

---

# 11

## Modélisation prévisionnelle de l'épidémie

L'ampleur de l'épidémie de l'infection par le VHC a été estimée en 1994 par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Entre 500 000 et 650 000 personnes auraient des anticorps anti-VHC, dont 80 % d'individus sont porteurs du virus (Dubois et coll., 1997). Si l'étude de l'InVS comporte certaines limites, elle reste la seule disponible à ce jour. Parmi les 300 000 à 600 000 infections chroniques, certains sujets sont déjà à un stade avancé et d'autres sont à risque de l'être. Le nombre de personnes dans les différents stades de l'infection est inconnu. Des estimations du pourcentage de personnes dans les différents stades histologiques de la maladie parmi les personnes prises en charge ont été publiées : 27,2 %, 39,3 % et 8,5 % ayant respectivement une hépatite chronique minime, modérée et sévère, 21,4 % étant atteintes de cirrhose et 0,9 % ayant développé un CHC (Roudot-Thoraval et coll., 1997). Mais elles concernent seulement la partie visible de l'iceberg. Si l'on estime que 60 % à 70 % des patients atteints d'hépatite C sont dépistés (Campagne nationale d'information sur l'hépatite C et d'incitation au dépistage, juin 2001) et que beaucoup moins sont pris en charge, ces estimations ne sont peut-être pas représentatives de l'ensemble de la population concernée par le VHC.

La modélisation mathématique est une approche utile lorsque les données disponibles sont insuffisantes. Elle permet de rassembler l'ensemble des connaissances disponibles et des hypothèses raisonnables pour, par exemple, reconstruire la dynamique de l'épidémie et pour en prédire les conséquences futures. Plus généralement, elle est aussi utile pour appréhender les processus temporels, notamment au long terme, que ne peut gérer aucune expérimentation dans les règles de l'art. Depuis 1999, quelques modèles prévisionnels ont été publiés : un modèle français (Deuffic et coll., 1999), un modèle australien (Law, 1999), trois modèles américains (Armstrong et coll., 2000 ; Wong et coll., 2000 ; Salomon et coll., 2002), un modèle canadien (Zou et coll., 2000) et un modèle suisse (Sagmeister et coll., 2002). La première partie de ce chapitre présente ces différents modèles. La seconde partie s'appuie sur le modèle français (Deuffic et coll., 1999 ; Deuffic-Burban et coll., 2003) pour fournir des estimations du nombre de personnes dans les différents stades de l'infection par le VHC en France, pour 2002 et pour les vingt prochaines années.

## Différents modèles prévisionnels de l'épidémie

Pour prédire les conséquences à venir de l'épidémie de l'infection par le VHC, il est nécessaire de connaître le nombre de nouvelles infections qui se sont produites chaque année dans le passé, ainsi que leur progression dans les différents stades de l'hépatite C. Parce que ce nombre n'est que partiellement et imparfaitement connu pour une certaine catégorie d'infections (infections post-transfusionnelles), les modèles ont recours à une approche indirecte qui est d'utiliser les données disponibles de prévalence du VHC pour extrapoler l'incidence passée. Les premiers modèles prévisionnels de l'épidémie du VHC ont été publiés en 1999 pour la France (Deuffic et coll., 1999) et pour l'Australie (Law, 1999). Depuis 1999, des modèles prévisionnels de l'épidémie du VHC ont été développés aux États-Unis (Armstrong et coll., 2000 ; Wong et coll., 2000 ; Salomon et coll., 2002), au Canada (Zou et coll., 2000) et en Suisse (Sagmeister et coll., 2002). Les modèles de Law (Law, 1999), Armstrong (Armstrong et coll., 2000) et Zou (Zou et coll., 2000) s'appuient sur des données de prévalence du VHC seules, tandis que les autres analyses (Deuffic et coll., 1999 ; Wong et coll., 2000 ; Sagmeister et coll., 2002 ; Salomon et coll., 2002 ; Deuffic-Burban et coll., 2003) s'appuient aussi sur des données de mortalité pour ajuster le modèle. Les modèles développés sont basés principalement sur des méthodes de simulation.

### Modélisation à partir des données de prévalence du VHC

Trois études ont modélisé l'épidémie de l'infection par le VHC à partir des seules données de prévalence du VHC.

#### **Modèle de Law**

Le modèle de Law (Law, 1999) extrapole la prévalence du VHC chez les utilisateurs de drogue par voie intraveineuse (UDVI) à l'ensemble de la population infectée en Australie, afin d'obtenir l'incidence passée de l'infection à VHC et de produire des estimations des cas de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC) attendus dans les prochaines années. L'approche utilisée se décompose en quatre étapes successives :

- Les nombres d'UDVI durant les trois dernières décennies ont été estimés par une méthode Delphi, technique d'expertise par questionnement qui permet de déterminer un référentiel ou consensus. Cette étude a été réalisée à partir de 17 experts selon deux niveaux : utilisateur régulier, c'est-à-dire depuis au moins 12 mois avec 10 injections en moyenne par mois, et utilisateur occasionnel, c'est-à-dire au moins une injection durant les 12 derniers mois (tableau 11.I).
- À partir des nombres d'UDVI et des estimations du taux d'incidence du VHC dans ce groupe obtenus dans les études de cohorte, l'incidence passée du VHC chez les UDVI a été modélisée (tableau 11.II).

**Tableau 11.I : Estimations du nombre d'utilisateurs de drogue par voie intraveineuse (UDVI) en Australie (obtenues par la méthode Delphi, d'après Law, 1999)**

	UDVI réguliers	UDVI occasionnels
Nombre estimé en 1997	100 000 (80 000-120 000)	175 000 (120 000-210 000)
Pourcentage estimé en 1987 par rapport à 1997	46 % (30 %-80 %)	
Pourcentage estimé en 1977 par rapport à 1997	20 % (7 %-39 %)	
Pourcentage estimé en 1967 par rapport à 1997	5 % (2 %-10 %)	
Augmentation annuelle estimée en 1997	10 % (4 %-25 %)	6 % (3 %-15 %)

**Tableau 11.II : Hypothèses du modèle d'incidence passée du VHC chez les UDVI en Australie (d'après Law, 1999)**

	UDVI réguliers	UDVI occasionnels
Nombre modélisé en 1997	100 000 (80 000-120 000)	175 000 (120 000-210 000)
Augmentation annuelle depuis 1970	7 % en supposant 5 % d'arrêt chaque année	7 % en supposant 10 % d'arrêt chaque année
Nombre modélisé entre 1960 et 1970	0 en 1960 mais augmentation linéaire entre 1960 et 1970	
Passage UDVI occasionnel – régulier	65 % des UDVI réguliers ont été UDVI occasionnels avant	
Taux d'incidence du VHC chez les UDVI non infectés	18 % par an entre 1960 et 1985 puis diminution linéaire jusqu'à 13 % en 1989 et après	20 % des taux des UDVI réguliers

- L'incidence passée du VHC chez les UDVI a été ensuite ajustée d'après les données épidémiologiques disponibles pour modéliser l'incidence globale passée du VHC. L'incidence du VHC due à une contamination par le sang a été considérée comme égale à 15 % de l'incidence des UDVI jusqu'au début des années 1980, puis en diminution progressive à partir de 1983 et nulle à partir de 1990. L'incidence du VHC due aux autres modes de transmission a été considérée égale à 20 % de celle des UDVI entre 1950 et 1977, entre 20 % et 10 % de celle des UDVI entre 1977 et 1987, et 10 % de celle des UDVI entre 1987 et 1997.
- À partir de cette estimation de l'incidence passée du VHC, des prédictions à long terme des conséquences en termes de cirrhose et de CHC ont été obtenues en utilisant les taux de progression publiés dans la littérature (Telfer et coll., 1994 ; Ohlen et coll., 1995 ; Alter et coll., 1997 ; Poynard et coll., 1997 ; Soto et coll., 1997 ; Rodger et coll., 1999). D'après ces études, les taux de progression vers la cirrhose utilisés sont 8 % (5 %-10 %) vingt ans après l'infection et 20 % (12,5 %-25 %) quarante ans après l'infection. Les taux de progression vers le CHC ont été pris comme étant 10 % des précédents. La prévalence du VHC en 1997 a été obtenue en tenant compte de la mortalité de la population générale avant la cirrhose, puis en considérant une survie au

stade de cirrhose de 91 % à 5 ans, 79 % à 10 ans et 0 % à 25 ans. La mortalité non liée au VHC a été calculée à partir des taux de mortalité de la population générale en supposant un âge moyen à l'infection de 25 ans. L'effet des traitements n'a pas été pris en compte.

