

^b
**UNIVERSITÄT
BERN**

Analyse de Situation des Hépatites B et C en Suisse

Rapport Intégral (mit Zusammenfassung in
deutscher Sprache)

Auteurs (contributions égales):

Cindy Zahnd

Matteo Brezzi

Barbara Bertisch

Fabio Giudici

Olivia Keiser

Sur mandat de l'Office fédéral de
la santé publique (OFSP)

23.03.2017

Impressum

Numéro de contrat: 16.003054

Durée du projet: Juin 2016 – Novembre 2016

Période de relevé des données: Juin 2016 – Octobre 2016

Direction du projet à l'OFSP: Christian Schätti Zundel, Abteilung Übertragbare Krankheiten,
Sektion Impfeempfehlungen und Bekämpfungsmassnahmen

Adresse de correspondance: Olivia Keiser
Universität Bern
Institut für Sozial und Präventivmedizin (ISPM)
Finkenhubelweg 11
3012 Bern

Université de Genève (valable au 1^{er} mars 2017)
Institut de santé globale
9 Chemin des Mines
1202 Genève

olivia.keiser@me.com

Table des matières/Inhaltsverzeichnis

Table des matières/Inhaltsverzeichnis	3
Tableaux.....	5
Figures.....	6
Glossaire.....	7
Résumé.....	8
I. Introduction.....	8
II. Méthode et déroulement de l'étude.....	8
III. Résultats et discussion.....	9
a. Charge de la maladie	9
b. Problème pour la santé publique et actions requises.....	10
IV. Conclusions et leçons tirées	10
V. Recommandations.....	10
a. Prise en charge des patients.....	11
b. Qualité des données et surveillance continue	12
Tableau récapitulatif.....	13
Zusammenfassung	21
I. Einleitung	21
II. Methode und Ablauf der Analyse.....	21
III. Ergebnisse und Diskussion.....	22
a. Krankheitslast	22
b. Probleme für die öffentliche Gesundheit und erforderliche Massnahmen.....	23
IV. Schlussfolgerungen.....	23
V. Empfehlungen	24
a. Patientenversorgung	24
b. Qualität der Daten und fortgesetzte Überwachung	25
Übersichtstabelle	26
1. Introduction.....	34
2. Charge de la maladie.....	35
2.1 Prévention	35
2.1.1 Vaccination contre le VHB.....	35
2.2 Incidence.....	37
2.3 Prévalence	37
2.3.1 Revue de littérature et méta-analyse	37
2.3.2 Donneurs de sang.....	41
2.4 Diagnostics.....	43
2.4.1 Cas déclarés.....	43
2.5 Traitement	46

2.5.1	Nombre de traitements vendus	46
2.5.2	Eligibilité au traitement et stade de la fibrose du foie pour le VHC.....	47
2.6	Morbidité et mortalité.....	48
2.6.1	Hospitalisations	48
2.6.2	Cancers	51
2.6.3	Transplantations.....	53
2.6.4	Complications extra-hépatiques	55
2.6.5	Hépatite D	56
2.6.6	Mortalité.....	57
3.	Problèmes pour la santé publique et actions requises	59
3.1	Bénéfices et effets néfastes du dépistage du VHC chez les personnes en stade pré-clinique.....	59
3.1.1	Introduction.....	59
3.1.2	Etat des lieux des recommandations concernant le dépistage des cohortes de naissance	59
3.1.3	Evaluer l'utilité d'un programme de dépistage.....	60
3.1.4	Evaluation des programmes de dépistage mis en place aux Etats-Unis	67
3.1.5	Alternatives au dépistage de la cohorte de naissance	67
3.1.6	Conclusions.....	68
3.2	Groupes à risques	68
Objectifs	68	
Méthodes	68	
Résultats et discussion	68	
3.3	Discussion sur le dépistage et le traitement des femmes enceintes	73
4.	Discussion générale.....	75
4.1	Charge de la maladie	75
4.1.1	Incidence	75
4.1.2	Prévalence	75
4.1.3	Morbidité et mortalité	76
4.2	Cascade Thérapeutique	77
4.2.1	Diagnostic	77
4.2.2	Traitement.....	77
4.3	Recommandations.....	78
4.3.1	Prise en charge des patients	78
4.3.2	Qualité des données et surveillance continue	79
4.3.3	Activités de surveillance	80
	Remerciements	81
	Annexe	82
	Références	95

Tableaux

<i>Tableau 1</i> Tableau récapitulatif.....	13
<i>Tableau 2</i> Nombre de traitements contre le VHC.	47
<i>Tableau 3</i> Nombre de traitements contre le VHB.	47
<i>Tableau 4</i> Liste des publications retenues, populations à risque et type de marqueurs disponibles.	82
<i>Tableau 5</i> Stratégie de recherche dans Pubmed.	84
<i>Tableau 6</i> Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS) données à l'inscription (8 août 2016).	94

