

II

Histoire de l'infection et devenir des personnes atteintes

6

Incidence, prévalence et leur évolution

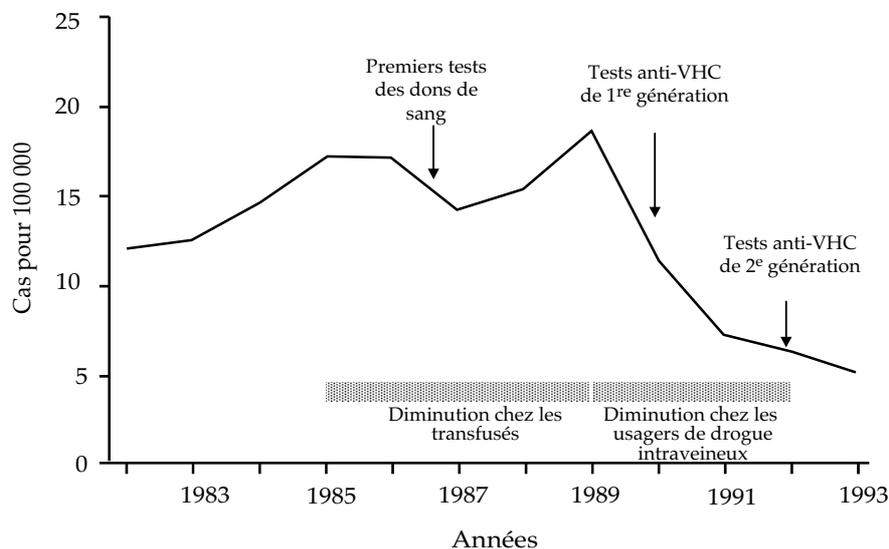
Depuis l'introduction des tests de dépistage du virus de l'hépatite C (VHC), un grand nombre de données sur l'épidémiologie des infections liées à ce virus ont été acquises. Cependant, le caractère souvent asymptomatique de l'infection, tant au stade aigu qu'au stade chronique, mais aussi l'imperfection de son dépistage, rendent compte de la difficulté d'estimer l'incidence et la prévalence de l'infection virale C.

Incidence de l'infection virale C

Aux États-Unis l'incidence annuelle de l'hépatite C a été estimée à partir du nombre d'hépatites aiguës déclarées aux CDC (*Centers for disease control*) d'Atlanta par le réseau de comtés sentinelles ; elle fluctuait autour de 15/100 000 habitants au cours des années 1980 (Bonkovsky et Mehta, 2001). Une chute importante a été observée dès le début des années 1990 après la mise en place des mesures visant à maîtriser le risque transfusionnel et les programmes d'échanges de seringues pour les usagers de drogue, faisant passer le nombre de nouveaux cas annuel de 180 000 dans les années 1980 à 28 000 en 1995 (Alter, 1997) (figure 6.1).

En France, la seule estimation de l'incidence des hépatites aiguës C a été faite à partir d'un réseau de laboratoires biologiques de la région lyonnaise. Parmi les nouveaux cas diagnostiqués (25 à 27/100 000), qui comprenaient aussi bien les nouvelles infections que des infections chroniques, il a été estimé que l'incidence des nouvelles infections était de 6/100 000 en 1994 (Sepetjan, 1994) et de 3,3/100 000 en 1996 (Sepetjan, 1996). Par ailleurs, un modèle de calcul rétrograde (Deuffic et coll., 1999) basé sur des données épidémiologiques mesurées, a permis d'établir que le plateau d'incidence au cours des décennies 1970 et 1980 devait se situer à environ $25\,000 \pm 5\,000$ nouveaux cas par an, avant de diminuer de 40 % au début des années 1990.