Les principaux résultats de l'étude de Law sont une incidence en 1997 de 11 000 (8 500-13 500) nouvelles infections et un total de 190 000 (140 000-240 000) personnes vivants avec le VHC. Parmi celles-ci, 47 000 (35 000-60 000) sont guéries, 134 000 (101 000-167 000) ont une hépatite chronique et à risque de développer une cirrhose et 8 500 (4 000-13 000) vivent avec une cirrhose. De plus, l'incidence annuelle du CHC est estimée en 1997 à 80 (40-130). En supposant que l'incidence du VHC continue d'augmenter après 1997, le nombre de sujets vivant avec une cirrhose et l'incidence annuelle des cas de CHC vont doubler d'ici 2010. Ces résultats sont très dépendants des estimations des nombres d'UDVI et de l'incidence du VHC dans cette population.

#### **Modèle d'Armstrong**

Le modèle d'Armstrong (Armstrong et coll., 2000) estime l'incidence passée du VHC aux États-Unis par régression des données de prévalence et projette la prévalence future jusqu'en 2030. Ce modèle s'appuie sur les données de la troisième étude sur la santé et la nutrition (NHANES III : *the third National health and nutrition examination survey*) conduite entre 1988 et 1994 aux États-Unis (*National center for health statistics*, 1996). Au total, 21 241 personnes âgées de 6 ans et plus ont été testées pour le VHC. Les résultats ont été analysés pour obtenir des estimations de la prévalence du VHC par âge (Alter et coll., 1999). Le modèle s'appuie également sur les données d'incidence par âge des hépatites non A-non B entre 1983 et 1989 obtenues d'après une étude prospective de surveillance (Alter et coll., 1990 ; Alter et coll., 1992). L'incidence passée du VHC est supposée fonction du temps et de l'âge :

$$I(a,t) = F(a) \times G(t)$$

F(a) représente l'incidence par âge de l'étude de surveillance et G(t) l'incidence par année supposée de forme logistique. D'autres alternatives ont été explorées où G(t) est de nature exponentielle ou constante. Pour chacun de ces modèles, les paramètres inconnus ont été estimés par régression non linéaire. L'ajustement des modèles est obtenu par maximisation de la fonction de vraisemblance de façon à obtenir une prévalence par âge estimée par le modèle la plus proche possible de la prévalence par âge observée. Cette prévalence estimée est fonction de F(a) et G(t) et dépend aussi du taux de perte d'anticorps par année, paramètre inconnu, dont plusieurs valeurs vont être testées. Elle ne tient pas compte de la mortalité. Les intervalles de confiance à 95 % des paramètres ont été obtenus à l'aide de 1 000 simulations de Monte Carlo. Finalement, la prévalence du VHC a été projetée dans le futur en supposant une valeur de 2,5 % pour le taux de perte d'anticorps par an. Deux scénarios ont été envisagés : le premier considérant que l'incidence

du VHC reste stable après avoir atteint un maximum dans les années 1980, l'autre considérant une diminution de 85 % entre 1989 et 1994 comme cela est observé sur les données de surveillance.

L'estimation de l'incidence passée dépend du taux de perte d'anticorps par année. Avec un taux de 2,5 % par an, le modèle général montre une période de faible incidence (0 à 44 pour 100 000) jusqu'en 1965, une période de transition entre 1965 et 1980, et une période de forte incidence dans les années 1980 (100 à 200 pour 100 000). Ces estimations dépendent des hypothèses du modèle, dont la plus conservatrice possible conduit à une estimation entre 80 et 130 pour 100 000, soit entre 200 000 et 325 000 nouvelles infections par an dans les années 1980. Si on considère un taux de perte d'anticorps par an plus important, l'incidence estimée est plus importante sur les trois périodes, la transition apparaît plus tôt et l'intervalle de confiance est augmenté avant la période de transition. Les deux autres modèles testés (exponentiel et constant) ne permettent pas d'ajuster les données aussi bien. Les projections, basées sur un taux de perte d'anticorps de 2,5 % et une incidence du VHC diminuant entre 1989 et 1994, montrent qu'une diminution de 50 % minimum est nécessaire pour permettre une stabilisation de la prévalence du VHC. Avec une réduction de 85 %, la prévalence future du VHC diminue de façon durable. Cependant, même dans ce cas, la proportion de la population infectée depuis au moins vingt ans continue d'augmenter pendant au moins vingt années supplémentaires. Les conclusions de cette étude sont une augmentation prévisible des complications liées au VHC dans le futur, complications dues notamment à l'augmentation des personnes infectées depuis plusieurs décennies. Cette étude ne teste pas l'impact du traitement sur l'estimation de la prévalence future.

### **Modèle de Zou**

Enfin, le modèle de Zou (Zou et coll., 2000) estime le nombre de patients dans les différents stades de l'hépatite C au Canada, en 1998 et en 2008, à partir des données de prévalence globale et des estimations des distributions de l'âge à l'infection et de la durée de l'infection. Ces données sont d'une part issues de l'étude de Remis (Remis et coll., 1998), estimant à 0,8 % (0,68 %-0,94 %) la prévalence du VHC au Canada, soit 240 000 (210 000-275 000) personnes infectées par le VHC dont 192 000 (168 000-220 000) auraient une hépatite chronique (80 %). D'autre part, la distribution de l'âge à l'infection, identifiée pour 1 097 cas d'hépatite C incluse dans un projet de surveillance du *Laboratory center for disease control* (LCDC, données non publiées), a été appliquée aux cas d'hépatite C prévalents. La durée de l'infection a été obtenue à partir des études de Remis (Remis et coll., 1998), Alter (Alter et coll., 1990) et Roudot-Thoraval (Roudot-Thoraval et coll., 1997). Finalement, en combinant ces distributions d'âge et de durée, des cohortes d'infection ont été identifiées (tableau 11.III).

**Tableau 11.III : Distribution d'âge et de durée d'infection des cas d'hépatite C au Canada (d'après Zou et coll., 2000)**

Groupe d'âge	Distribution d'âge (%)	Âge médian	Nombre estimé de cas	Durée d'infection	Âge à l'infection
0-19	3,5	10	6 651	Récent	10
20-29	12,5	26	23 978	Récent	26
30-39	35,6	35	68 259	5 ans	30
40-59	43,1	46	82 786	16 ans	30
≥ 60	5,4	70	10 326	20 ans	50
Total	100,0	40	192 000		

Le modèle utilisé a été développé à l'origine pour évaluer le ratio coût-efficacité du traitement par interféron (Bennett et coll., 1997). Ce modèle (SPEARS, *Schering-Plough pharmaco economic analysis review system*), développé par un groupe de chercheurs indépendants, est construit à partir des données de la littérature (Bennett et coll., 1997) et est basé sur des simulations markoviennes. Selon le modèle, les probabilités annuelles de progression de l'hépatite chronique minime vers l'hépatite chronique modérée, de l'hépatite chronique modérée vers la cirrhose, de l'hépatite chronique modérée vers le CHC et de la cirrhose vers le CHC sont respectivement de 4,1 %, 7,3 %, 0,1 % et 1,5 %. De plus, la probabilité annuelle de progression de la cirrhose vers la décompensation est de 4 % et le taux de décès pour une cirrhose décompensée est de 29,5 %. Parmi les cirrhoses décompensées, 3,1 % sont transplantées chaque année, 21 % des personnes transplantées vont décéder la première année et 5,7 % par an les années suivantes. À partir de ce modèle, les nombres de patients dans les différents stades de l'infection par le VHC sont estimés en 1998 et au cours des dix prochaines années, en l'absence d'effet des traitements (tableau 11.IV).

Par exemple, l'incidence des nouveaux cas de cirrhose est estimée à 2 547 en 1998 et à 3 360 en 2008 soit une augmentation de 32 %, celle des CHC est estimée à 269 en 1998 et à 524 en 2008 soit 2 fois plus, et celle des décès liés au VHC est estimée à 608 en 1998 et à 1 377 en 2008, soit une augmentation de 126 %. La prévalence des cirrhoses et des CHC est estimée à 17 216 et 304 respectivement en 1998 et à 33 076 et 614 respectivement en 2008, soit 2 fois plus. Les estimations obtenues en 1998 ont été confrontées aux données existantes de mortalité et semblent raisonnables.

### **Modélisation à partir des données de prévalence du VHC et de mortalité**

172 Quatre études ont modélisé l'épidémie de l'infection par le VHC à partir des données de prévalence du VHC et des données de mortalité.