Figures

Figure 1 Cheminement pour la sélection des études contenant des informations originales de prévalence des hépatites B et C en Suisse.	38
Figure 2 Meta-analyse pour AgHBs dans la population à bas risque.	39
Figure 3 Meta-analyse pour anti-VHC dans la population à bas risque.	40
Figure 4 Prévalence (figure du haut) et incidence (figure du bas) par 100,000 habitants des hépatites B et C chez les donneurs de sang.	42
Figure 5 Nombre de cas notifiés de VHB et de VHC selon l'origine.	44
Figure 6 Nombre de cas de VHB et de VHC par an et pays d'où sont originaires les cas.	45
Figure 7 Type de causes d'hospitalisation.	50
Figure 8 Type de causes d'hospitalisation en lien avec le VHC.	50
Figure 9 Nombre de nouveaux cas de cancer du foie et mortalité due aux cancers du foie.	52
Figure 10 Taux d'incidence et taux de mortalité standardisés des cancers du foie.	52
Figure 11 Pourcentage de personnes avec l'AgHBs positif et /ou l'anti-VHC positif parmi toutes les personnes enregistrées pour une transplantation du foie.	54
Figure 12 Analyse des „risques concurrents“ pour les personnes avec l'AgHBs positif, avec l'anti-VHC positif et pour toutes les personnes sur la liste d'attente des transplantations du foie.	55
Figure 13 Taux de mortalité standardisés (et nombres de cas dans le tableau) pour le VIH, le VHB et le VHC.	58
Figure 14 Prévalence en % des anticorps anti-HBc dans la population à bas risque.	84
Figure 15 Prévalence en % des anticorps anti-HBc dans la population à haut risque.	85
Figure 16 Prévalence en % des AgHBs dans la population à haut risque.	85
Figure 17 Prévalence en % des anticorps anti-VHC dans la population à haut risque.	86
Figure 18 Nombre de cas confirmés de sang contaminé par l'hépatite C parmi les donneurs de sang, par décennie de naissance et sexe.	86
Figure 19 Nombre de cas de VHB selon la macro-région d'où sont originaires les cas.	87
Figure 20 Taux de VHB et de VHC pour 1000 personnes par an et pays d'où sont originaires les cas.	87
Figure 21 Nombre de cas de VHB déclarés selon la région d'Afrique d'où sont originaires les cas.	88
Figure 22 Nombre de cas de VHC déclarés selon la macro-région d'où sont originaires les cas.	88
Figure 23 Causes d'hospitalisations: VHC, VHB, VIH (proportion du nombre total d'hospitalisations et 95% CI).	89
Figure 24 Causes principales d'hospitalisation ou l'une des causes supplémentaires selon l'âge, VHB et VHC.	90
Figure 25 Taux d'incidence annuelle standardisés pour l'âge de cancer du foie, stratifiés par sexe et par région linguistique.	91
Figure 26 Taux de mortalité annuelle standardisés pour l'âge de cancer du foie et stratifiés par sexe et par région linguistique.	91
Figure 27 Taux standardisés de mortalité en 2007 pour les maladies du foie ayant pour cause une consommation excessive d'alcool en 2007.	92
Figure 28 Statut en % des personnes sur la liste des transplantations du foie pour chaque année.	92
Figure 29 Statut en % des personnes sur la liste des transplantations du foie pour chaque année par type d'hépatite.	93

Glossaire

AASLD	Association Américaine pour l'Etude des Maladies du Foie (American Association for the Study of Liver Diseases en anglais)
AgHBs	Antigène membranaire du VHB
AMS	Assemblée Mondiale de la Santé
Anti-HBc	Anticorps contre le noyau viral du VHB
Anti-HBs	Anticorps contre la superficie virale du VHB
Anti-VHC	Anticorps contre le VHC
ARUD	Arud Zentren für Suchtmedizin
CDC	Centre pour le Contrôle et la Prévention des Maladies (Centers for Disease Control and Prevention en anglais)
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10 ^{ème} révision
CRS	Croix Rouge Suisse
AAD	Antiviraux à Action Directe
EASL	Association Européenne pour l'Etude du Foie (European Association for the Study of the Liver en anglais)
HSH	Hommes qui ont des rapports Sexuels avec des Hommes
IDSA	Société des Maladies Infectieuses Américaine (Infectious Diseases Society of America en anglais)
NICER	Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer (Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung en allemand)
OFS	Office Fédéral de la Statistique
OFSP	Office Fédéral de la Santé Publique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
PCR	Amplification en chaine par polymérase (Polymerase Chain Reaction en anglais)
PQID	Personnes Qui s'Injectent des Drogues
QALY	Années de vie pondérées par la qualité (Quality Adjusted Life Years en anglais)
RVS	Réponse Virologique Soutenue
SCCS	Cohorte Suisse de l'Hépatite C (Swiss Hepatitis C Cohort Study en anglais)
SHCS	Cohorte Suisse du VIH (Swiss HIV Cohort Study en anglais)
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TSO	Traitement de Substitution avec des opioïdes
UE	Union Européenne
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite D
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Résumé

I. Introduction

Les hépatites virales de type B et C sont une des principales causes de morbidité et mortalité dans le monde [1-5]. En Europe, on estime qu'en 2010 l'hépatite B a causé environ 31,000 décès et que l'hépatite C en a causé un peu plus de 57,000. Ensemble, les hépatites B et C auront donc causé environ dix fois plus de décès que le VIH [1, 6]. Des traitements avec des antiviraux à action directe permettent de soigner l'hépatite C dans plus de 90% des cas [7]. En Suisse, le remboursement de ces traitements est restreint aux patients avec une fibrose au moins de stade F2 ou souffrants de symptômes liés à des manifestations extra-hépatiques [8, 9]. En ce qui concerne l'hépatite B, des traitements permettant de contrôler la réplication virale existent mais la meilleure arme contre cette infection reste la vaccination.

L'arrivée de nouveaux antiviraux très efficaces contre le VHC a initié un mouvement global ayant pour objectif d'améliorer l'accès au dépistage et aux traitements. Aux Etats-Unis, les recommandations incluent maintenant le dépistage systématique des personnes nées entre 1945 et 1965 chez qui la prévalence de l'hépatite C est plus élevée que dans le reste de la population [10]. La stratégie mondiale du secteur de la santé sur les hépatites, document édité par l'OMS, fournit une feuille de route pour l'élimination de l'hépatite virale: l'objectif est une réduction de 90% de l'incidence et de 65% de la mortalité d'ici 2030 [11]. En accord avec ces recommandations, plusieurs pays préconisent à présent de traiter les personnes contre le VHC indépendamment du stade de leur maladie. L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a été invité en 2014 par les experts suisses de l'hépatite virale à prendre part à l'élaboration d'une stratégie nationale de lutte contre l'hépatite virale. L'OFSP a décidé qu'il fallait d'abord effectuer une analyse approfondie de la situation. Les résultats de cette analyse serviront de base pour décider si, et dans quelle mesure, l'OFSP devrait s'engager dans une stratégie nationale de lutte contre les hépatites B et C. Concernant les usagers de drogues, une autre analyse de la situation de l'hépatite C a déjà été menée en 2013/14 [12]. Dans l'analyse de la situation actuelle, l'accent est mis sur les hépatites B et C en dehors du domaine de la drogue.

