l'absence de problèmes de santé connus et de facteurs de risque. Néanmoins, elle reste informative en terme de tendance : la diminution très importante de la prévalence du VHC, notamment chez les moins de 40 ans (prévalence divisée par 40 entre 1992-1994 et 2016-2018), corroborée par une baisse très importante de l'incidence sur la même période, reflète la diminution de l'incidence du VHC dans la population générale en France¹³. Par ailleurs, la diminution très marquée du nombre et de la proportion de donneurs de sang contaminés par usage de drogues, outre l'impact de l'amélioration de la sélection des donneurs, vient conforter cette analyse, l'usage de drogues étant le principal vecteur des nouvelles infections par le VHC. Ces diminutions, à la fois de la prévalence et de l'incidence du VHC, sont d'ailleurs observées chez les usagers de drogues entre 2004 et 2011¹⁵.

L'analyse des facteurs de risque montre que, sur la période 2016-2018, le mode de contamination le plus fréquemment retrouvé chez les donneurs infectés par le VHC sont les soins invasifs prodigués à l'hôpital, incluant les explorations fonctionnelles et la petite chirurgie sans transfusion (40,8%). Cependant, ce pourcentage est à interpréter avec prudence dans la mesure où il s'agit, dans la majorité des cas, d'infections anciennes découvertes de manière fortuite à l'occasion d'un don de sang qui ne reflètent pas la situation actuelle, et qu'il s'agit de données déclaratives. De plus, l'usage de drogue étant une contre-indication définitive au don du sang, il est cohérent d'observer une faible proportion de donneurs infectés par cette pratique (moins de 20%). Pour l'infection par le VHB, les facteurs de risque reflètent ceux observés dans une population de porteurs chroniques de l'infection par le VHB, avec une majorité de donneurs originaires de zone d'endémie infectés principalement par voie verticale ou familiale.

Conclusion

Grâce à l'amélioration de la sélection des donneurs au cours du temps, aux progrès réalisés dans la qualification biologique des dons et aux mesures de prévention prises dans la population générale pour prévenir ces infections, les produits sanguins labiles présentent un risque très faible qu'un don soit infecté par le VHB et encore plus faible par le VHC. La diminution de tous les indicateurs issus de la surveillance de la population des donneurs de sang confirment que la sécurité virale des produits sanguins labiles est aujourd'hui très élevée.

Par ailleurs, bien que la population des donneurs de sang soit une population sélectionnée, elle est informative en termes de tendances : depuis 1992, la forte diminution de la prévalence du VHC, notamment chez les moins de 40 ans, corroborée par une baisse très importante de l'incidence, confortent l'hypothèse d'une diminution de l'incidence du VHC dans la population générale en France. En revanche, pour le VHB, les diminutions de prévalence et d'incidence, moins fortes que pour le VHC, ne permettent pas une telle conclusion.

Outre son intérêt pour évaluer la sécurité virale transfusionnelle, la population des donneurs de sang fournit des indicateurs intéressants sur la population générale, pouvant servir de population sentinelle lors d'événements émergents comme lors de la pandémie de grippe A (H1N1) en 2009¹⁶, ou actuellement avec celle de SARS-CoV-2. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Remerciements

Nous remercions pour leur collaboration active tous ceux et celles qui participent à la surveillance épidémiologique des donneurs de sang : les responsables des laboratoires de qualification des dons de l'EFS et du CTSA qui réalisent les analyses de dépistage et ont la charge du recueil des

informations nécessaires à cette surveillance et aux estimations du risque résiduel, les correspondants d'hémovigilance qui centralisent les données au sein de chacun des établissements, ainsi que les médecins des services de prélèvements qui organisent notamment les consultations post-don.

Références

- [1] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang; JORF n°0299. 2019. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039667225/>
- [2] Pillonel J, Laperche S et le comité de pilotage. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang homologues en France entre 1992 et 2002. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004. 100 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/documents/rapport-synthese/surveillance-epidemiologique-des-donneurs-de-sang-homologues-en-france-entre-1992-et-2002>
- [3] Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus epidemiology donor study. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1685-90.
- [4] Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW *et al*. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion*. 2003;43(6):788-98.
- [5] Glynn SA, Wright DJ, Kleinman SH, Hirschhorn D, Tu Y, Heldebrandt C, *et al*. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion*. 2005;45(6):994-1002.
- [6] Korelitz JJ, Busch MP, Kleinman SH, Williams AE, Gilcher RO, Ownby HE, *et al*. A method for estimating hepatitis B virus incidence rates in volunteer blood donors. *National heart, lung, and blood Institute retrovirus epidemiology donor study*. *Transfusion*. 1997;37(6):634-40.
- [7] Vermeulen M, Dickens C, Lelie N, Walker E, Coleman C, Keyter M, *et al*. Hepatitis B virus transmission by blood transfusion during 4 years of individual-donation nucleic acid testing in South Africa: Estimated and observed window period risk. *Transfusion*. 2012;52(4):880-92.
- [8] Fleiss J: *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley; 1981. 336 p.
- [9] Pillonel J, Sauvage C, Bésiers C, Gallian P, Pouget T, Barin F, *et al*. Ouverture, en juillet 2016, du don de sang aux hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes : pas d'impact sur le risque transfusionnel lié au VIH, VHB et VHC. *Bull Epidémiol Hebd*. 2020;(8-9):169-75. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/8-9/2020_8-9_2.html
- [10] Dodd RY, Crowder LA, Haynes JM, Notari EP, Stramer SL, Steele WR. Screening blood donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-Year trends in prevalence, incidence, and residual risk, 2007 to 2016. *Transfus Med Rev*. 2020;34(2):81-93.
- [11] Danic B. La sélection clinique des candidats à un don du sang. *Transfus Clin Biol*. 2003;10(3):227-33.
- [12] Meffre C, Le Strat Y, Delaroque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM *et al*. Prevalence of Hepatitis B and Hepatitis C virus infections in France in 2004: Social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol*. 2010;82(4):546-55.
- [13] Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB *et al*. HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: Contribution to the new French screening strategy. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):896.

[14] Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. *Hepatology*. 1997;25(6):1490-6.

[15] Leon L, Kasereka S, Barin F, Larsen C, Weill-Barillet L, Pascal X *et al.* Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: Model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys. *Epidemiol Infect*. 2017;145(5):895-907.

[16] Bone A., Guthmann JP, Assal A, Rousset D, Degeorges A, Morel P *et al.* Incidence of H1N1 2009 virus infection through the analysis of paired plasma specimens among blood donors, France. *PLoS One*. 2012;7(3):e33056.

