

## > SOMMAIRE // Contents

### ARTICLE // Article

Prévalence, morbidité et mortalité associées aux hépatites B et C chroniques dans la population hospitalisée en France, 2004-2011  
// Prevalence, morbidity and mortality associated with chronic hepatitis B and C in the French hospitalized population (2004-2011) .....p. 202

**Alexandra Septfons et coll.**

*Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, France*

### ARTICLE // Article

Hépatite B chronique : prise en charge en France entre 2008 et 2011  
// Chronic hepatitis B: healthcare provision in France between 2008 and 2011 .....p. 210

**Corinne Pioche et coll.**

*Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France*

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de l'InVS. 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 <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

**Directrice de la publication** : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS

**Rédactrice en chef** : Judith Benrekassa, InVS, [redactionBEH@invs.sante.fr](mailto:redactionBEH@invs.sante.fr)

**Rédactrice en chef adjointe** : Jocelyne Rajnchapel-Messaï

**Secrétaires de rédaction** : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

**Comité de rédaction** : Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé; Dr Juliette Bloch, CNSA; Cécile Brouard, InVS; Dr Sandrine Danet, ATIH; Dr Claire Fuhrman, InVS; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS; Dorothée Grange, ORS Île-de-France; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS; Agnès Lefranc, InVS; Dr Marie-Eve Raguenaud, Cire Limousin/Poitou-Charentes; Dr Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, InVS; Stéphanie Toutain, Université Paris Descartes; Dr Philippe Tuppin, CnamTS; Pr Isabelle Villena, CHU Reims.

**Institut de veille sanitaire** - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>

**Prépresse** : Jouve

**ISSN** : 1953-8030

## PRÉVALENCE, MORBIDITÉ ET MORTALITÉ ASSOCIÉES AUX HÉPATITES B ET C CHRONIQUES DANS LA POPULATION HOSPITALISÉE EN FRANCE, 2004-2011

// PREVALENCE, MORBIDITY AND MORTALITY ASSOCIATED WITH CHRONIC HEPATITIS B AND C IN THE FRENCH HOSPITALIZED POPULATION (2004-2011)

Alexandra Septfons (a.septfons@invs.sante.fr), Allison Gautier, Cécile Brouard, Pascale Bernillon, Javier Nicolau, Christine Larsen

Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, France

Soumis le 12.12.2013 // Date of submission: 12.12.2013

### Résumé // Abstract

**Objectifs** – Étudier la prévalence, la morbidité et la mortalité associées à une hépatite chronique B (HBC) ou C (HCC) ainsi que leurs évolutions dans la population française hospitalisée entre 2004 et 2011.

**Méthodes** – Les hospitalisations avec un diagnostic d'HBC ou HCC ont été chaînées à partir du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Le nombre de personnes hospitalisées avec une HBC ou une HCC a été rapporté au nombre total de personnes hospitalisées pour estimer la prévalence hospitalière. Les facteurs de risque de décès des patients hospitalisés avec une HBC ou une HCC compliquée (cirrhose, carcinome hépatocellulaire [CHC]) ont été étudiés.

**Résultats** – Entre 2004 et 2011, 54 409 patients avec une HBC et 161 387 avec une HCC ont été hospitalisés ; la prévalence hospitalière a augmenté pour l'HBC (de 0,09% à 0,11%) et diminué pour l'HCC (de 0,45% à 0,33%). 4 965 et 21 164 patients, atteints respectivement d'HBC et d'HCC, sont décédés, une complication étant diagnostiquée dans 60,2% et 61,0% des cas. La mortalité a augmenté (HBC : de 4,9% à 7,7% ; HCC : de 4,6% à 10,6%). Les facteurs de risque associés au décès des patients avec une complication étaient, pour l'HBC : la résidence hors Île-de-France, l'âge  $\geq 50$  ans, les diagnostics de CHC et de dépendance à l'alcool ; pour l'HCC : le sexe masculin, la résidence hors Île-de-France, l'hospitalisation à domicile, l'âge  $\geq 50$  ans, les diagnostics de dépendance à l'alcool, de CHC, de co-infection VIH et de lymphome non hodgkinien.

**Conclusion** – Ces résultats, concordants avec les données d'enquêtes épidémiologiques spécifiques, confirment l'intérêt de l'utilisation du PMSI comme outil complémentaire de surveillance pour les hépatites chroniques B et C, en tenant compte de ses biais et limites.

**Objectives** – To estimate prevalence and trends of morbidity and mortality associated with chronic hepatitis B (CHB) and C (CHC) in the French hospitalized population between 2004 and 2011.

**Methods** – Based on the 2004-2011 French Hospital Discharge Data System (medical, surgical, obstetrical unit and home medical care), hospitalizations for CHB or CHC were chained. CHB and CHC prevalence were calculated taking into account the total number of hospitalized patients. Risk factors associated with death were analyzed both in patients with CHB and CHC and liver complications (cirrhosis, hepatocellular carcinoma-HCC).

**Results** – In 2004-2011, 161,387 and 54,409 patients were hospitalized with CHB and CHC respectively. CHB prevalence increased from 0.09% to 0.11% and CHC prevalence decreased from 0.45% to 0.33%. Respectively, 21,164 and 4,965 CHB and CHC patients died; a liver complication was diagnosed in 61.0% and 60.2% of cases. Between 2004 and 2011, the mortality increased in both CHB and CHC hospitalized patients (respectively, from 4.9% to 7.7% and from 4.6% to 10.6%). Risk factors associated with death in patients with complications were for CHB: residence out of Ile-de-France region, age  $\geq 50$  years, diagnosis of HCC, alcohol addiction; for CHC: male sex, residence out of Ile-de-France region, being hospitalized in home medical care, age  $\geq 50$  years, diagnosis of alcohol addiction, HCC, HIV coinfection and non-Hodgkin lymphoma.

**Conclusion** – Consistent with data from specific epidemiological studies, these results validate the use of the French Hospital Discharge Data System as a complementary tool for monitoring chronic hepatitis B and C mortality, taking into account its biases and limitations.

**Mots-clés** : PMSI, Hépatite chronique B, Hépatite chronique C, Mortalité, Prévalence hospitalière

// **Keywords**: Hospital Discharge Data System, Chronic hepatitis B, Chronic hepatitis C, Mortality, Hospitalization prevalence

## Introduction

La France est un pays de faible endémicité pour les infections chroniques par les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), avec des prévalences inférieures à 1% estimées en 2004 en population générale<sup>1</sup>. Cependant, ces prévalences sont toujours très élevées dans des populations très exposées au risque d'infection par le VHC, comme chez les usagers de drogues (44%)<sup>2</sup>, ou par le VHB, comme chez les migrants en situation de précarité sociale (près de 7%)<sup>3</sup>. Ces infections représentent un réel problème de santé publique en France du fait de leur morbidité (risque d'évolution vers la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire) et de la mortalité annuelle qui leur est associée, estimée en 2001 à plus de 1 500 et 3 600 décès<sup>4</sup> pour, respectivement, le VHB et le VHC.

En l'absence de nouvelles estimations de la prévalence et de la mortalité associées aux hépatites B et C dans la population générale française, l'objectif de ce travail était d'estimer la prévalence et la mortalité associées aux hépatites B et C chroniques dans la population hospitalière et d'en suivre les tendances entre 2004 et 2011. Les objectifs secondaires étaient : 1) d'explorer la faisabilité et l'intérêt du couplage des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie et obstétrique (PMSI-MCO), et en hospitalisation à domicile (PMSI-HAD) ; 2) d'étudier les facteurs associés au décès des patients hospitalisés avec une complication d'hépatite (cirrhose, carcinome hépatocellulaire).

## Méthodes

### Population d'étude

Dans les bases nationales du PMSI-MCO et HAD, ont été identifiés les séjours des patients de 18 ans et plus hospitalisés en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer (DOM), comportant les codes B180 et B181 (hépatite chronique B avec ou sans agent delta), et B182 (hépatite chronique C) en diagnostic principal (DP), relié (DR) ou associé (DA), entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2011 (à l'exception des séjours identifiés pour acte de dialyse, radiothérapie ou imagerie). Les séjours ont été chaînés grâce au numéro d'anonymat.

### Définition de cas

Un cas prévalent a été défini par au moins une hospitalisation en MCO ou HAD dans l'année, avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C en DP, DR ou DA.

Le taux de prévalence une année donnée a été défini par le rapport entre le nombre annuel de cas prévalents et le total de patients hospitalisés par année (données de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation – Atih).

À partir du moment où un cas était identifié par un diagnostic d'hépatite chronique en DP, DR ou DA, tous ses séjours ultérieurs et antérieurs ont été considérés.

Les complications d'hépatite chronique ont été définies par les diagnostics de cirrhose ou de ses complications (ascite, syndrome hépatorénal, rupture des varices œsophagiennes...) et de carcinome hépatocellulaire (CHC) en DP, DR ou DA.

Seules les comorbidités décrites comme des facteurs associés à la sévérité de l'atteinte hépatique (cirrhose et CHC)<sup>4</sup> ont été prises en compte dans cette étude. Elles ont été définies par les diagnostics (DP, DR, DA) d'infection VIH, de diabète non insulino-dépendant ou d'obésité définissant le syndrome métabolique, le lymphome non hodgkinien pour l'hépatite C et les dépendances à l'alcool et aux substances psychoactives.

Les décès ont été repérés par le code « décès » dans le champ « mode de sortie » de la base PMSI.

### Analyse statistique

Les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, région de résidence), les complications, les comorbidités et les actes (biopsie et transplantation hépatiques, hépatectomie) ont été analysés.

Une analyse de survie a été effectuée pour étudier les facteurs associés au décès à partir du premier séjour mentionnant un diagnostic de complication et jusqu'à la date de décès ou le dernier séjour en MCO ou HAD. Seuls les patients non décédés au premier séjour ont été retenus pour l'analyse de survie. L'analyse de survie par un modèle de Cox a été évaluée mais n'a pas pu être mise en œuvre de façon satisfaisante, car de nombreuses variables d'intérêt ne respectaient pas l'hypothèse des risques proportionnels, hypothèse fortement recommandée pour son application. Un modèle de régression à accélération des risques Log-logistique a donc été utilisé.

Le modèle final a été choisi d'après le critère d'Akaike, en contrôlant la colinéarité des variables par la mesure du paramètre VIF (facteur d'inflation de la variance).

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata® 12.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, États-Unis), le seuil de significativité étant fixé à 5%.

## Résultats

### Prévalences hospitalières des hépatites chroniques B et C

Sur la période 2004-2011, 215 796 patients ont été hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C, le nombre de patients hospitalisés avec une HBC augmentant de 36% entre 2004 et 2011 ( $p < 0,001$ ) et celui de patients hospitalisés avec une HCC diminuant de 16% ( $p < 0,001$ ) (tableau 1).