**Tableau 11.IV : Nombre estimé de cas dans les différents stades de l'hépatite C en 1998 et 2008 au Canada (d'après Zou et coll., 2000)**

Stade	Incidence		Nombre cumulé de nouveaux cas (1998-2008)	Prévalence	
	Année 1998	Année 2008		Année 1998	Année 2008
Total				192 000 (163 200-225 600)	173 700 (147 644-204 097)
Cirrhose	2 547 (2 165-2 992)	3 360 (2 856-3 948)	34 060 (28 952-40 021)	17 216 (14 633-20 228)	33 076 (28 115-38 864)
Décompensation	624 (530-733)	1 275 (1 084-1 498)	10 498 (8 922-12 334)	2 138 (1 818-2 513)	4 836 (4 111-5 683)
Transplantation	55 (47-65)	137 (117-161)	1 054 (896-1 239)	217 (184-255)	750 (638-882)
CHC	269 (228-316)	524 (445-616)	4 043 (3 742-5 174)	304 (259-357)	614 (522-722)
Décès liés au VHC	608 (517-715)	1 377 (1 170-1 618)	10 571 (8 985-12 420)		

**Modèle de Wong**

Le modèle de Wong (Wong et coll., 2000) estime la morbidité et la mortalité futures liées au VHC ainsi que les coûts attendus liés aux cas d'hépatite C prévalents en 1991 (non abordés dans ce chapitre) aux États-Unis. Comme déjà mentionné pour l'étude de Zou (Zou et coll., 2000), ce modèle (SPEARS) avait été développé à l'origine pour évaluer le ratio coût-efficacité du traitement par interféron (Bennett et coll., 1997). Dans l'étude de Wong, le modèle est présenté dans une version complète dans laquelle les différents stades histologiques (hépatite chronique minime, hépatite chronique modérée et cirrhose compensée) sont décomposés selon le statut virologique, ARN (+) ou ARN (-) (ce dernier induisant une progression plus faible de l'infection). De plus, le stade clinique de décompensation est décomposé en ascite, hémorragie digestive et encéphalopathie. Dans cette étude, le modèle s'appuie sur les données de la troisième étude sur la santé et la nutrition (NHANES III) avec une pondération par les différentes probabilités de sélection et de réponse dans l'étude, afin de produire des estimations représentatives de la population nationale. L'analyse suppose une distribution identique à celle de la population américaine issue du recensement de 1991 (tableau 11.V). Environ 3,9 millions de personnes sont supposées infectées par le VHC. Parmi elles, 2,7 millions sont virémiques et 2 millions (75 % avec des transaminases anormales) ont un risque de progression de la maladie hépatique (EASL *International consensus conference on hepatitis C*, 1999).

Le modèle utilise également la prévalence par âge du VHC dans les différents stades de l'infection (tableau 11.VI) obtenue par régression des données de 2 235 biopsies (Poynard et coll., 1997), en supposant :

$P(\text{cirrhose}) = \text{âge} \times 0,0107 (\pm 0,0008) - 0,2913 (\pm 0,0436)$  et

$P(\text{hépatite chronique modérée}) = (\text{âge} + 3,7) \times 0,0107 (\pm 0,0008) - 0,2913 (\pm 0,0436)$ ,

soit une durée moyenne de 13,7 ans entre l'hépatite chronique modérée et la cirrhose.

**Tableau 11.V : Prévalence du VHC par groupe d'âge aux États-Unis fondée sur NHANES III (d'après Wong et coll., 2000)**

Groupe d'âge	Nombre de personnes	% avec VHC	Nombre avec VHC
6-11	18 772 358	0,166	31 093
12-19	25 786 732	0,392	101 141
20-29	36 812 463	1,571	578 264
30-39	40 139 198	3,897	1 564 346
40-49	32 018 127	3,031	970 369
50-59	21 042 877	1,414	297 584
60-69	18 778 678	0,865	162 444
70-79	12 312 104	0,942	115 923
≥ 80	4 622 441	1,158	53 509
Total	210 284 978	1,843	3 874 673

**Tableau 11.VI : Prévalence estimée (en % par groupe d'âge) dans les différents stades (d'après Wong et coll., 2000)**

Groupe d'âge	Cirrhose	Hépatite chronique modérée	Hépatite chronique minime
6-11	0	0	100
12-19	0	1	99
20-29	0	11	89
30-39	7	22	71
40-49	18	32	50
50-59	28	43	29
60-69	39	54	7
70-79	50	50	0
≥ 80	60	40	0

Les probabilités annuelles de progression d'un stade à un autre sont issues de la littérature (tableau 11.VII). La mortalité de la population générale est appliquée dans le modèle de base et une analyse de sensibilité a été conduite en considérant une surmortalité. Enfin, l'analyse de base ne tenait pas compte de l'interaction alcool-VHC mais une augmentation de la progression d'un facteur 1,28 (Poynard et coll., 1997) a été prise en compte dans l'analyse de sensibilité.



**Tableau 11.VII : Probabilités annuelles de progression (d'après Wong et coll., 2000)**

Stade initial	Événement	Probabilité annuelle (%)
Hépatite chronique minime	Rémission (Yousuf et coll., 1992)	0,2
	Hépatite chronique modérée (Tremolada et coll., 1992 ; Takahashi et coll., 1993)	4,1*
Hépatite chronique modérée	Cirrhose (Tremolada et coll., 1992 ; Takahashi et coll., 1993)	7,3*
	CHC	0,1*
Cirrhose	Ascite (Fattovich et coll., 1997)	2,1*
	Hémorragie digestive (Fattovich et coll., 1997)	1,1*
	Encéphalopathie hépatique (Fattovich et coll., 1997)	0,4*
	CHC (Fattovich et coll., 1997)	0,5*
Cirrhose décompensée	Transplantation	1,5
Ascite	Ascite réfractaire (Salerno et coll., 1993)	6,7
	Décès (Salerno et coll., 1993)	11
Ascite réfractaire	Décès (Salerno et coll., 1993)	33
Hémorragie digestive	Décès (1 <sup>re</sup> année) ( <i>The Veterans affairs cooperative variceal sclerotherapy group</i> , 1994)	13
	Décès (années suivantes) ( <i>The Veterans affairs cooperative variceal sclerotherapy group</i> , 1994)	68
Encéphalopathie hépatique	Décès (1 <sup>re</sup> année) (Christensen et coll., 1989)	68
	Décès (années suivantes) (Christensen et coll., 1989)	40
CHC	Décès (Okuda et coll., 1985)	86
Transplantation	Décès (1 <sup>re</sup> année) (Kilpe et coll., 1993 ; Ascher et coll., 1994 ; Detre et coll., 1996)	21
	Décès (années suivantes) (Kilpe et coll., 1993 ; Ascher et coll., 1994 ; Detre et coll., 1996)	5,7

\* Dans le cas d'un statut virologique ARN (-), ces probabilités annuelles de progression sont réduites de 0,0002 pour l'hépatite chronique minime, de 0,001 pour l'hépatite chronique modérée, de 0,4 pour la cirrhose vers le CHC et de 0,32 pour la cirrhose vers la décompensation (ascite, hémorragie digestive et encéphalopathie hépatique).

Les cohortes d'infection par le VHC par groupe d'âge ont été simulées et les paramètres d'histoire naturelle du modèle ont été ajustés, de manière à obtenir des estimations proches des données observées de mortalité : 8 000 décès liés au VHC autres que cancer en 1991, 1 667 décès par CHC liés au VHC en 1991 et 4 930 transplantations liées au VHC entre 1991 et 1997.

Les résultats du modèle en termes de morbidité et mortalité liées au VHC ont été validés par rapport aux résultats publiés dans la littérature (Seeff et coll., 1992 ; Fattovich et coll., 1997). Le modèle prédit que l'incidence annuelle de la mortalité liée au VHC entre 2010 et 2019 sera deux fois plus importante que celle observée en 1991, avec un pic en 2014. Les besoins en transplantation hépatique vont augmenter jusqu'en 2015. L'analyse de sensibilité a examiné l'évolution de l'épidémie dans l'hypothèse où les patients avec des transaminases normales (25 % des 2,7 millions de personnes virémiques) ont un risque de progresser égale à la moitié de celui des patients avec des

transaminases anormales et où la moitié de cette population consomme beaucoup d'alcool. Dans ce cas, l'incidence annuelle de la mortalité liée au VHC entre 2010 et 2019 serait entre 2 et 3 fois plus importante que celle observée en 1991.