Citer cet article

Pillonel J, Boizeau L, Gallian P, Garrabe E, Chabli L, Morel P, *et al.* Épidémiologie des donneurs de sang infectés par le VHB et le VHC et risque résiduel de transmission de ces infections par transfusion en France, 1992-2018. *Bull Epidemiol Hebd*. 2020;(31-32):632-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/31-32/2020_31-32_4.html

ARTICLE // Article

FRÉQUENCE DES FACTEURS DE RISQUES DE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE EN FRANCE EN 2017 : ÉTUDE À PARTIR DE L'APPARIEMENT DES INFORMATIONS DU SYSTÈME NATIONAL DE DONNÉES DE SANTÉ

// FREQUENCY OF RISK FACTORS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN FRANCE IN 2017: STUDY BASED ON THE MATCHING OF INFORMATION FROM THE NATIONAL HEALTH DATA SYSTEM

Yao Cyril Kudjawa¹ (yao.kudjawa@santepubliquefrance.fr), Christine Le Bihan-Benjamin², Cécile Brouard¹, Stéphanie Leclerc³, Annick Cohen-Akenine³, Hélène Fontaine⁴, Laetitia Daubisse-Marliac⁵, Anne-Marie Bouvier⁶, Anne Gallay¹, Florence de Maria¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice

² Institut national du cancer, Direction de l'observation, des sciences des données et de l'évaluation, Boulogne-Billancourt

³ Haute Autorité de santé, Saint-Denis La Plaine

⁴ Assistance publique des hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Unité d'hépatologie, Paris

⁵ Institut Claudius Regaud, IUCT-O, Registre des cancers du Tarn, CHU Toulouse, Inserm UMR 1027, UPS, Université de Toulouse

⁶ Registre bourguignon des cancers digestifs, Inserm UMR1231, UFR Santé Bourgogne Franche Comté, CHU Dijon

Soumis le 27.05.2020 // Date of submission: 05.27.2020

Résumé // Abstract

Introduction – Cet article présente la fréquence des hépatites virales chroniques B (HVB) et C (HVC), de la consommation excessive d'alcool et des désordres métaboliques chez les patients nouvellement diagnostiqués et hospitalisés pour carcinome hépatocellulaire (CHC) en France métropolitaine en 2017.

Matériel et méthode – Les données proviennent du Système national de données de santé (SNDS). À l'aide des codes CIM-10, CIP/ATC/UCD et NABM, et grâce aux appariements de données, des algorithmes de sélection de patients nouvellement diagnostiqués et pris en charge pour CHC en 2017 ont été développés et la fréquence des facteurs de risque de CHC a été calculée.

Résultats – En 2017, 7 693 nouveaux patients étaient hospitalisés pour CHC. L'âge moyen au diagnostic de CHC était 69 (écart-type : 11,2) ans. Parmi les patients avec CHC, 1 822 (23,7%) présentaient une hépatite virale chronique, dont 542 (7,0%) une HVB et 1 280 (16,6%) une HVC. La co-infection HVB-HVC était observée chez 234 (3,0%) patients. L'hépatite virale chronique était le seul facteur de risque de CHC chez 581 (7,5%) patients. Une consommation excessive d'alcool, un diabète ou un surpoids/obésité morbide était retrouvé chez 5 980 (77,7%) patients. Chacun de ces trois facteurs de risque était retrouvé seul respectivement chez 20,8%, 8,3% et 3,1% des patients avec CHC.

Discussion – La consommation excessive d'alcool reste le facteur de risque le plus important de CHC en France. Les hépatites virales chroniques, associées ou non aux facteurs de risque non infectieux, représentaient près de 25% des facteurs de risque alors qu'elles sont évitables par la vaccination ou guérissables par les nouveaux traitements à action directe. Les résultats de cette étude contribuent à enrichir les connaissances épidémiologiques des facteurs de risque de CHC et à aider les décideurs dans l'élaboration des politiques de santé en matière de prise en charge du CHC.

Introduction – This article presents the frequency of chronic viral hepatitis B (HBV) and C (HCV), excessive consumption of alcohol, and metabolic disorders in inpatients newly diagnosed for hepatocellular carcinoma (HCC) in Metropolitan France in 2017.

Material and method – Data from National Health Data System were used. Based on ICD-10 codes, drugs identification codes CIP/ATC/UCD and biological procedures codes NABM and on data matching, algorithms of selection of inpatients newly diagnosed and treated for HCC in 2017 have been developed.

Results – In 2017, 7,693 new inpatients have been diagnosed for HCC. The mean age at HCC diagnosis was 69 (SD: 11.2) years. Among patients suffering from HCC, 1,822 (23.7%) presented a chronic viral hepatitis including 542 (7.0%) HBV and 1,280 (16.6%) HCV. HBV-HCV co-infection was observed in 234 (3.0%) patients. The chronic viral hepatitis was the only risk factor associated with HCC in 581 (7.5%) patients.

An excessive consumption of alcohol, or a diabetes, or an overweight or morbid obesity was found in 5,980 (77.7%) patients. Each of these three risk factors was found alone in respectively 20.8%, 8.3%, and 3.1% of patients with CHC.

Discussion – Excessive alcohol consumption remains the most important risk factor for HCC in France. Chronic viral hepatitis, whether or not associated with non-infectious risk factors accounted for nearly 25% of risk, although they are preventable by vaccination or curable by new direct-acting drugs. The results of this study contribute to enriching the epidemiological knowledge of HCC risk factors and to help decision-makers in the implementation of health policies for HCC management.

Mots-clés : Carcinome hépatocellulaire, Hépatites virales chroniques B et C, Système national des données de santé, Surveillance, Algorithmes, Appariement de données

// **Keywords**: Hepatocellular carcinoma, Chronic Hepatitis Viral B and C, National Health Data System, Surveillance, Algorithms, Data matching

Introduction

En France, 10 580 nouveaux cas de cancer primitif du foie (CPF) ont été estimés en 2018 dont 80% chez l'homme. L'incidence de ce cancer a presque triplé entre 1990 et 2018, période au cours de laquelle elle a augmenté régulièrement, avec un taux annuel moyen de 1,6% chez l'homme et 3,5% chez la femme¹. Le type morphologique le plus fréquent est le carcinome hépatocellulaire (CHC), qui est presque toujours associé à une maladie chronique du foie, le plus souvent parvenue au stade de cirrhose au moment du diagnostic. Le CPF est de très mauvais pronostic. La survie nette standardisée à cinq ans était de 15% en France en 2005-2010².

