

Estimation du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France en 2014. Implications pour des recommandations de dépistage élargi (*)

par C. BROUARD¹ (cecile.brouard@santepubliquefrance.fr), Y. LE STRAT¹, C. LARSEN¹,
M. JAUFFRET-ROUSTIDE^{1,2}, F. LOT¹, J. PILLONEL¹

RÉSUMÉ

Introduction – Du fait des progrès thérapeutiques récents, le dépistage du virus de l'hépatite C (VHC) constitue un enjeu de santé publique en vue d'une possible éradication du VHC. Afin d'identifier la population qui pourrait être concernée par un dépistage populationnel en complément de la stratégie actuelle de dépistage ciblé sur les expositions à risque, nous avons estimé le nombre de personnes adultes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique et leur distribution par sexe et classe d'âge en 2004 et 2014.

Méthodes – Un modèle prenant en compte la mortalité, l'incidence du VHC et le taux de dépistage a été appliqué aux estimations de l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C de 2004.

Résultats – En 2014, le nombre de personnes de 18-80 ans non diagnostiquées pour une hépatite C chronique parmi la population atteinte a été estimé à 74 102 (intervalle de plausibilité : 64 920-83 283) *vs.* 100 868 (intervalle de confiance à 95 %, [IC95 %:58 534-143 202]) en 2004. Près de la moitié d'entre elles étaient des hommes âgés de 18 à 59 ans en 2014. La proportion de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en 2004 (43 %) variait fortement selon l'âge, de 21,9 % parmi les personnes nées entre 1945 et 1965 à 74,1 % parmi celles nées entre 1924 et 1944. De ce fait, les profils démographiques des personnes infectées chroniques (diagnostiquées et non diagnostiquées) et des personnes non diagnostiquées différaient, les personnes nées entre 1945 et 1965 représentant 48,9 % et 24,7 % d'entre elles respectivement.

Conclusions – Le nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique était encore élevé en 2014, malgré une nette diminution par rapport à 2004. Ce travail a contribué à l'élaboration, en 2014, d'une nouvelle recommandation de dépistage consistant à tester simultanément pour le VHC, le VHB et le VIH les hommes de 18 à 60 ans au moins une fois au cours de la vie, indépendamment de la présence d'expositions à risque. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer le coût-efficacité et la faisabilité de cette nouvelle stratégie. Ce travail a également mis en évidence la nécessité de disposer, pour contribuer à orienter les stratégies de dépistage, de données sur les personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique, leurs profils démographiques différant de ceux de l'ensemble des personnes infectées chroniques.

MOTS-CLÉS : hépatite C, épidémiologie, dépistage, VHC, recommandations, France.

(*) Texte paru dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) du 2 juin 2015/ n°19-20. Cet article est une adaptation de : Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. *PLoS One* 2015 May 11 ; **10** (5) : e0126920. doi:10.1371/journal.pone. 0126920

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France.

² Cermes 3 (Inserm U988/CNRS UMR8211/EHESS/Université Paris-Descartes), Paris, France

I. - INTRODUCTION

Le dépistage des infections chroniques par le virus de l'hépatite C (VHC) constitue actuellement un véritable enjeu de santé publique. L'hépatite C connaît, en effet, depuis 2010, une révolution thérapeutique avec l'arrivée des nouveaux antiviraux à action directe (NAAD) permettant une guérison virologique chez pratiquement tous les patients traités, avec une durée d'administration et des effets indésirables réduits (1). Parallèlement à ces progrès thérapeutiques, les outils de dépistage se sont diversifiés, avec le développement des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) du VHC (2). Ils offrent l'opportunité de dépister, en dehors des laboratoires ou des structures de soins, des personnes difficiles d'accès, tels les usagers de drogues ou les personnes en situation de précarité sociale, à partir de prélèvements salivaires ou capillaires.

Les enjeux du dépistage de l'hépatite C sont importants. En permettant l'instauration d'un traitement antiviral, le dépistage précoce limite, pour l'individu concerné, le risque de complications hépatiques (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) et de décès. Il engendre également un bénéfice collectif en diminuant les coûts élevés de prise en charge des patients présentant des complications, mais aussi en réduisant le risque de transmission de l'infection, notamment chez les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV), qui constituent le principal réservoir de transmission dans les pays occidentaux.

Ces avancées diagnostiques et thérapeutiques rendent envisageables, dans ces pays, le contrôle de l'épidémie à moyen terme, voire l'éradication de l'hépatite C (3), sous réserve que les NAAD soient accessibles malgré leurs coûts élevés et que l'efficacité du dépistage soit renforcée. L'hépatite C est en effet insuffisamment dépistée car elle est souvent asymptomatique pendant de nombreuses années. C'est pourquoi certains pays recommandent depuis quelques années de compléter le dépistage « ciblé » sur les personnes ayant des expositions à risque vis-à-vis du VHC par un dépistage « populationnel » consistant à dépister, au moins une fois au cours de la vie, une partie de la population générale, indépendamment de la présence d'expositions à risque. Ainsi aux États-Unis, où la moitié des personnes infectées ignoraient leur statut en 2001-2008 (4), les recommandations de dépistage populationnel concernent, depuis 2012, l'ensemble des personnes nées entre 1945 et 1965, qui représentent la classe d'âge pour laquelle la prévalence de l'infection à VHC est la plus élevée (5). Au Canada, ce dépistage populationnel porte sur les personnes nées entre 1945 et 1975 (6). En Europe, 30 % à 40 % des personnes infectées par le VHC connaissaient leur statut entre 2000 et 2009 (7).

La position de la France est légèrement plus favorable, probablement du fait de plusieurs plans nationaux de lutte contre l'hépatite C depuis la fin des années 1990 (8). Pour autant, malgré une activité de dépistage importante et en constante augmentation depuis le début des années 2000 (9), l'efficacité du dépistage de l'hépatite C reste perfec-

tible, puisque seules 57 % des personnes infectées chroniques connaissaient leur statut en population générale adulte métropolitaine en 2004 (10). En outre, 12 % des personnes infectées présentaient, au moment du diagnostic, un stade avancé de la maladie (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire) à la fin des années 2000 (11). C'est dans ce contexte et dans le cadre du premier rapport français de recommandations de prise en charge des patients infectés par une hépatite B ou C (12) que la question d'un dépistage populationnel de l'hépatite C, en complément du dépistage ciblé (13), a été soulevée. Pour identifier la sous-population qui pourrait être concernée par ce dépistage populationnel (classe d'âge et/ou sexe), des données sur les caractéristiques des personnes infectées non diagnostiquées étaient nécessaires.