### **Modèle suisse**

Le modèle SPEARS a également été appliqué en Suisse (Sagmeister et coll., 2002), pour estimer la taille de l'épidémie du VHC, présente et future, ainsi que les coûts associés (non abordés dans ce chapitre). En Suisse, les sérologies et PCR positives pour le VHC sont à déclaration obligatoire depuis 1988 à l'Office fédéral de la santé publique. Les auteurs ont supposé une prévalence du VHC de 0,75 % et ont considéré que la distribution d'âge de la population suisse infectée par le VHC était la même que celle observée par l'Office fédéral de la santé publique (tableau 11.VIII). Il a été supposé aussi que 73,9 % des 52 500 sujets infectés par le VHC étaient virémiques, soit 38 797 sujets (*National center for health statistics*, 1996). La prévalence par âge des cirrhoses et des hépatites chroniques modérées et minimales a été obtenue par régression des données de 2 235 biopsies (Poynard et coll., 1997) comme dans le modèle précédent. Enfin, la distribution d'âge des infections futures a été estimée à partir de celle observée entre 1992 et 1998, en supposant que 80 % des sujets vont développer une infection chronique (tableau 11.VIII).

Le modèle SPEARS a été étendu de manière à considérer en plus le traitement des petits CHC (résection et transplantation) à partir de données d'expertise et de la littérature. De plus, cette étude prend en compte l'effet des traitements en supposant que 14 % des sujets infectés connaissent leur séropositivité et sont traités, à l'exception des patients avec cirrhose ou CHC. Parmi les patients traités, 40 % guérissent de leur infection. L'approche de modélisation est la même que celle utilisée dans l'étude de Wong (Wong et coll., 2000). Les cohortes par âge de sujets infectés par le VHC sont simulées dans le temps. Les résultats du modèle en termes de CHC, maladies chroniques du foie liées au VHC, en fonction de la prévalence du VHC, sont comparés aux données observées (mortalité par CHC et par maladies chroniques du foie toutes étiologies confondues) en supposant une part du VHC parmi les CHC entre 17 % et 44 % (tableau 11.IX).

Les estimations du modèle montrent qu'une prévalence de 0,75 % ne permet pas d'ajuster les données observées et que la prévalence du VHC se situerait plutôt entre 1,25 % et 1,75 %. Les prédictions de la morbidité et de la mortalité liées au VHC ont été obtenues en considérant une prévalence intermédiaire de 1,5 % (tableau 11.X).

D'après cette étude, la prévalence du VHC en Suisse a été réévaluée à la hausse, entre 1,25 et 1,75 %. Le modèle prédit une augmentation des complications liées au VHC dans les vingt prochaines années.

**Tableau 11.VIII : Prévalence et incidence par âge du VHC en Suisse (d'après Sagmeister et coll., 2002)**

Groupe d'âge	Population suisse	Prévalence		Incidence	
		VHC positif (%)	Nombre de patients VHC positifs	Nombre de nouveaux patients VHC positifs	VHC positif (%)
0-4	329 700	0,74	388	2	0,3
5-9	430 200	0,14	73	18	2,4
10-14	408 800	0,18	94	18	2,4
15-19	406 000	1,48	777	18	2,4
20-24	418 000	7,87	4 130	180	24,2
25-29	514 400	15,87	8 334	194	25,9
30-34	611 300	19,84	10 417	113	15,2
35-39	583 300	16,96	8 906	46	6,2
40-44	525 200	11,28	5 920	28	3,7
45-49	499 300	5,62	2 949	32	4,2
50-54	484 300	3,48	1 826	15	2,0
55-59	396 200	4,25	2 230	32	4,2
60-64	343 000	3,62	1 900	17	2,2
65-69	396 000	2,95	1 548	15	2,0
70-74	267 600	2,74	1 438	9	1,3
75-79	212 500	1,72	903	4	0,5
≥ 80	280 800	1,27	666	6	0,8
Total	7 106 600	100,00	52 500	746	100,0

**Tableau 11.IX : Complications liées au VHC estimées par le modèle en fonction de la prévalence et comparaison avec les observations pour la Suisse (d'après Sagmeister et coll., 2002)**

Événements en 1998	Observations (avec une part supposée du VHC parmi CHC entre 17 et 44 %)	Prédictions du modèle en fonction de la prévalence					
		0,75 %	1,00 %	1,25 %	1,50 %	1,75 %	2,00 %
Décès par CHC dus au VHC	98-132	55	73	92	110	128	147
Décès par maladie chronique du foie liée au VHC	109-283	107	143	179	216	251	287
Transplantation liée au VHC	14-18	8	11	14	16	19	22

**Modèle de Salomon**

L'étude de Salomon (Salomon et coll., 2002) présente un modèle épidémiologique de l'hépatite C aux États-Unis dont l'objectif est d'éclairer certains aspects de l'histoire naturelle du VHC et d'améliorer les estimations utilisées

**Tableau 11.X : Estimations en Suisse des complications futures liées au VHC fondées sur les cas prévalents en 1998 (d'après Sagmeister et coll., 2002)**

Événements	1998	2005	2010	2015	2020	2025	2030	2035
Incidence des CHC liés au VHC	114	163	186	196	195	183	165	141
Transplantations liées au VHC	16	22	28	33	35	35	33	29
Incidence des cirrhoses liées au VHC	1 046	1 058	982	873	749	622	500	386
Incidence des cirrhoses décompensées liées au VHC	256	379	443	471	472	448	406	348
Décès par maladie chronique du foie liée au VHC	216	256	325	378	406	410	389	348

pour prédire l'évolution de l'épidémie dans le futur. Les données de prévalence par âge issues de l'étude sur la santé et la nutrition (NHANES III) et les taux de mortalité par CHC entre 1979 et 1996 ont été utilisés pour calibrer le modèle. Le modèle, non seulement décrit l'histoire naturelle du VHC, mais aussi celle du VHB. De plus, contrairement à tout ce qui a été présenté jusqu'ici, le modèle décrit l'histoire des individus depuis la naissance jusqu'au décès. L'acquisition de l'infection est définie selon un modèle de transmission qui ne sera pas développé ici. Les stades d'histoire naturelle sont stratifiés par sexe et âge et sont définis selon le statut sérologique (VHC ou VHB) et clinique (lié au VHC, VHB ou autre cause). Le modèle distingue les personnes non infectées, infectées de façon chronique et infectées guéries. Les patients infectés par le VHC peuvent développer une infection chronique ou guérir, et une transition peut se produire dans les deux sens entre les stades d'infection chronique et d'infection guérie. De plus, un patient guéri de son infection par le VHC peut se réinfecter. Les patients infectés par le VHB peuvent soit développer une hépatite fulminante (et décéder), soit développer une infection chronique, soit guérir. Ils peuvent également guérir d'une infection chronique mais ils ne peuvent se réinfecter après guérison. La progression clinique du VHC et du VHB est divisée en progression lente et progression rapide. Elle inclut les stades de fibrose, la cirrhose, la décompensation, le CHC et le décès. Contrairement au VHC, les patients infectés par le VHB peuvent développer un CHC sans développer de cirrhose.

La première étape de la modélisation a consisté en une sélection d'intervalles de valeurs pour les paramètres d'histoire naturelle. À partir de ces valeurs, le modèle simule la progression de cohortes d'infection entre 1900 et 2000. Le but est d'identifier un sous ensemble de valeurs pour chaque paramètre qui soit compatible avec les données de prévalence du VHC et du VHB et les données observées de la mortalité par CHC. L'ajustement du modèle est mesuré séparément pour la prévalence du VHB, la prévalence du VHC, la mortalité par CHC en calculant trois vraisemblances, et globalement par un score égal à la somme de ces trois vraisemblances. Durant la première phase de simulation, les 30 meilleurs jeux de paramètres pour chaque vraisemblance séparée sont

identifiés et utilisés pour générer 27 000 nouveaux jeux de paramètres. Durant la deuxième phase de simulation, les 50 meilleurs jeux de paramètres pour le score global ont été identifiés et ont servi à générer à nouveau 50 000 nouvelles combinaisons de paramètres. Durant la dernière phase de simulations, les 50 meilleurs jeux de paramètres sont retenus.

L'incidence passée du VHC est reconstruite à partir d'un intervalle plausible de nouvelles infections défini par les 50 meilleurs modèles. Cet intervalle montre une augmentation de l'incidence des infections dans les années 1960 et une diminution après avoir atteint un pic dans les années 1980. L'approche utilisée montre que la progression de l'infection vers la cirrhose est très dépendante de l'âge et du sexe. La mortalité par CHC attendue jusqu'en 2020 est projetée à partir des 50 meilleurs modèles et présentée sous la forme d'un intervalle plausible. Cette étude souligne que les prédictions obtenues par ailleurs (Deuffic et coll., 1999 ; Wong et coll., 2000) correspondent à l'intervalle supérieur de cette étude et que des prédictions plus optimistes sont encore compatibles avec les observations.