La présente étude devra permettre de répondre aux questions suivantes (les questions détaillées ainsi qu'un résumé des résultats principaux sont décrits dans un Tableau récapitulatif):

- Quelle est la charge des hépatites B et C en Suisse?
- Est-ce que les hépatites B et C représentent un problème pour la santé publique qui nécessiterait une intervention?

II. Méthode et déroulement de l'étude

Nous avons utilisé une combinaison de deux méthodes principales: des revues de littérature et des analyses de données primaires.

Nous avons analysé les données primaires suivantes: 1) les données de la mortalité (1995-2014) et des hospitalisations (1998-2014) de l'OFS; 2) les données des cancers du foie de l'Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer (NICER) (1988-2012); 3) les données des donneurs de sang de Transfusions Croix-Rouge Suisse (CRS) (1996-2014); 4) les données des notifications obligatoires de l'OFSP (1988-2015); 5) les données des ventes de médicaments de „IMS Health“ (2001-2016); 6) les données des transplantations du foie de Swisstransplant (2007-2016). Nous avons calculé les tendances temporelles et, quand c'était possible, nous avons stratifié les analyses par sexe, âge, lieu d'origine et groupe à risque.

III. Résultats et discussion

a. Charge de la maladie

Prévention – vaccination contre le VHB:

En 2013, chez les personnes âgées de 16 ans, la couverture vaccinale fournie par au moins deux doses de vaccin était de 66% pour les Suisses, et entre 66 et 78% pour les personnes de nationalité étrangère. La couverture est probablement plus basse chez les personnes plus âgées car elles n'ont pas bénéficié du programme de „vaccination systématique“ introduit en 1998 chez les adolescents.

Prévalence/incidence:

Nous avons identifié 42 publications qui contenaient au moins une valeur de prévalence d'un marqueur du VHB ou du VHC. Plusieurs articles étaient vieux, échantillonnaient peu de personnes et/ou portaient spécifiquement sur des groupes de population à risque.

- Hépatite B: la prévalence de AgHBs était de 0.44% (95% CI=0.18-1.11, 5 études) pour la population à bas risque (études sur les donneurs de sang exclues) alors qu'elle était de 3.60 % (CI=1.62-7.83, 4 études) pour la population à haut risque; la prévalence de Anti-HBc était de 2.88 % (CI=1.13-7.16, 7 études) pour la population à bas risque et de 40.95% (95% CI= 25.26-58.73, 14 études) pour la population à haut risque.
- Hépatite C: la prévalence d'anti-VHC était de 0.70 % (95% CI= 0.30-1.63, 8 études) pour la population à bas risque (études sur les donneurs de sang exclues), et de 45.77 % (95% CI= 23.85-69.46, 14 études) dans la population à haut risque.
- Les études sur l'incidence étaient très rares (n= 2) et se limitaient au VHC.

Analyse des notifications (analyse de données):

Le nombre de cas d'hépatite B notifiés est resté relativement constant dans le temps avec environ 1,200-1,300 cas par an. Depuis 1995, les cas d'hépatite B d'origine étrangère sont principalement dus à la hausse des cas en provenance d'Afrique (de l'Est et de l'Ouest) et d'Asie/Océanie (Chine, Viêtnam et Thaïlande). Concernant les cas d'origine européenne, il n'y avait pas de tendance générale mais des différences marquées entre les pays. Les tendances dans le temps sont probablement le reflet de la prévalence du VHB dans le pays d'origine et des tendances migratoires vers la Suisse. Concernant l'hépatite C, le nombre de cas notifiés a atteint un pic d'environ 2,800 cas en 1999, puis a eu une tendance à la baisse, avec un minimum d'environ 1,300 cas. La majorité des cas notifiés provenaient de la Suisse et d'autres pays européens. Il n'y avait pas de tendance générale pour l'Europe mais, comme pour l'hépatite B, des différences importantes entre les pays. Plus de la moitié des cas d'origine suisse indiquait l'usage de drogue injectable comme source présumée d'exposition. La capacité à interpréter les résultats est limitée à cause de différents problèmes comme p. ex. le manque de suivi dans le temps des cas notifiés.

Mortalité et morbidité (analyse de données):

Ces dernières années, le VHC a causé environ cinq fois plus de décès que le VIH ou que le VHB. En 2014, le VHC était la cause probable de 338 hospitalisations et de 193 décès, mais le nombre de décès était sous-estimé. Depuis 1995, environ 4,000 personnes sont décédées en lien avec le VHC.

Le nombre de tumeurs malignes du foie et des voies biliaires rapporté par le NICER était de 756 en 2012 (nombre disponible le plus récent, ne couvre pas toute la Suisse). Selon des estimations venant de France et d'Allemagne, 30-41% des cas de CHC seraient attribuables au VHC et 15-21% au VHB [13]. Le nombre de transplantations et la mortalité en lien avec les hépatites B ou C sont stables depuis plusieurs années. Le nombre et le taux de cancer du foie ont quant à eux légèrement augmenté.