L'inclusion des patients a été réalisée avec un DP d'hépatite chronique pour un patient sur cinq (26% inclus HBC, 21% inclus HCC), avec un DR dans 1 cas sur 10 (11% pour les deux) et avec un DA dans 63% des inclusions pour HBC et 68% pour HCC. La proportion de patients inclus sur un DP tendait à diminuer

## Prévalence hospitalière des hépatites chroniques B et C (PMSI-MCO, HAD), 2004-2011, France

| Année     | Hépatite B chronique |      | Hépatite C chronique |      | Nombre total de patients hospitalisés |
|-----------|----------------------|------|----------------------|------|---------------------------------------|
|           | N                    | %    | N                    | %    | N                                     |
| 2004      | 7 499                | 0,09 | 37 205               | 0,45 | 8 327 698                             |
| 2005      | 8 210                | 0,09 | 35 981               | 0,42 | 8 650 374                             |
| 2006      | 9 223                | 0,10 | 38 062               | 0,43 | 8 842 897                             |
| 2007      | 9 850                | 0,11 | 37 715               | 0,42 | 9 012 852                             |
| 2008      | 9 855                | 0,11 | 35 815               | 0,39 | 9 095 598                             |
| 2009      | 10 770               | 0,12 | 34 338               | 0,37 | 9 320 898                             |
| 2010      | 10 512               | 0,11 | 30 111               | 0,32 | 9 358 122                             |
| 2011      | 10 187               | 0,11 | 31 179               | 0,33 | 9 481 671                             |
| 2004-2011 | 54 409               | 0,15 | 161 387              | 0,44 | 36 430 066                            |

Source : Atih

entre 2004 à 2011 pour les HCC (de 23% à 15%) alors qu'elle restait stable pour les patients avec une HBC.

Les prévalences hospitalières de l'HBC et de l'HCC ont été estimées à respectivement 0,15% et 0,44% sur la période 2004-2011, avec une augmentation de la prévalence annuelle de l'HBC (de 0,09% en 2004 à 0,11% en 2011 ;  $p < 0,001$ ) alors que la prévalence annuelle de l'HCC tendait à diminuer (0,45% en 2004 à 0,33% en 2011 ;  $p < 0,001$ ).

Si les hommes étaient majoritaires dans les deux groupes (HBC : 61,9% ; HCC : 58,4%), leur proportion a diminué entre 2004 et 2011 parmi les porteurs d'HBC (de 62,9% à 61,1% ;  $p < 0,001$ ) et a augmenté parmi les porteurs d'HCC (de 57,9% à 59,5% ;  $p < 0,001$ ).

Les porteurs d'HBC étaient significativement plus jeunes (âge moyen : 48,4 ans) que ceux ayant une HCC (54,2 ans). La moyenne d'âge des porteurs d'HBC était stable sur la période (48,4 ans) alors qu'elle tendait à augmenter chez les porteurs d'HCC (de 52 ans en 2004 à 56 ans en 2011 ;  $p < 0,001$ ).

Les femmes étaient plus jeunes que les hommes (moyenne : 47,7 ans vs 50,6 ans ;  $p < 0,001$ ) dans le groupe HBC, et plus âgées dans le groupe HCC (59,4 ans vs 53,0 ans ;  $p < 0,001$ ).

Sur la période, une complication (cirrhose ou CHC) était présente parmi 21,8% des patients avec une HBC et 25,8% de ceux avec une HCC. Une cirrhose était rapportée chez 16,6% et 24,3% des porteurs d'HBC et d'HCC, respectivement, cette proportion augmentant entre 2004 et 2011 dans les deux groupes, mais de façon plus marquée dans le groupe HCC (HBC : de 17,9% à 20,5% ;  $p < 0,001$  ; HCC : de 17,8% à 33,7% ;  $p < 0,001$ ) (figure 1). Un CHC, associé ou non à une cirrhose, était plus fréquent chez les porteurs d'HCC que chez les porteurs d'HBC (6,7% vs 5,9% ;  $p < 0,001$ ).

Les hommes avaient plus fréquemment un diagnostic de complication que les femmes, tant parmi les porteurs d'HBC (cirrhose : 26,9% vs 13,7% ;  $p < 0,001$  ; CHC : 6,1% vs 1,4% ;  $p < 0,001$ ) que parmi ceux avec

une HCC (cirrhose : 30,4% vs 23,2% ;  $p < 0,001$  ; CHC : 5,1% vs 2,7% ;  $p < 0,001$ ).

Les patients avec complication étaient plus âgés en moyenne dans les deux groupes qu'en l'absence de complication (HBC : 57,9 ans vs 51,3 ans ;  $p < 0,001$  ; HCC : 58,8 ans vs 53,6 ans ;  $p < 0,001$ ).

#### Mortalité parmi les patients hospitalisés avec une hépatite chronique B ou C

Sur la période 2004-2011, 4 965 patients avec une HBC et 21 164 patients avec une HCC sont décédés à l'hôpital ou en HAD, soit une mortalité globale de, respectivement, 9,1% (HBC) et 13,1% (HCC).

La mortalité était plus élevée parmi les hommes que parmi les femmes, dans le groupe HBC (11,0% vs 6,0%) comme HCC (13,8% vs 12,1%) ( $p < 0,001$ ). Les patients décédaient plus jeunes en moyenne dans le groupe HBC que dans le groupe HCC (62,6 ans vs 65,0 ans ;  $p < 0,001$ ). Les hommes, en revanche, étaient plus jeunes au décès que les femmes dans les deux groupes (HBC : âge moyen au décès : 61 ans vs 67 ans ;  $p < 0,001$  ; HCC : 62 ans vs 70 ans ;  $p < 0,001$ ).

Plus de 60% des décès (HBC : 60,2% ; HCC : 61,0%) sont survenus parmi les patients hospitalisés avec une complication. Un CHC a été diagnostiqué parmi 21,6% et 18,0% des patients décédés porteurs d'HBC et d'HCC respectivement.

En cas de dépendance à l'alcool, la mortalité des patients était plus élevée dans les deux groupes (HBC : 24,8% vs 6,8% ;  $p < 0,001$  ; HCC : 21,4% vs 10,4% ;  $p < 0,001$ ). Cette mortalité était encore plus élevée parmi les patients cirrhotiques (HBC : 29,9% vs 4,7% ;  $p < 0,001$  ; HCC : 30,8% vs 7,0% ;  $p < 0,001$ ) et en présence de carcinome hépatocellulaire (HBC : 50,2% vs 10,3% ;  $p < 0,001$  ; HCC : 47,1% vs 7,0% ;  $p < 0,001$ ).

Entre 2004 et 2011, la mortalité globale des patients hospitalisés a augmenté dans les deux groupes (HBC : de 4,9% à 7,7% ;  $p < 0,001$  ; HCC : de 4,6% à 10,6% ;  $p < 0,001$ ) (figure 2).

### Analyse de survie des patients hospitalisés après un diagnostic de complication entre 2004 et 2011

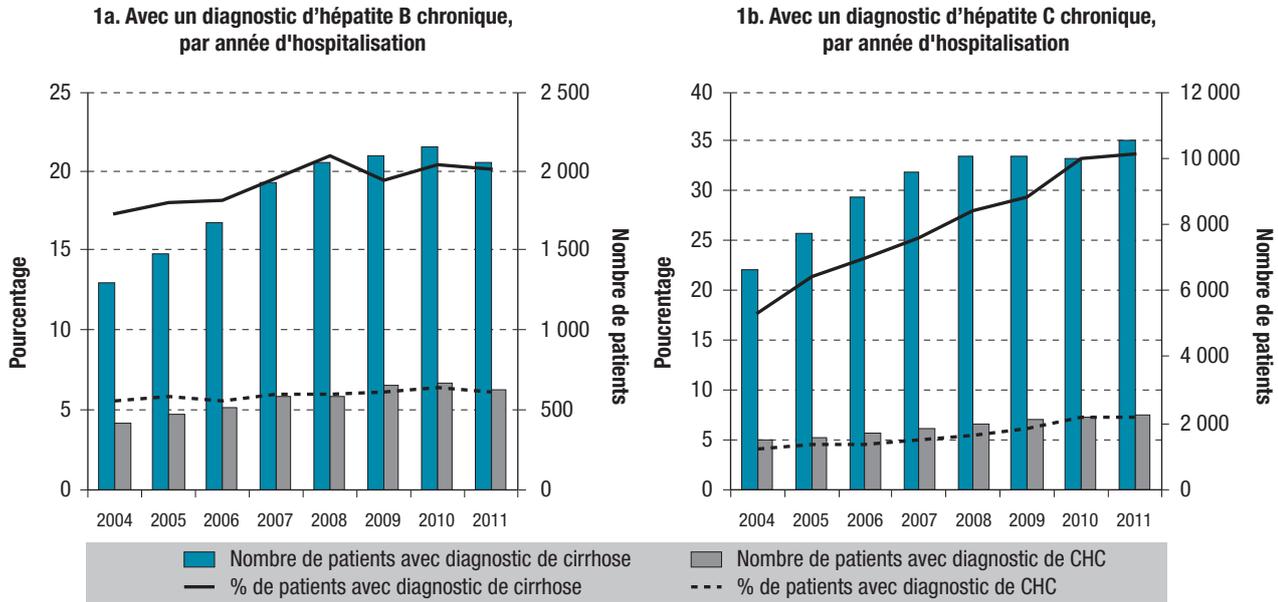
Parmi les 40 748 patients (7 649 patients HBC et 33 099 patients HCC) hospitalisés avec une cirrhose et/ou un CHC, les hommes étaient majoritaires (HBC : 78,2% ; HCC : 64,6%). Parmi eux, la mortalité était

de 31,2% dans le groupe HBC et de 31,7% dans celui d'HCC ; pour les patients avec une HCC, une interaction a été mise en évidence entre la dépendance à l'alcool et le statut VIH.

Parmi les patients hospitalisés avec une complication hépatique (cirrhose et/ou CHC), les facteurs associés

Figure 1

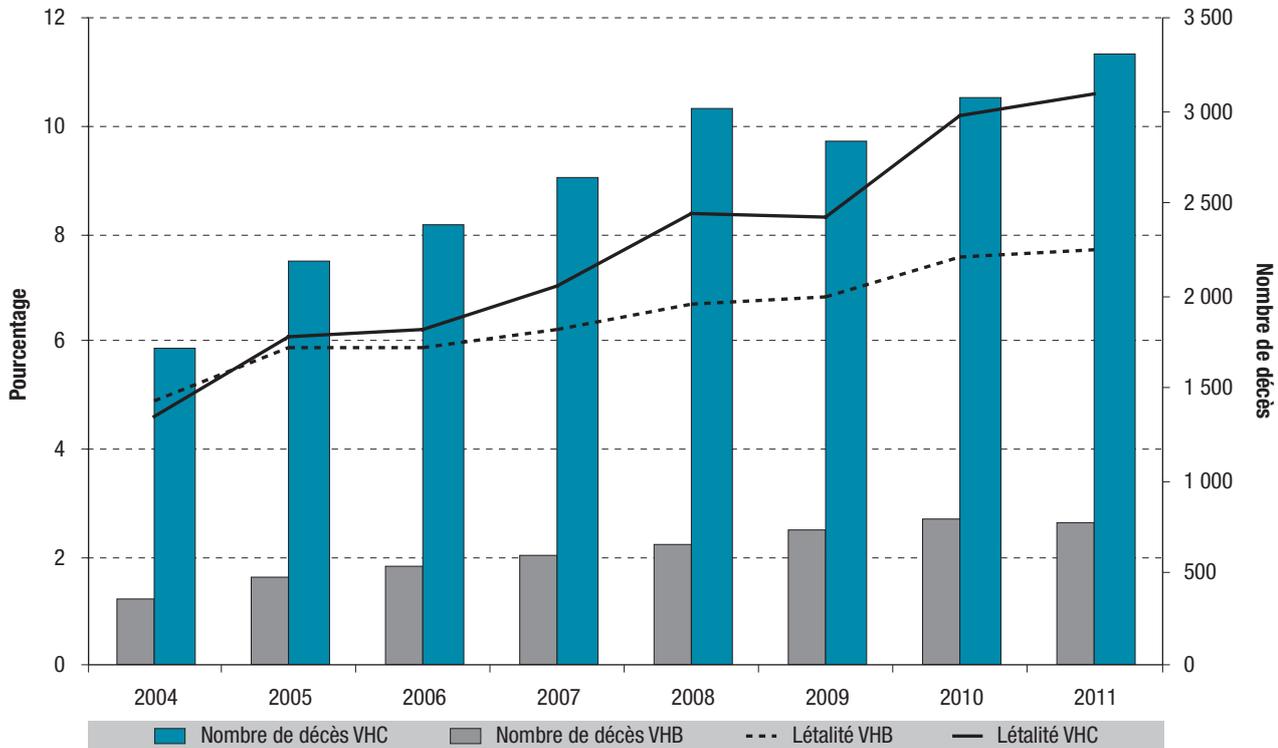
### Évolution entre 2004 et 2011 du nombre et de la proportion de patients hospitalisés avec un diagnostic de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire (CHC) parmi les patients hospitalisés (PMSI-MCO, HAD), 2004-2011, France