#### **Modèle de Deuffic**

Le modèle développé pour la France (Deuffic et coll., 1999) a pour objectifs de reconstruire l'incidence passée du VHC et de prédire la mortalité liée au VHC attendue, en l'absence de nouvelles infections. Sa première version ne tenait pas compte de l'effet des traitements. Depuis, il a été mis à jour pour tenir compte des nouvelles données et de l'impact des nouvelles thérapeutiques (Deuffic-Burban et coll., 2003). Ces deux versions combinent les données observées de décès par CHC en supposant une part attribuable au VHC, et un modèle de l'histoire naturelle du VHC, pour estimer l'incidence du VHC dans le passé par rétro-calcul. À partir de l'incidence du VHC estimée, la mortalité par CHC et par décompensation est projetée dans le futur. La dernière version du modèle, qui prend en compte l'effet des traitements, est présentée.

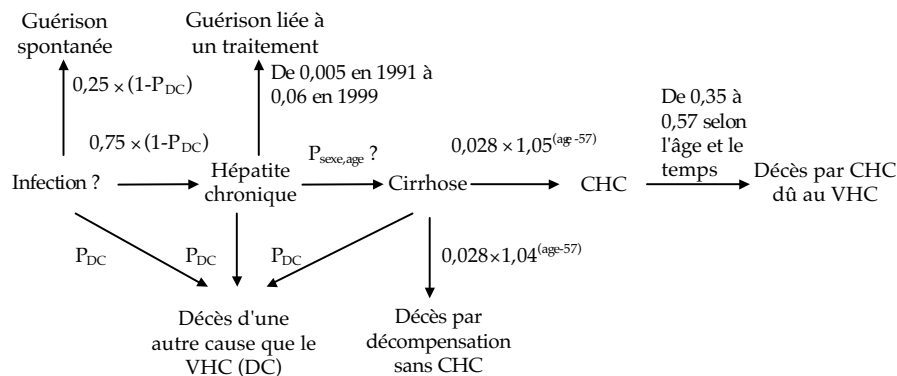
L'incidence passée du VHC est modélisée par une fonction logistique, réduite en 1990 de 40 % pour tenir compte des conséquences d'un dépistage systématique des dons de sang et de l'élimination des infections post-transfusionnelles. Le modèle suppose ensuite une incidence constante entre 1990 et 1994, puis entre 1995 et 1998, après une nouvelle réduction des incidences en 1995 de 50 % correspondant à une prise de conscience des risques de contamination par le VHC.

La méthodologie utilise les processus de Markov, dépendants du temps pour certains stades. Le modèle de progression de l'infection à VHC est décrit sur le tableau 11.XI et la figure 11.1. Les transitions indiquées sont des probabilités annuelles issues de la littérature ou estimées par le modèle ( $P_{\text{sexe,age}}$  définie par sexe et classe d'âge). L'effet des traitements a été pris en compte dans le modèle en supposant d'une part une proportion de patients traités, parmi les hépatites chroniques, égale à 5 % entre 1991 et 1994, 10 % entre 1995 et 1998 et 15 % en 1999 (Anaes, 2002), et d'autre part une proportion de patients qui

guérissent après un traitement égale à 10 % entre 1991 et 1994, 20 % entre 1995 et 1998 et 40 % en 1999 (Manns et coll., 2001). La mortalité générale de la population a également été prise en compte dans la progression (données du CépiDc-Inserm – Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès –) et est notée « Décès d'une autre cause que le VHC » sur la figure 11.1.

**Tableau 11.XI : Paramètres du modèle de progression de l'infection à VHC (d'après Deuffic-Burban et coll., 2003)**

Paramètres	Valeurs (références)
Proportion de nouvelles infections qui progressent vers une hépatite chronique au bout d'un an	75 % (Pagliaro et coll., 1999)
Probabilité de transition par an de l'hépatite chronique vers la cirrhose (dépendante de l'âge et du sexe)	Estimée
Probabilité de décès par an d'une décompensation (dépendante de l'âge)	$0,028 \times 1,04^{(\text{âge}-57)}$ (Degos et coll., 2000)
Probabilité de transition par an de la cirrhose vers le CHC (dépendante de l'âge)	$0,028 \times 1,05^{(\text{âge}-57)}$ (Degos et coll., 2000)
Probabilité de décès par an d'un CHC (dépendante de l'âge et du temps)	(El-Serag et coll., 2001)
À l'âge de 20-39 ans	0,35
À l'âge de 40-59 ans	
Jusqu'en 1981	0,54
1982-1986	0,48
1987-1991	0,45
À partir de 1992	0,41
À partir de 60 ans	
Jusqu'en 1981	0,57
1982-1986	0,54
1987-1991	0,50
À partir 1992	0,46
Proportion de décès par CHC attribuable au VHC	27 % (Bréchet et coll., 1998)
Prévalence des infections chroniques C en 1994	500 000 (Dubois et coll., 1997)
Proportion de sujets traités parmi les hépatites chroniques C	(Anaes, 2002)
1991-1994	5 %
1995-1998	10 %
1999	15 %
2001 (pour l'hypothétique campagne de traitement de masse)	50 %-100 %
Proportion de négativation du virus parmi les sujets traités	(Manns et coll., 2001)
1991-1994	10 %
1995-1998	20 %
1999	40 %
2001 (pour l'hypothétique campagne de traitement de masse)	60 %



**Figure 11.1 : Modèle de progression de l'infection à VHC (d'après Deuffic-Burban et coll., 2003)**

La distribution de l'âge à l'infection des sujets infectés par le VHC est fondée sur celle de patients issus de trois cohortes françaises (Poynard et coll., 1997). La prévalence du VHC estimée en 1994 à 500 000 (Dubois et coll., 1997) est utilisée pour calibrer le modèle. Les données de mortalité par CHC de 1979 à 1998 sont issues de la base du CépiDc-Inserm (cause de mortalité 155.0 de la CIM-9). À partir des résultats français d'une étude européenne sur l'impact des différents virus hépatiques sur le CHC (cohorte de 503 patients avec un CHC répartis sur six centres en France, Allemagne, Grèce, Italie, Espagne et Royaume-Uni), on a supposé que 27 % des décès par CHC étaient attribuables au VHC (Bréchet et coll., 1998). Dans une première analyse, cette part de 27 % a été considérée constante sur toute la période. Dans une analyse de sensibilité, d'autres alternatives ont été testées : une part constante de 15 % ou 40 % (analyse A) et une part qui augmente de 5 % en 1979 à 27 % en 1998 selon un modèle linéaire ou exponentiel (analyse B). Ces décès par CHC attribuables au VHC vont être comparés aux résultats fournis par le modèle et vont permettre d'optimiser les paramètres inconnus.

Le modèle simule les cohortes d'infection stratifiées par sexe, âge et année d'infection. Des valeurs initiales sont attribuées aux paramètres inconnus (les paramètres du modèle de l'incidence passée du VHC et les probabilités de progression de l'hépatite chronique vers la cirrhose par âge et sexe). Ces valeurs de paramètres déterminent le nombre initial de sujets infectés chaque année, auquel est appliquée la distribution par âge et sexe, définissant ainsi la taille des cohortes d'infection par sexe, âge et année d'infection. Le modèle de la figure 11.1 est ensuite appliqué à chaque cohorte. Dans un premier temps, le nombre de sujets en infection chronique estimé par le modèle est comparé à l'estimation de la prévalence du VHC en 1994 (fixée à 500 000 personnes) et tous les nombres estimés par le modèle sont réévalués pour calibrer cette prévalence. Ensuite, les décès par CHC estimés par le modèle sont comparés