Dans les publications du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) relatives aux cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France^{3,4}, la part de cancer primitif du foie attribuable aux principaux facteurs de risque (FdR), notamment la consommation d'alcool, le tabac, le surpoids/obésité, les hépatites virales chroniques C (HVC) et B (HVB) était respectivement de 48%, 28,8%, 17,2%, 18,1% et 7,6%. Par ailleurs, le CPF est également lié à d'autres FdR comme l'aflatoxine, les désordres métaboliques, les expositions environnementales et professionnelles en lien avec l'arsenic, le chlorure de vinyle... Les études épidémiologiques réalisées par N. Goutté et coll. et CE. Costentin et coll. à partir des données du PMSI seul^{5,6} et de la cohorte prospective CHANGH⁷ de patients nouvellement diagnostiqués pour CHC en France entre 2008 et 2009 ont également permis de caractériser les FdR du CHC.

Au niveau mondial, les hépatites virales chroniques représentent les causes majeures de maladie chronique du foie et donc de CHC. Elles sont perçues comme une menace majeure pour la santé publique par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui préconise leur élimination d'ici 2030. Cependant en

Europe, c'est la consommation excessive d'alcool qui est le principal FdR du CHC⁸.

En raison de leur gravité potentielle comme le risque d'évolution vers la cirrhose et/ou le CHC, du nombre de personnes infectées et du coût engendré par leur prise en charge, les HVB et HVC constituent un réel problème de santé publique en France⁹.

Si les indicateurs de prévalence des hépatites virales chroniques et d'incidence de CPF sont régulièrement produits en France à des fins de surveillance épidémiologique, les indicateurs sur la part de ce cancer associée aux HVB, HVC et aux autres FdR ne sont produits qu'occasionnellement en raison probablement de l'indisponibilité de données exploitables en routine. Les nouveaux traitements à action directe contre le virus de l'hépatite C, dont le but est de guérir la maladie et de réduire le risque d'évolution vers le CHC, auront probablement, à moyen et long termes, un impact sur la distribution des FdR du CHC en France et ailleurs. Dans ce contexte, l'accès récent aux informations du système national de données de santé (SNDS) peut permettre, sur la base d'appariement des sources d'informations, de surveiller et de suivre en routine l'évolution des FdR du CHC chez les patients pris en charge en France.

L'objectif de cette étude était de mesurer, à partir des informations appariées du SNDS, la fréquence des FdR du CHC, en particulier celle des hépatites virales chroniques, chez les patients pris en charge pour CHC en France métropolitaine en 2017.

Matériel et méthode

Sources de données

Les données ont été extraites du SNDS qui regroupe notamment les données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI), de l'Assurance maladie et les causes médicales de décès¹⁰.

Les informations pseudonymisées grâce à l'identifiant individuel anonyme commun (IIAC), des données d'hospitalisation et de l'Assurance maladie ont été utilisées. L'IIAC permet de relier entre elles les différentes hospitalisations et les remboursements de soins d'un même patient.

Les données du programme de médicalisation du système d'information

Le PMSI enregistre de manière exhaustive et systématique des informations standardisées pour tout séjour dans un établissement de santé de secteur public ou privé (hospitalisation complète ou ambulatoire), au sein d'un service de médecine, chirurgie, gynécologie obstétrique (MCO), de soins de suite et de réadaptation (SSR), de psychiatrie et en hospitalisation à domicile (HAD).

Les principales informations médico-administratives disponibles sont notamment l'âge, le sexe, le code postal du lieu de résidence du patient, la date et durée du séjour, le code Finess des établissements de soins, le code des actes réalisés, les diagnostics principal (DP), relié (DR) et associés significatifs (DAS) codés à l'aide de la classification internationale des maladies, 10^e révision (CIM-10). Jusqu'en 2009, le DP représentait le « motif de prise en charge qui a mobilisé l'essentiel de l'effort médical du soignant au cours de l'hospitalisation ». Depuis 2009, il représente le motif d'hospitalisation du patient.

Le DR représente tout diagnostic permettant d'éclairer le contexte pathologique, essentiellement lorsque le DP n'est pas lui-même une affection. Par exemple, lors de la réalisation de séances de chimiothérapie ou de radiothérapie pour cancer, le DR mentionne le cancer. Les DAS sont « les diagnostics, symptômes et autres motifs de recours significatifs d'une majoration de l'effort de soins et de l'utilisation des moyens, par rapport aux DP et DR ». Il peut s'agir d'une complication du DP ou du couple DP+DR, d'une complication du traitement ou d'une affection distincte supplémentaire.

Pour cette étude, les données disponibles du PMSI MCO et HAD de la période 2005-2017 ont été utilisées.

Les données de l'Assurance maladie

Les données de l'Assurance maladie comprennent notamment des informations détaillées sur les soins remboursés (consultations, médicaments, actes de biologie médicale...), ainsi que sur les assurés sociaux, les établissements de soins, les professionnels de santé et les affections de longue durée (ALD). Les informations utilisées dans cette étude sont les ALD de la période 2005-2017 (en conformité avec les années d'hospitalisation et de prise en charge) et les remboursements des médicaments et actes de biologie médicale réalisés à l'hôpital (en activité externe) ou en médecine de ville de 2006-2017 (années disponibles dans le SNDS).

Les ALD sont un dispositif financier de l'assurance maladie permettant de prendre en charge à 100% les soins et traitements en lien avec une maladie « dont

la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse »¹¹. Il existe une trentaine d'ALD qui correspond à une pathologie ou une famille de pathologies. Les ALD n° 6 et 30 concernent respectivement les maladies chroniques actives du foie ou cirrhoses et le cancer. Elles comportent des informations administratives (identifiant, mois et année de naissance, sexe, code de résidence, dates d'attribution et de fin d'ALD...) et le motif médical de l'exonération codé à l'aide de la CIM-10.

En ce qui concerne le remboursement des actes de pharmacie et de biologie, le codage des traitements pharmacologiques des patients repose sur les codes CIP (code identifiant de présentation), UCD (unité commune de dispensation) ou ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) tandis que le codage des actes biologiques comme le dosage de la charge virale des HVB et HVC repose sur les codes NABM (nomenclature des actes de biologie médicale).

Algorithmes de sélection des patients

À l'aide des codes CIM-10, CIP, UCD, ATC et NABM (tableau 1), des algorithmes de sélection de nouveaux patients pris en charge pour CHC en 2017 et de patients hospitalisés et/ou pris en charge, entre 2005 et 2017, pour HVB ou HVC, fibrose ou cirrhose, consommation excessive d'alcool ou surpoids et obésité morbide ont été développés (tableau 2). Pour le diabète, nous avons utilisé l'algorithme de S. Fosse-Edorh et coll. qui permet de repérer le diabète traité pharmacologiquement¹².

