

# Hépatite B chronique prise en charge dans les pôles de référence depuis 2008 : premiers résultats

## Chronic hepatitis B in hepatology reference centres in France since 2008: preliminary results

Date de soumission : 18/03/2010 Date of submission: 03/18/2010

Christine Larsen<sup>1</sup> ([c.larsen@invs.sante.fr](mailto:c.larsen@invs.sante.fr)), Corinne Pioche<sup>1</sup>, Cécile Brouard<sup>1</sup>, Stéphane Chevaliez<sup>2</sup>, Patrice Couzigou<sup>3</sup>, Elisabeth Delarocque-Astagneau<sup>4</sup>, François Denis<sup>5</sup>, Odile Gorla<sup>6</sup>, Dominique Guyader<sup>7</sup>, Patrick Hillon<sup>8</sup>, Patrick Marcellin<sup>9</sup>, Dominique Roulot<sup>10</sup>, Françoise Roudot-Thoraval<sup>2</sup>, Christine Silvain<sup>11</sup>, Jean-Pierre Zarski<sup>12</sup>, Caroline Semaille<sup>1</sup>, le groupe des pôles de référence et laboratoires de virologie\*

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Assistance publique-Hôpitaux de Paris, CNR hépatites virales B, C et delta, Créteil, France

3/ Centre hospitalier universitaire, Bordeaux, France

4/ Institut Pasteur, Paris, France

5/ Centre hospitalier universitaire, Limoges, France

6/ Centre hospitalier universitaire, Rouen, France

7/ Centre hospitalier universitaire, Rennes, France

8/ Centre hospitalier universitaire, Dijon, France

9/ Assistance publique-Hôpitaux de Paris,

Clichy-sur-Seine, France

10/ Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Bobigny, France

11/ Centre hospitalier universitaire, Poitiers, France

12/ Centre hospitalier universitaire, Grenoble, France

\*Voir la liste complète dans les «Remerciements» en fin d'article

## RÉSUMÉ

La surveillance nationale de l'hépatite B chronique a été mise en place en 2008, en collaboration avec les pôles de référence (services hospitalo-universitaires d'hépatologie), pour décrire les caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite B chronique. L'hépatite B chronique est définie par le portage de l'antigène HBs (AgHBs) depuis plus de six mois. Les caractéristiques des patients qui sont recueillies incluent les modalités de découverte de l'AgHBs et leurs expositions à risque vis-à-vis du virus de l'hépatite B (VHB). Nous présentons certaines caractéristiques des patients naïfs de traitement antiviral, selon le niveau de prévalence de l'AgHBs du pays de naissance (endémicité faible vs. moyenne/forte).

Entre janvier 2008 et août 2009, 1 016 patients ont été pris en charge, dont 78% sont nés dans une zone de moyenne ou forte endémicité VHB. La découverte de l'AgHBs est fortuite pour 69% des patients. Le délai entre le dépistage et la prise en charge, déterminé pour 837 patients, est supérieur à trois ans pour 41% des patients nés en zone de faible endémicité et pour 22% de ceux nés ailleurs.

Ces résultats préliminaires suggèrent des pratiques de dépistage de l'AgHBs imparfaites et un retard à la prise en charge des personnes dépistées, en particulier celles nées dans une zone de faible endémicité VHB.

## ABSTRACT

Since 2008, the French Institute for Public Health Surveillance (Institut de veille sanitaire – InVS) has set up a surveillance system based on reference centres (university hospital wards on hepatology) to describe epidemiological, clinical and biological characteristics of patients with chronic hepatitis B at first referral. Chronic hepatitis B is defined by HBs antigen (HBsAg) carriage for more than six months. Birth country, circumstances of hepatitis B virus (HBV) screening and risk exposures for HBV transmission are included in the data collection. Characteristics of the patients who were naïve to antiviral treatment at first referral are described according to the birth country's HBsAg prevalence (low versus moderate-high endemic countries).

Between January 2008 and August 2009, 1,016 patients were included, of whom 78% were born in moderate-high HBV endemic countries. HBsAg screening was performed routinely for 69% of the cases, independently of the birth country. Among the 837 patients with an estimated delay between screening and referral, 41% of those born in low endemic countries and 22% of those born elsewhere were referred more than three years after HBsAg screening.

These preliminary results suggest a lack in HBsAg screening in France, and a delay in care for patients with chronic hepatitis B who were born in low endemic countries.