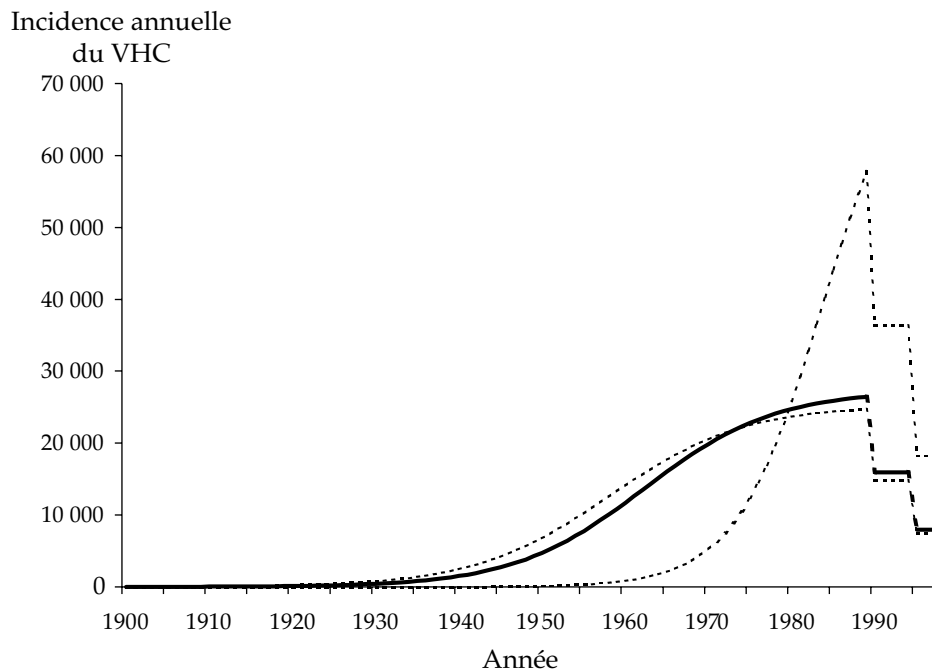
aux observations à l'aide du critère des moindres carrés pondérés et de l'algorithme d'optimisation de Levenberg-Marquardt (Marquardt, 1963). L'algorithme d'optimisation propose un nouveau jeu de paramètres et l'ensemble du processus de simulation est répété de façon itérative jusqu'à l'obtention du meilleur ajustement possible aux données observées.

Les paramètres estimés pour l'incidence passée du VHC et pour les probabilités de progression de l'hépatite chronique vers la cirrhose par âge et sexe vont servir ensuite à projeter les décès futurs liés au VHC (décès par CHC et par décompensation) jusqu'en 2070. Les prédictions sont obtenues en l'absence de nouvelles infections après 1998, et représentent donc des bornes inférieures de la morbidité et mortalité attendues. D'autres scénarios hypothétiques de traitement ont été testés, en supposant d'une part l'absence de traitement efficace, d'autre part un programme de dépistage et de traitement de masse en 2001 qui atteindrait 50 % ou 100 % de la population d'hépatites chroniques C et qui guérirait 60 % d'entre elles.

La figure 11.2 montre l'incidence annuelle estimée par le modèle jusqu'en 1998, ainsi que les estimations minimales et maximales obtenues dans l'analyse de sensibilité, en faisant varier la part du VHC parmi les décès observés par CHC. Le modèle de base estime le début des infections dans les années 1940 et une incidence maximale de 26 000 (24 000-58 000) atteinte avant 1990, date de l'introduction du dépistage par test Elisa du VHC dans les dons de sang. Le modèle suppose ensuite une incidence constante entre 1990 et 1994, puis entre 1995 et 1998, après une nouvelle réduction des incidences en 1995 de 50 % correspondant à une prise de conscience des risques de contamination par le VHC. En supposant les deux réductions de l'incidence des infections en 1990 et en 1995, l'incidence annuelle estimée en 1998 est de 8 000 (7 000-18 000), compatible avec les résultats de la conférence de consensus estimant à environ 5 000 les nouvelles infections en 2002 (Anaes, 2002).

Les prédictions du modèle de base en termes de mortalité liée au VHC sont illustrées sur la figure 11.3 avec le traitement actuel et sous l'hypothèse d'un dépistage et d'un traitement de masse. Avec le traitement actuel, la mortalité liée au VHC augmente jusqu'en 2022 (+ 60 % par rapport à 1998). Les prédictions obtenues en l'absence de traitement sont très proches de celles obtenues avec le traitement actuel et ne sont pas présentées. En effet, le traitement ne concerne qu'une minorité de personnes et n'a que peu d'impact sur les conséquences des infections survenues jusqu'en 1998. En examinant l'effet d'un traitement de masse en 2001 qui couvrirait 50 % de la population atteinte d'hépatite chronique C, la mortalité liée au VHC continue d'augmenter mais de façon beaucoup plus lente (+ 16 % en 2022 par rapport à 1998). Enfin, en supposant le traitement de l'ensemble de la population atteinte d'hépatite chronique C en 2001, la mortalité liée au VHC commence à diminuer dès 2002.





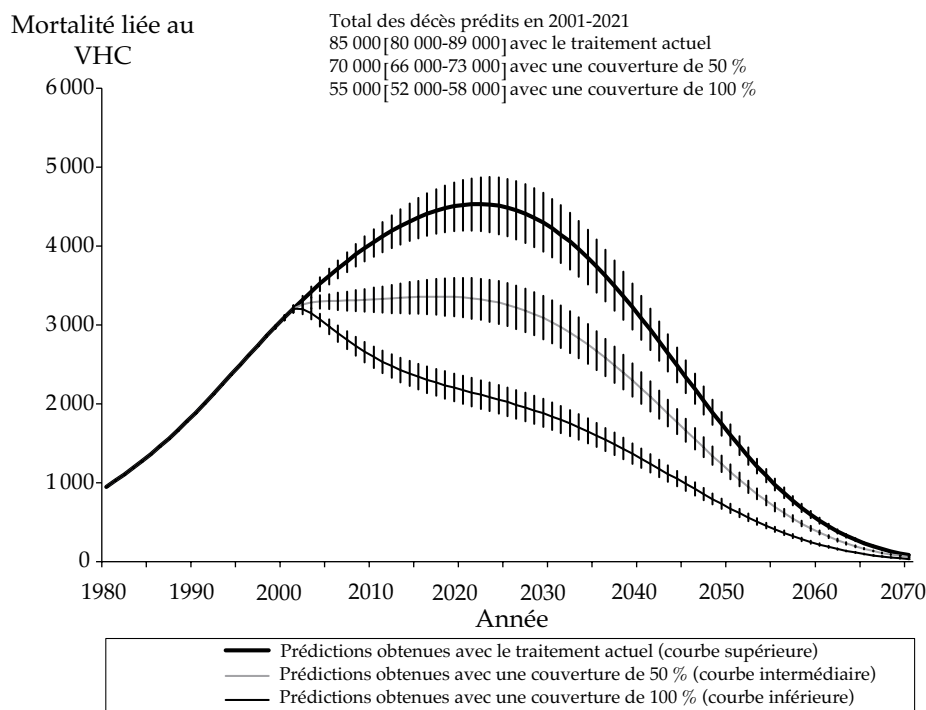
**Figure 11.2 : Estimation de l'incidence annuelle du VHC (d'après Deuffic-Burban, 2003)**

Les courbes en pointillé correspondent aux estimations de l'incidence du VHC, minimales et maximales, obtenues dans l'analyse de sensibilité en faisant varier la part du VHC parmi les décès observés par CHC.

Les résultats de l'analyse de sensibilité concernant la part des CHC attribuable au VHC sur la mortalité liée au VHC sont présentés sur les figures 11.4 (analyse A) et 11.5 (analyse B). Comme cette part s'applique sur les données observées de CHC entre 1979 et 1998, l'incidence de la mortalité liée au VHC prédite par le modèle est modifiée également sur cette période.

Sur la figure 11.4, l'effet d'une part du VHC plus faible (15 %) et plus élevée (40 %) est illustré. La mortalité liée au VHC présente une augmentation en 2022 par rapport à 1998 de 100 % dans le premier cas et de 40 % dans le deuxième cas. Sur la figure 11.5, l'effet d'une part du VHC qui a augmenté dans le temps de 5 % en 1979 à 27 % en 1998 selon un modèle linéaire ou un modèle exponentiel est illustré. La mortalité liée au VHC présente une augmentation en 2022 par rapport à 1998 de 160 % dans le premier cas et de 190 % dans le deuxième cas.