La population d'étude était composée de patients domiciliés en France métropolitaine, hospitalisés en 2017 pour CHC codé en DP ou DR, sans hospitalisation entre 2012-2016 pour CHC codé en DP, DR ou DAS et sans hospitalisation en 2017 avec un code CIM-10 en DAS de cancers de l'estomac, du pancréas, du côlon-rectum, du sein, du poumon et le mélanome, qui métastasaient fréquemment vers le foie.

Un appariement direct des informations sélectionnées dans les différentes sources a été réalisé à l'aide de l'IIAC. Dans la suite de l'article, les hépatites virales chroniques seront désignées par FdR infectieux, le diabète, la consommation excessive d'alcool, le surpoids et obésité morbide seront désignés par FdR non infectieux.

Analyse statistique

La population d'étude et les FdR de CHC ont été décrits d'une façon globale et selon le sexe. En ce qui concerne les FdR infectieux, deux catégories de patients ont été considérées : les patients chez lesquels l'hépatite virale chronique a été le seul FdR observé et ceux qui présentaient en plus au moins un FdR non infectieux de CHC. La contribution des sources de données au diagnostic d'hépatite virale chronique a été également décrite.

La comparaison de la moyenne d'âge des patients HVB, HVC et HVB-HVC a été réalisée à l'aide du test

Tableau 1

Liste des codes utilisés pour sélectionner les patients, les médicaments traceurs et les actes de biologie médicale selon la maladie

Maladies	Codes CIM-10 de diagnostic	Codes ¹ CIP, UCD, ATC des médicaments	Codes NABM de biologie
Carcinome hépatocellulaire	C220		
Hépatite virale chronique B	B180, B181	Codes CIP et UCD d'antiviraux VHB ²	4120 : Détection du génome viral (ADN), qualitative ou semi quantitative, du virus de l'hépatite B
Hépatite virale chronique C	B182	Codes CIP et UCD d'antiviraux VHC ³	4123 : Détection qualitative de l'ARN viral du virus de l'hépatite C ⁴ 4124 : Détermination quantitative de la virémie 4125 : Génotypage du virus de l'hépatite C par biologie moléculaire
Fibrose et cirrhose	K700, K701, K703, K74, K740, K741, K742, K743, K744, K745, K746		
Ascite	R18		
Varices œsophagiennes	I85, I859		
Rupture de varices œsophagiennes	I850		
Hypertension portale	K766,		
Insuffisance hépatique	K72, K720, K721		
Diabète		Code ATC 'A10' sans le 'A10BX06'	
Consommation excessive d'alcool, maladie alcoolique du foie	K70, K700, K701, K702, K703, K709, K860, F10, F100, F101, F102, F103, F104, F105, F106, F107, F108, F109, Z721, Z502, Y91, Y910, Y911, Y912, Y913, Y919		
Surpoids et obésité morbide	E6600, E6601, E6609, E6610, E6611, E6612, E6619, E6620, E6621, E6622, E6629, E6680, E6681, E6682, E6689, E6690, E6691, E6692, E6699, I8550, E660, E661, E662, E668, E669		

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10^e révision ; CIP : code identifiant de présentation ; UCD : unité commune de dispensation ; ATC : code anatomique, thérapeutique et chimique ; NABM : nomenclature des actes de biologie médicale.

¹ Les codes CIP, UCD et ATC des médicaments contre les hépatites virales B et C chroniques utilisés dans ce travail peuvent être requêtés à partir du lien suivant : http://www.codage.ext.cnams.fr/codif/bdm/fiche/index_fic_sp_atc.php?p_code_cip=3400937722988&p_menu=FICHE&p_site=

² Interferon, Adéfovir dipivoxil, Tenofovir Disoproxil, Lamivudine (Zeffix®), Telbuvudine, Entecavir.

³ Interferon, Ribavirine, Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Sofosbuvir/Ledipasvir, Simeprevir, Daclatasvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Grazoprevir/Elbasvir, Velpatasvir/Sofosbuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.

⁴ Tous les patients CHC qui ne présentent que le code NABM 4123 (détection qualitative de l'ARN viral du virus de l'hépatite C) comme seule information relative à l'infection d'hépatite C ne sont pas comptabilisés dans l'effectif final de HVC de l'étude. Ils le sont lorsque cette information est associée aux informations relatives au code 4124 (détermination quantitative de la virémie) et/ou au diagnostic HVC de PMSI et/ou d'ALD et/ou à un traitement contre le l'hépatite C.

Anova. La valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Toutes les analyses ont été réalisées avec la version 7.1 du logiciel SAS® guide Enterprise (SAS. Inc).

Résultats

Description de la population d'étude

En 2017, 7 966 nouveaux patients hospitalisés pour CHC, desquels ont été exclus 132 patients pour cancer potentiellement secondaire du foie, ont été sélectionnés dans le PMSI. Parmi les 7 834 patients avec CHC primitifs, 7 783 étaient domiciliés en France, dont 7 693 (98,2%) en métropole (figure 1), et le reste à l'étranger. Les femmes représentaient 19,3% de la population d'étude.

L'âge moyen de la population d'étude au diagnostic de CHC était de 69 (écart-type : 11,2) ans. L'âge moyen des femmes était plus élevé que celui des hommes (71 ans vs 68,5 ans) (tableau 3). Parmi la population d'étude, 6 493 (84,4%) présentaient au moins un des FdR (HVB, HVC, diabète, consommation excessive d'alcool et surpoids/obésité morbide) étudiés (figure 2) et 4 348 (56,5%) avaient été hospitalisés au moins une fois pour fibrose ou cirrhose ou complications de cirrhose entre 2005 et 2017 (tableau 3).

Fréquence des hépatites virales chroniques B et C du carcinome hépatocellulaire

Parmi la population d'étude, 1 822 (23,7%) patients présentaient une hépatite virale chronique associée ou non à un FdR non infectieux. La fréquence des