## Introduction

La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), évaluée lors d'une enquête en population générale, a été estimée en 2004 en France métropolitaine à 0,65% [1], situant la France dans les pays de faible endémicité VHB. Seules 45% des personnes dépistées positives pour l'antigène HBs (AgHBs) connaissaient leur statut sérologique, suggérant un dépistage insuffisant. Le taux de mortalité imputable au VHB a été estimé en France à 2,2/100 000 habitants en 2004 [2], les co-morbidités associées étant la consommation d'alcool et la co-infection par le VIH. Dans ce contexte épidémiologique, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a mis en place en 2008 une surveillance de l'infection chronique par le VHB (hépatite B chronique) au niveau national, en collaboration avec les pôles de référence hépatites, le Centre national de référence des hépatites virales B, C et delta et les laboratoires de virologie référents des pôles. L'objectif de cette surveillance est de décrire les caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite B chronique et d'en suivre les tendances. Nous en présentons ici les premiers résultats.

## Méthode

Les pôles de référence (29 services hospitalo-universitaires d'hépatogastroentérologie) répartis dans toute la France participent de façon volontaire à la surveillance. Un cas d'hépatite B chronique est défini comme tout patient, âgé d'au moins 18 ans, porteur de l'AgHBs depuis plus de six mois et nouvellement pris en charge dans un pôle.

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et virologiques des patients ayant donné leur accord sont recueillies rétrospectivement pour l'année 2008 et de façon prospective à partir de 2009 [3]. Les pays de naissance sont classés en deux groupes selon le niveau de prévalence de l'AgHBs : pays de faible endémicité VHB et pays d'endémicité modérée ou forte [4]. Les expositions présumées au VHB survenues au cours de la vie sont précisées (à la naissance ou pendant l'enfance, intra-familiale par la présence d'un porteur chronique de l'AgHBs dans l'entourage, sexuelle, liée à l'usage de drogue...). La consommation excessive d'alcool est définie par des consommations respectives chez l'homme et la femme de plus de 280 et 210 grammes/semaine.

L'évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire) repose sur des critères histologiques (score Métavir F4 [5]) ou l'association de critères évocateurs clinico-biologiques et d'imagerie prédéfinis (incluant l'élastométrie [6]), utilisés par l'ensemble des pôles [3].

Cette analyse a inclus les patients porteurs de l'AgHBs depuis au moins six mois, naïfs de traitement antiviral à la prise en charge. Leurs caractéristiques sont décrites et présentées en fonction de la zone d'endémicité VHB (faible vs moyenne/forte) du pays de naissance (quand les différences sont statistiquement significatives ( $p < 0,05$ )).

## Résultats

Entre janvier 2008 et août 2009, 1 016 patients naïfs de traitement antiviral ont été nouvellement pris en charge dans un pôle de référence : 228 (22%) sont nés dans un pays de faible

endémicité VHB (tous nés en France métropolitaine) et 788 (78%) sont nés dans un pays de moyenne/forte endémicité.

### *Caractéristiques des patients nouvellement pris en charge (tableau)*

Les hommes sont majoritaires (59%). L'âge moyen à la prise en charge des hommes et des femmes nés en zone de faible endémicité n'est pas différent (respectivement, 42,3 ans et 43,1 ans), mais parmi les patients nés dans une zone de moyenne/forte endémicité les femmes sont plus jeunes que les hommes (âge moyen : 34,8 ans et 37,7 ans ;  $p < 0,001$ ) (figure 1). Parmi les 837 patients pour lesquels l'âge au diagnostic de positivité de l'AgHBs est renseigné, les patients nés en zone de faible endémicité sont plus âgés au diagnostic (âge moyen : 37,1 ans vs 33,5 ans ;  $p = 0,001$ ) que ceux nés dans une autre zone et sont plus souvent pris en charge plus de trois ans après le dépistage de l'AgHBs (41% vs 22% ;  $p = 0,001$ ), et ce quel que soit le sexe.

### *Circonstances de découverte de la positivité de l'AgHBs*

Parmi les 716 (70%) patients pour lesquels une modalité unique de découverte de l'AgHBs a été spécifiée, cette découverte est réalisée dans le cadre d'un dépistage sur facteurs de risque pour 15% des patients, lors d'une démarche diagnostique pour 15% et la découverte est fortuite à l'occasion d'un bilan systématique (grossesse, de santé ou pré-transfusionnel) pour 69% d'entre eux (autres circonstances : 1%). La proportion de découvertes fortuites n'est pas différente entre les zones d'endémicité du VHB. La découverte de l'AgHBs lors d'une démarche diagnostique est plus fréquente parmi les patients nés en zone de faible endémicité (21% vs 13% ;  $p = 0,02$ ).