La baisse de l'incidence est en majeure partie liée à la diminution des infections nosocomiales, et principalement celles secondaires à la transfusion de sang et de produits dérivés du sang. Par ailleurs, la diffusion du matériel à usage



Source : CDC Sentinel counties Study of Acute Viral Hepatitis

Figure 6.1 : Incidence de l'hépatite C aiguë aux États-Unis entre 1982 et 1993 (d'après Alter, 1997)

unique et les recommandations de désinfection efficace du matériel médico-chirurgical ont très sûrement conduit à une diminution (non chiffrée) des infections nosocomiales de malade à malade par l'intermédiaire de matériel contaminé.

Prévalence de l'infection virale C

Malgré la diminution du nombre de nouveaux cas ces douze dernières années, la prévalence semble encore peu affectée, en raison de l'incidence cumulée des formes chroniques. Elle a probablement augmenté de façon considérable pendant plusieurs décennies et commence seulement à amorcer un ralentissement de croissance, voire un plateau, depuis les années 1990. En effet, la dynamique de la prévalence de l'infection est la résultante de deux flux opposés (Desenclos, 2000) : d'un côté, le nombre de nouveaux cas d'infection, dont on a vu qu'il est en baisse depuis une douzaine d'années ; de l'autre, une « disparition » de malades infectés, soit par décès (le taux de mortalité en France est supérieur à 1 % au-delà de 65 ans et le taux de mortalité à 5 ans après transfusion est supérieur à 20 %), soit par guérison de l'infection. Toutefois, les traitements antiviraux, qui sont actuellement responsables d'une éradication virale dans 50 % des cas, ne concernent jusqu'à présent qu'une faible proportion de malades dépistés.

La prévalence des anticorps anti-VHC est différente selon les pays et selon les populations dans lesquelles elle est mesurée. Ainsi, elle varie globalement de 0,01 % à 5,6 % chez les donneurs de sang volontaires, de 0 % à 16,9 % dans la population générale, mais peut atteindre plus de 20 % en Égypte (Memon et coll., 2002) ou dans certaines régions d'Italie (Osella et coll., 2000). En Europe, il existe un gradient nord-sud de la prévalence des anticorps anti-VHC, allant de 0,5 % dans les pays du Nord à près de 2 %, en moyenne, dans les pays du pourtour méditerranéen.

La France se situe à des taux intermédiaires. La prévalence y a été estimée à 1,1 % à partir de différentes sources de données obtenues en 1994 : échantillon d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé dans la région Centre (Dubois et coll., 1996), échantillon de femmes ayant terminé une grossesse dans les régions Île-de-France et Provence-Alpes-Côte-d'Azur (Couturier et coll., 1996), échantillon de sujets candidats à une transfusion autologue (Desenclos et coll., 1996). Ainsi, il a été communément admis que 500 000 à 650 000 individus adultes résidant en France avaient des anticorps anti-VHC, parmi lesquels 81 % étaient virémiques (Dubois et coll., 1997). À cette époque, moins de 20 % des sujets connaissaient leur statut sérologique, les 80 % restants constituant les sujets à dépister.

En 1997, une enquête de prévalence en médecine générale a été conduite en région lyonnaise (Pradat et coll., 2001). Le dépistage systématique de 6 876 patients consentants a permis d'estimer la prévalence des anticorps anti-VHC à 1,3 %. Parmi ceux-ci, 66 % connaissaient leur statut, mais il faut préciser que les médecins ayant participé à l'étude n'étaient pas issus d'un tirage au sort mais d'une participation volontaire de médecins généralistes intéressés au dépistage de l'hépatite C (appartenant souvent au réseau hépatite créé autour d'un pôle de référence).

Aucune étude nationale n'a été menée depuis 1994 et, compte tenu du caractère dynamique de l'infection, il est aujourd'hui difficile d'estimer le nombre de malades infectés par le VHC (prévalence de l'infection), la proportion de sujets connaissant leur statut sérologique et ceux restant à dépister, ainsi que la proportion de malades réellement pris en charge pour leur infection.

