

Incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France en 2010, enquête LaboHep 2010

Cécile Brouard (c.brouard@invs.sante.fr), Vanina Bousquet, Lucie Léon, Corinne Pioche, Florence Lot, Caroline Semaille, Christine Larsen

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Objectifs – Estimer l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique et l'exhaustivité de la déclaration obligatoire (DO) de l'hépatite B aiguë en France en 2010.

Méthodes – L'enquête LaboHep a été réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de 1 412 laboratoires. Un cas aigu était défini par l'absence de portage chronique connu et la détection pour la première fois au laboratoire : 1) d'immunoglobulines (Ig) M anti-HBc (« définition IgM ») ou 2) d'IgM anti-HBc, ou, en cas d'IgM anti-HBc non testées, de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc totaux dans un contexte d'augmentation importante des ALAT (« définition large »). L'incidence de l'hépatite B aiguë a été estimée après imputation multiple des données manquantes et pondération. L'exhaustivité de la DO a été obtenue par le rapport du nombre de cas déclarés par les biologistes (DO) en 2010 et du nombre de « cas à déclarer » estimé pour 2010 *via* LaboHep.

Résultats – Le nombre de nouveaux cas d'hépatite B aiguë symptomatique est estimé, respectivement selon les définitions « IgM » et « large », entre 1 021 [IC95%:779-1 263] et 1 622 cas [IC95%:1 186-2 059], soit une incidence comprise entre 1,6 [IC95%:1,2-2,0] et 2,5 [IC95%:1,8-3,2] pour 100 000 habitants. L'exhaustivité de la DO est estimée entre 15% et 9%.

Discussion – L'enquête LaboHep a permis d'estimer l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique et l'exhaustivité de la DO, montrant ainsi son intérêt méthodologique. Son renouvellement permettra de suivre l'évolution de l'incidence, contribuant ainsi à l'évaluation des stratégies vaccinales, en complément de la DO qui nécessite d'être redynamisée.

Incidence of acute symptomatic hepatitis B in France in 2010. The LaboHep 2010 Study

Objectives – To estimate the incidence of symptomatic acute hepatitis B and the completeness of mandatory notification (MN) of acute hepatitis B in France in 2010.

Methods – The LaboHep Study was carried out among a random sample of 1,412 laboratories. Acute cases were defined by the absence of known chronic carriage and by the detection for the first time in the laboratory: 1) of immunoglobulin (Ig) M anti-HBc (“IgM definition”) or 2) of IgM anti-HBc or, if not tested, of HBs Antigen and total anti-HBc antibodies with marked increase of ALAT (“large definition”). Acute hepatitis B incidence was estimated after multiple imputation of missing data and weighting. MN completeness was obtained using the MN/LaboHep reportable cases ratio.

Results – The number of new cases of symptomatic acute hepatitis B was estimated according to “IgM” and “large” definitions, respectively, at 1,021 [CI95%:779-1,263] and 1,622 cases [CI95%:1,186-2,059], i.e. an incidence ranging from 1.6 [CI95%:1.2-2.0] to 2.5 [CI95%:1.8-3.2] for 100,000. MN completeness was estimated at 15% and 9%, respectively.

Discussion – By providing estimates of acute symptomatic hepatitis B incidence and MN completeness, the LaboHep study demonstrated its methodological interest. The renewal of LaboHep study will enable monitoring incidence evolution, and thus will contribute to evaluating hepatitis B vaccination strategies in France. In addition, MN completeness needs to be improved.