L'objectif de ce travail était d'estimer, en population générale métropolitaine, le nombre d'adultes non diagnostiqués pour une hépatite C chronique en 2014 et leur distribution par sexe et classe d'âge et de comparer ces estimations par rapport à celles de 2004.

II. - MÉTHODES

Les personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique ont été définies comme des personnes positives pour l'ARN du VHC qui méconnaissaient leur infection. Leur nombre et distribution par sexe et classe d'âge ont été estimés à partir de la dernière enquête nationale de prévalence des hépatites B et C réalisée en population générale adulte métropolitaine en 2004 (10), puis extrapolés pour 2014 à l'aide d'un modèle épidémiologique.

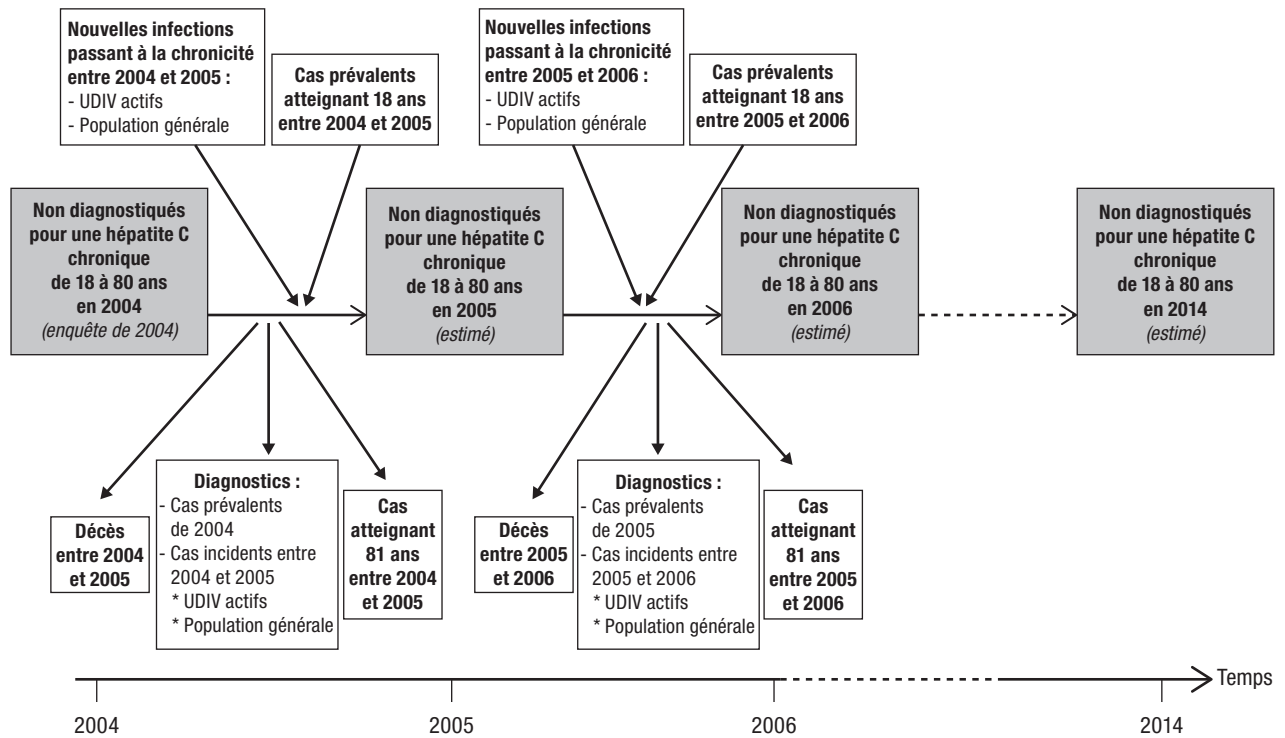
A) Estimations pour 2004

L'enquête transversale de prévalence a été réalisée, en 2004, auprès d'un échantillon aléatoire d'assurés sociaux du régime général de l'Assurance maladie, âgés de 18 à 80 ans. Un total de 14 416 personnes a accepté de se rendre dans les Centres d'examen de santé (CES) tirés au sort pour un bilan de santé au cours duquel était administré un questionnaire concernant leurs caractéristiques socio-démographiques, leurs expositions à risque vis-à-vis du VHC et leurs antécédents de dépistage. Un prélèvement sanguin était également réalisé pour recherche des anticorps anti-VHC, puis de l'ARN du VHC pour les personnes anti-VHC positives (10). La méconnaissance de l'infection VHC était évaluée à partir des questions sur les antécédents de dépistage (réalisation d'un test, résultat du dernier test).

B) Estimations pour 2014

Un modèle épidémiologique a été appliqué aux données de 2004, sur les personnes de 18-80 ans non diagnostiquées pour une hépatite C chronique afin d'estimer le nombre et la distribution par sexe et classe d'âge des personnes de 18-80 ans non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en 2014. Les analyses ont été réalisées par année, de 2004 à 2014, par sexe et classe d'âge décennale

Fig. 1 - Schéma du modèle épidémiologique utilisé pour l'actualisation des estimations du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France métropolitaine en 2014.



Note : chaque année, des individus entrent et sortent du *pool* des personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique. Les analyses ont été réalisées par sexe et classe d'âge.
UDIV : usagers de drogues par voie intraveineuse.

(Figure 1). Le principe était le suivant : chaque année, de nouveaux individus entrent dans le *pool* des personnes infectées chroniques non diagnostiquées, d'une part, les personnes nouvellement infectées et dont l'infection devient chronique (« cas incidents »), d'autre part, les personnes déjà infectées chroniques et non diagnostiquées (« cas prévalents ») qui rentrent dans la classe d'âge des 18-80 ans au cours de la période 2004-2014. À l'inverse, chaque année, des cas sortent du *pool* des personnes infectées chroniques non diagnostiquées : 1) les personnes diagnostiquées entre 2004 et 2014 (qu'il s'agisse de cas prévalents ou de cas incidents entre 2004 et 2014) ; 2) les personnes décédées ; 3) les cas non diagnostiqués qui atteignent 81 ans entre 2004 et 2014 (la population d'étude étant les 18-80 ans).