Évolution de l'épidémiologie des infections liées au VHC en France

Dans les premières années qui suivirent la mise à disposition des tests de détection des anticorps anti-VHC (1989), le diagnostic d'hépatite C a été porté prioritairement chez des malades symptomatiques ou ayant des taux de transaminases élevés et moins souvent à l'occasion d'un don du sang. À partir de 1996, les incitations au dépistage émanant de la Direction générale de la santé ont conduit à une modification de la connaissance de l'épidémiologie des

infections à VHC. Dans les différentes régions de France où des données sont disponibles, le diagnostic d'infection à VHC se fait de plus en plus fréquemment en médecine de ville, par un dépistage orienté sur l'existence de facteurs de risque. Il concerne aujourd'hui des sujets plus souvent asymptomatiques, chez lesquels les fréquences relatives des différents facteurs de risque de contamination sont probablement plus représentatives de la réalité. On observe en effet une diminution des hépatites post-transfusionnelles nouvellement prises en charge (actuellement 34 %), et une augmentation des hépatites secondaires à l'usage de drogues, qui représente maintenant le mode principal de contamination (48 % des nouvelles prises en charge), surtout chez les hommes (63 %) (Delarocque-Astagneau et coll., 2002). Il est également important de noter que les lésions hépatiques au moment de la prise en charge apparaissent moins sévères, comme en témoigne la diminution de la fréquence des cirrhoses, qui est d'environ 10 % aujourd'hui parmi les malades biopsiés (Delarocque-Astagneau et coll., 2002) contre 20 % au début des années 1990 (Roudot-Thoraval et coll., 1997). La fréquence moindre des cirrhoses est liée au recrutement de malades moins sévères, mais sans que cela soit dû à un diagnostic plus précoce, celui-ci se faisant actuellement en moyenne 15 ans après l'exposition au VHC, *versus* 10 ans au début des années 1990.

D'après les résultats de l'enquête nationale « une semaine donnée » (Thélot et Rufat, 1998), le nombre de nouveaux malades diagnostiqués (et pris en charge en milieu hospitalier) peut être estimé entre 17 000 et 19 000 par an. Ces résultats sont concordants avec les extrapolations que l'on peut faire à partir des données des registres d'hépatite C (Bourgogne, Franche-Comté). Elles montrent qu'il existe environ 27 nouveaux cas diagnostiqués par an pour 100 000 habitants (Minello et coll., 1998). Pourtant, l'analyse des nouveaux cas diagnostiqués dans le cadre de ces registres indique qu'il existe une déperdition de malades à différentes étapes de la prise en charge : prise en charge médicale (84 %), biopsie hépatique (35 %), traitement (21 %) (Roudot-Thoraval, 2002).

Il est probable que la population dépistée et prise en charge dans les régions de ces registres n'est pas représentative de l'ensemble de la France, et notamment qu'elle est très différente des populations des régions urbaines comme l'Île-de-France ou la région Provence-Côte-d'Azur (où la structure de la population, la prévalence de l'infection et la prise en charge de l'hépatite sont différentes). Un observatoire national des malades dépistés avec une étude des diverses filières de soins et leurs déterminants serait utile pour mieux suivre l'épidémiologie de l'infection virale C.

Incidence résiduelle de l'infection par le VHC

L'incidence réelle de l'infection par le VHC ne doit pas être confondue avec celle des nouveaux cas diagnostiqués. Elle correspond aux nouvelles contaminations, authentifiées par la mise en évidence d'une séroconversion. En

dehors des usagers de drogue suivis en centres spécialisés et régulièrement testés pour le VHC, le diagnostic au stade d'hépatite aiguë reste exceptionnel et le délai entre la contamination et la reconnaissance de l'infection est le plus souvent de plusieurs années.

Actuellement, le mode de contamination le plus important est la toxicomanie. À partir de l'estimation du nombre d'usagers de drogue injecteurs actifs (80 à 100 000), du nombre de sujets encore à risque d'infection (24 000 à 40 000 sujets séronégatifs) et de l'incidence annuelle de séroconversion, il pourrait y avoir entre 2 700 et 4 400 nouveaux cas annuels d'hépatite C en rapport avec la toxicomanie (Emmanuelli, 2002).