Source : Atih

Figure 2

### Évolution du nombre et du pourcentage de décès parmi les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique, par année d'hospitalisation (PMSI-MCO, HAD), 2004-2011, France



Source : Atih

au risque de décès plus précoce (*Time ratio* <1) étaient i) pour l'HBC : la résidence hors Île-de-France, l'âge  $\geq 50$  ans, le diagnostic de CHC, le séjour en HAD et la dépendance à l'alcool ; ii) pour l'HCC : le sexe masculin, la résidence hors Île-de-France, le séjour en HAD, l'âge  $\geq 50$  ans, la dépendance à l'alcool, les diagnostics de CHC, de co-infection VIH et de lymphome non hodgkinien (tableau 2).

## Discussion

Le choix de coupler les séjours en MCO et en HAD reposait sur l'hypothèse d'une prise en charge à domicile des patients en fin de vie et/ou avec des complications d'hépatite. En effet, si la part relative des séjours en HAD était faible (~0,5%), près de 2% (488) des décès sont survenus en HAD. Ce chaînage par le numéro d'anonymat a également permis de récupérer des diagnostics de complications d'hépatite et des diagnostics de comorbidités qui n'apparaissaient pas dans la base MCO. Ce travail a donc permis d'estimer les morbidités et mortalités hospitalières et d'étudier les facteurs associés au décès.

### Prévalence dans la population hospitalisée

Pour la première fois en France, la prévalence hospitalière des hépatites chroniques B et C entre 2004 et 2011 a été calculée à partir des données exhaustives d'hospitalisations (base de données PMSI). Elle est, respectivement, de 0,15% et 0,44%. On note que la prévalence de l'HBC dans la population hospitalière en 2004 était beaucoup plus faible (0,09%) que celle estimée en population générale métropolitaine (0,65%, IC95%: [0,45-0,93])<sup>1</sup>. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette plus faible prévalence : la méconnaissance du statut vis-à-vis du VHB dans la population générale était élevée en 2004, puisque seules 45% des personnes positives pour l'antigène HBs connaissaient leur statut<sup>1</sup> ; la majorité des patients pris en charge pour une HBC présentent une hépatite chronique peu active (antigène HBe négatif, transaminases normales, charge virale VHB faible <2 000 UI/mL)<sup>5,6</sup> pour lesquels un suivi en ambulatoire est suffisant ; quand un traitement antiviral est prescrit (chez 24% des patients pris en charge)<sup>6</sup>, ce traitement (le plus souvent une monothérapie) est bien toléré, engendre peu d'effets secondaires et requiert rarement un suivi spécialisé. La population hospitalisée pour une HBC présente par ailleurs des caractéristiques démographiques similaires à celles la population générale positive pour l'AgHBs, les hommes étant majoritaires et les femmes plus jeunes que les hommes. Ces similitudes sont aussi observées en comparant avec les données de surveillance nationale de l'HBC à partir des pôles de référence<sup>6</sup>.

À la différence de l'HBC, la prévalence hospitalière de l'HCC en 2004 (0,45%) se rapprochait de celle estimée en population générale (0,53% [0,40-0,70])<sup>1</sup>. La connaissance du diagnostic d'HBC dans la population générale était plus élevée (59%)<sup>1</sup> ; le traitement antiviral de l'HCC, institué dans près de la moitié des cas (45%)<sup>6</sup>, étant plus lourd (bithérapie incluant de

l'interféron et de la ribavirine), souvent mal toléré et pouvant conduire à des hospitalisations fréquentes. Les caractéristiques démographiques des patients hospitalisés avec une HCC entre 2004 et 2011 étaient également assez semblables à celles de la population générale présentant une HCC en 2004<sup>1</sup>. En comparant avec les données des pôles de référence, on observe que la part plus importante des personnes avec une HCC est retrouvée, pour les deux études, dans la classe d'âge des 40-49 ans. De plus, les femmes hospitalisées sont plus âgées (59 ans) que les hommes (53 ans), comme estimé grâce aux pôles de référence avec, en 2006, une moyenne d'âge de 46,4 ans pour les hommes et de 51,5 pour les femmes<sup>7</sup>.

Dans la population des personnes hospitalisées, les tendances observées suggèrent une baisse régulière de la prévalence de l'HCC entre 2004 et 2011 et une stabilité de celle de l'HBC depuis 2007. La diminution de la prévalence observée dans la population hospitalisée avec une HCC est concordante avec la diminution de la prévalence observée parmi les nouveaux donneurs de sang entre 2002 et 2012 et les usagers de drogues entre 2004 et 2011<sup>2,8,9</sup>. Cette diminution pourrait aussi être liée à l'impact des traitements antiviraux contre le VHC depuis 2000, la proportion de patients porteurs chroniques d'une hépatite C ayant diminué entre 1994 et 2004 dans la population générale, passant de 81% à 57% [40-72]<sup>7</sup>. La stabilité de la prévalence de l'HBC est concordante avec la stabilité des flux migratoires en France depuis plusieurs années (données Insee, Ined).

L'augmentation de la proportion des complications sur la période pourrait être liée: 1) à l'histoire naturelle et à l'évolution lente des hépatites chroniques virales : les complications reflètent dans l'étude les contaminations par le VHB et VHC plus fréquentes observées dans les années 1970-1990. En effet, 10 à 20% des hépatites chroniques C évoluent en cirrhose 20 à 30 ans après la contamination et après 30 à 40 ans pour les hépatites chroniques B ; 2) au rappel, à partir de 2010, des patients cirrhotiques infectés par le VHC de génotype 1 qui étaient en échec thérapeutique après une bithérapie conventionnelle et qui ont pu bénéficier d'un nouveau traitement (trithérapie associant une antiprotéase à la bithérapie conventionnelle), en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte dès janvier 2011<sup>10</sup>.

En outre, il y a probablement une surreprésentation des formes compliquées dues à notre population d'étude restreinte aux personnes hospitalisées.

### Mortalité hospitalière

La définition de cas utilisée dans notre étude était très sensible. Les diagnostics figurant en DP n'étaient donc pas systématiquement liés à la pathologie hépatique, y compris lorsque le décès survenait au cours de l'hospitalisation, comme nous l'avons constaté lors d'une étude complémentaire (résultats non présentés). Il convient donc d'interpréter avec précaution les résultats concernant le lien

Tableau 2

**Facteurs indépendamment associés à un décès plus précoce ou plus tardif pour les patients hospitalisés avec une hépatite B ou C chronique et un diagnostic de complication hépatique (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire) (PMSI-MCO, HAD), 2004-2011, France**

|  | Patients hospitalisés avec une hépatite B chronique et une complication |                  |             |             |          | Patients hospitalisés avec une hépatite C chronique et une complication |                  |             |             |          |
|--|---|------------------|-------------|-------------|----------|---|------------------|-------------|-------------|----------|
|  | Survival time ratio ajusté*   | p                | IC95%       |             | p global | Survival time ratio ajusté*   | p                | IC95%       |             | p global |
| <b>Femmes</b>                                  | 1   |                  |             |             |          | 1   |                  |             |             |          |
| <b>Hommes</b>                                  | 0,98  | 0,827            | 0,84        | 1,14        |          | <b>0,86</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,81</b> | <b>0,91</b> |          |
| <b>Âge (ans)</b>                               |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| 18-29  | 1   |                  |             |             | <0,001   | 1   |                  |             |             | <0,001   |
| 30-39  | 1,05  | 0,858            | 0,62        | 1,77        |          | 0,86  | 0,61             | 0,49        | 1,52        |          |
| 40-49  | 0,84  | 0,481            | 0,52        | 1,36        |          | 0,60  | 0,08             | 0,35        | 1,05        |          |
| 50-59  | <b>0,59</b>   | <b>0,028</b>     | <b>0,36</b> | <b>0,94</b> |          | <b>0,45</b>   | <b>0,01</b>      | <b>0,26</b> | <b>0,78</b> |          |
| 60-69  | <b>0,48</b>   | <b>0,003</b>     | <b>0,29</b> | <b>0,77</b> |          | <b>0,38</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,22</b> | <b>0,67</b> |          |
| 70-79  | <b>0,34</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,21</b> | <b>0,55</b> |          | <b>0,25</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,14</b> | <b>0,43</b> |          |
| >80  | <b>0,19</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,11</b> | <b>0,31</b> |          | <b>0,13</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,07</b> | <b>0,22</b> |          |
| <b>Résidence</b>                               |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Île-de-France                                  | 1   |                  |             |             | <0,001   | 1   |                  |             |             | <0,001   |
| Nord-Ouest                                     | <b>0,61</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,49</b> | <b>0,75</b> |          | <b>0,75</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,69</b> | <b>0,82</b> |          |
| Nord-Est                                       | <b>0,71</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,59</b> | <b>0,86</b> |          | <b>0,78</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,71</b> | <b>0,84</b> |          |
| Sud-Est  | <b>0,85</b>   | <b>0,041</b>     | <b>0,72</b> | <b>0,99</b> |          | <b>0,89</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,83</b> | <b>0,95</b> |          |
| Sud-Ouest                                      | <b>0,72</b>   | <b>0,004</b>     | <b>0,58</b> | <b>0,9</b>  |          | <b>0,79</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,72</b> | <b>0,86</b> |          |
| Outremer                                       | <b>0,63</b>   | <b>0,022</b>     | <b>0,43</b> | <b>0,94</b> |          | <b>0,68</b>   | <b>0,006</b>     | <b>0,52</b> | <b>0,89</b> |          |
| <b>Obésité</b>                                 |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Non  | 1   |                  |             |             |          | 1   |                  |             |             |          |
| Oui  | 1,72  | <0,001           | 1,4         | 2,11        |          | 1,67  | <0,001           | 1,52        | 1,84        |          |
| <b>Diabète</b>                                 |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Non  | 1   |                  |             |             |          | -   | -                | -           | -           |          |
| Oui  | 1,43  | <0,001           | 1,22        | 1,68        |          | -   | -                | -           | -           |          |
| <b>Transplantation hépatique</b>               |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Non  | 1   |                  |             |             |          | 1   |                  |             |             |          |
| Oui  | 6,32  | <0,001           | 4,64        | 8,61        |          | 2,53  | <0,001           | 2,20        | 2,90        |          |
| <b>CHC</b>                                     |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Non  | <b>1</b>  |                  |             |             |          | <b>1</b>  |                  |             |             |          |
| Oui  | <b>0,19</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,17</b> | <b>0,22</b> |          | <b>0,29</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,27</b> | <b>0,31</b> |          |
| <b>HAD</b>                                     |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Non  | 1   |                  |             |             |          | 1   |                  |             |             |          |
| Oui  | 0,43  | 0,098            | 0,16        | 1,17        |          | <b>0,44</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,30</b> | <b>0,65</b> |          |
| <b>Dépendance à l'alcool</b>                   |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Non  | <b>1</b>  |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Oui  | <b>0,63</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,55</b> | <b>0,71</b> |          |   |                  |             |             |          |
| <b>Dépendance à l'alcool – VIH- **</b>         |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Non  |   |                  |             |             |          | <b>1</b>  |                  |             |             |          |
| Oui  |   |                  |             |             |          | <b>0,58</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,55</b> | <b>0,62</b> |          |
| <b>Dépendance à l'alcool – VIH+ **</b>         |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Non  |   |                  |             |             |          | <b>1</b>  |                  |             |             |          |
| Oui  |   |                  |             |             |          | <b>0,72</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,62</b> | <b>0,84</b> |          |
| <b>Dépendance aux substances psychoactives</b> |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Non  |   |                  |             |             |          | 1   |                  |             |             |          |
| Oui  |   |                  |             |             |          | 1,28  | <0,001           | 1,16        | 1,41        |          |
| <b>Lymphome non hodgkinien</b>                 |   |                  |             |             |          |   |                  |             |             |          |
| Non  |   |                  |             |             |          | <b>1</b>  |                  |             |             |          |
| Oui  |   |                  |             |             |          | <b>0,48</b>   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,38</b> | <b>0,61</b> |          |