### *Les expositions à risque de transmission VHB*

La répartition des expositions à risque de transmission du VHB évoquées par les patients varie en fonction de la zone d'endémicité pour le VHB du pays de naissance.

Parmi les 788 patients nés dans un pays de moyenne ou forte endémicité, 12% n'ont aucune exposition à risque retrouvée, 19% rapportent une exposition sexuelle et 33% une exposition intrafamiliale ou pendant l'enfance.

Parmi les 228 patients nés dans une zone de faible endémicité VHB, 25% n'ont aucune exposition à risque retrouvée à l'interrogatoire. Les expositions les plus fréquemment rapportées sont une exposition intrafamiliale ou pendant l'enfance (23%) et une exposition nosocomiale (14%) (figure 2).

### *Les co-morbidités*

Les consommateurs excessifs d'alcool sont plus nombreux parmi les patients nés dans une zone de faible endémicité pour le VHB (13% vs 7% ;  $p = 0,02$ ).

Globalement, les co-infections VIH, VHC et VHD ne sont pas documentées pour respectivement 28%, 21% et 31% des patients. Les sérologies VIH, VHC et VHD sont positives, respectivement, pour 3%, 4% et 3,5% des 727, 811 et 708 patients pour lesquelles elles sont renseignées, sans différence selon le niveau d'endémicité du pays de naissance.

### Données biologiques et stade de la maladie

L'AgHBe est négatif pour 89% des 869 patients pour lesquels le résultat est renseigné, sans différence selon le niveau d'endémicité du pays de naissance. L'activité sérique des transaminases (ALAT) à la prise en charge est supérieure à la limite supérieure de la normale pour 29% des 829 patients pour lesquels elle est renseignée. Parmi les 855 patients ayant une évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique disponible, 8% présentent une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire, sans différence selon le niveau d'endémicité du pays de naissance.

### Discussion

Les patients naïfs de traitement antiviral, nouvellement pris en charge par les pôles de référence pour une hépatite B chronique, sont majoritairement des hommes et sont principalement nés dans des pays de moyenne ou forte endémicité pour le VHB. Leurs caractéristiques épidémiologiques sont comparables en termes d'âge, de sexe et de pays de naissance à celles des patients décrits dans de précédentes études françaises [7,8].

La positivité de l'AgHBs est découverte le plus souvent de façon fortuite et rarement en raison de l'existence de facteurs de risque de transmission du VHB, témoignant d'un dépistage insuffisamment ciblé sur les expositions à risque, en particulier parmi les personnes originaires de pays de moyenne ou forte endémicité pour le VHB.

Une fois dépistée, la prise en charge de l'hépatite B chronique est rapide puisqu'elle est réalisée pour près de la moitié des patients la même année que le dépistage. Néanmoins, cette prise en charge est plus souvent retardée (plus de trois ans après le dépistage) pour les patients nés dans un pays de faible endémicité VHB que pour ceux nés dans un pays à plus forte prévalence (41% vs 22%). Pour ces derniers et bien que le dépistage soit réalisé aussi fréquemment dans un cadre fortuit, la prise en compte *a posteriori* des facteurs de risque vis-à-vis du VHB semble favoriser une prise en charge plus rapide.

La proportion non négligeable (8%) de formes sévères (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire) à la prise en charge témoigne d'un retard au dépistage plutôt qu'à la prise en charge.

Tableau. Caractéristiques des patients naïfs de traitement antiviral nouvellement pris en charge pour une hépatite chronique B au sein des pôles de référence « hépatites », France, janvier 2008 - août 2009