Les contaminations d'origine nosocomiale restent possibles, mais elles sont très difficiles à quantifier. Peuvent s'observer également quelques cas de contamination après accident avec exposition au sang.

L'incidence actuelle de l'infection en dehors de la toxicomanie n'est donc pas connue avec précision. Une approche de cette incidence a été réalisée à partir des séroconversions observées chez des donneurs de sang réguliers. Son estimation selon des données de 1994-2000 serait d'au minimum 1 000 nouveaux cas pour 3 ans (environ 350 cas par an) dans la population des 20-64 ans (Pillonel et coll., 2001). Ainsi, l'incidence de l'hépatite C en France pourrait être actuellement d'environ 5 000 cas par an, dont plus de 70 % chez des usagers de drogue. Ces hypothèses sont difficiles à vérifier en l'absence de données disponibles, même fragmentaires.

Perspectives

L'infection virale C est une infection chronique et évolutive dont la morbidité et la mortalité sont, de fait, décalées par rapport à la date de contamination. Ainsi, bien que l'incidence de l'infection ait fortement diminué depuis 1990, une répercussion significative sur la baisse de la prévalence demandera plusieurs décennies, temps correspondant à l'espérance de vie moyenne des malades après contamination. La confrontation des données d'incidence et des données de prévalence a permis à Armstrong et coll. (2000) de proposer une modélisation de la prévalence de l'infection virale C aux États-Unis. Cette modélisation montre que, si le pic de prévalence a probablement été atteint entre 1995 et 2000, la baisse sera lente jusqu'à 2030. De façon plus intéressante, elle montre que le nombre de malades caractérisés par une durée d'infection supérieure à 20 ans va continuer à augmenter jusqu'en 2010-2020, principalement du fait de l'âge plus jeune des sujets contaminés plus récemment par toxicomanie. C'est justement chez ces sujets infectés de longue date que le risque de complications (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) est le plus élevé, en l'absence de traitement efficace. La figure 6.2 présente une adaptation du modèle d'Armstrong aux données françaises.

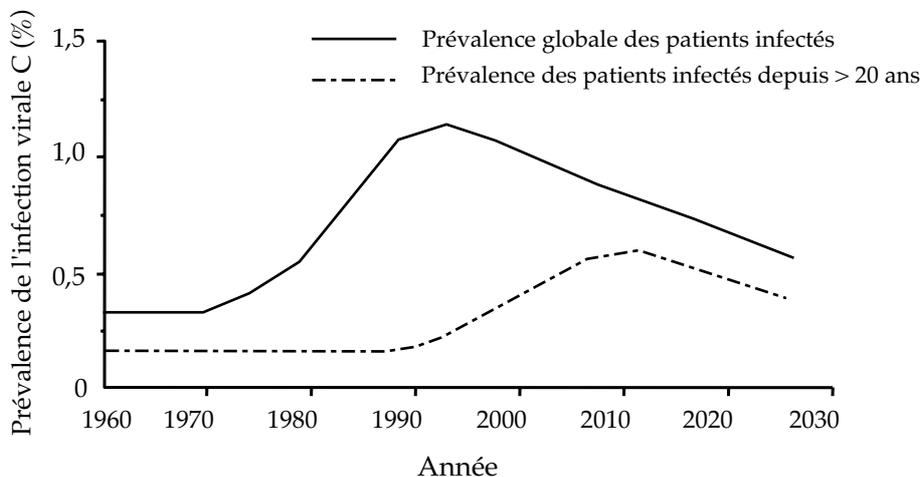


Figure 6.2 : Évolution de la prévalence de l'infection par le VHC (adaptation pour la France du modèle de Armstrong et coll., 2000)

À partir de données françaises, Deuffic et coll. ont modélisé la mortalité par cancer du foie lié au VHC (Deuffic et coll., 1999) et ont montré un risque d'augmentation important jusqu'en 2015, notamment chez l'homme où la mortalité par cancer serait multipliée par 2 entre 1990 et 2015.