\* Survival time ratio <1 : risque de décès plus précoce ; \*\* Interaction.

IC : Intervalle de confiance à 95% ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; HAD : hospitalisation à domicile.

Source : Atih.

de causalité entre le décès, les facteurs de risque étudiés et la pathologie virale chronique. De plus, seules les données de l'enquête du CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) de 2001 peuvent renseigner sur la cause exacte de décès et permettent de définir l'imputabilité des décès aux virus<sup>4</sup>. En l'absence d'éléments de confirmation (retour au dossier médical par exemple), la mortalité observée dans notre étude surestime probablement le nombre de décès hospitaliers associés à l'hépatite virale chronique. Cependant, nous avons pu également exclure des patients pour lesquels complications et décès n'ont pas été pris en compte, si le diagnostic d'hépatite B ou C n'a jamais été saisi (DP, DR, DA). Néanmoins, selon l'Atih, l'analyse des décès avec le PMSI est fiable, le codage du décès présente peu d'erreurs de saisie et les effectifs des patients décédés à l'hôpital observés dans le PMSI sont très proches de ceux dénombrés par l'Insee<sup>11</sup>.

La mortalité hospitalière associée aux HBC et HCC estimée dans notre étude est inférieure à la mortalité estimée en 2001, que ce soit en 2004 (données MCO) ou en 2005 (données MCO+HAD). Se basant sur les certificats de décès et sur une enquête complémentaire avec un retour au dossier médical, les estimations produites par le CépiDc en 2001 sont plus spécifiques pour ce qui concerne la mortalité associée aux hépatites B et C que pour la mortalité hospitalière calculée à partir d'informations saisies dans le PMSI, dispositif à visée médico-économique. Cependant, l'âge moyen au décès estimé dans notre étude (HBC : 63 ans, HCC : 65 ans) n'est pas différent de celui estimé en 2001 (HBC : 65 ans ; HCC : 66 ans).

L'augmentation de la mortalité entre 2004 et 2011 pourrait s'expliquer par l'augmentation de la proportion et du nombre de cirrhoses chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique, le diagnostic de cirrhose étant associé à une plus grande mortalité en 2001<sup>4</sup>.

Les facteurs associés au risque de décès parmi les patients hospitalisés avec une complication d'hépatite sont concordants avec les données épidémiologiques de 2001 mettant en évidence le rôle majeur de la consommation d'alcool, de la co-infection avec le VIH (pour HCC) et du sexe masculin<sup>4</sup>. Dans notre étude, la co-infection avec le VIH était en faveur d'un risque de décès plus précoce parmi les patients avec un diagnostic d'HCC, mais sans effet significatif sur la survie des patients avec un diagnostic d'HBC. Or, à la différence des traitements de l'HCC qui lui sont spécifiques, les analogues nucléosidiques et nucléotidiques utilisés contre le VHB sont également des inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH. Ils sont préférentiellement prescrits chez les patients co-infectés VIH-VHB et bien tolérés<sup>12</sup>. Il est probable qu'en réduisant la charge virale VHB chez ces patients, l'évolution de l'HBC vers la cirrhose soit retardée par rapport aux patients co-infectés VIH-VHC, pour lesquels les traitements anti-VHC sont spécifiques, très lourds et dont la prescription peut

être retardée pour contre-indications ou mauvaise adhérence<sup>13</sup>.

L'augmentation du risque de décès (ou diminution de la durée de survie) pour les patients ayant des comorbidités en lien avec un syndrome métabolique n'a pas été mise en évidence. Le diabète non-insulinodépendant et l'obésité étaient identifiés comme des facteurs associés à une progression plus rapide vers la cirrhose et le développement d'un CHC. Il est probable que le codage de ces diagnostics dans le PMSI ne soit pas suffisamment exhaustif pour permettre une interprétation dans le cadre d'une surveillance épidémiologique, et nous n'avons pas pu estimer l'exhaustivité de ces codes diagnostiques. Comparativement à une prise en charge pour une complication d'hépatite (CHC ou cirrhose), dont la létalité est très élevée (autour de 30% dans notre étude), la prise en compte des pathologies métaboliques a probablement peu d'impact (en termes de mobilisation de moyens) sur la prise en charge globale hospitalière. Une étude menée au CHU de Dijon en 2010 a montré que 47% des patients obèses n'ont pas été codés dans le PMSI pour leur état nutritionnel<sup>14</sup>.

### Limites

Nos résultats doivent être interprétés en tenant compte du défaut d'exhaustivité du numéro anonyme, qui ne permet pas le chaînage des séjours (pour MCO : en 2004, 4,4% des séjours sans numéro anonyme, 0,8% en 2009 ; pour HAD en 2004 : 7,3% et en 2011 : 1,2%)<sup>15</sup> ; de la qualité du codage des informations saisies dans le PMSI (erreurs de codage de variables sociodémographiques, exhaustivité non évaluée pour les DA...) ; du probable défaut d'exhaustivité des diagnostics d'hépatites chroniques et de certaines comorbidités, comme les dépendances à l'alcool ou aux substances et l'obésité, s'ils n'ont pas entraîné de soins spécifiques lors des hospitalisations<sup>16</sup>.

L'évolution du codage des diagnostics (changement de définition pour le DP, amélioration de la qualité de la saisie et du nombre de DA) entre 2008 et 2009 aurait pu augmenter de façon significative le nombre de patients repérés par ces diagnostics en 2009. Si nous n'observons pas cette augmentation en 2009, il est possible que cette amélioration du codage soit néanmoins prise en compte dans les trois dernières années de notre période d'étude.

Des travaux complémentaires (ex : retour au dossier médical) sont néanmoins nécessaires pour préciser la qualité des données et mesurer la validité du PMSI-MCO et HAD pour l'étude des hépatites virales chroniques. Des travaux pour valider l'utilisation des données du PMSI ont déjà été mis en place pour d'autres pathologies telles que pour les infarctus cérébraux<sup>17</sup> ou les cancers de la thyroïde<sup>18</sup>, montrant une exhaustivité satisfaisante du PMSI.

En perspective de ce travail, une exploitation des données du Sniiram (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) pour les hépatites chroniques B et C pourra être envisagée.

## Conclusion

Cette étude confirme l'intérêt de l'utilisation du PMSI pour l'analyse des trajectoires hospitalières de patients avec un diagnostic d'hépatite chronique virale et l'utilité du couplage des bases PMSI-MCO et PMSI-HAD.

Les résultats obtenus, concordants avec les études épidémiologiques en population générale, suggèrent que le PMSI pourrait être une source de données utile pour le suivi des évolutions des hépatites virales chroniques et pour évaluer le poids des hépatites en termes de morbi-mortalité, en complément d'enquêtes ponctuelles spécifiques en population. ■

## Remerciements

À Jean-Claude Desenclos, Caroline Semaille, Lucie Léon et Etienne Lucas pour leur implication dans ce travail.

## Références

[1] 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.

[2] Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Weill-Barillet L, Léon L, Le Strat Y, Brunet S, *et al.* Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. *Bull Epidémiol Hebd.* 2013;(39-40):504-9. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11832](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11832)

[3] Médecins du Monde. Observatoire de l'accès aux soins de la mission France. Rapport 2011. Paris : Médecins du Monde; 2012. 218 p. <http://www.medecins-dumonde.org/Publications/Les-Rapports/En-France/Observatoire-de-l-acces-aux-soins-de-la-mission-France>

[4] Péquignot F, Hillon P, Antona D, Ganne N, Zarski JP, Méchain M, *et al.* Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001. *Bull Epidémiol Hebd.* 2008;(27):237-40. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=3472](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=3472)

[5] Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carré N, *et al.*; Fédération nationale des Pôles de référence et des Réseaux Hépatites. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: Predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol.* 2006;45(3):355-60.

[6] Institut de veille sanitaire. Dossier thématique hépatites virales [Internet]. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales>

[7] Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Dubois F, Pioche C, Le Strat Y, Roudot-Thoraval F, *et al.* The impact of the prevention programme of hepatitis C over more than a decade: the French experience. *J Viral Hepat.* 2010;17(6):435-43.

[8] Pillonel J, Legrand D, Sommen C, Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. *Bull Epidémiol*

*Hebd.* 2012;(39-40):438-42. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11020](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11020)

[9] Jauffret-Roustide M, Le SY, Couturier E, Thierry D, Rondy M, Quaglia M, *et al.* A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infect Dis.* 2009;9:113.

[10] Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, *et al.* Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPLIC). *J Hepatol.* 2013;59(3):434-41.

[11] Cellule d'analyse de l'activité de l'Agence technique d'information sur l'hospitalisation. Le décès dans le PMSI-MCO. Validation et précautions d'utilisation. Quelques résultats. Lyon: Atih; 2010. 33 p.

[12] Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, *et al.* Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat.* 2012;19(11):801-10.

[13] Winnock M, Bani-Sadr F, Pambrun E, Loko MA, Carrieri P, Neau D, *et al.*; French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) CO13 HEPAVIH Study Group. Factors associated with guideline-based hepatitis C virus (HCV) treatment initiation in HIV/HCV-coinfected patients: role of comorbidities and physicians' perceptions. *HIV Med.* 2013;14(7):430-6.