Traitement:

Pendant l'année 2015, plus de 2,000 personnes ont été traitées contre le VHC (un nombre plus bas qu'attendu par les experts). Depuis 2001, un nombre estimé de 13,000 personnes a atteint une RVS contre le VHC. Plus de 2,200 personnes ont été traitées contre le VHB pendant l'année 2015. Il est possible que les estimations du nombre de

traitement contre le VHB soient biaisées car certains patients arrêtent leur thérapie et il y peut y avoir un certain chevauchement avec la thérapie contre le VIH.

b. Problème pour la santé publique et actions requises

Comparaison entre thérapie précoce et tardive de l'hépatite C chronique: Plusieurs études ont montré un bénéfice potentiel à dépister et à traiter les patients de façon précoce. Les arguments pour un dépistage et une thérapie précoces incluent par exemple le grand nombre de patients détectés seulement à un stade avancé de la maladie [14], une survie prolongée après avoir atteint une réponse virologique soutenue (RVS) [15], la prévention des complications extra-hépatiques ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie [16], et un potentiel rapport coût-efficacité favorable [17]. Pour répondre de façon définitive à la question du meilleur moment pour commencer une thérapie, il faudrait procéder à un essai randomisé contrôlé.

IV. Conclusions et leçons tirées

La couverture vaccinale contre le VHB est limitée malgré l'introduction d'un programme national de vaccination en 1998. Il y a aussi peu de données sur la prévalence du VHB, et celles-ci ne contiennent que très peu d'informations sur les personnes d'origine étrangère qui forment le groupe à risque le plus important. Il est ainsi très difficile de donner une estimation précise de la prévalence dans la population générale et les groupes à risque.

Concernant le VHC, les résultats de notre revue systématique de la littérature ainsi que les données disponibles ont permis de faire des estimations. Celles-ci sont toutefois assez hétérogènes. Pour la population à bas risque, une prévalence d'anti-VHC de 0.7% a été estimée. En appliquant cette prévalence aux personnes résidentes en Suisse à la fin de l'année 2015 (chiffre de l'OFS, N = 8,327,126 personnes), cela correspond à 58,000 personnes. Les individus ayant des risques cachés, tels que des anciens consommateurs de drogues ou des personnes infectées par des produits sanguins ou par des transfusions, sont inclus dans ce groupe. Pour le nombre de personnes positives à l'anti-VHC dans les groupes à risque, nous avons utilisé les résultats d'une analyse de situation précédente [12] qui a estimé qu'entre 7,700 et 15,400 personnes étaient positives à l'anti-VHC parmi les consommateurs de drogues actifs et/ou les personnes en traitement de substitution. Les autres groupes potentiellement à risque présentent une prévalence basse et/ou un chevauchement avec les consommateurs de drogues et/ou un chevauchement avec des personnes d'origine étrangère incluses ou non incluses dans la population suisse totale; moins de 1,000 personnes supplémentaires positives à l'anti-VHC devraient en résulter.

La somme des estimations pour la population à bas risque et pour les groupes à risque donne un nombre de personnes positives à l'anti-VHC de 67,000-74,700. En assumant un taux virémique de 79.7% [17], un nombre de 53,000-60,000 infections chroniques au VHC est calculé. De ce nombre, il faut déduire les 13,000 personnes qui ont été traitées avec succès et environ 4,000 personnes qui sont décédées en lien avec le VHC. Tout pris ensemble, le nombre de personnes avec une infection chronique au VHC en Suisse est estimé à environ 36,000-43,000.

En conclusion, nos analyses, et notamment les comparaisons avec le VIH, soulignent la charge importante de morbidité et de mortalité associée avec le VHC. La charge de la maladie associée au VHB apparaît moindre même si elle est difficile à évaluer.

V. Recommandations

Nous recommandons des interventions possibles ainsi que des activités de surveillance qui nous semblent importantes pour améliorer la compréhension des épidémies d'hépatites B et C en Suisse, atteindre les objectifs de l'OMS et améliorer la prise en charge des patients. Nos recommandations ainsi que leur implémentation devraient être discutées avec les différents acteurs concernés afin d'être adaptées ou élargies si nécessaire.

a. Prise en charge des patients

Hépatite B

Prévention:

Nous avons constaté que seulement 68% des jeunes de 16 ans sont vaccinés contre le VHB. Chez les personnes plus âgées, on prévoit que la proportion de personnes non-vaccinées est nettement plus élevée car les recommandations pour la vaccination (par exemple la vaccination à l'école) n'étaient pas aussi fortes qu'aujourd'hui. Nous avons également des indications préliminaires que les populations vulnérables telles que les travailleurs du sexe, les HSH, les sans-papiers, les requérants d'asile et les PQID sont insuffisamment vaccinés. Il faudrait donc discuter de la possibilité et des moyens d'améliorer la couverture vaccinale contre le VHB. Une vaccination à la naissance devrait être considérée et le suivi des enfants nés de mères infectées par le VHB devrait être amélioré. De plus, la vaccination contre le VHB devrait être systématiquement proposée aux personnes incarcérées. L'identification et le traitement d'un plus grand nombre de patients va aussi permettre de prévenir des nouvelles infections.

Diagnostic:

Au vu du grand nombre de personnes infectées qui sont nées à l'étranger, il faut également s'attendre à ce que parmi ces personnes, et particulièrement parmi celles en provenance d'Asie et d'Afrique, se trouve le plus grand nombre de cas non-diagnostiqués.

Traitement:

Le taux de traitement est difficile à estimer vu le manque de données mais il apparaît étonnamment bas.

Hépatite C

Diagnostic:

Même s'il nous a été impossible d'obtenir des estimations fiables concernant le nombre de patients non diagnostiqués, les stratégies susceptibles d'améliorer et d'augmenter le taux de dépistage devraient être discutées. Celles-ci incluent: 1) évaluer l'implémentation des recommandations actuelles de dépistage publiées par Fretz et al [18] et les moyens d'améliorer cette implémentation, 2) élargir les recommandations de dépistage à d'autres groupes tels que la cohorte de naissance ayant une prévalence plus élevée que la moyenne [19] et les femmes enceintes ou désirant un enfant, 3) augmenter le taux de dépistage chez les personnes à risques „cachés“ dans la population générale en mettant en place des campagnes de diagnostic dans des structures telles que les prisons ou les structures d'accueil pour migrants.