Tableau 2

Algorithmes de sélection des patients selon la pathologie

Maladies	Sources / Codes de sélection	Les principales étapes des algorithmes de sélection des patients
Carcinome hépatocellulaire (CHC)	PMSI (MCO, HAD) / CIM-10	<p>1) Sélection en DP et DR de codes CIM-10 de patients hospitalisés pour CHC en 2017 ;</p> <p>2) Sélection en DP, DR et DAS de codes CIM-10 de patients hospitalisés pour CHC entre 2012 et 2016 ;</p> <p>3) Chainage des informations des patients CHC 2017 avec celles de 2012 à 2016 ; exclusion des patients hospitalisés pour CHC en 2017 présents parmi les hospitalisations pour CHC de 2012 à 2016. Les patients exclus sont considérés comme des cas prévalents ;</p> <p>4) Exclusion des patients CHC non prévalents de 2017 ayant un enregistrement en DAS de codes CIM-10 de cancers de l'estomac, du pancréas, du côlon-rectum, du poumon, du sein et mélanome qui métastase le plus souvent vers le foie ;</p> <p>Inclusion des patients hospitalisés pour CHC en 2017 absents parmi les hospitalisations pour CHC de 2012 à 2016 et chez qui il n'y a pas de codes CIM-10 de cancers métastatiques vers le foie enregistrés en DAS. Ces patients sont considérés comme des nouveaux cas de CHC en 2017. Ils constituent la population d'étude.</p>
Hépatite virale chronique B (HVB) et Hépatite virale chronique C (HVC)	PMSI (MCO, HAD) / CIM-10 ALD / CIM-10 Pharmacie / CIP, ATC, UCD Biologie / NABM	<p>1) Sélection en DP, DR et DAS de codes CIM-10 de patients hospitalisés pour HVB ou HVC entre 2005 et 2017.</p> <p>2) Sélection de bénéficiaires d'ALD pour HVB ou HVC entre 2005 et 2017</p> <p>3) Sélection de patients remboursés au moins une fois dans l'année pour initiation d'un traitement contre les hépatites virales chroniques B ou C entre 2006 et 2017.</p> <p>4) Sélection de patients remboursés au moins une fois dans l'année pour avoir réalisé un dosage de charge virale de l'hépatite B ou C ou un génotypage de l'hépatite C entre 2006 et 2017.</p> <p>5) Appariement des informations sélectionnées dans les sources de données PMSI, ALD, Pharmacie et Biologie à l'aide de l'identifiant individuel anonyme commun. Le but était d'obtenir les données de patients hospitalisés pour HVB, HVC qui ont ou non bénéficié d'une ALD pour hépatite virale chronique et/ou initié un traitement contre l'hépatite B ou C, et/ou chez qui a été réalisé ou non un dosage de charge virale pour virus de l'hépatite B ou C ou un génotypage pour virus hépatite C.</p>
Fibrose et cirrhose du foie, ascite, varices œsophagiennes, rupture de varices œsophagiennes, Hypertension portale	PMSI (MCO, HAD) / CIM-10	<p>Sélection des codes CIM-10 enregistrés en DP, DR ou DAS des hospitalisations entre 2005 et 2017 pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fibrose et cirrhose du foie ; - ascite ; - varices œsophagiennes ; - hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ; - hypertension portale.
Diabète	Pharmacie / ATC 'A10' hors code 'A10BX06'	Remboursement d'insuline ou d'antidiabétiques oraux (classe A10 de la classification anatomique, thérapeutique et chimique [ATC] à l'exception du Benfluorex) à au moins trois dates différentes, ou deux en cas de délivrance d'au moins un grand conditionnement, au cours d'une année calendaire.
Consommation excessive d'alcool	PMSI (MCO, HAD) / CIM-10	Sélection en DP, DR et DAS de codes CIM-10 des patients hospitalisés entre 2005 et 2017 pour consommation excessive d'alcool.
Surpoids/obésité morbide	PMSI (MCO, HAD) / CIM-10	Sélection des codes CIM-10 enregistrés en DP, DR et DAS des hospitalisations entre 2005 et 2017 pour obésité morbide et surpoids.

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information ; MCO : Médecine-chirurgie-obstétrique ; HAD : Hospitalisation à domicile ; CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10^e révision ; ALD : Affection longue durée ; CIP : Code identifiant de présentation ; UCD : Unité commune de dispensation ; ATC : Anatomique, thérapeutique et chimique ; NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale.

DP : Diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié ; DAS : Diagnostic associé significatif.

HVB, HVC et co-infection HVB-HVC était respectivement de 542 (7,0%), 1 280 (16,6%) et 234 (3,0%) (tableau 3). L'âge moyen au diagnostic de CHC des patients atteints d'hépatite virale chronique était de 63,5 (écart-type : 12,1) ans. L'âge moyen au diagnostic du CHC était significativement plus élevé chez les patients avec une HVC (64,7 ans) par rapport aux patients avec une HVB (60,4 ans) et une co-infection HVB-HVC (62,2 ans) ($p < 0,0001$).

L'hépatite virale chronique était le seul FdR de CHC chez 581 (7,5%) patients. La présence d'autres FdR était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (tableau 3).

L'identification des patients atteints d'hépatite virale chronique reposait sur au moins deux sources de données pour 51% des patients HVB et 69% des patients HVC. La figure 3 décrit la contribution des sources de données au diagnostic des HVB et HVC.

Fréquence des facteurs de risque non infectieux du carcinome hépatocellulaire

Parmi la population d'étude, 5 980 personnes (77,7%) présentaient un FdR non infectieux avec ou sans hépatites virales chroniques. Cette proportion était plus importante chez les hommes (81,2%) que chez les femmes (60,9%) (tableau 3). Par ailleurs,

la proportion d'hommes, avec ou sans hépatites virales chroniques, qui cumulaient des FdR non infectieux était plus importante que celle des femmes sauf pour le surpoids/obésité morbide (tableau 3). La consommation excessive d'alcool seule, le diabète

seul et le surpoids/obésité morbide seul étaient retrouvés respectivement chez 20,8%, 8,3% et 3,1% des patients présentant un CHC (figure 2).

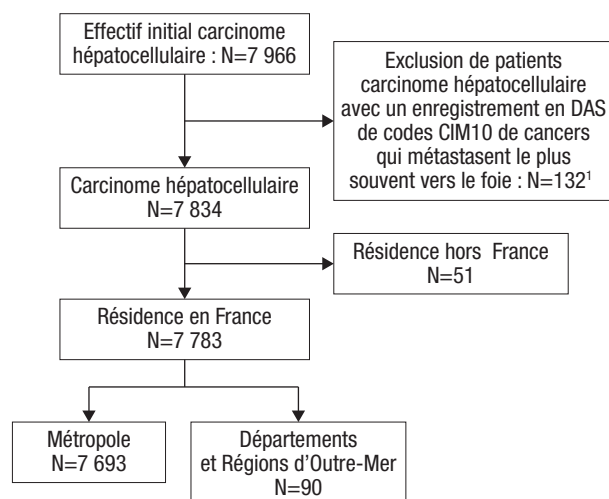
Discussion

En croisant les informations issues des données d'hospitalisation, d'ALD, de pharmacie et de biologie du SNDS, nous avons pu mesurer la fréquence des FdR infectieux et non infectieux du CHC en France métropolitaine. Les patients des départements et régions d'outre-mer feront l'objet d'étude spécifique. Parmi les nouveaux patients hospitalisés pour CHC, 23,7% étaient atteints d'une hépatite virale chronique en majorité HVC. Au diagnostic de CHC, les patients atteints de HVC étaient plus âgés que les patients atteints de HVB. En plus des hépatites virales chroniques, les hommes plus que les femmes présentaient d'autres FdR non infectieux comme la consommation excessive d'alcool et le diabète. La consommation excessive d'alcool, le diabète et le surpoids/obésité morbide étaient présents respectivement chez 64%, 46,2% et 40,1% des patients pris en charge pour CHC.