[14] Brindisi M-C, Potignon C, Musat A, Hillon P, Rat P, Osmak L, *et al.* Impact financier pour les établissements hospitaliers du mauvais codage PMSI de la dénutrition et de l'obésité. Étude au sein du pôle des pathologies digestives, endocriniennes et métaboliques du CHU de Dijon. *Nutr Clin Métab.* 2010;24(S1):118-9.

[15] Agence technique d'information sur l'hospitalisation. Aide à l'utilisation des informations de chaînage. Lyon: Atih; 2013. 26 p. <http://www.atih.sante.fr/aide-lutilisation-des-informations-de-chainage>

[16] Rotily M, Vainchtock A, Jouaneton B, Abergel A, Wartelle-Bladou C. Surveillance de la prise en charge de l'hépatite chronique C : analyse des données nationales du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). *Bull Epidémiol Hebd.* 2012;(31-32):365-9. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=10881](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10881)

[17] Haesebaert J, Termoz A, Mouchoux C, Mechtouff L, Schott AM. Validation de l'utilisation des données issues du PMSI pour identifier les patients pris en charge pour un infarctus cérébral – Résultats préliminaires. *Rev Epidémiol Santé Publique.* 2012;60(S1):S11.

[18] Carré N, Uhry Z, Velten M, Trétarre B, Schwartz C, Molinié F, *et al.* Valeur prédictive et sensibilité du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) par rapport aux registres des cancers : application au cancer de la thyroïde (1999-2000). *Rev Epidémiol Santé Publique.* 2006;54(4):367-76.

## Citer cet article

Septfonds A, Gautier A, Brouard C, Bernillon P, Nicolau J, Larsen C. Prévalence, morbidité et mortalité associées aux hépatites B et C chroniques dans la population hospitalisée en France, 2004-2011. *Bull Epidémiol Hebd.* 2014;(12): 202-9.

## HÉPATITE B CHRONIQUE : PRISE EN CHARGE EN FRANCE ENTRE 2008 ET 2011

// CHRONIC HEPATITIS B: HEALTHCARE PROVISION IN FRANCE BETWEEN 2008 AND 2011

Corinne Pioche<sup>1</sup> (c.pioche@invs.sante.fr), Cécile Brouard<sup>1</sup>, Stéphane Chevaliez<sup>2</sup>, Laurent Alric<sup>3</sup>, Patrice Couzigou<sup>4</sup>, Elisabeth Delarocque-Astagneau<sup>5</sup>, François Denis<sup>6</sup>, Odile Gorla<sup>7</sup>, Dominique Guyader<sup>8</sup>, Patrick Marcellin<sup>9</sup>, Françoise Roudot-Thoraval<sup>10</sup>, Dominique Roulot<sup>11</sup>, Christine Silvain<sup>12</sup>, Jean-Pierre Zarski<sup>13</sup>, Caroline Semaille<sup>1</sup>, Christine Larsen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

<sup>2</sup> Centre national de référence des virus des hépatites B, C et Delta, CHU Henri Mondor, Créteil, France

<sup>3</sup> Centre hospitalier universitaire (CHU), Toulouse, France

<sup>4</sup> CHU, Bordeaux, France

<sup>5</sup> Institut Pasteur, Paris, France

<sup>6</sup> CHU, Limoges, France

<sup>7</sup> CHU, Rouen, France

<sup>8</sup> Hôpital Pontchaillou, CHU, Rennes, France

<sup>9</sup> CHU Bichat-Beaujon, Clichy, France

<sup>10</sup> CHU Henri Mondor, Créteil, France

<sup>11</sup> Hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny, France

<sup>12</sup> CHU, Poitiers, France

<sup>13</sup> CHU, Grenoble, France

Soumis le 10.12.2013 // Date of submission: 12.10.2013

### Résumé // Abstract

**Introduction** – En 2008, l'Institut de veille sanitaire a mis en place un système national de surveillance avec pour objectif la description des caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et histologiques des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite B chronique dans les services experts en hépatologie.

**Méthode** – Ont été inclus, après accord, les patients adultes, naïfs de traitement antiviral, nouvellement pris en charge entre 2008 et 2011 pour une hépatite B chronique, définie par la persistance de l'antigène HBs depuis au moins 6 mois. Des données épidémiologiques (sexe, âge, pays de naissance), biologiques (ALAT, antigène HBe, charge virale) et histologiques (évaluation de la fibrose hépatique) ont été recueillies.

**Résultats** – Entre 2008 et 2011, 3 672 patients ont été inclus : 59% étaient des hommes ; l'âge médian était de 36 ans ; 81% étaient nés dans un pays d'endémicité pour l'hépatite B forte (54%) ou modérée (27%) ; 70% avaient été dépistés lors d'un bilan systématique de santé.

La charge virale était  $\leq 2\ 000$  UI/mL chez 58% des patients, le taux d'ALAT était normal chez 72% et l'antigène HBe négatif chez 87%. Une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire était diagnostiqué chez 11% des patients, cette proportion étant plus élevée chez les patients co-infectés (VHC 41% ; VHD 32% ; VIH 31%), les patients consommateurs excessifs d'alcool (33%) ou AgHBe(+) (21%).

**Conclusion** – Les porteurs chroniques de l'hépatite B doivent bénéficier d'une prise en charge rapide après le diagnostic pour évaluation de l'atteinte hépatique et recherche des comorbidités associées. Un suivi régulier basé sur la répétition du dosage des ALAT et de la charge virale VHB est nécessaire, afin de limiter les risques d'évolution vers les complications hépatiques (cirrhose et carcinome hépatocellulaire).

**Introduction** – Since 2008, The French Institute for Public Health Surveillance has implemented a national surveillance system based on hepatology reference centres located in university hospitals to describe epidemiological, clinical, biological and histological characteristics of patients, newly referred for chronic hepatitis B.

**Methods** – Antiviral treatment-naïve patients with chronic hepatitis B defined as HBs antigen (Ag) positivity for at least six months were included at first referral in a participating centre after consent. Epidemiological data (sex, age, country of birth), biological data (ALT, HBeAg, viral load) and histological data (assessment of liver fibrosis) were collected.

**Results** – Between 2008 and 2011, 3,672 patients were included: 59% were men, the median age was 36 years, 81% were born in hepatitis B endemic countries, 54% and 27% for high and moderate endemic countries respectively, 70% were detected during a systematic health check-up. ALT levels were normal in 72%, HBV DNA viral load was  $\leq 2,000$  IU/mL in 58% of cases, and HBeAg was negative for 87%. Cirrhosis or hepatocellular carcinoma were diagnosed in 11%, and this proportion was higher in patients co-infected with HCV (41%), HDV (32%) and HIV (31%), among excessive alcohol consumers (33%) and HBeAg positive patients (21%).

**Conclusion** – Patients with chronic hepatitis B should be referred promptly after diagnosis for evaluating the liver disease and comorbidities, and for implementing the follow-up that includes regular measurements of ALT and of viral load, in order to reduce the risk of progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

**Mots-clés** : Hépatite B chronique, Prise en charge, Services experts en hépatologie, Antigène HBe, Complications hépatiques

// **Keywords**: Chronic hepatitis B, Healthcare provision, Expert services in the field of hepatology, HBe Antigen, Liver-related complications

## Introduction

La France est un pays de faible endémicité pour l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). La prévalence de l'antigène (Ag)HBs a été estimée en 2004 en France métropolitaine à 0,65% [IC 95% : 0,45-0,93], soit 281 000 individus atteints, dont 55% ne connaissaient pas leur statut<sup>1</sup>. L'hépatite B chronique est une maladie à progression lente qui peut, en l'absence d'une prise en charge adaptée, évoluer vers une cirrhose, voire un carcinome hépatocellulaire (CHC). L'ignorance du portage chronique de l'AgHBs constitue une opportunité manquée à la fois pour l'accès aux soins (hygiène de vie des personnes atteintes d'hépatite B chronique, suivi biologique régulier, mise en place d'un traitement adapté) et pour la prévention de la transmission secondaire (vaccination de l'entourage, réduction des comportements à risque de transmission...). Afin d'optimiser cette prise en charge, il est primordial de bien caractériser les porteurs chroniques sur le plan épidémiologique et clinique. Dans ce contexte, l'Institut de veille sanitaire (InVS) et les services experts en hépatologie (pôles de référence) ont mis en place en 2008 un système de surveillance nationale de l'hépatite B chronique, dont l'objectif est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et virologiques des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite B dans ces services.

Cet article présente l'analyse descriptive de quatre années de surveillance nationale (de 2008 à 2011).

## Méthode

### Le réseau de surveillance

Parmi les 37 services experts en hépatologie répartis dans toute la France, 33 ont accepté de participer au recueil de données.

### Définition de cas

L'hépatite B chronique est définie par la persistance de l'AgHBs depuis au moins six mois. Tout patient âgé de 18 ans ou plus, consultant ou hospitalisé pour la première fois (premier contact) dans un service expert en hépatologie pour une hépatite B chronique entre 2008 et 2011, est inclus après accord. Les patients ont pu être adressés au service expert par un médecin traitant ou un spécialiste pour avis. La prise en charge initiale est définie par les résultats du bilan clinico-biologique issu du premier contact avec le service expert. L'analyse des données 2008-2011 est restreinte aux patients naïfs de traitement antiviral au moment de leur prise en charge initiale.

### Variables recueillies

Les principales caractéristiques épidémiologiques (sexe, âge, pays de naissance, date et circonstance du premier dépistage de l'AgHBs, consommation d'alcool), biologiques (ALAT, charge virale ADN VHB, statut AgHBe, co-infections VIH, VHC, VHD), cliniques (présence d'une cirrhose ou d'un CHC à la prise en charge), et les résultats d'évaluation de la

fibrose hépatique (biopsie, tests non-invasifs) sont recueillis en transversal, au moment de la prise en charge initiale.

Le délai à la prise en charge est défini par la différence entre la date de prise en charge dans le service expert et la date du premier test positif de l'AgHBs.

Les pays de naissance sont regroupés en trois zones d'endémicité définies par l'Organisation mondiale de la santé<sup>2</sup> selon le niveau de prévalence de l'AgHBs : zone de faible endémicité (<2%), endémicité modérée (entre 2% et 8%) et forte endémicité (≥8%).

La consommation excessive d'alcool est définie par une consommation hebdomadaire (actuelle ou passée) de plus de 280 g d'alcool (>28 verres) chez l'homme et plus de 210 g (>21 verres) chez la femme.

L'activité sérique des ALAT est définie par le rapport entre la valeur absolue des ALAT et la borne supérieure de la valeur normale du laboratoire, puis analysée en deux classes : ALAT normales (≤1xN) et ALAT supérieures à 1 fois la normale (>1xN).

La présence d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose est définie : (i) en cas d'évaluation de la fibrose par un score Métavir F3-F4 à la biopsie ou, en l'absence de biopsie, par un résultat d'élastographie impulsionnelle ultrasonore >9 kPa<sup>3</sup> ; (ii) en l'absence d'évaluation de la fibrose, par l'évaluation « clinique » de cirrhose ou de CHC associant des critères diagnostiques clinico-biologiques et d'imagerie (ascite, signes d'hypertension portale, thrombopénie...). Cette définition ne tient pas compte des résultats isolés du test sérique.