		Zone d'endémicité VHB du pays de naissance <sup>a</sup>		
		Faible n=228	Forte n=788	Total n=1016
<b>Sexe</b>	<b>Femmes</b>	87 (38%)	326 (41%)	413 (41%)
	<b>Hommes</b>	141 (62%)	462 (59%)	603 (59%)
<b>Âge à la prise en charge</b>				
	<b>Médiane (IQR)<sup>b</sup></b>	42 ans (22)	34 ans (14)	35 ans (16)
<b>Âge au dépistage de l'AgHBs<sup>c</sup></b>				
	<b>Médiane (IQR)</b>	34 ans (24)	31 ans (15)	32 ans (16)
<b>Délai entre dépistage et prise en charge<sup>c</sup></b>				
	<b>Moins d'un an</b>	66 (37%)	317 (48%)	383 (46%)
	<b>Entre 1 et 3 ans</b>	38 (22%)	201 (30%)	239 (28%)
	<b>Plus de 3 ans</b>	73 (41%)	142 (22%)	215 (26%)
<b>Circonstances du dépistage<sup>d</sup></b>				
	<b>Fortuit<sup>1</sup></b>	104 (65%)	388 (70%)	492 (69%)
	<b>Facteurs de risque<sup>2</sup></b>	20 (13%)	84 (15%)	104 (15%)
	<b>Démarche diagnostique<sup>3</sup></b>	33 (21%)	74 (13%)	107 (15%)
	<b>Autres</b>	2 (1%)	11 (2%)	13 (2%)

<sup>a</sup> Pays de zone de faible endémicité (prévalence de l'AgHBs < 2 %) : France métropolitaine, pays de l'Europe du Nord, Europe de l'Ouest, Amérique du Nord, Pacifique ; pays de zone de moyenne endémicité (prévalence de l'antigène comprise entre 2 et 8 %) : Dom-Tom, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, sous-continent Indien, Amérique du Sud ; pays de zone de forte endémicité (prévalence de l'AgHBs ≥ 8 %) : Afrique subsaharienne, Asie.

<sup>b</sup> Écart interquartile.

<sup>c</sup> Disponible par zone d'endémicité VHB faible, moyenne/forte et au total pour, respectivement, 177, 660 et 837 patients.

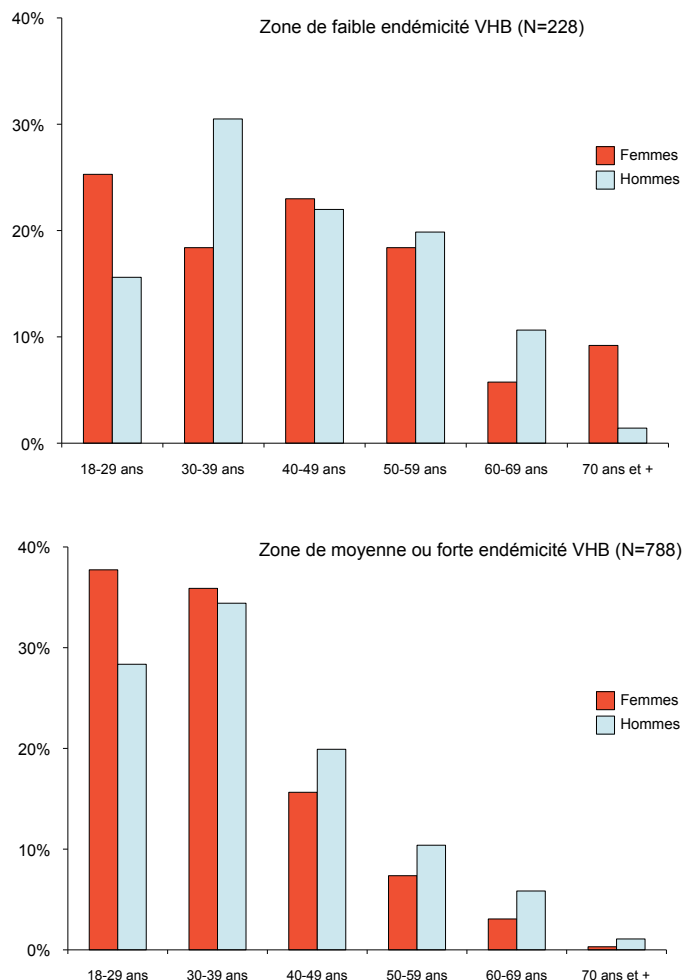
<sup>d</sup> Une seule circonstance de découverte ; disponible par zone d'endémicité VHB faible, moyenne/forte et au total pour, respectivement, 159, 557, et 716 patients.

<sup>1</sup> Bilan systématique (grossesse, de sécurité sociale, pré-opératoire), bilan pré-transfusionnel, don de sang...

<sup>2</sup> Personnes nées dans une zone de moyenne/forte endémie VHB, partenaires sexuels porteurs de l'AgHBs, usagers de drogue, hémodialysés...