Les observations des médecins prenant en charge les malades atteints d'hépatite C confirment toutes l'augmentation récente de l'incidence et de la mortalité par cancer du foie. Plus globalement, le rôle actuel du VHC dans la mortalité, toutes causes confondues (cirrhose, cancer...) est résumé, en fonction de l'âge et du sexe, sur la figure 6.3. En 1997, le nombre de décès liés à l'hépatite C était de 1 837 (IC 95 %, 1 740-1 930) dont deux tiers après l'âge de 65 ans.

Ces différentes modélisations ne prennent toutefois pas en compte un paramètre important : le traitement de l'infection virale C. L'efficacité des stratégies thérapeutiques récentes peut en effet inverser les tendances prédites grâce à :

- l'éradication du virus chez environ 50 % des malades naïfs traités, diminuant ainsi la prévalence de l'infection ;
- un possible ralentissement de l'évolution histologique chez les malades non répondeurs virologiques, diminuant le risque de cirrhose, donc de cancer ;
- un possible effet anticancéreux de l'interféron chez les malades cirrhotiques.

L'effet positif du traitement sur la morbidité attendue sera d'autant plus important que le dépistage sera plus efficace et qu'il sera associé à une prise en charge optimale des malades diagnostiqués. Les modélisations mathématiques devront donc en permanence s'adapter aux avancées dans les connaissances épidémiologiques et les progrès thérapeutiques.

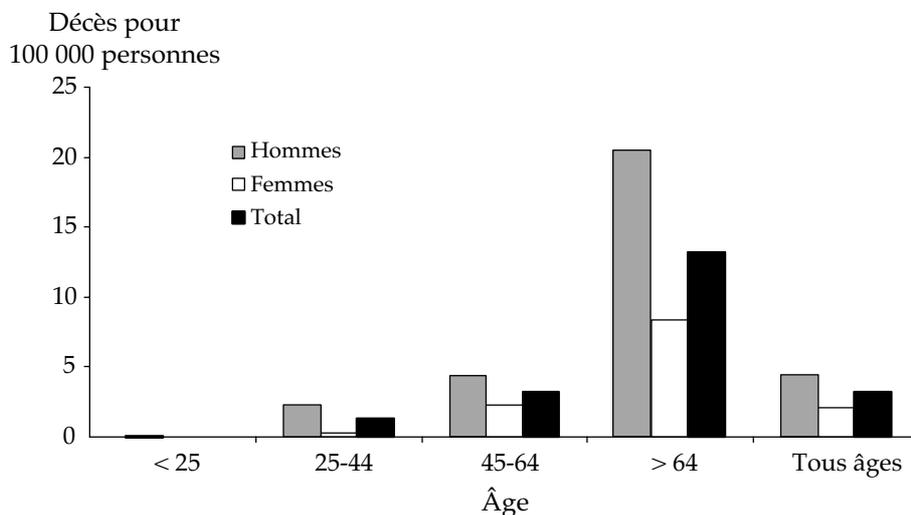


Figure 6.3 : Taux de décès associés à l'infection par le VHC selon l'âge et le sexe en France en 1997 (données du CépiDc-Inserm*)

* Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

En conclusion, la prévention de l'hépatite C passe par l'établissement de véritables programmes de prévention au niveau national. Pour réduire l'incidence de l'infection, des mesures de prévention primaire sont nécessaires. Elles existent depuis plusieurs années et sont efficaces pour les infections en rapport avec la transfusion de sang ou produits dérivés du sang. Les recommandations existent pour éviter les contaminations nosocomiales de malade à malade, soit par l'intermédiaire du personnel de soins, soit à partir du matériel médical et chirurgical. Pour réduire la morbidité et la mortalité en rapport avec l'infection, il s'agit de mesures de prévention secondaire. Elles seront appliquées au mieux si les malades sont mieux dépistés et mieux pris en charge : conseils de vie, prise en compte des manifestations extra-hépatiques, traitement antiviral si nécessaire. Ces différentes mesures devront être évaluées et la surveillance de l'épidémie paraît indispensable.