Mots-clés / Keywords

Hépatite B, incidence, France / Hepatitis B, incidence, France

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) se caractérise par une hépatite aiguë, généralement asymptomatique, mais pouvant évoluer vers une forme fulminante (moins de 1% des cas symptomatiques), souvent mortelle. Le réservoir de transmission du VHB était constitué, en France métropolitaine, en 2004, de près de 281 000 personnes adultes infectées chroniques par le VHB, dont 55% ignorant leur infection [1]. Parmi ces personnes porteuses chroniques, près d'un tiers étaient nées dans un pays de moyenne ou forte endémicité pour le VHB [2] et près d'un quart avaient des antécédents d'usage de drogues par injection [1]. Si la vaccination anti-VHB est recommandée chez les personnes à risque élevé d'exposition depuis 1982 et chez les nourrissons depuis 1995, avec un rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à 15 ans révolus [3], la couverture vaccinale demeure insuffisante (<60% chez les enfants âgés de deux ans en 2009 [4]). L'évaluation de la politique vaccinale

anti-VHB repose sur le suivi de la couverture vaccinale et sur celui de l'incidence de l'hépatite B aiguë, qui permet d'évaluer la circulation virale dans la population. L'hépatite B aiguë symptomatique est à déclaration obligatoire (DO) depuis 2003, mais le nombre de cas déclarés ne permet pas de mesurer directement l'incidence du fait d'une faible exhaustivité, estimée à 23% en 2005 [5]. C'est pourquoi, un volet « hépatite B aiguë » a été adjoint à l'enquête nationale LaboHep 2010 [6] dans l'objectif d'estimer pour 2010 : 1) l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique ; 2) l'exhaustivité de la DO hépatite B aiguë.

Méthodes

L'enquête LaboHep a été réalisée en 2011 auprès d'un échantillon aléatoire de laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM). La méthode d'échantillonnage est détaillée dans l'encadré « Objectifs et méthodologie de l'enquête nationale LaboHep 2010 », p. 214 de ce même numéro.

Recueil de données auprès des LABM

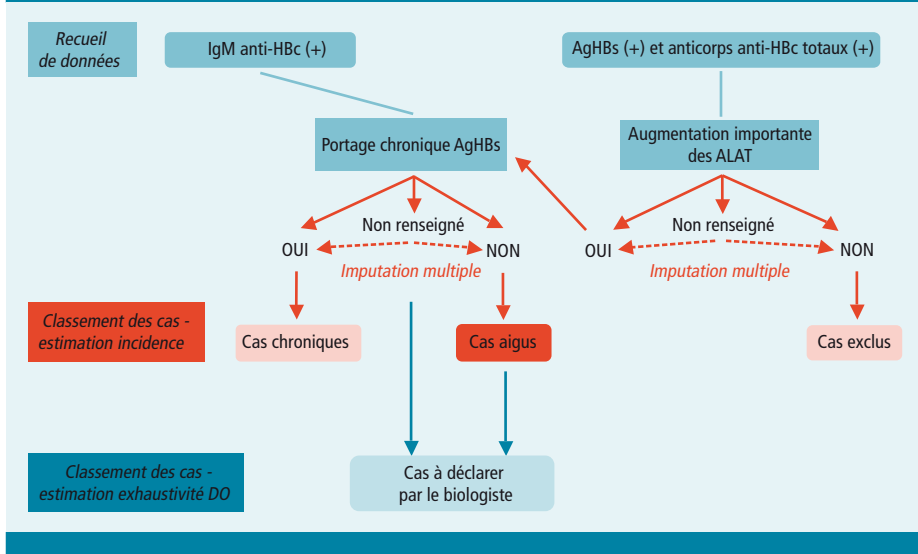
Le recueil de données concernait les personnes positives, pour la première fois en 2010 dans le LABM, pour les immunoglobulines (Ig) M anti-HBc ou, en cas d'IgM anti-HBc non testées, pour l'antigène (Ag) HBs et les anticorps anti-HBc totaux. Pour ces personnes, les données suivantes étaient recueillies : le sexe, l'âge, le mois de prélèvement, les résultats des tests IgM anti-HBc, anticorps anti-HBc totaux et antigène HBs (positifs, négatifs, non faits, inconnus), la connaissance par le biologiste d'une augmentation importante des ALAT et d'un portage chronique de l'AgHBs.