De multiples sources de données ont été utilisées pour alimenter ce modèle. Elles sont décrites brièvement ci-après ainsi que dans le **tableau I**. Pour inclure de l'incertitude sur les paramètres du modèle, huit scénarios ont été considérés, faisant varier trois paramètres, afin de déterminer un intervalle de plausibilité autour du nombre estimé de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en 2014 (**Tableau II**).

1) Nouvelles infections passant à la chronicité

Nous avons fait l'hypothèse que celles-ci ont majoritairement concerné des UDIV « actifs », c'est-à-dire des personnes ayant pratiqué une injection de drogue au moins une fois au cours du mois précédent, et que d'autres cas sont également survenus en population générale.

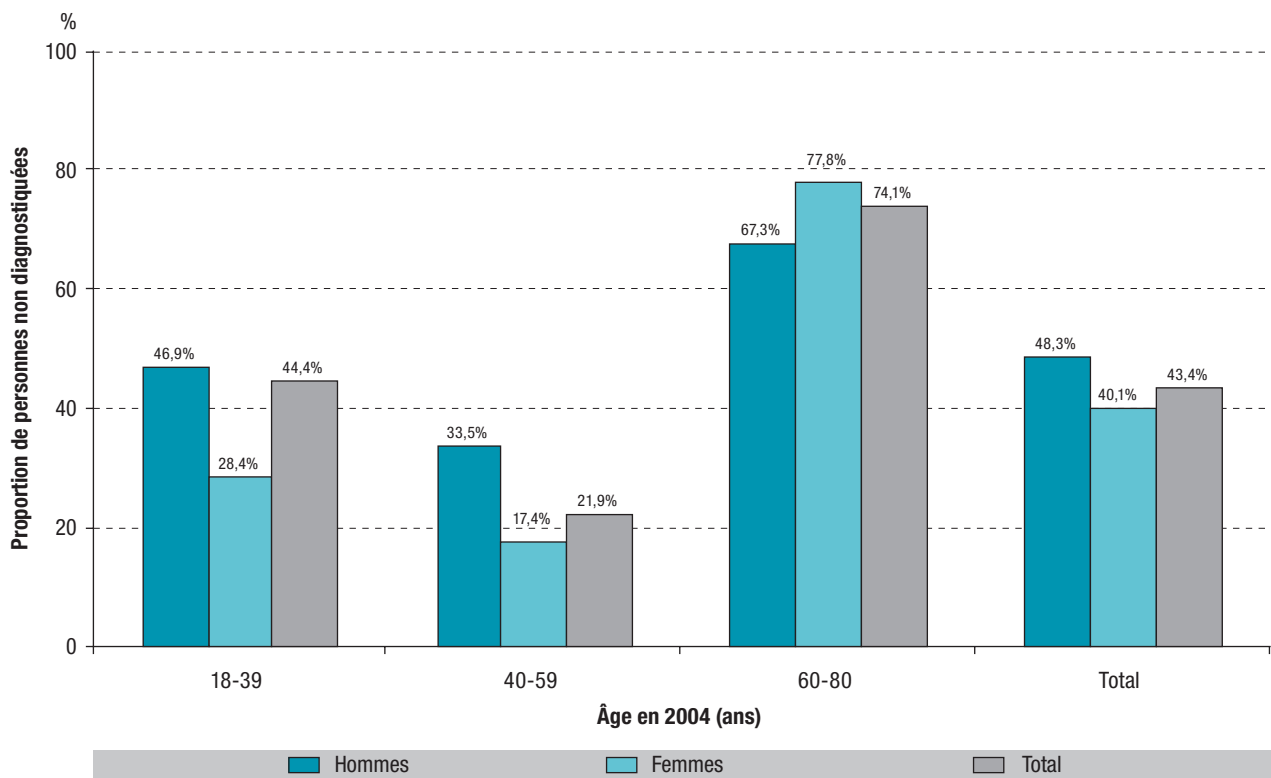
Pour estimer le nombre de nouvelles infections devenues chroniques chez les UDIV actifs au cours de la période, nous avons utilisé les données suivantes : i) un taux d'incidence du VHC compris entre 6 % (hypothèse basse) et 18 % (hypothèse haute), 3,5 fois plus élevé chez les moins de 30 ans par rapport aux 30 ans et plus (14-24) ; ii) un nombre d'UDIV actifs en France estimé à 81 000 en 2006 par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) (25) et supposé compris entre 70 000 et 90 000 (hypothèses basse et haute) en 2011 (26) ; iii) la distribution par sexe et classe d'âges des UDIV actifs et leur séro-prévalence VHC à partir des éditions 2004 et 2011 de l'enquête ANRS-Coquelicot (27, 28) ; iv) le taux de guérison spontanée de l'infection aiguë par le VHC, compris entre 30 et 40 % (hypothèses basse et haute), pour prendre en compte uniquement les nouvelles infections passant à la chronicité (29, 30).

Tableau I - Paramètres et sources de données utilisés pour réaliser les estimations 2014 du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France.