Traitement:

Etant donné l'accumulation des évidences concernant les bénéfices d'un traitement à un stade précoce de la maladie, l'accès au traitement devrait être élargi, même si une étude clinique randomisée manque encore. L'étendue de l'élargissement de l'accès au traitement à toutes les personnes atteintes d'hépatite C chronique ou seulement à certains groupes dépend essentiellement des contraintes liées au coût du traitement.

En parallèle avec un élargissement des critères d'éligibilité au traitement, des efforts doivent être entrepris pour assurer une augmentation du taux de traitement chez les personnes diagnostiquées. En effet, les données indiquent qu'il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de personnes traitées ces dernières années malgré la diminution des restrictions et l'arrivée de nouveaux traitements très efficaces.

Ces efforts incluent: 1) s'assurer que les personnes diagnostiquées avec une infection au VHC chronique soient dirigées vers un spécialiste, 2) retracer les patients diagnostiqués mais n'ayant pas reçu de traitement ou l'ayant reçu sans succès, 3) informer les médecins généralistes sur les nouveaux traitements et leurs bénéfices, 4) éliminer les barrières administratives qui empêchent l'accès au traitement des personnes incarcérées.

b. Qualité des données et surveillance continue

La faisabilité de collecter des données additionnelles et de conduire de nouvelles études devrait être discutée *en parallèle* avec les interventions mentionnées ci-dessus pour améliorer la prise en charge des patients.

Hépatite B

Etant donné les contraintes de temps, les données que nous avons rassemblées et analysées sur l'hépatite B restent limitées. Cependant, la cascade thérapeutique de l'hépatite B semble être peu décrite pour la Suisse. Pour cette raison, des données additionnelles sur l'hépatite B en Suisse sont nécessaires (par ex. la création d'une cohorte pour l'hépatite B, comme planifiée dans certaines régions).

Hépatite C

Les données de prévalence de la population générale et des différents groupes à risque sont particulièrement cruciales. D'autres informations telles que le stade de la maladie au moment du diagnostic seraient également utiles pour pouvoir prédire la charge de la maladie à venir. En plus de cela, des données spécifiques sur les manifestations extra-hépatiques en Suisse devraient être collectées et analysées. Une façon d'améliorer la qualité des données concernant l'hépatite C serait d'inclure plus de personnes dans la SCCS et d'effectuer des contrôles périodiques des données.

De plus, le développement de modèles de transmission dynamiques basés sur les sources de données analysées dans ce rapport pourrait aider à décrire l'épidémie et à prédire son cours (y compris pour donner une estimation du nombre total de personnes infectées, du nombre de cas non diagnostiqués et du nombre de cas virémiques). Un tel modèle pourrait aussi inclure des estimations sur les coûts (même si actuellement les données sur les coûts sont de très mauvaise qualité et qu'il sera donc probablement nécessaire d'en collecter des nouvelles).

Activités de surveillance

Les analyses de données ainsi que la surveillance des épidémies d'hépatites ne devraient pas être limitées à cette analyse de situation. Afin de surveiller les tendances dans le temps, une analyse continue de toutes les données disponibles sur le VHB et le VHC devrait être mise en place. La faisabilité de relier les différentes sources de données devrait être évaluée.

Tableau récapitulatif

Tableau 1 Tableau récapitulatif

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
Charge des hépatites B et C				
1. Quelle est la charge mesurable de maladie causée par les hépatites virales	<u>4.1 Charge de la maladie</u>			
	1. Morbidité due au VHB (de 1988 à 2015) et au VHC (de 1988 à 2030)			
	a. Hépatites B et C aiguës (selon les cas/taux rapportés ou estimés)			
	i. Incidence stratifiée par groupes d'âge, genre, origine, type d'exposition, autres facteurs de risque	Revue de littérature Analyse de données	VHC: - 54 cas déclarés par an en moyenne nous permettent d'estimer environ 216 cas incidents par an. - Augmentation de l'incidence chez les HSH positifs au VIH Voir section <u>2.2 Incidence</u>	Pas de données d'incidence fiables pour le VHB et le VHC (sauf HSH).
	ii. Hospitalisations	Analyse de données	VHC: moyenne de 25 hospitalisations par année pour lesquelles une infection au VHC aiguë était mentionnée comme cause principale VHB: 1 seule hospitalisation pour laquelle une infection au VHB aiguë était mentionnée comme cause principale ces 10 dernières années. Voir section <u>2.6.1 Hospitalisations</u>	La vraie évolution du nombre d'hospitalisations reste inconnue étant donné les changements dans la procédure de codage et le fait qu'il n'y ait pas de motivation financière qui encourage le codage de l'hépatite B et C comme cause d'hospitalisation.
	b. Hépatites B et C chroniques (selon les cas/taux rapportés ou estimés)			
	i. Prévalence par groupes, facteurs de risques et génotype (VHC)	Revue de littérature Méta-analyse	VHC: - Prévalence anti-VHC de 0.70% (95% CI 0.30; 1.63) dans la population à bas	Données de prévalence par groupes à risques (sauf PQID) très limitées. Voir section <u>3.2 Groupes à risques</u> .