Définition de cas

Pour l'estimation de l'incidence de l'hépatite B aiguë, un cas aigu était défini, en l'absence de portage chronique, par l'une ou l'autre des définitions suivantes :

- « Définition IgM » : détection d'IgM anti-HBc ;

Figure 1 Algorithme de classement des cas pour l'estimation de l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique et de l'exhaustivité de la déclaration obligatoire de l'hépatite B aiguë symptomatique, LaboHep 2010 / Figure 1 Cases classification algorithm for estimation of symptomatic acute hepatitis B incidence and completeness of mandatory notification, LaboHep 2010



- « Définition large » : détection d'IgM anti-HBc ou, en cas d'IgM anti-HBc non testées, de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc totaux dans un contexte d'augmentation importante des ALAT (figure 1).

La « définition large » est la définition utilisée par les biologistes pour déclarer un cas d'hépatite B aiguë dans le cadre de la DO [5].

L'estimation de l'exhaustivité de la DO est basée sur les cas qui devraient être déclarés par les biologistes en fonction des informations dont ils disposent (figure 1). Ces derniers, s'ils initient la DO, ont rarement connaissance d'un antécédent de portage chronique de l'AgHBs, qui est précisé secondairement par les médecins prescripteurs.

Un **cas à déclarer** est défini par l'une ou l'autre des définitions suivantes :

- détection d'IgM anti-HBc, lorsque le biologiste indique « Non » ou « Ne sait pas » pour le portage chronique (« cas à déclarer – définition IgM ») ;

- détection d'IgM anti-HBc ou, en cas d'IgM anti-HBc non testées, de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc totaux dans un contexte d'augmentation importante des ALAT, lorsque le biologiste indique « Non » ou « Ne sait pas » pour le portage chronique (« cas à déclarer – définition large »).

Analyse statistique

Estimation de l'incidence

Les données sur le « portage chronique de l'AgHBs » et « l'augmentation importante des ALAT », étant manquantes dans environ la moitié des cas, mais essentielles pour classer les cas en aigus ou chroniques, une imputation multiple a été réalisée. Les variables prédictrices incluses dans le modèle d'imputation étaient les marqueurs sérologiques (IgM anti-HBc, AgHBs et anticorps anti-HBc totaux), le sexe, l'âge (en continu), le type de LABM et la région. Ces variables étaient complètement rensei-

gnées. Au total, 100 bases ont été générées en appliquant la méthode d'imputation par équations chaînées [7].

Puis, après classement des cas à partir des données complétées, le nombre de cas aigus a été estimé, selon les deux définitions de cas (IgM et large), en prenant en compte le plan de sondage et en réalisant un redressement par post-stratification sur l'activité de l'ensemble des LABM français. Ce nombre de cas a été rapporté à la population (estimations Insee au 1^{er} janvier 2010). Les intervalles de confiance à 95% des estimations ont été calculés en tenant compte des variances intra et inter bases imputées.

Estimation de l'exhaustivité de la DO

Le nombre de « cas à déclarer » par les biologistes en 2010 a été estimé à partir des données de LaboHep non complétées par l'imputation multiple après prise en compte du plan de sondage et redressement sur l'activité des LABM. L'exhaustivité de la DO a ensuite été obtenue en rapportant le nombre de cas déclarés par les biologistes en 2010 (via la DO) au nombre de « cas à déclarer » estimé à partir de l'enquête LaboHep.

Résultats

Participation

Parmi les 1 412 LABM sollicités, 695 (49%) ont répondu à l'enquête, les LABM publics plus souvent (60%) que les LABM privés (43%). Au total, 1 900 cas ont été décrits par 296 LABM (43%).