BIBLIOGRAPHIE

ALTER M. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997, **26** : 62S-65S

ARMSTRONG GL, ALTER MJ, MCQUILLAN GM, MARGOLIS HS. The past incidence of hepatitis C virus infection : implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000, **31** : 777-782

BONKOVSKY HL, MEHTA S. Hepatitis C : a review and update. *Disease-a-Month* 2001, **12** : 610-647

COUTURIER E, BROSSARD Y, ROTILY M, OBADIA Y, REY D et coll. Séroprévalence des anticorps anti-VHC dans un échantillon exhaustif de femmes ayant terminé une grossesse en régions Ile-de-France, Alpes-Côte-d'Azur. *BEH* 1996, **5** : 19-20

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, CAMPESE C, ROUDOT-THORAVAL F, MIGUET JP, HILLON P et coll. Mise en place du système de surveillance de l'hépatite C à partir des pôles de références en 2000-2001. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : 766

DESENCLOS JC. Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France, 1994-1995. *BEH* 1996, **5** : 22-23

DESENCLOS JC. Epidemiology of hepatitis C. *Rev Prat* 2000, **50** : 1066-1070

DEUFFIC S, BUFFAT L, POYNARD T, VALLERON AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999, **29** : 1596-1601

DUBOIS F, DESENCLOS JC, MARIOTTE N, GOUDEAU A et le groupe d'étude. Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un échantillon national d'assurés volontaires à un examen de santé de la sécurité sociale. *BEH* 1996, **5** : 17-19

DUBOIS F, DESENCLOS JC, MARIOTTE N, GOUDEAU A and the collaborative study group. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994 : seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. *Hepatology* 1997, **25** : 1490-1496

EMMANUELLI J. Épidémiologie du VHC et des infections transmissibles associées chez les usagers de drogue. Rencontre nationale des acteurs de santé du 10 octobre 2002

MEMON MI, MEMON MA. Hepatitis C : an epidemiological review. *J Viral Hepatitis* 2002, **9** : 84-100

MINELLO A, BOSCHI F, HARB M, MILAN C, FAIVRE J et coll. Mise en place d'un registre des hépatites virales B et C dans le département de la Côte-d'Or. Méthodologie, premiers résultats. *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : 766-771

OSELLA AR, MISCIAGNA G, GUERRA VM, CHILOIRO M, CUPPONE R et coll Hepatitis C virus (HCV) infection and liver-related mortality : a population-based cohort study in southern Italy. The Association for the Study of Liver Disease in Puglia. *Int J Epidemiol* 2000, **29** : 922-927

PILLONEL J, LAPERCHÉ S. Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France de 1991 à 2000. *BEH* 2001, **46** : 207-209

PRADAT P, CAILLAT-VALLET E, SAHAJIAN F, BAILLY F, EXCLER G et coll. Prevalence of hepatitis C infection among general practice patients in the Lyon area, France. *Eur J Epidemiol* 2001, **17** : 47-51

ROUDOT-THORAVAL F. Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** (S2) : B138-143

ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease : a French survey of 6,664 patients. The study group for the prevalence and the epidemiology of hepatitis C virus. *Hepatology* 1997, **26** : 485-490

SEPETJAN M. Hépatites virales, année 1994. Rapport du Laboratoire de médecine préventive, santé publique et hygiène, Faculté de médecine Lyon-Nord

SEPETJAN M. Hépatites virales, année 1996. Rapport du Laboratoire de médecine préventive, santé publique et hygiène, Faculté de médecine Lyon-Nord

THÉLOT B, RUFAT P. Enquête une semaine donnée VHC du 30 mars au 5 avril 1998. L'infection par le virus de l'hépatite C. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Direction de la politique médicale, septembre 1998