La détermination du génotype du VHB a été réalisée sur un échantillon des prélèvements par le Centre national de référence (CNR) des virus des hépatites B, C et Delta, par analyse phylogénique de la séquence nucléotidique d'une portion du gène *preS/S*.

### Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel Stata 11<sup>®</sup> (Stata Corporation, College Station, Texas, États-Unis). Les comparaisons des proportions et des moyennes ont été réalisées à l'aide du test Chi2 ou du test de Student avec un seuil de significativité de 5%.

### Éthique

La surveillance a reçu un avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), ainsi que l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil n° 908277).

## Résultats

### Caractéristiques épidémiologiques des participants

Entre 2008 et 2011, 4 610 patients ont été pris en charge pour une hépatite virale B chronique pour la première fois, dans l'un des trente-trois services experts participant à la surveillance et 3 672 (80%) patients ont accepté de participer. Majoritairement

des hommes (59%), la moyenne d'âge des patients était de 38 ans (médiane 36 ans). Les hommes étaient plus âgés que les femmes (moyenne d'âge : 39 ans vs. 37 ans ;  $p < 10^{-3}$ ). La majorité des patients (81%) était née en zone d'endémicité VHB forte ou modérée (respectivement 54% et 27%). Les patients nés en zone de faible endémicité (principalement en France métropolitaine) étaient plus âgés en moyenne (44 ans) que les patients nés en zone d'endémicité modérée (40 ans) ou forte (35 ans) ( $p < 10^{-3}$ ) (tableau).

Parmi les 2 565 patients qui rapportaient une seule circonstance de découverte de la séropositivité de l'AgHBs, la découverte était principalement fortuite (70%), réalisée à l'occasion d'un bilan de santé systématique, lors d'un bilan de grossesse ou d'un don de sang, et ce quelle que soit la zone d'endémicité du pays de naissance du patient (tableau). Le dépistage était réalisé en raison d'un facteur de risque identifié ou dans le cadre d'une démarche diagnostique dans, respectivement, 14% et 13% des cas.

Le délai de prise en charge après la découverte de l'AgHBs positif était plus souvent supérieur à 2 ans chez les patients nés en zone de faible endémicité (46%) que chez les patients nés en zone d'endémicité modérée (38%) ou forte (32%) ;  $p < 10^{-3}$ .

### Caractéristiques biologiques

L'antigène HBe était négatif pour 87% des patients. L'activité sérique des ALAT était supérieure à la valeur normale pour 28% des patients pour lesquels l'information était renseignée, cette proportion variant selon le statut AgHBe (57% chez les patients AgHBe(+) et 24% chez les AgHBe(-) ;  $p < 10^{-3}$ ). La charge virale était  $\geq 20\ 000$  UI/mL pour 80% des patients AgHBe(+) et pour 15% des patients AgHBe(-). Le génotypage du VHB a été réalisé chez 610 patients : les génotypes D (33%), E (27%) et A (26%) étaient prédominants (tableau).

### Les comorbidités

Une consommation excessive d'alcool était rapportée chez 8% des patients, plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes (respectivement 12% vs. 2% ;  $p < 10^{-3}$ ) et plus souvent chez les patients nés en zone de faible endémicité. Les sérologies VIH, VHC et VHD étaient renseignées pour respectivement 72%, 78% et 69% des patients et étaient positives pour, respectivement, 2%, 3% et 4% d'entre eux. Les patients présentant une co-infection VHD étaient plus jeunes (moyenne d'âge 38 ans) que les patients co-infectés VIH (40 ans) ( $p = 0,3$ ) ou VHC (44 ans) ( $p < 10^{-3}$ ). La co-infection VHC concernait plus souvent les patients nés en zone de faible endémicité et la co-infection VHD les patients nés en zone de forte endémicité (tableau). Seize patients présentaient des coinfections virales multiples : VIH-VHC (N=5) ; VIH-VHD (N=2) ; VHC-VHD (N=6) ; VIH-VHD-VHC (N=3).

### Sévérité de l'atteinte hépatique

Au moment de la prise en charge, une information sur la réalisation d'une évaluation de la fibrose hépatique

était disponible pour 3 364 patients (92%), parmi lesquels 1 033 (31%) n'avaient pas eu d'évaluation. Parmi les 2 331 patients évalués, l'élastographie impulsionnelle était majoritairement réalisée (67%) seule ou en association avec un test sérique d'évaluation de la fibrose. Une biopsie hépatique, seule ou associée aux tests non invasifs, était réalisée chez 27% des patients et un test sérique seul chez 6% d'entre eux.

Un score Métavir F3-F4 était diagnostiqué chez 25% des patients biopsiés (154/623) et les valeurs d'élastographie impulsionnelle étaient supérieures à 9 kPa chez 9% (148/1 572) des patients non biopsiés. Parmi les 883 patients pour lesquels il n'y avait pas d'information sur l'évaluation de la fibrose mais une évaluation du stade clinique disponible, un diagnostic de cirrhose ou de CHC avait été posé chez 50 d'entre eux (6%). Au total, une forme sévère d'atteinte hépatique était trouvée chez 352 (11,4%) des 3 078 patients évalués pour la sévérité de l'atteinte hépatique. Les hommes avaient plus souvent une atteinte sévère que les femmes (respectivement 16% vs. 5% ;  $p < 10^{-3}$ ) et la moyenne d'âge des patients présentant une atteinte hépatique sévère était plus élevée (46 ans vs. 37 ans ;  $p < 10^{-3}$ ). Une forme sévère était également plus souvent diagnostiquée chez les patients nés en zone de faible endémicité VHB (15%) par rapport à ceux nés en zone d'endémicité modérée (13%) ou forte (9,5%) ( $p < 10^{-3}$ ) mais cette différence disparaissait après ajustement sur le sexe et l'âge. On observait une proportion de formes sévères importante chez les patients co-infectés (VHC 41% ; VHD 32% ; VIH 31%), chez les consommateurs excessifs d'alcool (33%), chez les patients AgHBe(+) (21%) ainsi que chez les patients présentant des ALAT et une charge virale augmentées (figure).

### Discussion

Entre 2008 et 2011, 3 672 adultes atteints d'hépatite B chronique et naïfs de traitement antiviral ont été pris en charge dans les services experts en hépatologie participant à la surveillance nationale de l'hépatite B chronique. Les patients étaient en majorité des hommes et principalement nés dans des pays où la prévalence de l'antigène HBs est modérée ou élevée.

Ces données sont cohérentes avec les résultats de l'enquête de prévalence de 2004<sup>1</sup>, qui montrait que la prévalence de l'AgHBs en France métropolitaine était plus élevée chez les hommes (1,10%) que chez les femmes (0,21%) et parmi la population née en zone d'endémicité VHB forte (4,01%) comparée à la population née en zone de faible endémicité (0,53%). Elles sont également cohérentes avec les résultats d'études réalisées dans divers pays européens, notamment au Royaume-Uni<sup>4</sup>, en Italie<sup>5</sup>, en Grèce<sup>6</sup> et en Norvège<sup>7</sup>.

### Dépistage et délai de prise en charge des personnes atteintes d'hépatite B chronique

Moins de 15% des patients nés en zone d'endémicité modérée ou forte pris en charge semblent avoir été

Tableau

**Caractéristiques des patients naïfs de traitement antiviral nouvellement pris en charge au sein des services experts en hépatologie pour une hépatite B chronique, en fonction de la zone d'endémicité VHB du pays de naissance (N=3 672). France, 2008-2011**

|   | Total<br>(N=3 672)  | Zone d'endémicité VHB du pays de naissance <sup>1</sup> (N=3 494)  |   |   | p                   |
|---|---|--|---|---|---------------------|
|   |   | Faible endémicité<br>(N=667)   | Endémicité modérée<br>(N=936)   | Forte endémicité<br>(N=1 891)                   |                     |
| <b>Zone d'endémicité VHB ou Pays de naissance(n)</b>                      | - Zone de faible endémicité (667)<br>- Zone d'endémicité modérée (936)<br>- Zone de forte endémicité (1 891)<br>- Non renseigné (178) | - France métropolitaine (660)<br>- Europe du Nord (1)<br>- Europe de l'Ouest (5)<br>- Amérique du Nord (1) | - DOM TOM (174)<br>- Europe de l'Est (147)<br>- Europe du Sud (128)<br>- Afrique du Nord (267)<br>- Moyen Orient (152)<br>- Sous-continent indien (10)<br>- Amérique du Sud<br>- Caraïbes anglo/hispanophones (56)<br>- Pacifique (2) | - Afrique subsaharienne (1 449)<br>- Asie (442) |                     |
| <b>Sexe : Hommes n (%)</b>  | 2 170 (59,1)  | 409 (61,3)   | 558 (59,6)  | 1 107 (58,5)                                    | NS                  |
| <b>Âge (année) : moyenne ± SD<sup>2</sup> ; médiane [IQR]<sup>3</sup></b> |   |  |   |   |                     |
| Femmes  | 38 ± 13 ; 34 [27-43]  | 43 ± 16 ; 41 [29-56]   | 38 ± 13 ; 35 [28-46]  | 34 ± 11 ; 31 [26-39]                            | p <10 <sup>-3</sup> |
| Hommes  | 39 ± 13 ; 37 [29-47]  | 45 ± 15 ; 44 [34-56]   | 41 ± 13 ; 40 [31-50]  | 36 ± 11 ; 34 [28-42]                            | p <10 <sup>-3</sup> |
| <b>Circonstances de découverte de l'AgHBs positive n (%)</b>              | N=2 565   | N=475  | N=685   | N=1 350   |                     |
| Fortuite <sup>4</sup>   | 1 796 (70,0)  | 296 (62,3)   | 504 (73,6)  | 955 (70,7)                                      | p <10 <sup>-3</sup> |
| Facteur de risque   | 361 (14,1)  | 72 (15,2)  | 66 (9,6)  | 218 (16,2)                                      |                     |
| Démarche diagnostique <sup>5</sup>  | 342 (13,3)  | 97 (20,4)  | 93 (13,6)   | 146 (10,8)                                      |                     |
| Autre circonstance de découverte  | 66 (2,6)  | 10 (2,1)   | 22 (3,2)  | 31 (2,3)  |                     |
| <b>Délai entre le dépistage et la prise en charge n (%)</b>               | N=3 134   | N=568  | N=799   | N=1 640   |                     |
| Année du dépistage  | 1 389 (44,3)  | 218 (38,4)   | 344 (43,1)  | 763 (46,5)                                      | p <10 <sup>-3</sup> |
| 1 an après le dépistage   | 609 (19,4)  | 88 (15,5)  | 152 (19,0)  | 348 (21,2)                                      |                     |
| 2 à 3 ans après le dépistage  | 290 (9,3)   | 31 (5,4)   | 88 (11,0)   | 165 (10,1)                                      |                     |
| >3 ans après le dépistage   | 846 (27,0)  | 231 (40,7)   | 215 (26,9)  | 364 (22,2)                                      |                     |
| <b>Génotypage n (%)</b>   | N=610   | N=120  | N=165   | N=275   |                     |
| A   | 158 (26,0)  | 48 (40,0)  | 40 (24,2)   | 56 (20,4)                                       | p <10 <sup>-3</sup> |
| B   | 40 (6,5)  | 7 (5,8)  | 1 (0,6)   | 30 (10,9)                                       |                     |
| C   | 46 (7,5)  | 11 (9,2)   | 3 (1,8)   | 28 (10,2)                                       |                     |
| D   | 201 (32,9)  | 47 (39,2)  | 108 (65,5)  | 26 (9,4)  |                     |
| E   | 162 (26,6)  | 7 (5,8)  | 11 (6,7)  | 134 (48,7)                                      |                     |
| F   | 1 (0,2)   | 0 (0,0)  | 1 (0,6)   | 0 (0,0)   |                     |
| G   | 2 (0,3)   | 0 (0,0)  | 1 (0,6)   | 1 (0,4)   |                     |
| <b>Sérologie AgHBe n (%)</b>  | N=3 039   | N=561  | N=785   | N=1 571   |                     |
| AgHBe (+)   | 390 (12,8)  | 72 (12,8)  | 93 (11,9)   | 207 (13,2)                                      | NS                  |
| <b>Activité sérique des ALAT n (%)</b>                                    | N=2 982   | N=564  | N=758   | N=1 524   |                     |
| ALAT ≤N   | 2 145 (71,9)  | 400 (70,9)   | 550 (72,6)  | 1 097 (72,0)                                    | NS                  |
| ALAT >N   | 837 (28,1)  | 164 (29,1)   | 208 (27,4)  | 427 (28,0)                                      |                     |
| <b>Charge virale ADN VHB n (%)</b>  | N=2 810   | N=529  | N= 727  | N=1 420   |                     |
| ≤200 UI/mL  | 877 (31,2)  | 174 (32,9)   | 216 (29,7)  | 443 (31,2)                                      | NS                  |
| ]200-2 000 UI/mL]   | 752 (26,8)  | 134 (25,3)   | 199 (27,4)  | 385 (27,1)                                      |                     |
| ]2 000-20 000 UI/mL]  | 532 (18,9)  | 80 (15,1)  | 149 (20,5)  | 270 (19,0)                                      |                     |
| >20 000 UI/mL   | 646 (23,1)  | 141 (26,7)   | 163 (22,4)  | 322 (22,7)                                      |                     |
| <b>Sérologie VIH n (%)</b>  | N=2 642   | N=456  | N=691   | N=1 432   |                     |
| VIH(+)  | 40 (1,5)  | 12 (2,6)   | 4 (0,6)   | 23 (1,6)  | p =0,019            |
| <b>Sérologie VHC n (%)</b>  | N=2 871   | N=515  | N=739   | N=1 539   |                     |
| VHC(+)  | 80 (2,8)  | 29 (5,6)   | 15 (2,0)  | 33 (2,1)  | p <10 <sup>-3</sup> |
| <b>Sérologie VHD n (%)</b>  | N=2 543   | N=438  | N=643   | N=1 362   |                     |
| VHD(+)  | 90 (3,5)  | 7 (1,6)  | 10 (1,6)  | 69 (5,1)  | p <10 <sup>-3</sup> |
| <b>Consommation d'alcool n (%)</b>  | N=3 088   | N=574  | N=813   | N=1 624   |                     |
| Consommation excessive d'alcool <sup>6</sup>                              | 245 (7,9)   | 78 (13,6)  | 77 (9,5)  | 82 (5,0)  | p <10 <sup>-3</sup> |