Incidence des cas aigus symptomatiques

Parmi ces 1 900 cas, 96 étaient des cas aigus selon la « définition large », dont 88 selon la « définition IgM » (92%), 747 étaient classés en chroniques et 1 057 n'étaient pas classés du fait de données manquantes concernant les variables « portage chronique » et/ou « augmentation importante des ALAT », parmi lesquels 120 avaient des IgM anti-HBc positives (11%) (tableau 1).

Tableau 1 Distribution des cas dans l'échantillon avant et après imputation multiple, enquête LaboHep 2010 / Table 1 Cases distribution in the sample before and after multiple imputation, LaboHep study 2010

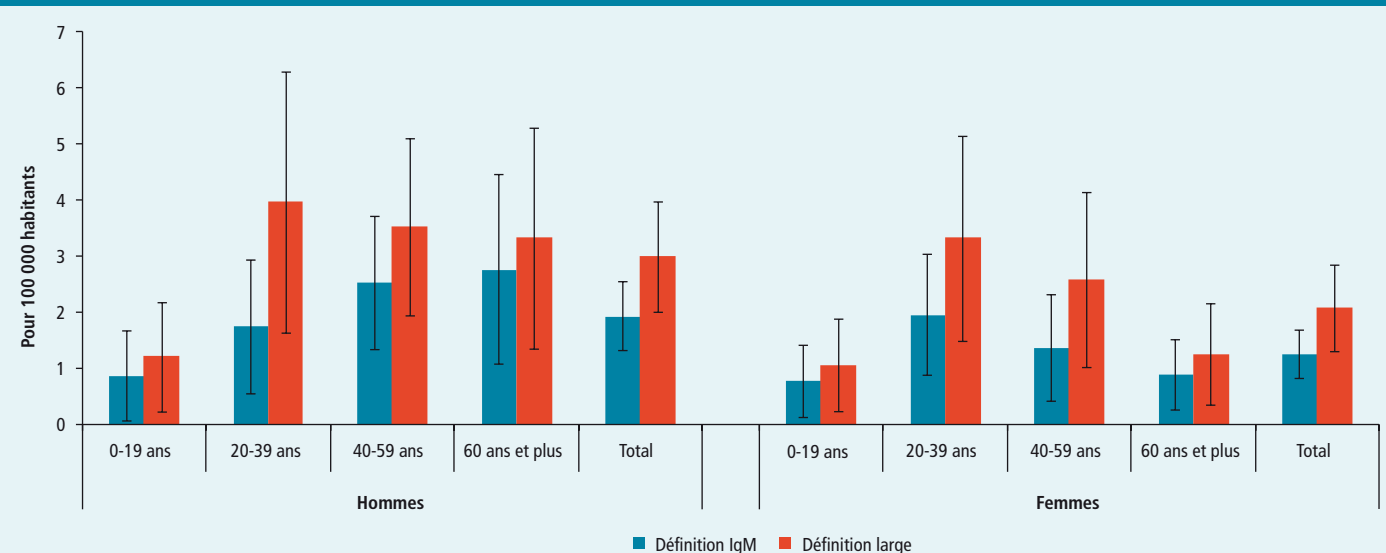
				IgM anti-HBc	AgHBs	Anti-HBc totaux	↑ ALAT	Portage chronique AgHBs	n
AVANT IMPUTATION									
Cas aigus	Définition large (n=96)	Définition IgM	Positif	-	-	-	Non	88	
			Non fait	Positif	Positif	Oui	Non	8	
Cas non classés (n=1 057)			Positif	-	-	-	NSP	120	
			Non fait	Positif	Positif	Oui ou NSP	Non ou NSP	937	
Cas chroniques			-	-	-	-	Oui	747	
Total								1 900	
APRÈS IMPUTATION									
Cas aigus	Définition large (n=263)	Définition IgM	Positif	-	-	-	Non	178	
			Non fait	Positif	Positif	Oui	Non	85	
Cas chroniques			-	-	-	-	Oui	1 637	
Total								1 900	

Définition IgM : détection pour la première fois dans le LABM des IgM anti-HBc en l'absence de portage chronique de l'AgHBs.