En résumé, cette étude confirme que la mortalité liée au VHC est en augmentation en France, malgré l'efficacité des traitements. Cette augmentation est estimée entre 40 % et 190 % selon les hypothèses du modèle concernant la part du VHC parmi les décès observés par CHC. De plus, cette étude montre

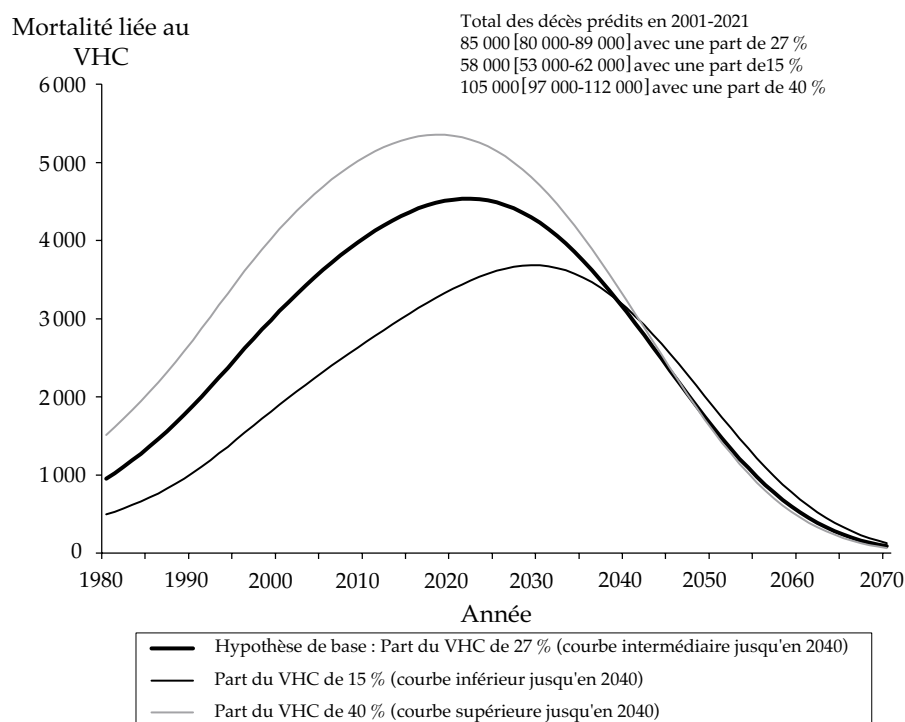


**Figure 11.3 : Prédiction de la mortalité liée au VHC (d'après Deuffic-Burban et coll., 2003)**

Les barres verticales correspondent aux intervalles de confiance.

qu'un dépistage de masse et un traitement efficace (60 % de guérison) couvrant 50 % de la population en stade d'hépatite chronique auraient un impact sur la mortalité attendue de cette population.

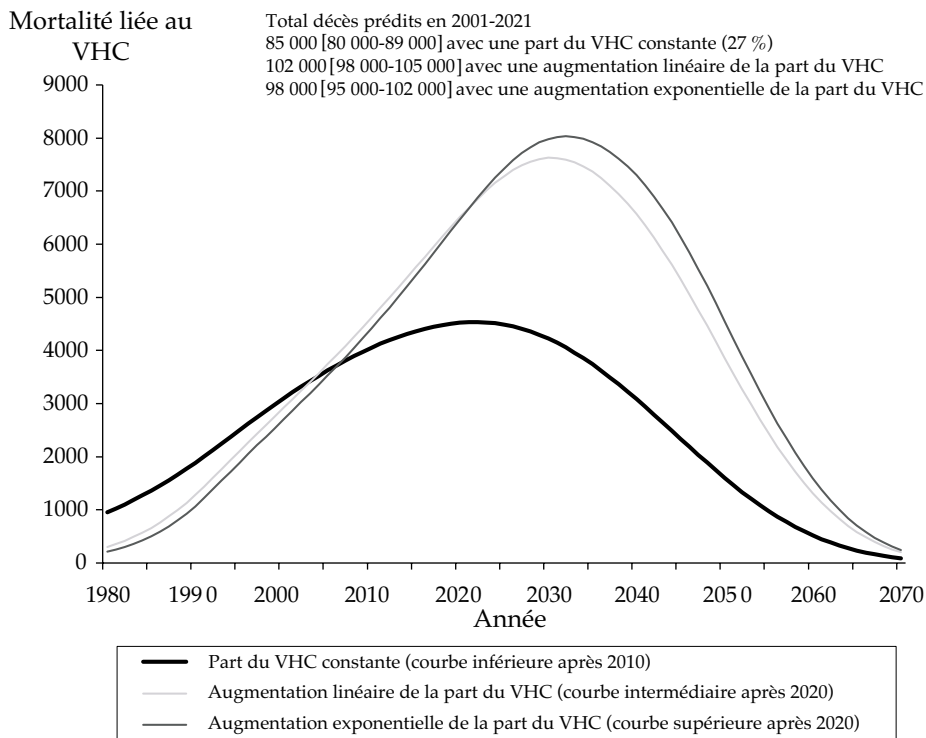
Les modèles présentés s'accordent pour dire que la morbidité et la mortalité liées à l'hépatite C vont augmenter dans les années à venir. Ils ont comme points communs des faiblesses liées aux données et estimations sur lesquelles ils s'appuient et à partir desquelles des hypothèses sont extrapolées. La plupart de ces modèles ne tiennent pas compte des nouvelles infections futures dans les prévisions de la morbidité et de la mortalité associées au VHC. En ce qui concerne la France, le modèle développé comporte certaines hypothèses simplificatrices, comme le choix d'une fonction logistique pour modéliser l'incidence passée du VHC jusqu'en 1990, ou encore l'hypothèse d'une guérison complète d'une certaine proportion de patients traités. Ces limites pourraient à terme être corrigées.



**Figure 11.4 : Prédications de la mortalité liée au VHC selon l'analyse A (d'après Deuffic-Burban et coll., 2003)**

## Évolution prévisible de l'infection par le VHC en France

Les seules estimations disponibles de l'évolution prévisible de l'infection par le VHC en France sont celles du modèle français (Deuffic et coll., 1999) mis à jour pour les nouvelles données épidémiologiques et thérapeutiques (Deuffic-Burban et coll., 2003). Ce modèle a été largement décrit dans les paragraphes précédents. Ce modèle, tout comme ceux développés ailleurs qu'en France, comporte des limites liées aux données et estimations sur lesquelles il s'appuie et à partir desquelles des hypothèses sont avancées. Les estimations fournies sont donc dépendantes de ces données. Le modèle français repose notamment sur l'estimation de 500 000 personnes ayant une infection chronique C fin 1994 et sur les données observées de décès par CHC entre 1979 et 1998, dont la part liée au VHC est incertaine. Cependant, ce modèle a permis de donner des estimations raisonnables de l'incidence passée du VHC et de la mortalité future par CHC liée au VHC dans sa première version (Deuffic et coll., 1999). La mise à jour de ce modèle ne change pas significativement les estimations de l'incidence passée du VHC pour le scénario de base. En revanche, la prise en



**Figure 11.5 : Prédications de la mortalité liée au VHC selon l'analyse B (d'après Deuffic-Burban et coll., 2003)**

compte des incertitudes, concernant la part du VHC parmi les décès par CHC, conduit à des scénarios différents.

Le tableau 11.XII présente les estimations de la morbidité et mortalité liées au VHC prédites fin 2002 et pour 2022, en l'absence de nouvelles infections. En effet, il est difficile de faire des hypothèses raisonnables sur l'incidence des nouvelles infections par le VHC dans le futur, et il est préférable de fournir des prédictions sans tenir compte des infections futures, sachant que ces prédictions représentent donc une borne inférieure. Le scénario d'un traitement des nouveaux cas de cirrhose, en supposant une guérison de 50 %, à partir de 2003 a été testé. En effet, alors que les précédentes conférences de consensus ne préconisaient pas le traitement des patients en stade de cirrhose, la dernière conférence, qui s'est tenue en France en 2002, envisage le traitement des patients ayant une cirrhose compensée (Anaes, 2002). L'impact de ce scénario en termes de morbidité et mortalité attendues en 2022, pour les infections survenues jusqu'en 1998, est présenté en dernière colonne du tableau. Les intervalles de « confiance » incluent les incertitudes concernant la part du VHC parmi les décès observés par CHC (limites inférieure et supérieure obtenues avec les différentes hypothèses testées).

**Tableau 11.XII : Morbidité et mortalité liées au VHC prédites pour 2002 et pour 2022 (d'après Deuffic-Burban, 2003)**

	Année 2002		Année 2022	
			Traitement actuel	Traitement des cirrhoses
Nb de personnes infectées	478 000 (467 000-540 000)		282 000 (257 000-366 000)	261 000 (234 000-331 000)
Nb de personnes dans le stade d'hépatite chronique C	431 000 (404 000-493 000)		234 000 (200 000-307 000)	234 000 (200 000-307 000)
Nb de personnes dans le stade de cirrhose	45 000 (31 000-60 000)		45 000 (39 000-80 000)	26 000 (22 000-44 000)
Nb de personnes dans le stade de CHC	2 000 (1 200-2 700)		2 800 (2 100-4 200)	1 600 (1 200-2 300)
Nb annuel de décès liés au VHC	3 300 (2 000-4 400)		4 500 (3 500-6 900)	2 500 (1 900-3 800)

Alors que le nombre de personnes au stade de cirrhose prédit pour les infections survenues jusqu'en 1998 est similaire en 2002 et 2022, le nombre de personnes atteintes de CHC et le nombre annuel de décès liés au VHC continuent d'augmenter avec le traitement actuel, passant respectivement de 2 000 (1 200-2 700) à 2 800 (2 100-4 200) et de 3 300 (2 000-4 400) à 4 500 (3 500-6 900) en 20 ans. En supposant un traitement large (100 %) et efficace (50 % de guérison) des cirrhoses à partir de 2003, les nombres de personnes dans les stades de cirrhose et de CHC attendus en 2022 diminuent respectivement d'environ 45 000 à 26 000 (42 %) et d'environ 2 800 à 1 600 (43 %), et la mortalité annuelle attendue dans les vingt prochaines années est réduite de 44 % (environ 2 500 décès au lieu de 4 500).