Paramètres	Données	Estimations utilisées dans le modèle	Références	
Nouvelles infections passant à la chronicité chez les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV) actifs	Nombre estimé d'UDIV actifs en France en :	2006	81 000	[25]
		2011	Basse : 70 000 ; haute : 90 000	Hypothèse d'après [26]
	Distribution par sexe et classe d'âge des UDIV actifs en France en :	2004		[27]
		2011		[28]
	Séroprévalence du VHC des UDIV actifs en France par sexe et classe d'âge en :	2004		[27]
		2011		[28]
	Incidence du VHC chez les UDIV dans les pays occidentaux		Basse : 6% ; haute : 18%	[14-24]
Taux de guérison spontanée de l'infection aiguë par le VHC		Basse : 30% ; haute : 40%	[29,30]	
Nouvelles infections passant à la chronicité dans la population générale	Incidence annuelle du VHC chez les donneurs de sang réguliers en France par sexe et classe d'âge	2004	Entre 0,25 et 0,32 pour 100 000 personnes-années	Méthode décrite dans [31]
				[32]
	Distribution de la population générale française par sexe et classe d'âge			[10]
	Séroprévalence du VHC dans la population générale métropolitaine par sexe et classe d'âge en %		Basse : 30% ; haute : 40%	[29,30]
Cas prévalents atteignant 18 ans entre 2004 et 2014	Nombre estimé de cas non diagnostiqués pour une hépatite C chronique âgés de 18 ans en 2004, par sexe, en France métropolitaine			[10]
Diagnostics de cas prévalents en population générale métropolitaine	Proportion estimée de personnes infectées chroniques par le VHC ayant connaissance de leur statut en 2004, par classe d'âge et par sexe, en France métropolitaine			[10]
	Hypothèse d'une augmentation annuelle de 1% de la proportion de cas ayant connaissance de leur statut			[7]
Diagnostics des cas incidents entre 2004 et 2014 en population générale	Proportion estimée de personnes ayant une hépatite C chronique ayant connaissance de leur statut en 2004, par classe d'âge et par sexe, en France métropolitaine			[10]
	Distribution du délai entre l'infection et le diagnostic en population générale			[33]
Diagnostics des cas incidents entre 2004 et 2014 parmi les UDIV actifs	Proportion estimée d'UDIV actifs infectés chroniques par le VHC ayant connaissance de leur statut			[27,28]
	Âge à l'initiation de l'injection			[27,28]
	Distribution du délai entre l'infection et le diagnostic parmi les UDIV actifs			[33]
Décès	Mortalité naturelle calculée à partir des tables d'espérance de vie			[32]
	Facteur de surmortalité pour les UDIV actifs		Hommes : 5,27 ; femmes : 9,74	[34]
Cas atteignant 81 ans entre 2004 et 2014	Exclusion du nombre estimé de cas non diagnostiqués pour une hépatite C chronique ayant plus de 80 ans en 2014			

Note : pour plus de détails, voir : Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. *PLoS One* 2015 May 11 ; **10** (5) : e0126920. doi: 10.1371/journal.pone.0126920.

Fig. 2 - Proportion estimée de personnes non diagnostiquées parmi la population ayant une hépatite C chronique par sexe et classe d'âge en 2004, France métropolitaine.



Le nombre de nouvelles infections devenant chroniques en population générale a été estimé en utilisant le taux d'incidence du VHC estimé chez les donneurs de sang réguliers (*proxy* de la population générale) (31), la prévalence estimée du VHC en population générale adulte en 2004 (10), la distribution par sexe et âge de la population générale (32) et un taux de guérison spontanée de 30 % ou 40 % (29, 30).

2) Cas prévalents non diagnostiqués atteignant 18 ans entre 2004 et 2014

Ce nombre a été calculé à partir du nombre estimé de cas âgés de 18 ans non diagnostiqués pour une hépatite C chronique en 2004 (10).

3) Diagnostics

Pour les cas prévalents non diagnostiqués, le nombre de diagnostics entre 2004 et 2014 a été estimé à partir du taux de dépistage estimé en population générale en 2004, en supposant une augmentation annuelle de 1 % (10). Le nombre de diagnostics parmi les cas incidents en population générale a été estimé à partir de ce taux de dépistage, en prenant en compte la distribution des délais entre l'infection et le diagnostic observée pour les personnes incluses dans la surveillance nationale de l'hépatite C à partir des services experts en hépatologie (33). Pour les cas incidents chez les UDIV actifs, l'estimation du nombre de diagnostics a reposé sur le taux de dépistage, l'âge à l'initiation de l'injection (27, 28) et la distribution des délais

entre l'infection et le diagnostic pour les UDIV actifs (33).

4) Décès des cas prévalents et incidents

Ce nombre a été estimé en appliquant aux nombres de cas non diagnostiqués, un taux de mortalité naturelle à partir des tables de mortalité (32). Pour les cas incidents chez les UDIV actifs, un facteur de surmortalité de 5,27 pour les hommes et de 9,74 pour les femmes (34) a été appliqué à la mortalité naturelle pour tenir compte d'une surmortalité par rapport à la population générale en raison de leurs comportements à risques (overdoses, suicides etc.) (35).

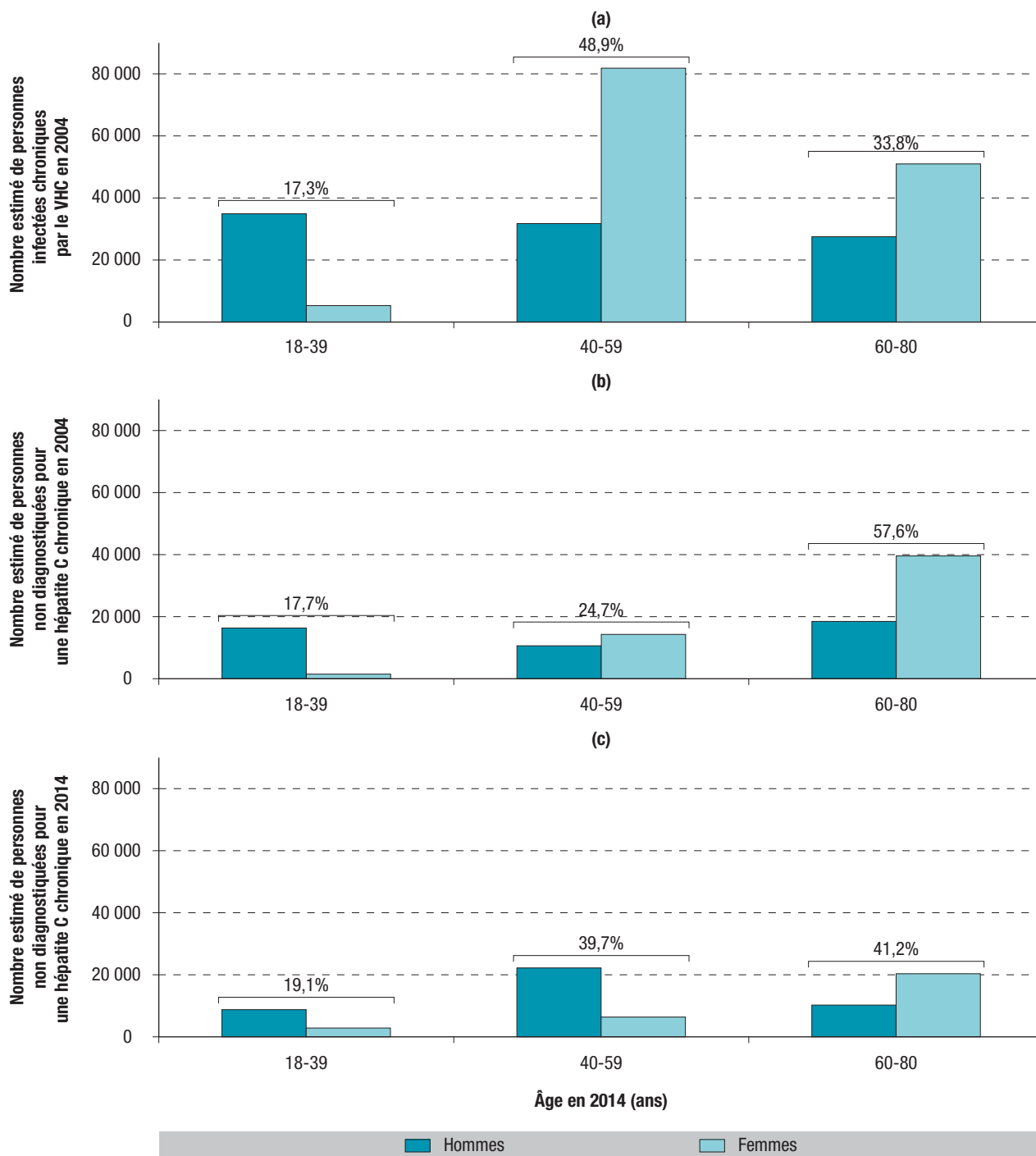
5) Cas non diagnostiqués atteignant 81 ans entre 2004 et 2014