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
			<p>risque (études sur les donneurs de sang exclues) et de 45.77% (95% CI 23.85; 69.46) dans la population à haut risque.</p> <p>VHB:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévalence AgHBs de 0.44 % (95% CI 0.18; 1.11) dans la population à bas risque (études sur les donneurs de sang exclues) et de 3.60% (95% CI 1.62; 7.83) dans la population à haut risque. - Prévalence AgHBs de 0.13% chez les donneurs de sang <p>Voir section <u>2.3 Prévalence et 2.3.2 Donneurs de sang</u></p>	<p>Pour la prévalence du VHC: voir section <u>IV. Conclusions et leçons tirées</u>, section <u>2.3 Prévalence</u>, section <u>2.5 Traitement</u>, section <u>2.6.6 Mortalité</u>, section <u>3.2 Groupes à risques</u>.</p> <p>Une meilleure connaissance de la taille (et du chevauchement) des groupes à risque est nécessaire. En plus de cela, un modèle mathématique devrait être développé.</p> <p>La prévalence du VHB reste en grande partie inconnue, avec peu de données sur le pourcentage de personnes d'origine étrangère.</p>
	<p>ii. Hospitalisations suite aux conséquences d'une hépatite virale (y compris transplantations) et manifestations extra-hépatiques.</p>	<p>Analyse de données</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En analysant les hospitalisations dues aux conséquences du VHC, on estime qu'en 2014, il y a eu: environ 50 hospitalisations pour lesquelles le VHC était la cause principale, environ 340 hospitalisations en incluant le VHC comme cause probable et environ 660 en incluant le VHC comme cause possible <p>Voir section <u>2.6.1 Hospitalisations</u></p>	<p>Pas d'estimations précises du nombre d'hospitalisations suites aux conséquences du VHB, mais néanmoins moins nombreuses que celles dues au VHC.</p> <p>La vraie évolution du nombre d'hospitalisations reste inconnue à cause des changements dans la procédure de codage et le fait qu'il n'y ait pas de motivation financière qui encourage le codage de l'hépatite B et C comme cause d'hospitalisation.</p>
		<p>Revue de littérature</p>	<p>Les manifestations extra-hépatiques représentent une charge importante pour les patients infectés par le VHC. La</p>	<p>Manque de données spécifiques pour la Suisse</p>

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
			fraction attribuable au VHC reste mal comprise. Voir section 2.6.4 Complications extra-hépatiques	
	2. Mortalité due au VHB et au VHC (cas selon les statistiques officielles, taux de mortalité bruts et ajustés pour l'âge, stratifiés par genre et principaux groupes à risque). Cas aigus; cirrhose avec infection chronique; hépatocarcinome avec infection chronique; autres conséquences d'infections chroniques; échec de transplantation hépatique et infection chronique; coinfection avec VIH/VHB/VHC/VHD	Analyse de données	VHC: - Taux de mortalité d'environ 2.5/100'000 a-p, stable depuis 2005. Depuis 1995, environ 4,000 personnes sont décédées en lien avec le VHC. VHB: - Taux de mortalité d'environ 0.5/100'000 a-p stable depuis 2005. Voir section 2.6.6 Mortalité	Problème de sous-documentation de la mortalité Nous avons calculé uniquement les taux de mortalité globaux mais n'avons pas conduit d'analyses approfondies des causes de décès.
2. Quelle est la charge réelle de maladie estimée		Analyse de données	Le VHC est sous-rapporté comme cause de décès: dans 44% des cas de décès dus au VHC, le virus n'était pas mentionné dans la statistique des causes de décès de l'office fédéral de statistique Voir section 2.6.6 Mortalité - En 2016, sur 123 personnes sur la liste d'attente pour une transplantation du foie, 14 étaient infectées avec le VHB et 26 avec le VHC Voir section 2.6.3 Transplantations - On observe une légère augmentation du taux	La charge réelle de la maladie est difficile à estimer. Besoin d'un modèle de simulation.

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
			d'incidence et de mortalité due au cancer du foie. Toutefois les données disponibles ne donnent pas d'indication quant à l'étiologie des cancers. Voir section 2.6.2 Cancers	
3. Quelle est la cascade thérapeutique	4.2 Cascade thérapeutique			
	1. Nombre de personnes avec une infection chronique	Revue de littérature Description des données disponibles	Selon les estimations de prévalence, il y aurait en Suisse en 2015 environ 36,600 personnes AgHBs positives (ce chiffre se réfère exclusivement à la population à bas risque, en excluant les études sur les donneurs de sang). Voir section 2.3 Prévalence . Pour la prévalence du VHC: voir section IV. Conclusions et leçons tirées , section 2.3 Prévalence , section 2.5 Traitement , section 2.6.6 Mortalité , section 3.2 Groupes à risques .	
	2. % de personnes diagnostiquées	Analyse de données Revue de littérature	Voir section 2.5 Traitement	Pas de données disponibles sur la proportion de personnes diagnostiquées pour le VHB ou le VHC. Seuls les nombres absolus de cas déclarés à l'OFSP sont disponibles.
	3. % de personnes diagnostiquées par stade de la maladie			
	4. % de personnes prises en charge par stade de la maladie			Pas de données disponibles sur la proportion de personnes prises en charge
	5. % de personnes atteintes d'hépatite chronique remplissant les critères de traitement par		Voir section 2.5 Traitement	

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
	stade de la maladie et génotype (VHC)			
	6. % de personnes traitées par stade et génotype (VHC) (adhérence)		Voir sections <u>2.5 Traitement et Annexe</u> ; depuis 2001, un nombre estimé de 13,000 personnes a atteint une RVS contre le VHC.	Les seules données accessibles sur le nombre de personnes traitées proviennent des ventes de médicaments. Nous n'avons pas obtenu l'accès aux données des assurances maladies. Pas de données disponibles par stade de la maladie et par génotype sauf auprès de la SCCS (données non représentatives, non analysées)
	7. % qui ont terminé le traitement (par stade et génotype)	Revue de littérature		Pas de données disponibles sauf auprès de la SCCS (données non représentatives, non analysées)
	8. % traités avec succès (par stade et génotype)	Revue de littérature	Voir sections <u>2.5 Traitement et Annexe</u>	Pas d'estimation du pourcentage de personnes traitées avec succès pour le VHB
	9. % de personnes suivies	Revue de littérature		Pas de données sur le pourcentage de personnes suivies
	10. quels sont les facteurs qui affectent ces différents stades.	Revue de littérature		Cette question n'a pas été abordée. Un modèle serait nécessaire pour estimer l'impact des différents facteurs sur les stades de la cascade thérapeutique
4. Quelle est la charge de maladie due aux hépatites B et C en comparaison avec d'autres maladies pertinentes (par ex. VIH/SIDA)		Analyse de données	- En 2014, Le VHB a été listé comme l'une des causes d'hospitalisation autant que le VIH, et le VHC a été listé deux fois plus souvent que le VIH. En tant que cause	