<sup>1</sup> Pays de naissance renseigné pour 95% des patients.

<sup>2</sup> Déviation standard.

<sup>3</sup> Espace interquartile.

<sup>4</sup> Bilan de santé, bilan de grossesse, don de sang...

<sup>5</sup> Anomalie des tests hépatiques, complication de cirrhose, bilan d'un CHC.

<sup>6</sup> Femmes : >210 g/semaine (>21 verres) – Hommes : >280 g/semaine (>28 verres).

dépistés sur la base des facteurs de risque. Si l'activité de dépistage de l'AgHBs est en constante augmentation en France depuis 2000, le taux de positivité diminue quant à lui<sup>8</sup>, suggérant que le dépistage de l'AgHBs reste peu ciblé sur les populations les plus à risque. Or, le dépistage de l'hépatite B en France est recommandé « chez les partenaires sexuels ou personnes vivant sous le même toit de sujets atteints d'infection aiguë ou chronique par le VHB ». Il est, de plus, obligatoire chez les femmes au 6<sup>e</sup> mois de grossesse. Par ailleurs, il est recommandé avant la vaccination contre l'hépatite B chez les personnes à risque<sup>(1)(2)</sup>.

Plus de la moitié des patients atteints d'hépatite B chronique nouvellement pris en charge dans les services experts le sont dans les deux ans qui suivent la découverte de la positivité de l'antigène HBs. Toutefois, cette prise en charge, si elle est précoce chez les personnes nées en zone d'endémicité VHB élevée, reste tardive chez les personnes nées en France métropolitaine.

### Caractéristiques de l'hépatite B chronique à la prise en charge

La majorité des patients porteurs d'une hépatite B chronique pris en charge dans les services experts est AgHBe négatif (87%). Cette proportion est nettement plus élevée que celle observée en France en 1994 (22%)<sup>9</sup> ou en 2003 (72%)<sup>10</sup>, mais semblable à celle observée dans une récente étude multicentrique européenne<sup>11</sup>. L'hépatite chronique « AgHBe

négatif » est devenue la forme majoritaire des infections chroniques à VHB dans de nombreux pays<sup>10</sup>. Cette évolution est multifactorielle et reflète l'impact probable des modifications intervenues au cours du temps, des flux migratoires, de la couverture vaccinale anti-VHB dans la population et des traitements antiviraux spécifiques<sup>12</sup>. Bien que l'hépatite B chronique AgHBe (+) soit associée à une charge virale et à un taux d'ALAT élevés, il est intéressant de noter que 15% des patients AgHBe négatif ont une charge virale supérieure à 20 000 UI/mL. Ces patients ont des lésions hépatiques susceptibles de progresser vers une cirrhose<sup>10,13</sup>. Il est important de rappeler la nécessité d'un suivi régulier des ALAT et de la charge virale VHB chez les patients atteints d'hépatite B chronique, y compris chez les patients séronégatifs vis-à-vis de l'AgHBe. En effet, l'indication d'un traitement antiviral pour contrôler la charge virale du VHB peut être nécessaire pour limiter la progression vers la cirrhose.

La distribution des génotypes du VHB est le reflet de l'origine géographique des patients, le génotype D se trouvant principalement en Europe et dans le Bassin méditerranéen, le génotype E en Afrique subsaharienne et le génotype A en Europe occidentale. Cette répartition est comparable, à un moindre degré, pour le génotype E (dû notamment à la population d'études), à celle observée chez les donneurs de sang français dépistés positifs pour l'AgHBs (génotype D (42%), E (17%) et A (27%))<sup>14</sup>.

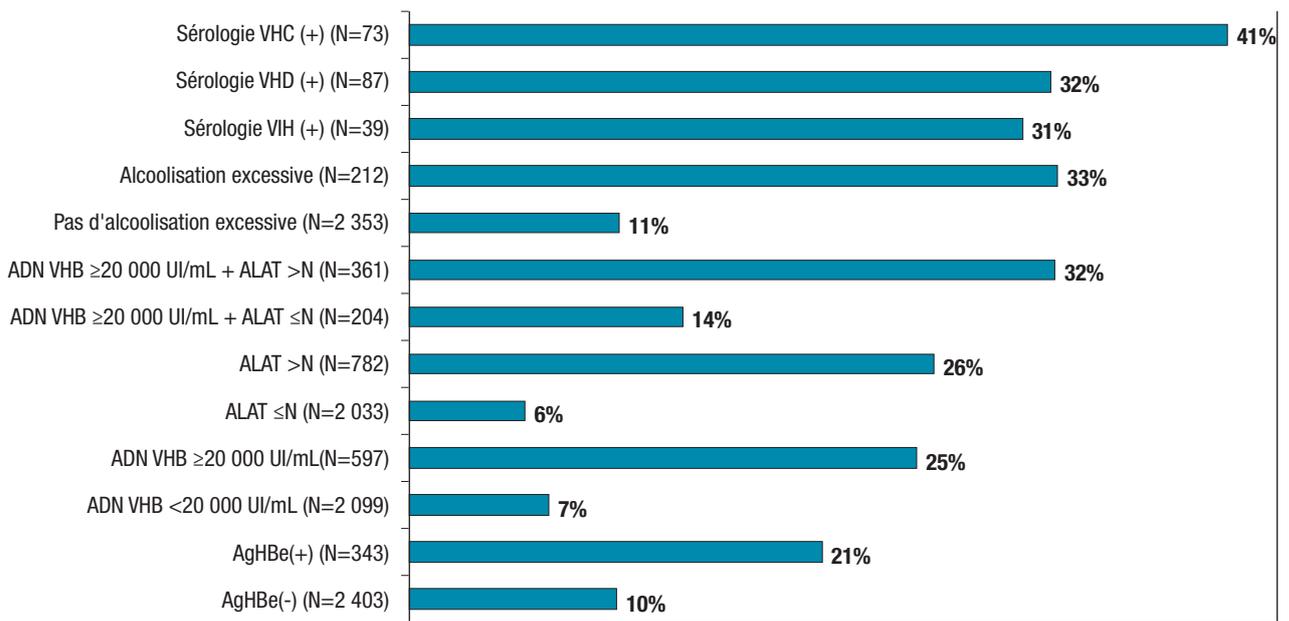
Une atteinte hépatique sévère est présente au moment du premier contact avec les services experts en hépatologie chez 11% des patients. La consommation excessive d'alcool et la co-infection virale étant les principaux facteurs favorisant la progression vers la cirrhose<sup>15</sup>, une prise en charge de la maladie alcoolique

(1) [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1050582/fr/ameliorer-le-depistage-des-hepatites-virales-b-et-c](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050582/fr/ameliorer-le-depistage-des-hepatites-virales-b-et-c)

(2) [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier\\_vaccinal\\_detaille\\_2013\\_ministere\\_Affaires\\_sociales\\_et\\_Sante\\_.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante_.pdf)

Figure

**Proportion des formes sévères de l'atteinte hépatique selon la co-infection virale, l'alcoolisation, le niveau des ALAT, la charge virale et le statut AgHBe des patients naïfs de traitement antiviral, nouvellement pris en charge pour une hépatite B chronique au sein des services experts en hépatologie. France, 2008-2011**



et la recherche systématique d'une co-infection virale chez le porteur B chronique sont indispensables pour limiter l'évolution de la maladie vers les formes sévères.

### Particularités des personnes nées en zone de faible endémicité VHB

Les patients nés en France métropolitaine représentent 19% des personnes prises en charge. Ces patients sont plus âgés que ceux nés dans des zones d'endémicité VHB plus élevée, et leur prise en charge dans un service expert en hépatologie est plus tardive.