Pour arriver à ces résultats, nous avons développé des algorithmes de sélection des patients qui reposaient sur le croisement des informations issues des séjours hospitaliers et de remboursement des actes de biologie et de pharmacie par l'Assurance maladie.

Figure 1

Diagramme d'inclusion des patients sélectionnés pour l'étude des facteurs de risques de carcinome hépatocellulaire en France métropolitaine en 2017



¹ Estomac, pancréas, côlon-rectum, poumons, sein, mélanome. DAS : diagnostic associé significatif.

Tableau 3

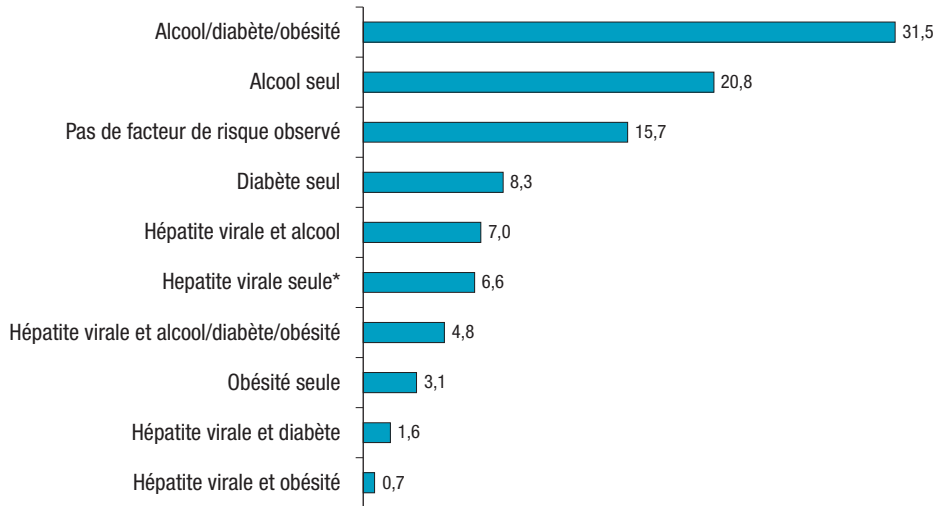
Fréquence des facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire selon le sexe en France métropolitaine en 2017

Caractéristiques des patients	Homme		Femme		Total	
	Effectif N=6 211	Valeur	Effectif N=1 482	Valeur	Effectif N=7 693	Valeur
Âge moyen (écart-type)	6 211	68,5 (10,7)	1 482	71,0 (13,1)	7 693	69,0 (11,2)
Hépatites virales chroniques avec ou sans facteurs de risque non infectieux	1 431	23,0%	391	26,4%	1 822	23,7%
HVB	448	7,2%	94	6,3%	542	7,0%
HVC	983	15,8%	297	20,0%	1 280	16,6%
dont HVB-HVC	189	3,0%	45	3,0%	234	3,0%
Hépatites virales chroniques seules sans facteurs de risque non infectieux	402	6,5%	179	12,1%	581	7,5%
HVB	151	2,4%	43	2,9%	194	2,5%
HVC	251	4,0%	136	9,2%	387	5,0%
dont HVB-HVC	54	0,9%	19	1,3%	73	0,9%
Fibrose/cirrhose/complications	3 512	56,5%	836	56,4%	4 348	56,5%
Facteurs de risque non infectieux¹	5 077	81,2%	903	60,9%	5 980	77,7%
Alcool seul	1 809	29,1%	324	21,9%	2 133	27,7%
Alcool et diabète	946	15,2%	98	6,6%	1 044	13,6%
Alcool et diabète et surpoids/obésité morbide	691	11,1%	82	5,5%	773	10,0%
Alcool et surpoids/obésité morbide	502	8,1%	78	5,3%	580	7,5%
Diabète seul	600	9,7%	161	10,9%	761	9,9%
Diabète et surpoids/obésité morbide	314	5,1%	82	5,5%	396	5,1%
Surpoids/obésité morbide seule	215	3,5%	78	5,3%	293	3,8%

¹ Y compris les patients avec facteur de risque d'hépatites virales chroniques B et C. HVB : hépatite virale B ; HVC : hépatite virale C.

Figure 2

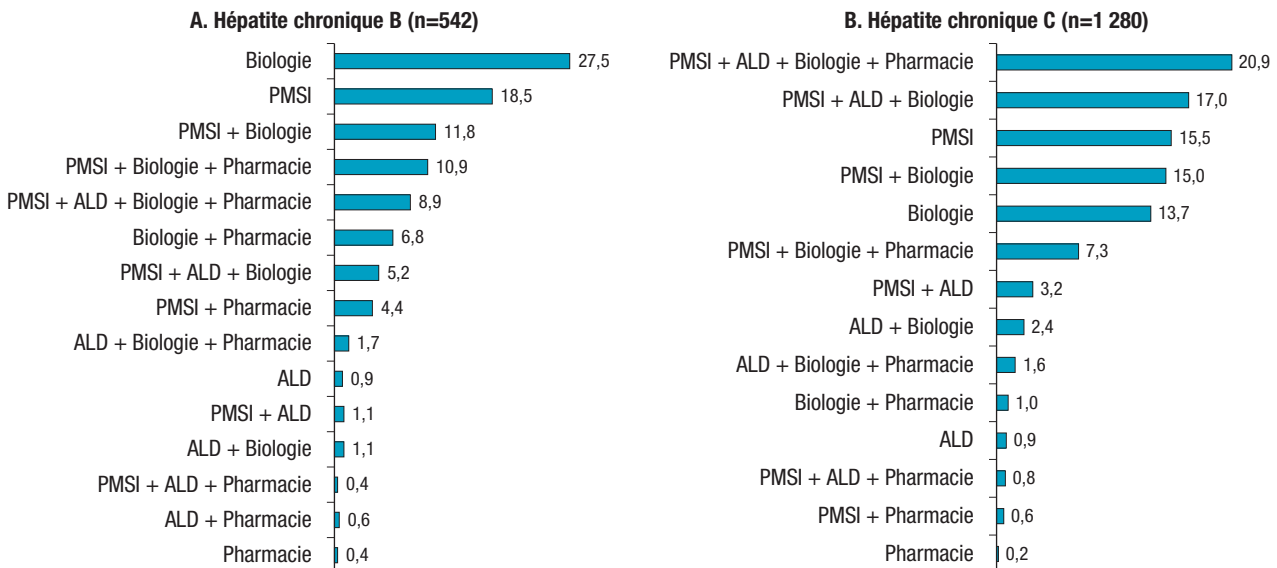
Fréquence (en %) des facteurs de risque retrouvés chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire. France métropolitaine, 2017 (n=7 693)



* Hors co-infection HVB-HVC.