Ces cas ont été exclus de l'estimation finale car la population d'étude était les 18-80 ans.

À partir des huit scénarios étudiés, combinant des estimations basses et hautes pour trois paramètres (nombre d'UDIV actifs en 2011, taux d'incidence du VHC chez les UDIV actifs et taux de guérison spontanée), nous avons obtenu l'estimation centrale et son intervalle de plausibilité.

Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels Sudaan® (RTI International, Research Triangle Park NC, États-Unis), Stata® 12.1 (Stata Corporation, College Station TX, États-Unis) et Excel® (Microsoft Corporation, Redmond WA, États-Unis).

Fig. 3 - Distributions estimées par sexe et classe d'âge : (a) de la population infectée chronique par le VHC (diagnostiquée et non diagnostiquée) en 2004 ; (b) de la population non diagnostiquée pour une hépatite C chronique en 2004 ; (c) de la population non diagnostiquée pour une hépatite C chronique en 2014, France métropolitaine.



III. - RÉSULTATS

A) Estimations pour 2004

Parmi les 232 196 personnes infectées chroniques par le VHC [IC95 %:167 869-296 523], 100 868 [IC95 %:58 534-143 202], soit 43,4 %, n'étaient pas diagnostiquées en 2004 (10). La proportion d'individus non diagnostiqués était globalement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (48,3 % *vs.* 40,1 % ; $p < 10^{-3}$) (Figure 2). Ceci était observé pour les 18-39 ans (46,8 % *vs.* 28,4 % ; $p < 10^{-3}$)

et les 40-59 ans (33,5 % *vs.* 17,4 % ; $p < 10^{-3}$), mais pas pour la classe d'âge des 60-80 ans pour laquelle les femmes étaient plus fréquemment non diagnostiquées que les hommes (77,8 % *vs.* 67,3 % ; $p < 10^{-3}$). Quel que soit le sexe, la proportion de non diagnostiqués était maximale pour les 60-80 ans (74,1 %) (cohorte de naissance 1924-1944) et minimale pour les 40-59 ans (21,9 %) (cohorte de naissance 1945-1965).

En raison de cette proportion de non diagnostiqués variable selon l'âge et le sexe, les distributions par classe

d'âges et par sexe des personnes infectées chroniques (diagnostiquées et non diagnostiquées) et des personnes non diagnostiquées différaient. Les femmes représentaient 54,9 % de la population non diagnostiquée *vs.* 59,5 % de la population infectée. Les non diagnostiqués étaient majoritairement âgés de 60-80 ans (cohorte de naissance 1924-1944) (57,6 %), les 40-59 ans (cohorte de naissance 1945-1965) et les 30-59 ans (cohorte de naissance 1945-1975) représentant respectivement 24,7 % et 41,0 %. Ces deux dernières classes d'âge regroupaient 48,9 % et 63,7 % respectivement de la population infectée chronique (Figures 3a et 3b).

Parmi l'ensemble des personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique, 32,4 % rapportaient avoir été transfusées avant 1992 (année de mise en œuvre du dépistage systématique des anticorps anti-VHC dans les dons de sang), 6,0 % un usage de drogues par voie intraveineuse au moins une fois au cours de la vie et 13,9 % étaient nées dans un pays de moyenne ou forte endémicité du VHC (10).

B) Estimations pour 2014

Sur la période 2004-2014, les estimations des paramètres du modèle varient selon les scénarios : entre 9 469 (scénario 1) et 36 708 (scénario 8) pour les nouvelles infections devenant chroniques, entre 22 158 et 30 340 pour les diagnostics et entre 12 211 et 12 898 pour les décès (Tableau II). Les nombres de cas prévalents atteignant 18 ans et de cas dépassant 80 ans sont stables quel que soit le scénario (2 106 et 13 140 respectivement).

En 2014, le nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique est estimé entre 64 920 et 83 283 selon le scénario (intervalle de plausibilité), avec une estimation centrale de 74 102, en diminution de 27 % par rapport à 2004. Cette baisse est particulièrement marquée pour les 60-80 ans (-47 %). La majorité des personnes non diagnostiquées en 2014 sont des hommes (59,1 %), contrairement à 2004. Les 60-80 ans restent la classe d'âge majoritaire (41,2 %) en 2014, avec un poids important des 70-80 ans, qui représentent 36,9 % des personnes non diagnostiquées (Figure 3c). Si les femmes de moins de 60 ans sont peu nombreuses, les hommes de 18-59 ans représentent 45,4 % de la population non diagnostiquée pour une hépatite C chronique en 2014.