Contrairement aux patients nés en zone d'endémicité plus élevée, où le risque de transmission du VHB lors de l'accouchement ou pendant l'enfance est important<sup>16</sup>, les patients nés en zone de faible endémicité sont plus souvent infectés à l'âge adulte, en lien avec une transmission sexuelle. Ils présentent également plus souvent des comorbidités que les patients nés en zone d'endémicité VHB plus élevée, ce qui contribue à la sévérité de l'atteinte hépatique. Ces patients peuvent avoir eu plus souvent recours à une prise en charge spécialisée en dehors des services experts ou avoir bénéficié d'un suivi médical par le médecin généraliste avant d'être adressés pour avis dans un service expert. Ceci pourrait expliquer une prise en charge plus tardive par les services experts.

### Limites

Notre étude présente plusieurs limites. La collecte des données était transversale et réalisée dans les semaines suivant la prise en charge initiale du patient par le service expert. Nous avons été confrontés à une proportion importante de données manquantes. Certains examens complémentaires (biologiques, histologiques, virologiques...), qui ont pu être réalisés plus tardivement, n'ont donc pas pu être pris en compte dans le recueil. Nous précisons également que les patients pris en charge dans la surveillance ne sont pas représentatifs de l'ensemble des personnes prises en charge pour une hépatite B chronique en France. En effet, la prise en charge de l'hépatite B chronique n'est pas limitée aux services experts. Les patients peuvent avoir été pris en charge ailleurs, par des services d'hôpitaux généraux ou en consultation de ville et adressés aux services experts dans un second temps, pour avis. Cependant, cette surveillance repose sur la majorité des services experts en hépatologie (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Elle permet de décrire les caractéristiques épidémiologiques d'un nombre élevé de patients, jamais atteint dans les précédentes études françaises en raison d'un nombre limité de sites participants et d'une distribution géographique restreinte<sup>11,17</sup>.

### Éléments de réflexion pour l'amélioration du partage des connaissances sur l'hépatite B

Le retard au recours au service expert en hépatologie que nous observons chez certains patients atteints d'hépatite B chronique pourrait être lié à une rupture du suivi médical en rapport avec leur parcours de vie. Il pourrait être également le reflet d'une information

insuffisante ou mal comprise sur la nécessité d'un suivi régulier clinique et biologique de l'hépatite chronique.

Il y aurait sans doute un intérêt à renforcer la concertation entre les médecins de ville et les services experts afin que le premier contact pour avis d'expert s'inscrive plus précocement dans le parcours coordonné de soins de ces patients.

Promouvoir l'information sur l'hépatite B des différents professionnels de santé et intégrer la problématique de l'hépatite B dans la formation continue des praticiens ont été jugés comme prioritaires dans le plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012<sup>(3)</sup>. Ces mesures devraient faciliter ce parcours de soins coordonné pour une prise en charge adaptée des patients.

### Conclusion

Nos résultats indiquent qu'il persiste un besoin d'information sur l'hépatite B. Les campagnes de communication et d'information doivent être soutenues auprès du grand public et des professionnels de santé. Les messages prioritaires concernent le renforcement du dépistage de l'AgHBs chez les sujets les plus à risque d'être porteurs d'une hépatite B, afin de les prendre en charge rapidement et de proposer la vaccination à leur entourage indemne et la nécessité d'un suivi régulier de la progression de la maladie chez les porteurs d'une hépatite B chronique. ■

### Remerciements

Nous remercions l'Association française pour l'étude du foie, la Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites, les virologues qui ont participé au volet virologique de la surveillance, les cliniciens ainsi que les attachés et techniciens de recherche clinique des 33 services experts en hépatologie (pôles de référence) :

1. Alsace, Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg, Pôle hépatodigestif - Pr M Doffoel ;
2. Antilles-Guyane, CHU de Fort de France, Service d'hépatogastro-entérologie - Dr F Lombard ;
3. Antilles-Guyane, CHU de Pointe-à-Pitre, Service d'hépatogastro-entérologie - Dr E Saillard, Dr M Gelu-Simeon ;
4. Région Aquitaine, CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr V De Ledinghen ;
5. Région Basse Normandie, CHU de Caen, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr T Dao, Dr C Guillemard ;
6. Région Bourgogne, Hôpital du Bocage, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr P Hillon, Dr A Minello ;
7. Région Bretagne, CHRU Pontchaillou, Rennes, Clinique des maladies du foie - Pr D Guyader ;
8. Région Centre, CHU de Tours, Hôpital Trousseau, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr E Dorval, Dr Y Bacq ;
9. Région Centre, CHR d'Orléans, Hôpital de la Source, Service d'hépatogastro-entérologie - Dr Causse ;
10. Région Champagne-Ardenne, CHU de Reims, Hôpital Robert Debré, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr G Thieffin, Dr B Bernard-Chabert ;
11. Région Franche-Comté, CHU de Besançon, Service d'hépatologie - Pr V Di Martino ;
12. Région Haute Normandie, CHU Rouen, Hôpital Charles Nicolle, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr E Lerebours, Dr O Gorla ;
13. Région Île-de-France (réseau Paris Nord) CHU Bichat Beaujon, Clichy, Service d'hépatologie - Pr P Marcellin ;
14. Région Île-de-France (réseau Paris Est), Hôpital Saint-Antoine, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr R Poupon, Dr L Serfaty ;
15. Région Île-de-France (réseau Sud-Est), CHU Créteil, Service

(3) [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_Hepatitis.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf)

d'hépatogastro-entérologie - Pr A Mallat, Dr C Hezode ; 16. Région Île-de-France (réseau Paris Ouest), Hôpital Cochin, Service d'hépatologie - Pr S Pol ; 17. Région Ile de France (réseau Est, Bondy), Hôpital Jean Verdier, Service d'hépatologie - Pr M Beaugrand, Dr V Grando ; 18. Région Île-de-France (réseau Est, Bobigny), Hôpital Avicenne, Unité d'hépatologie - Pr D Roulot ; 19. Région Île-de-France (Villejuif), Hôpital Paul Brousse, Service d'hépatologie - Pr D Samuel, Dr B Roche ; 20. Région Languedoc-Roussillon, CHU Montpellier, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr D Larrey ; 21. Région Languedoc-Roussillon, Hôpital Saint Jean, Perpignan, Service d'hépatogastro-entérologie - Dr AJ Remy ; 22. Région Limousin, CHU de Limoges, Service de gastro-entérologie - Pr D Sautereau, Pr V Loustaud-Ratti ; 23. Région Lorraine, CHR de Metz, Service de gastro-entérologie - Dr JJ Raabe ; 24. Région Lorraine CHU de Nancy, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr JP Bronowicki, Dr M Bensenane-Oussalah ; 25. Région Midi-Pyrénées, CHU Purpan, Toulouse, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr JP Vinel, Dr S Métivier ; 26. Région Nord-Pas de Calais, CHRU de Lille, Service de gastro-entérologie - Pr A Cortot, Dr V Canva ; 27. Région Pays de Loire Est, CHU d'Angers, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr Cales, Dr I Fouchard-Hubert ; 28. Région Picardie, CHU D'Amiens, Service d'hépatogastro-entérologie - Dr D Capron ; 29. Région Poitou-Charentes, Hôpital Jean Bernard, Poitiers, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr C Silvain, Dr V Roumy ; 30. Région PACA, CHU de Nice, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr A Tran, Dr E Marine-Barjoan ; 31. Région PACA, Hôpital de la Conception, Marseille, Service d'hépatologie - Pr D Botta-Fridlund, Dr I Portal ; 32. Région Rhône-Alpes Nord, CHU Lyon, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr C Trepo, Pr F Zoulim ; 33. Région Rhône-Alpes Sud, CHU Grenoble, Service d'hépatogastro-entérologie - Pr JP Zarski.

## Références

- [1] Meffre C, Delarocque-Astagneau E, Le Strat Y, Dubois F, Steinmetz J, Lemasson JM, *et al.* Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2007. 176 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=4362](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=4362)
- [2] World Health Organization. Hepatitis B, countries or areas at risk; WHO, 2012.
- [3] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut*. 2011;60(6):759-64.
- [4] Tedder RS, Rodger AJ, Fries L, Ijaz S, Thursz M, Rosenberg W, *et al.* The diversity and management of chronic hepatitis B virus infections in the United Kingdom: a wake-up call. *Clin Infect Dis*. 2013;56(7):951-60.
- [5] Scotto G, Martinelli D, Di TR, Fazio V. Epidemiological and clinical features of hepatitis B virus genotypes among immigrants in Southern Italy. *Hepat Res Treat*. 2010;2010:878356.
- [6] Raptopoulou M, Papatheodoridis G, Antoniou A, Ketikoglou J, Tzourmakliotis D, Vasiliadis T, *et al.* Epidemiology, course and disease burden of chronic hepatitis B virus infection. HEPNET study for chronic hepatitis B: a multicentre Greek study. *J Viral Hepat*. 2009;16(3):195-202.

[7] Rimšėlien G, Nilsen Ø, Kløvstad H, Blystad H, Aavitsland P. Epidemiology of acute and chronic hepatitis B virus infection in Norway, 1992-2009. *BMC Infect Dis*. 2011;11:153.

[8] Brouard C, Léon L, Pioche C, Bousquet V, Semaille C, Larsen C. Dépistage des hépatites B et C en France en 2010, enquête LaboHep 2010. *Bull Epidemiol Hebd*. 2013;(19):205-9. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11477](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11477)

[9] Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM, Bouche C, Rais A. Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France. French Multicentre Group. *J Hepatol*. 1994;20(5):636-40.

[10] Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, *et al.* Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol*. 2006;45(3):355-60.

[11] Marcellin P, Causse X, Habersetzer F, Maynard M, Alric L, Pol S, *et al.* Étude observationnelle longitudinale dans l'hépatite chronique B : caractéristiques de l'état basal dans la cohorte française de l'étude BELONG. Communication affichée (CA 59), Journées de l'AFEF, Paris, Septembre 2011. [http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2010/htm-20101102-094633-535/src/htm\\_fullText/fr/Communications-affichees-simples-et-etoilees-2011.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2010/htm-20101102-094633-535/src/htm_fullText/fr/Communications-affichees-simples-et-etoilees-2011.pdf)

[12] Ducancelle A, Pivert A, Lunel-Fabiani F. Les mutants précoces et du promoteur basal du core du virus de l'hépatite B. *Virologie*. 2011;15(2):100-14.

[13] Servant-Delmas A, Mercier M, Girault A, Laperche S. Impact clinique, thérapeutique et diagnostique de la diversité génétique du virus de l'hépatite B. *Virologie*. 2007;11(4):297-307.

[14] Laperche S, Servant-Delmas A, Gallian P, Pillonel J. La surveillance de la diversité des virus VIH, VHB et VHC chez les donneurs de sang français entre 2000 et 2010. *Bull Epidemiol Hebd*. 2012;(39-40):447-51. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11021](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11021)

[15] Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: Evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008;48(2):200-7.

[16] Dumpis U, Holmes EC, Mendy M, Hill A, Thursz M, Hall A, *et al.* Transmission of hepatitis B virus infection in Gambian families revealed by phylogenetic analysis. *J Hepatol*. 2001;35(1):99-104.

[17] Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, Netto-Cardoso AC, Lada O, Batrla R, *et al.* Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. *J Hepatol*. 2013;58(6):1089-95.

## Citer cet article

Pioche C, Brouard C, Chevaliez S, Alric L, Couzigou P, Delarocque-Astagneau E, *et al.* Hépatite B chronique : prise en charge en France entre 2008 et 2011. *Bull Epidemiol Hebd*. 2014;(12): 210-6.