Figure 3

Contribution (en %) des sources de données au diagnostic des hépatites virales chroniques. France métropolitaine, 2017



PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information ; ALD : Affection longue durée.

Dans une étude sur la méthodologie de croisement de données médico-administratives pour la surveillance épidémiologique des cancers¹³, les auteurs mentionnaient que le nombre d'années de chaînage des données du PMSI pour le repérage des cancers incidents dépendait des objectifs des études mais aussi du nombre d'années antérieures disponibles dans le matériel utilisé. En chaînant les données sur deux ans, ils avaient identifié au moins 90% de cas prévalents pour chacune des localisations cancéreuses étudiées sauf pour le sein (85%), le rein et la prostate (88%). Dans notre étude, nous avons opté pour un chaînage sur cinq ans, qui a permis d'identifier et d'exclure au moins 99% de cas prévalents de CHC en 2017.

Pour identifier les FdR infectieux et non infectieux dans la population d'étude, nous nous sommes appuyés sur l'historique de leurs hospitalisations ou de consommations de soins grâce à la combinaison ou non d'informations de plusieurs sources de données ; par exemple, en l'absence dans le matériel d'étude d'informations directes en lien avec le diagnostic de HVB et HVC, la sélection des patients diagnostiqués pour une hépatite virale chronique reposait sur le recoupement d'informations relatives aux séjours hospitaliers, à la dispensation de médicaments antiviraux traceurs et au remboursement du dosage de la charge virale. Plus le nombre de sources de données par diagnostic d'hépatite virale chronique est élevé, plus la certitude du diagnostic augmente. Ainsi, lors du traitement des

données, un peu plus de 5 patients sur 10 et près de 7 patients sur 10 diagnostiqués respectivement pour HVB et HVC ont été identifiés par plus d'une source de données.

En 2018, 10 580 nouveaux cas de cancer primitif du foie ont été estimés à partir des données des registres des cancers¹. Les indicateurs par morphologie de CPF n'étant pas disponible notamment pour le CHC, il n'était pas possible de situer la fréquence du CHC observée dans cette étude par rapport aux données des registres des cancers. Cependant, les résultats observés dans les études réalisées par N. Goutté et coll.⁵ et CE. Costentin et coll.⁶ à partir des données de PMSI seul des années 2009-2012 ont montré que la fréquence moyenne annuelle de CHC (7 982) et des FdR comme les hépatites virales chroniques (1 559) et l'alcool (4 206) était cohérente avec celle (respectivement 7 693, 1 822 et 4 530) observée dans notre étude. L'intérêt de l'appariement du PMSI avec les sources d'ALD, de pharmacie et de biologie dans notre étude pour l'identification des patients infectés par les virus d'hépatite repose sur la confirmation des cas par d'autres sources indépendantes, la prise en compte des patients infectés par les hépatites virales et qui ont consommé des soins sans jamais avoir été hospitalisés pour hépatites avant le diagnostic et la prise en charge pour CHC.

Il est rapporté dans la littérature^{14,15} que plus de 80% des CHC surviennent sur un foie cirrhotique, surtout dans les pays occidentaux¹⁴. Dans notre étude, 56% des patients avaient été hospitalisés au moins une fois pour cirrhose ou complications de cirrhose avant le diagnostic de CHC en 2017. L'écart entre cette valeur et celle indiquée dans ces études pourrait s'expliquer par la difficulté à identifier dans le SNDS des cas de cirrhoses non diagnostiquées ou non décompensées n'ayant pas fait l'objet de séjours hospitaliers mais de suivi en ambulatoire.

Des études de modélisation sur les cancers attribuables aux infections ont été réalisées dans plusieurs pays comme la France, le Royaume-Uni et l'Australie. En France, en 2015, la part des cancers primitifs du foie attribuables aux HVB et HVC était respectivement de 7,6% et 18,1%⁴. Les résultats observés dans notre étude sont cohérents avec ces valeurs mais aussi avec celles observées en Europe de l'Ouest¹⁶ où 7% et 14% des cancers du foie étaient attribués respectivement aux HVB et HVC. Toutefois, la fréquence (23,7%) de l'ensemble des hépatites virales chroniques de CHC observée dans notre étude était supérieure à celle observée en 2010 au Royaume-Uni (15,9%)¹⁷ et inférieure à celle observée en Australie (34,4%) la même année¹⁸.

L'âge des patients atteints de HVC (64,7 ans) au moment du diagnostic de CHC, était plus élevé que celui des patients atteints de HVB (60,4 ans). Cette observation documentée dans les études japonaises^{19,20} montrait une différence de 10 ans, plus élevée que la nôtre, entre l'âge d'apparition du CHC chez les malades porteurs de l'antigène du HVB par rapport aux malades infectés par le HVC.

La différence d'âge au diagnostic de CHC entre ces deux groupes de patients est probablement le reflet de l'âge au diagnostic des hépatites virales chroniques, mais également de l'âge à la contamination, lui-même lié au mode de contamination. En effet, d'après les résultats de l'étude sur le dépistage de l'hépatite B et C en France²¹, la moyenne d'âge des personnes nouvellement infectées par le HVC était de 51 ans en 2016 alors que les personnes infectées par le HVB étaient en moyenne âgées de 43 ans.

En dehors des hépatites virales chroniques, d'autres FdR non infectieux, comme la consommation excessive d'alcool, le diabète et le surpoids/obésité morbide, ont été analysés. Il a été décrit que le risque de cancer du foie augmentait en présence du diabète lorsque celui-ci était associé à d'autres FdR comme les hépatites virales chroniques, l'alcool ou la cirrhose²². Dans notre étude, 64,1% des patients avaient une consommation excessive d'alcool, 46,2% étaient traités pour un diabète, 40,1% avaient un problème de surpoids et d'obésité morbide et 36,3% cumulaient au moins deux de ces trois FdR. Malgré son niveau élevé, la prévalence de ces FdR a été probablement sous-estimée en raison du sous-codage de ces pathologies dans le PMSI et du fait qu'elles ne concernaient que les patients ayant eu un séjour hospitalier ou qui étaient sous traitement anti diabétique.