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
			<p>principale d'hospitalisation, le VHB a été listé 10 fois moins souvent que le VIH et le VHC deux fois moins souvent.</p> <p>Voir section 2.6.1 Hospitalisations</p> <ul style="list-style-type: none"> - Depuis l'année 2000, la mortalité liée au VHC est plus importante que celle liée au VIH et était même cinq fois supérieure à cette dernière en 2014 (2.5 contre 0.5/100,000 a-p). La mortalité liée au VHB est restée constamment basse aux alentours de 0.5/100,000 <p>Voir section 2.6.6 Mortalité</p>	
Problème pour la santé publique et actions requises				
<p>1. A quel point les hépatites B et C représentent un problème pour la santé publique en Suisse?</p>		<p>Revue de littérature</p>	<p>Les comparaisons avec le VIH soulignent la charge importante de morbidité et de mortalité associée au VHC. La charge du VHB en comparaison apparaît moins conséquente même si elle est difficile à évaluer</p> <p>Voir section 4.1.3 Morbidité et mortalité; 4.3 Recommandations</p>	
<p>2. Quels sont les besoins et améliorations possibles?</p>			<ul style="list-style-type: none"> - Des données de prévalence chez les différents groupes à risques aideraient à évaluer la répartition de la charge de la maladie 	

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
			<ul style="list-style-type: none"> - Un modèle de transmission aiderait à prédire la charge future de la maladie. - La stratégie de dépistage actuelle doit être reconsidérée. <p>Voir section 4.1.3 Morbidité et mortalité; 4.3 Recommandations</p>	
3. Y a-t-il une nécessité et un potentiel d'amélioration des mesures de préventions des nouvelles infections?			<p>La transmission est réduite dans le cas d'une thérapie précoce (inclus dans différentes sections)</p> <p>La couverture de la vaccination devrait être améliorée.</p> <p>Voir section 2.1.1 Vaccination contre le VHB</p>	Cette question n'a pas été abordée de manière plus détaillée.
4. Hépatites B et C chroniques (questions portant sur la cascade thérapeutique)				
a. Y a-t-il une nécessité d'entreprendre des actions pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes d'une hépatite chronique?		Revue de littérature	Voir section 4.2.2 Traitement	
b. Quelle est l'ampleur du problème posé par les infections chroniques non diagnostiquées? Quelles sont les mesures d'amélioration possibles?		Revue de littérature	<p>Pour le VHC, un modèle basé sur des données suisses ainsi que les données provenant des Etats-Unis prédisent une charge importante et grandissante des conséquences du VHC. L'analyse des données suisse ne relève pas d'augmentation du taux de morbidité ou de mortalité en lien avec le VHC mais ces résultats sont à interpréter avec précaution.</p> <p>Voir section 4.1.3 Morbidité et mortalité; 4.3 Recommandations</p>	<p>Le nombre de personnes non diagnostiquées reste inconnu.</p> <p>Besoin d'un modèle de transmission pour prédire l'ampleur du problème posé par les infections non diagnostiquées.</p> <p>Si un programme de dépistage était implémenté, il faudrait conduire une surveillance des taux de morbidité et de mortalité en lien avec le VHB et le VHC pour évaluer son impact.</p>

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
c. Le fait d'identifier les personnes atteintes d'une hépatite chronique uniquement grâce à un diagnostic clinique pose-t-il un problème? Si oui pourquoi?		Revue de littérature	<p><u>VHC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les critères de l'OMS pour justifier la mise en place d'un programme de dépistage sont essentiellement remplis, il reste les questions liées au coût du traitement. - Plusieurs études ont relevé les bénéfices d'un traitement précoce en termes de réduction des complications hépatiques et extra-hépatiques, mais une étude clinique randomisée comme preuve définitive manque encore. <p>Voir section <u>4.2 Cascade Thérapeutique</u>; <u>4.2.2 Traitement</u></p>	<p>Les données sur les coûts de la prise en charge et des traitements ne sont pas disponibles auprès des caisses maladies.</p> <p>Comment optimiser le timing du diagnostic? Cette question n'a pas pu être abordée</p>
d. Est-il nécessaire de diagnostiquer les personnes atteintes d'une hépatite chronique le plus tôt possible pour pouvoir les traiter avec succès?				
e. Est-ce que les cas d'hépatite chronique sont diagnostiqués trop tard? Comment optimiser le timing du diagnostic?				
f. Faut-il détecter toutes les personnes avec une infection chronique? Quels sont les arguments pour et contre et les conséquences en termes de coûts?				
g. Est-ce qu'il existe une justification pour changer l'approche actuelle (en termes de conséquences ou de coûts). Si oui, quels changements sont nécessaires?				

Zusammenfassung

I. Einleitung

Die viralen Hepatitiden vom Typ B und C gehören zu den weltweit häufigsten Krankheits- und Todesursachen [1-5]. Es wird geschätzt, dass bis 2010 in Europa um 31,000 Todesfälle durch Hepatitis B, und etwas über 57,000 Todesfälle durch Hepatitis C verursacht wurden. Damit haben Hepatitis B und C gemeinsam zu einer 10-fach erhöhten Rate an Todesfällen im Vergleich zu HIV geführt [1, 6]. Die Behandlungen mit Direct Acting Antivirals (DAA) führen in über 90% der Fälle zur Ausheilung [7]. In der Schweiz ist die Kostenerstattung dieser Behandlungen auf Patienten beschränkt, die ein Fibrosestadium von mindestens Metavir F2 aufweisen oder an Beschwerden leiden, die durch extrahepatische Manifestationen verursacht sind [8, 9]. Bei Erkrankung an chronischer Hepatitis B kann die Virusvermehrung medikamentös kontrolliert werden; die wichtigste Waffe gegen Hepatitis B bleibt aber die Impfung.