Définition large : détection pour la première fois dans le LABM des IgM anti-HBc ou, en cas d'IgM anti-HBc non testées, détection de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc totaux dans un contexte d'augmentation importante des ALAT, en l'absence de portage chronique de l'AgHBs.

NSP : ne sait pas.

Figure 2 Estimations de l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en 2010 selon la définition de cas, le sexe et la classe d'âge, enquête LaboHep /
 Figure 2 Estimates of symptomatic acute hepatitis B incidence in 2010 according to the case definition, gender and age class, LaboHep study



Définition IgM : détection pour la première fois dans le LABM des IgM anti-HBc en l'absence de portage chronique de l'AgHBs.
 Définition large : détection pour la première fois dans le LABM des IgM anti-HBc ou, en cas d'IgM anti-HBc non testées, détection de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc totaux dans un contexte d'augmentation importante des ALAT, en l'absence de portage chronique de l'AgHBs.

Après imputation multiple des données manquantes, les 1 900 cas de l'échantillon se répartissaient en 263 cas aigus selon la « définition large », dont 178 selon la « définition IgM », et 1 637 cas chroniques (tableau 1).

Après pondération, le nombre de nouveaux cas d'hépatite B aiguë symptomatique en France, en 2010, est estimé entre 1 021 [IC95%:779-1 263] et 1 622 cas [IC95%:1 186-2 059] selon les définitions « IgM » et « large » respectivement. L'incidence est comprise entre 1,6 [IC95%:1,2-2,0] et 2,5 [IC95%:1,8-3,2] pour 100 000 habitants. Elle varie, selon la définition de cas, entre 1,9 [IC95%:1,3-2,5] et 3,0 [IC95%:2,0-4,0] pour 100 000 chez les hommes et entre 1,3 [IC95%:0,8-1,7] et 2,1 [IC95%:1,3-2,8] pour 100 000 chez les femmes (figure 2). La classe d'âge des 20-39 ans est celle pour laquelle l'incidence est la plus élevée, quels que soient la définition de cas et le sexe, hormis pour les hommes, pour lesquels l'incidence selon la « définition IgM » est plus élevée chez les 60 ans et plus. L'incidence la plus faible est retrouvée pour la classe d'âge des 0-19 ans chez les hommes comme chez les femmes, avec la « définition large » comme avec la « définition IgM ». Le chevauchement des intervalles de confiance à 95% indique cependant que les différences selon le sexe, la classe d'âge ou la définition de cas considérée ne sont pas statistiquement significatives.

Exhaustivité de la DO VHB

L'exhaustivité de la DO de l'hépatite B aiguë est estimée à 15% (112/734) et à 9% (125/1 349) si l'on considère les « cas à déclarer » selon les définitions « IgM » et « large » respectivement.

Discussion

L'enquête LaboHep a permis d'estimer l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique pour l'année 2010 entre 1,6 et 2,5 pour 100 000 habitants selon la définition de cas utilisée, soit une

incidence plutôt faible. Cette estimation est proche d'autres estimations françaises ou européennes, même si les comparaisons doivent être faites avec prudence du fait de méthodes d'estimation et/ou de définitions de cas très hétérogènes. Ainsi, l'estimation française précédente, réalisée à partir du nombre annuel de cas de la DO en tenant compte de son exhaustivité [5;8], était de 1 pour 100 000 habitants pour la période 2004-2007. En Europe, l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique était estimée à 1,3/100 000 au Royaume-Uni en 2005-2008 [9], à 1,3/100 000 en Italie en 2005 [10] et à 1,2/100 000 en Norvège en 2009 [11] (à partir de définitions de cas reposant le plus souvent sur la détection d'IgM anti-HBc). Notre estimation constitue un premier point d'incidence obtenu à partir de l'enquête LaboHep, qui sera répétée de façon triennale, selon une méthodologie identique permettant la comparabilité des estimations.