IV. - DISCUSSION

Dans l'objectif d'identifier la population qui pourrait être concernée par un dépistage populationnel de l'hépatite C, en complément du dépistage ciblé sur les expositions à risque, ce travail a permis d'estimer le nombre et la distribution par classe d'âge et par sexe de la population des 18-80 ans non diagnostiquée pour une hépatite C chronique en France métropolitaine. Ce nombre est estimé à 74 102 (intervalle de plausibilité : 64 920-83 283) en 2014 contre 100 868 [IC95 %:58 534-143 202] en 2004. La proportion de non diagnostiqués, estimée à 43 % en

2004, variait fortement selon l'âge et le sexe. Parmi les 18-59 ans, les femmes étaient plus souvent diagnostiquées que les hommes, probablement du fait d'un dépistage de l'hépatite C concomitant aux dépistages prénatals obligatoires du VIH et du virus de l'hépatite B (VHB). Si moins d'un quart des 40-59 ans n'étaient pas diagnostiqués, cette proportion atteignait près de 75 % pour les 60-80 ans, qui représentaient ainsi la majorité des personnes non diagnostiquées en 2004.

La plupart des personnes de 60-80 ans non diagnostiquées ont probablement été infectées de nombreuses années auparavant, en partie par transfusion sanguine (avant la mise en place du dépistage systématique des dons de sang pour les anticorps anti-VHC en 1992) et ne se considéraient pas comme à risque vis-à-vis du VHC. Près d'un tiers des personnes non diagnostiquées en 2004 rapportaient ainsi des antécédents de transfusion avant 1992, mais cette proportion est probablement plus élevée car les antécédents de transfusion peuvent être méconnus du médecin et/ou du patient lui-même.

L'actualisation des données pour 2014 était nécessaire du fait de la diminution attendue du nombre de cas non diagnostiqués depuis 2004, estimée à -27 %. Cette diminution était principalement due à la baisse substantielle du nombre de personnes de 60-80 ans non diagnostiquées (-50 %) du fait de leur décès ou parce qu'elles avaient dépassé 80 ans entre 2004 et 2014. Ceci a entraîné une modification du profil des non-diagnostiqués, les hommes de 18 à 59 ans représentant près de la moitié d'entre eux en 2014 (*vs.* 26,7 % en 2004).

Ces résultats ont contribué à l'élaboration d'une nouvelle recommandation de dépistage, présentée dans le premier rapport français sur la prise en charge des patients infectés par une hépatite B ou C, publié en 2014. Cette recommandation consiste à proposer au moins une fois au cours de la vie un dépistage simultané du VHC, du VIH et du VHB aux hommes de 18-59 ans, indépendamment de la présence d'expositions à risque (12), en complément du dépistage ciblé (13). Cette recommandation est basée sur les similarités de ces trois virus en termes de modes de transmission et de prédominance des hommes parmi les populations non diagnostiquées (plus de 70 % pour le VIH en 2010 36 et près de 80 % pour le VHB en 2004 (12)). De plus, proposer une stratégie commune aux trois virus, plutôt que trois stratégies différentes, permettrait une meilleure appropriation par les professionnels de santé. La mise en œuvre des recommandations de dépistage constitue en effet un point critique. La recommandation française de 2009 de dépistage généralisé du VIH pour les 15-70 ans a ainsi été peu appliquée, en raison de problèmes de faisabilité (37). De même, plusieurs études suggèrent une faible appropriation par les médecins des recommandations américaines de dépistage populationnel du VHC pour les personnes nées entre 1945 et 1965 (38, 39).

Les limites de ce travail sont en premier lieu liées à un possible biais de participation à l'enquête de prévalence

Tableau II - Nombres et distributions estimés par sexe et classe d'âge de la population non diagnostiquée pour une hépatite C chronique selon huit scénarios, France métropolitaine, 2014.

			Estimation centrale	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3	Scénario 4	Scénario 5	Scénario 6	Scénario 7	Scénario 8	
Paramètres des analyses de sensibilité	Incidence du VHC chez les UDIV			6%	6%	6%	6%	18%	18%	18%	18%	
	Nombre d'UDIV actifs en 2011			70 000	70 000	90 000	90 000	70 000	70 000	90 000	90 000	
	Taux de guérison spontanée de l'infection aiguë par le VHC			40%	30%	40%	30%	40%	30%	40%	30%	
Données	Nouvelles infections passant à la chronicité			9 469	10 917	11 045	12 756	26 846	31 190	31 576	36 708	
	Cas prévalents atteignant 18 ans			2 106	2 106	2 106	2 106	2 106	2 106	2 106	2 106	
	Diagnostics			22 158	22 616	22 536	23 056	27 647	29 019	28 779	30 340	
	Décès			12 211	12 249	12 244	12 287	12 668	12 782	12 767	12 898	
	Cas de plus de 80 ans en 2014			13 140	13 140	13 140	13 140	13 140	13 140	13 140	13 140	
Estimations	Non diagnostiqués pour une hépatite C chronique en 2014	Total	74 102 (100%)	64 920	65 872	66 086	67 233	76 345	79 201	79 844	83 283	
		Hommes	18-39	10 689 (14,4%)	5 205	5 789	5 837	6 526	12 210	13 961	14 106	16 173
			40-59	22 923 (30,9%)	21 194	21 365	21 448	21 662	23 250	23 764	24 012	24 653
			60-80	10 195 (13,8%)	10 189	10 190	10 190	10 191	10 196	10 197	10 198	10 200
		Femmes	18-39	3 453 (4,7%)	1 865	2 023	2 094	2 290	3 765	4 240	4 452	5 042
			40-59	6 495 (8,8%)	6 120	6 159	6 171	6 217	6 579	6 694	6 730	6 870
			60-80	20 346 (27,4%)	20 346	20 346	20 346	20 346	20 346	20 346	20 346	20 346

UDIV : usagers de drogues par voie intraveineuse.