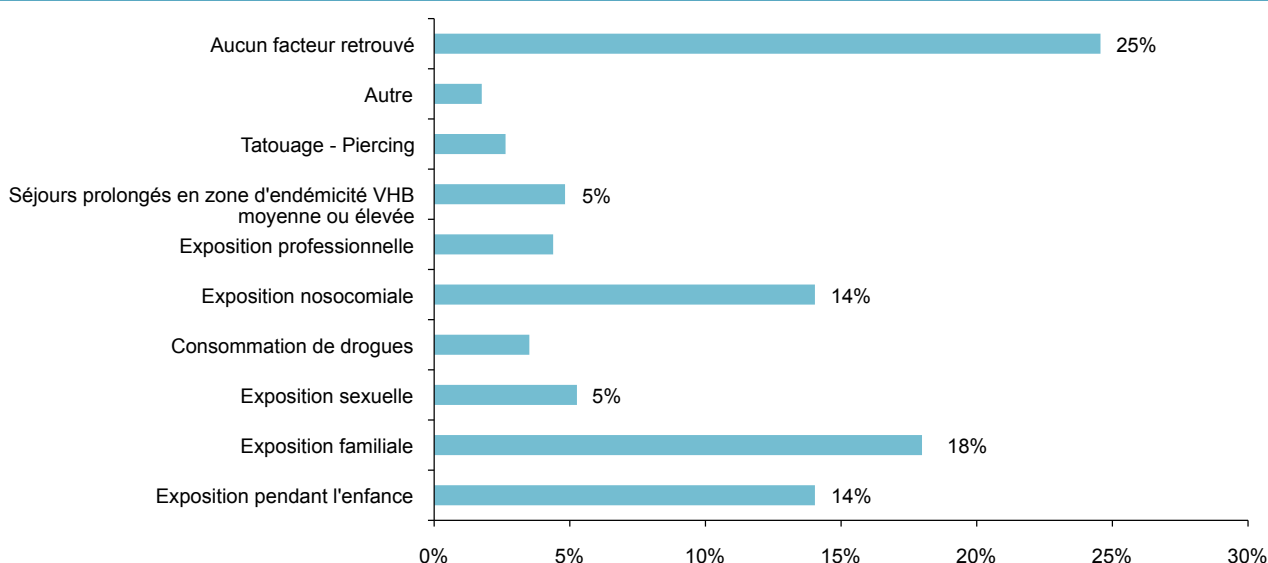
<sup>3</sup> Signes cliniques spécifiques, anomalie du bilan hépatique, bilan de cirrhose ou carcinome hépatocellulaire.

Figure 1. Distribution des classes d'âge des patients naïfs de traitement antiviral nouvellement pris en charge pour une hépatite B chronique au sein des pôles de référence « hépatites », par sexe et zone d'endémicité VHB\* du pays de naissance, France, janvier 2008 - août 2009



\* Pays de zone de faible endémicité (prévalence de l'AgHBs < 2 %) : France métropolitaine, pays de l'Europe du Nord, Europe de l'Ouest, Amérique du Nord, Pacifique ; pays de zone de moyenne/forte endémicité (prévalence de l'AgHBs > ou = 2 %) : Dom-Tom, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, sous-continent Indien, Amérique du Sud ; Afrique subsaharienne, Asie.

Figure 2. Répartition des expositions à risque de transmission du VHB chez les patients naïfs de traitement antiviral nés en zone de faible endémicité VHB et nouvellement pris en charge pour une hépatite B chronique au sein des pôles de référence, France, janvier 2008-août 2009



\* Pays de zone de faible endémicité (prévalence de l'AgHBs < 2 %) : France métropolitaine, pays de l'Europe du Nord, Europe de l'Ouest, Amérique du Nord, Pacifique.

Ces patients sont, en effet, aussi souvent pris en charge l'année de la découverte de l'AgHBs que les autres patients (42% vs 47% ; données non présentées).

Dans le cadre de la mise en place de la surveillance, le recueil rétrospectif des données sur une partie de l'année 2008 peut expliquer la proportion de données non renseignées pour certaines caractéristiques cliniques et biologiques des patients, ce qui en limite l'interprétation. La poursuite de la surveillance permettra de mieux les documenter.

Ainsi, l'analyse des premiers mois de la surveillance de l'hépatite B chronique, en France, suggère la persistance d'un défaut de dépistage de cette infection qui pourrait être comblé par la reprise de campagnes répétées de sensibilisation des médecins et du grand public, ciblées sur le rappel des expositions à risque, sur le dépistage et les recommandations vaccinales. Ces actions avec le renforcement du dépistage constituent un des principaux axes stratégiques du nouveau plan national de lutte contre les hépatites virales B et C 2009-2012 [9].