À notre connaissance, en dehors des études de N. Goutté et coll.⁵ et de CE. Costentin et coll.⁶ réalisées à partir du PMSI sur le CHC, cette étude est la première à utiliser le croisement de plusieurs sources d'informations médico-administratives pour mesurer la prévalence des FdR du CHC en France. Même si les résultats observés dans cette étude sont cohérents avec ceux observés dans la littérature, les algorithmes qui ont permis d'aboutir à ces résultats doivent faire l'objet d'une validation individuelle des informations utilisées à partir de sources de données de référence comme les dossiers médicaux, ou à partir d'études spécifiques de validation qui reposent par exemple sur les données de cohorte.

La couverture nationale des sources de données utilisées, peu coûteuses en termes de mobilisation et rapidement disponibles, constitue un avantage pour leur utilisation dans la surveillance épidémiologique des maladies en général et des cancers en particulier. Ces sources complètent les données des registres de cancers qui permettent d'étalonner et de valider les indicateurs fournis et des cohortes multicentriques de CHC, notamment la cohorte CHANGH⁹ et la cohorte CHIEF qui est en phase d'inclusion des patients et qui a pour objectif d'améliorer les connaissances sur le CHC en France.

Toutefois, les sources de données utilisées dans cette étude présentent des limites qu'il ne faut pas perdre de vue lors du traitement des données et de l'interprétation des résultats. En effet, ces données sont sensibles aux évolutions réglementaires de codage

des actes médicaux, comme par exemple le changement de définition des codages PMSI en DP en 2009, et le déremboursement de certains médicaments ou actes biologiques. Par ailleurs, la production d'informations issues de ces sources dépend fortement de la qualité du codage, elle-même soumise à la variabilité de codage entre praticiens²³.

Conclusion

La consommation excessive d'alcool reste de loin le premier FdR de CHC en France. Les hépatites virales B et C chroniques, associées ou non aux FdR non infectieux, représentent près de 25% des FdR alors qu'elles sont évitables par la vaccination ou guérissables par les nouveaux traitements à action directe. Les résultats de cette étude contribuent à actualiser et à enrichir les connaissances épidémiologiques des FdR de CHC et à aider les décideurs dans l'élaboration des politiques de santé en matière de prise en charge du CHC. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Remerciements

Nous tenons à remercier toute l'équipe SOS-SNDS de Santé publique France qui a mis en place des programmes d'extraction des informations dans les bases de données du SNDS. Nous remercions également les équipes de l'Atih et de la Cnamts pour la mise à disposition des données du PMSI et de l'Assurance maladie, ainsi que la gestion quotidienne de la plateforme du SNDS qui a permis de mener à bien les analyses de cette étude.

Références

[1] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France; 2019. 20 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-etude-a-partir-des-registres-des>

[2] Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, Voirin N, Monnereau A, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 : tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2016. 274 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2013.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim-partie-1>

[3] Centre international de recherche sur le cancer. Monographies du CIRC sur l'identification des dangers cancérigènes pour l'homme. <https://monographs.iarc.fr/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>

[4] Shield KD, Micaleff CM, de Martel V, Heard I, Megraud F, Plummer M, *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(3):263-74.

[5] Goutté N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J Hepatol* 2017;66(3):537-44.

[6] Costentin CE, Sogni P, Falissard B, Barbare JC, Bendersky N, Farges O *et al.* Geographical disparities of outcomes of hepatocellular carcinoma in France: The heavier burden of alcohol compared to hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2019;65(1):301-11.

[7] Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagège H, *et al.* Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer* 2018;124(9):1964-72.

[8] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013; 58(3):593-608.

[9] Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. Paris: ministère des Affaires sociales et de la Santé; 2014. 537 p. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf

[10] Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts). Système national des données de santé. Qu'est-ce que le SNDS ? <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>

[11] Assurance maladie. Les affections de longue durée (ALD). Affection de longue durée « exonérante » et « non exonérante »: quelle différence ? Assurance maladie. <http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourse/en-cas-d-affection-de-longue-duree/index.php>

[12] Fosse-Edorh S, Rigou A, Morin S, Fezeu L, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A. Algorithmes basés sur les données médico-administratives dans le champ des maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques, et en particulier diabète. *RevEpidemiolSantePublique.*2017;65(Suppl4): S168-73.

[13] Kudjawu Y, de Maria F, Decool E, Altana M, Harlin JM, Weill A, *et al.* Croisement de deux bases de données médico-administratives : méthodologie et étude descriptive pour une application à la surveillance épidémiologique des cancers en France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2013; (Hors-série):49-58. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/croisement-de-deux-bases-medico-administratives-methodologie-et-etude-descriptive-pour-une-application-a-la-surveillance-epidemiologique-des-canc>

[14] Rosmorduc O, Paterlini P, Poupon R, Brechot C. Virus des hépatites et carcinome hépatocellulaire. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999;23(3):363-375.

[15] Kulik L, El Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2019;156(2):477-91.

[16] World Health Agency-International Agency for Research on Cancer. Cancers attributable to infections. <https://gco.iarc.fr/causes/infections/home>

[17] Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011;105(suppl 2):S77-81.

[18] Antonsson A, Wilson LF, Kendall BJ, Bain CJ, Whiteman DC, Neale RE. Cancers in Australia in 2010 attributable to infectious agents. *Aust N Z J Public Health.* 2015;39(5):446-51.

[19] Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, *et al.* A multivariate analysis of risks factors of hepatocellular carcinogenesis: A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology.* 1993;18(1): 47-53.

[20] Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M. Comparison of the characteristics of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection: Tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis C. *Hepatology.* 1996;24(2):307-10.

[21] Pioche C, Léon L, Vaux S, Brouard C, Lot F. Dépistage des hépatites B et C en France en 2016, nouvelle édition de l'enquête LaboHep. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(11):188-95. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/11/2018_11_1.html

[22] El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: A case-control study among United States veterans. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(8):2462-67.

[23] Ribet C, Cœuret-Pellicer M, Gourmelen J. Apport des cohortes à la connaissance de la santé : l'apport des bases de données médico-administratives. *Haut Conseil de la santé publique. Adsp*. 2012;(78):21-3. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Adsp?clef=118>

Citer cet article

Kudjawu YC, Le Bihan-Benjamin C, Brouard C, Leclerc S, Cohen-Akenine A, Fontaine H, *et al*. Fréquence des facteurs de risques de carcinome hépatocellulaire en France en 2017 : étude à partir de l'appariement des informations du Système national de données de santé. *Bull Epidemiol Hebd*. 2020 (31-32):639-48. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/31-32/2020_31-32_5.html