de 2004, dont l'impact sur les estimations est difficile à évaluer (10, 40). Les autres limites concernent le modèle épidémiologique simple utilisé pour actualiser les données. En l'absence d'incertitude pour la plupart des paramètres, la variance globale n'a pas pu être calculée. Pour ajouter de l'incertitude, nous avons étudié différents scénarios, combinant des variations importantes des paramètres ayant le plus d'impact sur les estimations, et calculé une estimation centrale et un intervalle de plausibilité. Cette approche repose en outre sur de nombreuses hypothèses. Par exemple, nous avons utilisé, pour les UDIV actifs, un taux d'incidence du VHC variant entre 6 % et 18 %, à partir de données de la littérature 14-24, en attendant l'estimation d'incidence à partir de l'enquête ANRS-Coquelicot (28). Ces chiffres sont concordants avec l'estimation de 11 % réalisée pour le Nord-Est de la France en 2000 (22). Pour les diagnostics, nous avons fait l'hypothèse d'une augmentation annuelle de 1 % de la proportion de personnes diagnostiquées, déjà utilisée dans de précédents modèles en France (7). Concernant les décès, nous avons utilisé la mortalité naturelle (hormis pour les cas incidents survenus chez des UDIV). Cette hypothèse d'une mortalité comparable à celle de la population générale semble raisonnable dans la mesure où une atteinte hépatique

sévère est peu probable dans cette population non diagnostiquée (donc asymptomatique). Enfin, du fait de données parcellaires, nous n'avons pas pu tenir compte des migrations. Cela a pu conduire à une sous-estimation du nombre de personnes non diagnostiquées, mais probablement limitée du fait du faible poids des personnes migrantes parmi la population non diagnostiquée en 2004 (moins de 15 %) (10) et de flux migratoires peu modifiés depuis 2004 (32).

L'une des forces de ce travail est qu'il repose sur une enquête nationale de prévalence réalisée sur un large échantillon aléatoire de 15 000 individus, tous testés pour le VHC et interrogés, de façon concomitante, sur leurs expositions à risque et leur connaissance de leur statut vis-à-vis du VHC (10). Un modèle épidémiologique a permis d'actualiser l'estimation du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en 2014. Contrairement à nombre d'études qui concernent la population anticorps anti-VHC positive, comprenant à la fois des infections actives et guéries, ce travail porte spécifiquement sur les personnes infectées chroniques (ARN VHC positif), qui constituent la cible du dépistage. Ces estimations du nombre et des caractéristiques démogra-

phiques des personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique sont essentielles pour contribuer à orienter les stratégies de dépistage, car les données sur l'ensemble des cas infectés chroniques (diagnostiqués et non diagnostiqués), seules données disponibles dans de nombreux pays, sont insuffisantes. Ainsi, comme illustré sur la **figure 3**, les profils démographiques des populations infectées chroniques et des populations non diagnostiquées sont très différents car la proportion de personnes non diagnostiquées est très associée à l'âge et au sexe : les personnes nées entre 1945 et 1965 représentaient près de la moitié des personnes infectées chroniques, mais seulement un quart de la population non diagnostiquée, car cette cohorte de naissance était la plus diagnostiquée. La situation est peut-être comparable aux États-Unis, où le taux de dépistage le plus élevé était aussi observé pour cette cohorte, en population générale (4) comme parmi les vétérans de l'armée (41).

Selon nos estimations de 2014, le nombre de personnes âgées de 60 à 90 ans non diagnostiquées serait élevé (environ 45 000). Ces personnes sont actuellement rarement traitées en raison d'effets secondaires importants entraînant des interruptions de traitement, mais l'arrivée des nouvelles thérapies sans interféron pourrait faire évoluer ce paradigme (3).

En conclusion, ce travail a contribué à l'élaboration d'une nouvelle recommandation de dépistage en 2014 (12). Il pourrait être utile pour alimenter des modélisations afin d'évaluer si ce dépistage populationnel pourrait être coût-efficace dans un contexte de faible prévalence, en tenant compte de sa faisabilité. Ce dernier ne constituerait qu'un élément dans la stratégie globale de dépistage, qui devra inclure le renforcement du dépistage ciblé et du dépistage communautaire hors les murs pour les personnes difficiles d'accès. Rappelons toutefois que l'amélioration de l'identification des personnes infectées par le VHC doit s'accompagner d'un accès large à un traitement efficace pour l'ensemble de ces personnes, dans la perspective d'une possible éradication de l'hépatite C en France (3).

Remerciements

À C. Meffre, E. Delarocque-Astagneau, J.C. Desenclos et les centres d'examen de santé de la CnamTS pour l'enquête de prévalence de 2004 ; à C. Semaille pour son soutien au départ de ce travail ; à L. Weill-Barillet et X. Pascal pour l'analyse des données ANRS-Coquelicot ; à G. La Ruche pour sa relecture critique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Pawlotsky JM. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development. *Semin Liver Dis* 2014 ; **34** (1) : 22-9.
- (2) Haute Autorité de santé. Recommandations en santé publique. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Saint-Denis : HAS ; 2014. 104 p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/place_des_trod_dans_la_strategie_de_depistage_de_vhc_rapport.pdf
- (3) Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat* 2014 ; **21** (S1) : 60-89.
- (4) Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM, Jiles RB. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. *Hepatology* 2012 ; **55** (6) : 1652-61.
- (5) Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012 ; **61** (RR-4) : 1-32.
- (6) Grebely J, Bilodeau M, Feld JJ, Bruneau J, Fischer B, Raven JF, et al. The Second Canadian Symposium on hepatitis C virus: a call to action. *Can J Gastroenterol* 2013 ; **27** (11) : 627-32.1089-91.
- (7) Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012 ; **143** (4) : 974-85.
- (8) Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009-2012). Paris: Ministère de la Santé et des Sports ; 2009. 88 p. http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf
- (9) Brouard C, Leon 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
- (10) Meffre C. 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
- (11) Brouard C, Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Pioche C, Silvain C, Larsen C, et al. Évolution du dépistage de l'hépatite C en France à partir des systèmes de surveillance Rena-VHC et des pôles de référence, 2000-2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; **(20-21)** : 199-204. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=1378
- (12) Ministère des Affaires sociales et de la Santé; Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales; Association française pour l'étude du foie; Dhumeaux D (dir). Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. Sous la direction du Professeur Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. Paris : *EDP Sciences* ; 2014. 537 p. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf
- (13) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'Anaes. Paris : *Anaes* ; 2001. 29 p. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite.pdf>
- (14) van den Berg CH, Smit C, Bakker M, Geskus RB, Berkhout B, Jurriaans S, et al. Major decline of hepatitis C virus incidence rate over two decades in a cohort of drug users. *Eur J Epidemiol* 2007 ; **22** (3) : 183-93.
- (15) Brant LJ, Ramsay ME, Balogun MA, Boxall E, Hale A, Hurrelle M, et al. Diagnosis of acute hepatitis C virus infection and estimated incidence in low- and high-risk English populations. *J Viral Hepat* 2008 ; **15** (12) : 871-7.
- (16) Hope VD, Hickman M, Ngui SL, Jones S, Telfer M, Bizzari M, et al. Measuring the incidence, prevalence and genetic relatedness of hepatitis C infections among a community recruited sample of injecting drug users, using dried blood spots. *J Viral Hepat* 2011 ; **18** (4) : 262-70.