Parallèlement au suivi de l'incidence de l'hépatite B aiguë, qui constitue un élément essentiel pour l'évaluation de la politique vaccinale, il est important de décrire les caractéristiques sociodémographiques et les expositions à risque des personnes nouvellement infectées par le VHB *via* la DO. Celle-ci a notamment permis de montrer que, parmi les 1 218 cas déclarés entre 2003-2011, au moins 53% auraient pu être évités car ils relevaient d'une recommandation vaccinale [8]. C'est pourquoi il est essentiel de redynamiser la DO de l'hépatite B aiguë, dont l'exhaustivité, estimée par cette enquête entre 9% et 15%, s'avère très insuffisante. À titre de comparaison, l'exhaustivité de la DO du VIH, dont le circuit de notification est identique à celui de la DO de l'hépatite B aiguë, a été estimée à 72% pour l'année 2010 [12]. Par ailleurs, la comparaison des distributions d'âge et de sexe des « cas à déclarer » en 2010 selon l'enquête LaboHep et des cas déclarés dans le cadre de la DO en 2009-2011 met en évidence que les cas IgM anti-HBc positifs ayant fait

l'objet d'une DO sont plus jeunes, et plus souvent des hommes, que les « cas à déclarer » de LaboHep (données non présentées). Ce résultat soulève ainsi la question de la représentativité des cas déclarés *via* la DO.

Les estimations d'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique présentées ici reposent sur deux définitions des cas aigus, basées soit sur la seule détection des IgM anti-HBc (« définition IgM »), soit sur une « définition large », qui est celle utilisée dans la DO et qui inclut, en plus de la « définition IgM », les personnes, non testées pour les IgM anti-HBc, mais positives pour l'AgHBs et les anticorps anti-HBc totaux dans un contexte d'augmentation importante des ALAT. La « définition large » permet de prendre en compte de vrais cas d'hépatite B aiguë qui n'auraient pas été testés pour les IgM anti-HBc par absence de prescription médicale ou par indisponibilité du kit technique de détection dans certains LABM. Il est cependant très probable que les personnes positives pour l'AgHBs et les anticorps anti-HBc totaux et présentant des ALAT augmentées (en l'absence de portage chronique connu) correspondent en grande majorité à des cas d'infection chronique non connue du biologiste ou encore non diagnostiquée (du fait du caractère souvent asymptomatique ou *pauca*-symptomatique des formes aiguës et chroniques). L'enquête nationale de prévalence a en effet montré que plus de la moitié des adultes infectés chroniques par le VHB ignoraient leur infection en 2004 [1]. Si la « définition IgM » est plus spécifique de l'hépatite B aiguë que la « définition large », il convient cependant de rappeler que la détection d'IgM anti-HBc est également possible en cas de réactivation d'une hépatite B chronique (survenant par exemple, en cas de traitement immunosuppresseur ou de surinfection par le virus de l'hépatite D). Il est donc essentiel de disposer, en complément des résultats biologiques, d'éléments sur le contexte clinique de la prescription de ces marqueurs. Mais ce contexte d'infection

chronique par le VHB peut être méconnu du médecin prescripteur et donc, *a fortiori*, du biologiste qui initie la DO et participe à l'enquête LaboHep. Si seule l'évolution des marqueurs sérologiques dans le temps (disparition des IgM anti-HBc et de l'AgHBs et apparition des anticorps anti-HBs en cas de guérison) permettrait d'affirmer le caractère *de novo* de l'infection par le VHB, ce suivi semble toutefois peu réalisable dans le cadre de la DO et de LaboHep.