## 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] 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.
- > [3] Institut de veille sanitaire. *Prise en charge de l'hépatite chronique au sein des pôles de référence hépatites.* [http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite\\_b/chronique\\_polref/modalites.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite_b/chronique_polref/modalites.htm)
- > [4] *Global distribution of hepatitis A, B and C, 2001.* Weekly epidemiological record - Relevé épidémiologique hebdomadaire 2002;77(6):41-8.
- > [5] Bedossa P, Poynard T. *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C.* The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1996;24(2):289-93.
- > [6] Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, et al. *Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B.* Liver Int. 2009;29(2):242-7.
- > [7] Cadranet JF, Lahmek P, Causse X, Bellaïche G, Bettan L, Fontanges T, et al. *Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis--results of a nationwide survey.* Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(4):565-76.
- > [8] 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.
- > [9] Ministère de la santé et des sports. *Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009-2012).* <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/plan-national-de-lutte-contre-les-hepatites-b-et-c-2009-2012.html>

## REMERCIEMENTS

*Le groupe des pôles de référence et laboratoires participants :*  
CHU Amiens : D. Capron, J.L. Dupas, F. Betsou ; CHU Angers : P. Cales, I. Hubert-Fouchard ; CHU Besançon : V. Di Martino, G. Herbein ; APHP-Avicenne, Bobigny : D. Roulot, P. Deny, B. Picard ; APHP-Jean Verdier, Bondy : M. Beaugrand, V. Grand ; CHU Bordeaux : P. Couzigou, V. De-Ledinghen, H. Fleury ; CHU Caen : MT. Dao, C. Guillemard, A. Vabret ; APHP-Beaujon, Clichy : P. Marcellin, D. Valla ; APHP-Mondor, Créteil : C. Hezode, F. Roudot-Thoraval, J-M. Pawlotsky, S. Chevalier, F. Darthuy, A. Soulier ; CHU Dijon : P. Hillon, A. Minello, P. Pothier ; CHU Fort-de-France : A. Edouard, R. Césaire ; CHU Grenoble : JP. Zarski, P. Morand, J.M. Seigneurin ; CHRU Lille : A. Cortot, J.C. Paris, V. Canva-Delcambre, D. Hober ; CHU Limoges : B. Pillegand, D. Sautereau, V. Loustaud-Ratti, MC. Ploy ; CHU Lyon : C. Trepo, P. Pradat, P. André ; APMH-La Conception, Marseille : D. Botta-Fridlund, I. Portal, C. Tamalet ; CHR Metz-Thionville : JJ. Raabe, C. Delamare ; CHU Montpellier : D. Larrey, P. Van de Perre ; CHU Nancy : JP. Bronowicki, MA. Bigard, A. Zozniowski ; CHU Nice : A. Tran, E. Marine-Barjoan, V. Giordanengo, P. Marty ; CHR Orléans : X. Causse ; APHP-Cochin, Paris : S. Pol, P. Berthelot, F. Rozenberg ; APHP-St Antoine, Paris : R. Poupon, L. Serfaty, J.C. Petit ; CH Perpignan : A.J. Remy, E. Lecaillon ; CHU Pointe à Pitre : E. Saillard, M. Gelu ; CHU Poitiers : C. Silvain, M. Moricheau-Beauchant, G. Agius ; CHU Reims : G. Thieffn, B. Bernard-Chabert, C. de Champs de Stleger ; CHRU Rennes : D. Guyader, H. Daniélou, M. Cormier ; CHU Rouen : E. Lerebours, O. Gorla, G. Riachi, J.C. Plantier ; CHU Strasbourg : M. Doffoel, J.P. Gut ; CHU Toulouse : JP. Vinel, S. Metivier, J. Izopet ; CHU Tours : E.H. Metman, L. d'Alteroche, Y. Bacq, A. Goudeau ; APHP-Paul Brousse, Villejuif : D. Samuel, B. Roche, E. Dussaix.

Les auteurs remercient A. Bouyssou et J.M. Pawlotsky pour leur relecture critique du manuscrit.

## Comment citer cet article

Larsen C, Pioche C, Brouard C, Chevaliez S, Couzigou P, Delarocque-Astagneau E, et al. *Hépatite B chronique prise en charge dans les pôles de référence depuis 2008 : premiers résultats.* BEHWeb 2010 (1). [www.invs.sante.fr/behweb/2010/01/r-1.htm](http://www.invs.sante.fr/behweb/2010/01/r-1.htm)