- (17) Craine N, Hickman M, Parry JV, Smith J, Walker AM, Russell D, *et al.* Incidence of hepatitis C in drug injectors: the role of homelessness, opiate substitution treatment, equipment sharing, and community size. *Epidemiol Infect* 2009 ; **137** (9) : 1255-65.
- (18) Hagan H, Pouget ER, Williams IT, Garfein RL, Strathdee SA, Hudson SM, *et al.* Attribution of hepatitis C virus seroconversion risk in young injection drug users in 5 US cities. *J Infect Dis* 2010 ; **201** (3) : 378-85.
- (19) Grebely J, Lima VD, Marshall BD, Milloy MJ, DeBeck K, Montaner J, *et al.* Declining incidence of hepatitis C virus infection among people who inject drugs in a Canadian setting, 1996-2012. *PLoS One* 2014 ; **9** (6) : e97726.
- (20) Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, Günthard HF, Clerc O, Calmy A, *et al.* Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis* 2012 ; **55** (10) : 1408-16.
- (21) Page-Shafer K, Pappalardo BL, Tobler LH, Phelps BH, Edlin BR, Moss AR, *et al.* Testing strategy to identify cases of acute hepatitis C virus (HCV) infection and to project HCV incidence rates. *J Clin Microbiol* 2008 ; **46** (2) : 499-506.
- (22) Lucidarme D, Bruandet A, Ilef D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, *et al.* Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. *Epidemiol Infect* 2004 ; **132** (4) : 699-708.
- (23) Grebely J, Matthews GV, Lloyd AR, Dore GJ. Elimination of hepatitis C virus infection among people who inject drugs through treatment as prevention: feasibility and future requirements. *Clin Infect Dis* 2013 ; **57** (7) : 1014-20.
- (24) Valdiserri R, Khalsa J, Dan C, Holmberg S, Zibbell J, Holtzman D, *et al.* Confronting the emerging epidemic of HCV infection among young injection drug users. *Am J Public Health* 2014 ; **104** (5) : 816-21.
- (25) Costes JM. Prévalence de l'usage problématique de drogues en France : estimations 2006. Tendances. 2009 ; (69) : 1-4. <http://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/prevalence-usage-problematique-de-drogues-en-france-estimations-2006-tendances-69-decembre-2009/>
- (26) Janssen E, Bastianic T. Usage problématique de drogues en France : les prévalences en 2011. Saint-Denis La Plaine : Observatoire français des drogues et des toxicomanies ; 2013. 37 p. <http://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2013/usage-problematique-de-drogues-en-france-les-prevalences-en-2011-septembre-2013/>
- (27) Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, 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.
- (28) Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Weill BL, Leon 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
- (29) Amin J, Law MG, Micallef J, Jauncey M, Van Beek I, Kaldor JM, *et al.* Potential biases in estimates of hepatitis C RNA clearance in newly acquired hepatitis C infection among a cohort of injecting drug users. *Epidemiol Infect* 2007 ; **135** (1) : 144-50.
- (30) Laperche S, Servant DA, 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 Epidémiol Hebd* 2012 ; (39-40) : 447-52. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11021
- (31) Pillonel J, Laperche S ; Établissement français du sang. Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro Surveill* 2005 ; **10** (2) : 5-8.
- (32) Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). (Internet). <http://www.insee.fr>
- (33) 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.
- (34) Lopez D, Martineau H, Palle C. Mortalité liée aux drogues illicites. Étude d'une cohorte rétrospective de personnes interpellées pour usage de stupéfiants. Saint-Denis La Plaine : Observatoire français des drogues et des toxicomanies ; 2004. 158 p. <http://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-detudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2004/mortalite-liee-aux-drogues-illicites-etude-dune-cohorte-de-personnes-interpellees-pour-usage-de-stupefiants-juillet-2004/>
- (35) Kiehlend KB, Skaug K, Amundsen EJ, Dalgard O. All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: a controlled study. *J Hepatol* 2013 ; **58** (1) : 31-7.
- (36) Supervie V, Ndawinz JD, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS* 2014 ; **28** (12) : 1797-804.
- (37) Yazdanpanah Y, Champenois K. Assessing characteristics of hidden epidemics to design the most efficient HIV testing strategies. *AIDS* 2014 ; **28** (12) : 1831-3.
- (38) Albers C, Qamar AA, Tellier MA, Gordon F. Hepatitis C screening rates at a single center after the release of a CDC Recommendation to screen all adults born between 1945 and 1965. *Hepatology* 2013 ; **58** (S1) : 917A.
- (39) Geboy A, Mahajan S, Fleming I, Daly A, Sewell C, Cole C. Hepatitis C virus birth cohort testing and linkage to care (HepTLC) in a large Washington DC medical center. *Hepatology* 2013 ; **58** (S1) : 1290A.
- (40) Cazein F, Barin F, Le Strat Y, Pillonel J, Le Vu S, Lot F, *et al.* Prevalence and characteristics of individuals with undiagnosed HIV infection in France: evidence from a survey on hepatitis B and C seroprevalence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; **60** (4) : e114-7.
- (41) Backus LI, Belperio PS, Loomis TP, Mole LA. Impact of race/ethnicity and gender on HCV screening and prevalence among U.S. veterans in Department of Veterans Affairs Care. *Am J Public Health* 2014 ; **104** (Suppl 4) : S555-61.