Dans cette enquête, l'utilisation de l'imputation multiple a permis de classer en aigus ou chroniques les cas pour lesquels la notion de portage chronique de l'AgHBs et d'augmentation importante des ALAT n'était pas disponible. La mise en œuvre de cette méthode est basée sur l'hypothèse que ces données sont manquantes selon un mécanisme aléatoire. Cette hypothèse n'est pas testable statistiquement et l'impact d'éventuels biais d'estimation est difficilement évaluable. Par ailleurs, du fait de la faible incidence, les intervalles de confiance des estimations d'incidence par sexe et par classe d'âge sont larges et ne permettent pas de mettre en évidence des différences statistiquement significatives. Enfin, les estimations présentées dans cet article concernent uniquement les formes symptomatiques de l'hépatite B aiguë. Ce travail sera secondairement complété par une estimation de l'incidence de l'ensemble des nouvelles infections (symptomatiques et asymptomatiques) par le VHB et du nombre de cas passant à la chronicité.

Malgré ces limites, l'enquête LaboHep a permis d'estimer l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique par une méthode directe s'affranchissant de l'exhaustivité de la DO. Elle a mis en évidence

une incidence faible, mais non négligeable, de l'infection aiguë symptomatique (et *a fortiori* de l'ensemble des formes aiguës), qui pourrait être largement diminuée si les recommandations vaccinales étaient mieux appliquées [3]. Le renouvellement de cette enquête permettra de suivre l'évolution de l'incidence et contribuera ainsi à l'évaluation des stratégies vaccinales, en complément des informations fournies par la DO de l'hépatite B aiguë. L'enquête LaboHep a par ailleurs montré la faible exhaustivité de la DO, qui nécessite donc d'être « réactivée ». Si la mise en place de la télé-déclaration (dématérialisation du circuit de déclaration) devrait permettre de redynamiser la DO VHB, une réflexion autour de la définition de cas d'une hépatite B aiguë et/ou du circuit de la DO devra également être menée.

Remerciements

Un grand merci à l'ensemble des laboratoires ayant accepté de participer à cette enquête, aux biologistes et médecins déclarants, ainsi qu'à D. Antona, D. Lévy-Bruhl, Y. Le Strat, F. Cazein, S. Couturier, M.-J. Letort et R. Pinget de l'Institut de veille sanitaire pour les échanges d'idées et de données.

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] World Health Organization. Global distribution of hepatitis A, B and C, 2001. *Weekly epidemiological record.* 2002;77(6):41-8.

- [3] Haut Conseil de la santé publique. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Épidémiol Hebd.* 2013;(14-15):131-58. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11437
- [4] Guthmann JP, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Mesure de la couverture vaccinale en France. Sources de données et données actuelles. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012. 98 p. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Mesure-de-la-couverture-vaccinale-en-France>
- [5] Antona D, Letort MJ, Le Strat Y, Pioche C, Delarocque-Astagneau E, Lévy-Bruhl D. Surveillance des hépatites B aiguës par la déclaration obligatoire, France, 2004-2006. *Bull Épidémiol Hebd.* 2007;(51-52):425-28. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=3788
- [6] 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 Épidémiol Hebd.* 2013;(19):205-9.
- [7] Van Buuren S, Brand JPL, Groothuis-Oudshoorn CGM, Rubin DB. Fully conditional specification in multivariate imputation. *J Stat Comput Simul.* 2006;76(12):1049-64.
- [8] Antona D, Letort MJ, Lévy-Bruhl D. Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en France, 2004-2007. *Bull Épidémiol Hebd.* 2009;(20-21):196-9. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=1382
- [9] Brant LJ, Hurrelle M, Collins S, Klapper PE, Ramsay ME. Using automated extraction of hepatitis B tests for surveillance: evidence of decreasing incidence of acute hepatitis B in England. *Epidemiol Infect.* 2012;140(6):1075-86.
- [10] Mele A, Tosti ME, Mariano A, Pizzuti R, Ferro A, Borriani B, *et al.* Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clin Infect Dis.* 2008;46(6):868-75.
- [11] Rimšeliene 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.
- [12] Cazein F, Le Strat Y, Pillonel J, Lot F, Bousquet V, Pinget R, *et al.* Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10153