**En conclusion**, le modèle français montre que le traitement actuel de l'infection par le VHC est insuffisant pour avoir un impact sur la morbidité et la mortalité dans les vingt prochaines années. En effet, le traitement du VHC ne concerne qu'une minorité de patients, parce que d'une part, tous les patients ne sont pas candidats au traitement et que d'autre part, beaucoup de patients potentiellement traitables ne sont pas dépistés. De plus, les nouveaux traitements efficaces sont encore trop récents pour avoir un impact significatif sur le devenir de la population infectée jusqu'en 1998. En revanche, les simulations montrent qu'un traitement efficace couvrant 50 % de la population en stade d'hépatite chronique et un traitement efficace couvrant tous les nouveaux patients atteints de cirrhose auraient chacun un impact sur la morbidité et la mortalité attendues dans cette population.

## BIBLIOGRAPHIE

ALTER MJ, HADLER SC, JUDSON FN, MARES A, ALEXANDER J et coll. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 1990, **264** : 2231-2235

ALTER MJ, MARGOLIS HS, KRAWCZYNSKI K, JUDSON FN, MARES A et coll. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1899-1905

ALTER MJ, CONRYCANTILENA C, MELPOLDER J, TAN D, VANRADEN M et coll. Hepatitis C in asymptomatic blood donors. *Hepatology* 1997, **26** : S29-S33

ALTER MJ, KRUSZON-MORAN D, NAINAN OV, MCQUILLAN GM, GAO F et coll. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999, **341** : 556-562

ANAES (agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Traitement de l'hépatite C. Conférence de consensus, Paris 2002. Résumé consultable sur le site : <http://www.anaes.fr/ANAES/framedef.nsf/WebMasterparpage/71e60e94c17622aec125667f0023974b?OpenDocument>

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

ASCHER NL, LAKE JR, EMOND J, ROBERTS J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1994, **20** : 24S-27S

BENNETT WG, INOUE Y, BECK JR, WONG JB, PAUKER SG et coll. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997, **127** : 855-865

BRÉCHOT C, JAFFREDO F, LAGORCE D, GERKEN G, ZUMBUSCHENFELDE KM et coll. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe : results of a European concerted action. *J Hepatol* 1998, **29** : 173-183

CAMPAGNE NATIONALE D'INFORMATION SUR L'HÉPATITE C, D'INCITATION AU DÉPISTAGE. Dossier de presse. Juin 2001

CHRISTENSEN E, KRINTEL JJ, HANSEN SM, JOHANSEN JK, JUHL E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis : survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1989, **24** : 999-1006

DEGOS F, CHRISTIDIS C, GANNE-CARRIÉ N, FARMACHIDI JP, DEGOTT C et coll. Hepatitis C virus related cirrhosis : time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000, **47** : 131-136

DETRE KM, BELLE SH, LOMBARDDERO M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepatol Rev* 1996, **2** : 219-228

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

DEUFFIC-BURBAN S. Prédiction de la morbidité et mortalité liées à l'hépatite chronique C en France. Communication personnelle 2003

DEUFFIC-BURBAN S, WONG JB, VALLERON AJ, COSTAGLIOLA D, DELFRAISSY JF et coll. Comparing the Public Health burden of chronic hepatitis C and HIV infection in France. *Soumis* 2003

DUBOIS F, DESENCLOS JC, MARIOTTE N, GOUDEAU A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994 : Seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. *Hepatology* 1997, **25** : 1490-1496

EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1999, **30** : 956-961

EL-SERAG HB, MASON AC, KEY C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 2001, **33** : 62-65

FATTOVICH G, GIUSTINA G, DEGOS F, TREMOLADA F, DIODATI G et coll. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997, **112** : 463-472

KILPE VE, KRAKAUER H, WREN RE. An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to Medicare. *Transplant* 1993, **56** : 554-561

LAW MG. Modelling the hepatitis C virus epidemic in Australia. *J Gastroenterol Hepatol* 1999, **14** : 1100-1107

MANN S, MCHUTCHISON JG, GORDON SC, RUSTGI VK, SHIFFMAN M et coll. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. *Lancet* 2001, **358** : 958-965

MARQUARDT D. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J Soc Indust Appl Math* 1963, **11** : 431-441

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, NHANES III, Laboratory Data File [Public use data file and documentation]. National Center for Health Statistics, 1996

OHLEN J, LIEGL JM, SELMAIR H. Progression and natural history of chronic hepatitis B and C. *Leber Magen Darm* 1995, **25** : 205-210

OKUDA K, OHTSUKI T, OBATA H, TOMIMATSU M, OKAZAKI N et coll. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment : study of 850 patients. *Cancer* 1985, **56** : 918-928

PAGLIARO L, PERI V, LINEA C, CAMMA C, GIUNTA M et coll. Natural history of chronic hepatitis C. *Italian J Gastroenterol Hepatol* 1999, **31** : 28-44

POYNARD T, BEDOSSA P, OPOLON P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, DOSVIRC groups. *Lancet* 1997, **349** : 825-832

REMIS T, HOGG R, KRAHN MD, PREIKSAITIS JK, SHERMAN M. Estimating the number of blood transfusion recipients infected by hepatitis C virus in Canada, 1960-85 and 1990-92. *Report to Health Canada*, June 22, 1998

- RODGER AJ, THOMSON JA, THOMPSON SC, JOLLEY D, MIJCH AM et coll. Assessment of long-term outcomes of hepatitis C virus infection in a cohort of patients with acute hepatitis in 1971-1975 : results of a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 1999, **14** : 269-273
- ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, PAWLITSKY JM, DHUMEAUX D, AUDIGIER JC et coll. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease : a French survey of 6,664 patients. *Hepatology* 1997, **26** : 485-490
- SAGMEISTER M, RENNER EL, MULLHAUPT B, WONG JB. Simulation of hepatitis C based on a mandatory reporting system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, **14** : 25-34
- SALERNO F, BORRONI G, MOSER P, BADALAMENTI S, CASSARA L et coll. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites : a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993, **88** : 514-519
- SALOMON JA, WEINSTEIN JS, HAMMITT JK, GOLDIE SJ. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 761-773
- SEEFF LB, BUSKELL-BALES Z, WRIGHT EC, DURAKO SJ, ALTER HJ et coll. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1906-1911
- SOTO B, SANCHEZ-QUIJANO A, RODRIGO L, DEL OLMO JA, GARCIA-BENGOECHE AM et coll. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997, **26** : 1-5
- TAKAHASHI M, YAMADA G, MIYAMOTO R, DOI T, ENDO H et coll. Natural course of chronic hepatitis C. *Amer J Gastroenterol* 1993, **88** : 240-243
- TELFER P, SABIN C, DEVEREUX H, SCOTT F, DUSHEIKO G et coll. The progression of HCV-associated liver disease in cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994, **87** : 555-561
- THE VETERANS AFFAIRS COOPERATIVE VARICEAL SCLEROTHERAPY GROUP. Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled from esophageal varices : results of a randomized, multicenter clinical trial. *Hepatology* 1994, **20** : 618-625
- TREMOLADA F, CASARIN C, ALBERTI A, DRAGO C, TAGGER A et coll. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992, **16** : 273-281
- WONG J, MCQUILLAN GM, MCHUTCHISON JG, POYNARD T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000, **90** : 1562-1569
- YOUSUF M, NAKANO Y, TANAKA E, SODEYAMA T, KIYOSAWA K. Persistence of viremia in patients with type-C chronic hepatitis during long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1992, **27** : 812-816
- ZOU S, TEPPER M, EL SAADANY S. Prediction of hepatitis C burden in Canada. *Can J Gastroenterol* 2000, **14** : 575-580