Die Zulassung der DAA gegen die Hepatitis C hat eine globale Bewegung hervorgerufen, die auf eine Verbesserung des Zugangs zu Testung und Behandlung abzielt. In den USA beinhalten die Empfehlungen aktuell die systematische Hepatitis C-Testung von Personen, die zwischen 1945 und 1965 geboren sind, da bei diesen die Prävalenz der Hepatitis C höher ist als bei der übrigen Bevölkerung [10]. Die Strategie der Weltgesundheitsorganisation zu viralen Hepatitiden liefert einen Plan für die Elimination der viralen Hepatitis: Ziel ist, bis 2030 eine Reduktion der Inzidenz um 90% und eine Reduktion der Mortalität um 65% zu erreichen [11]. Im Einklang mit diesen Empfehlungen befürworten aktuell mehrere Länder, Personen mit Hepatitis C unabhängig vom Stadium ihrer Erkrankung zu behandeln. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) wurde 2014 von den Schweizer Experten in Viral Hepatitis (SEVHep) eingeladen, in der Projektleitung zur Erarbeitung einer nationalen Strategie zur Bekämpfung viraler Hepatitis Einsitz zu nehmen. Das BAG entschied, zuerst eine vertiefte Situationsanalyse durchführen zu lassen. Die Resultate dieser Analyse sollen als Grundlage zur Diskussion dienen, ob und in welchem Ausmass sich das BAG in einer nationalen Strategie zur Bekämpfung von Hepatitis B und C engagieren soll. Bei drogenkonsumierenden Personen war bereits 2013/2014 eine Situationsanalyse zur Hepatitis C durchgeführt worden [12]. Bei der aktuellen Situationsanalyse wird der Schwerpunkt auf Hepatitis B und C ausserhalb des Drogenbereichs liegen.

Die vorliegende Arbeit soll helfen, folgende Fragen zu beantworten (die detaillierten Fragen und eine Zusammenfassung der Hauptresultate sind in einer Übersichtstabelle aufgeführt):

- Was ist das Ausmass der Hepatitis B und C in der Schweiz?
- Stellen Hepatitis B und C ein Problem für die öffentliche Gesundheit dar, und besteht Handlungsbedarf?

II. Methode und Ablauf der Analyse

Wir haben eine Kombination von zwei Hauptmethoden eingesetzt: Literaturrecherchen und Analysen von Primärdaten.

Dabei haben wir die folgenden Primärdaten analysiert: 1. Daten zur Mortalität (1995-2014) und zu Hospitalisationen (1998-2014) des Bundesamts für Statistik; 2) Daten zu Leberkrebs des Nationalen Instituts für Krebs epidemiologie und –registrierung NICER (1988-2012); 3) Daten zu Blutspendern, von „Blutspende Schweizerisches Rotes Kreuz“ (1996-2014); 4) Daten aus den obligatorischen Hepatitis B- und Hepatitis C-Melderegistern des BAG (1988-2015); 5) Daten zum Medikamentenverkauf, erstellt durch „IMS Health“ (2001-2016); 6) Daten zu Lebertransplantationen, von Swisstransplant (2007-2016). Wir haben zeitliche Trends berechnet und, soweit möglich, die Analysen nach Geschlecht, Alter, Herkunftsland und Risikogruppen stratifiziert.

III. Ergebnisse und Diskussion

a. Krankheitslast

Prävention - Impfung gegen Hepatitis B:

Bei Personen im Alter von 16 Jahren lag die Rate von mindestens zwei Impfdosen bei 66% für Schweizer, und bei 66% bis 78% für Personen ausländischer Nationalität. Die Impfrate dürfte bei älteren Personen tiefer ausfallen, da diese nicht von dem 1998 bei Jugendlichen eingeführten „systematischen Impfprogramm“ profitiert haben.

Prävalenz/Inzidenz:

Wir haben 42 Publikationen identifiziert, die mindestens einen Prävalenzwert für einen Hepatitis B- oder Hepatitis C-Marker enthielten. Mehrere Artikel waren alt, wiesen eine Studienpopulation von wenigen Personen auf und/oder bezogen sich auf spezifische Risikogruppen.

- Hepatitis B: Bei der Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern) lag die Prävalenz von HBsAg bei 0.44% (95% CI=0.18-1.11, 5 Studien), hingegen bei der Bevölkerung mit hohem Risiko bei 3.60 % (CI=1.62-7.83, 4 Studien); die Prävalenz von Anti-HBc betrug 2.88 % (CI=1.13-7.16, 7 Studien) bei der Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern) und 40.95% (95% CI= 25.26-58.73, 14 Studien) bei der Bevölkerung mit hohem Risiko.
- Hepatitis C: Bei der Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern) lag die Prävalenz von Anti-HCV bei 0.70 % (95% CI= 0.30-1.63, 8 Studien), und bei der Bevölkerung mit hohem Risiko bei 45.77 % (95% CI= 23.85-69.46, 14 Studien).
- Studien zur Inzidenz fanden sich kaum (n= 2) und waren auf Hepatitis C begrenzt.

Analyse der gemeldeten Fälle (Analyse der Primärdaten):

Die Anzahl gemeldeter Hepatitis B-Fälle ist mit 1,200 bis 1,300 pro Jahr über die Zeit recht konstant geblieben. Seit 1995 zeigte sich eine Zunahme bei Personen ausländischer Herkunft – dies vor allem bei Personen aus Afrika (West- und Ostafrika) und Asien/Ozeanien (China, Vietnam und Thailand). Bei Fällen europäischer Herkunft zeigte sich keine allgemeine Tendenz, es fanden sich aber ausgeprägte Unterschiede zwischen den Ländern. Die Veränderungen über die Zeit dürften am ehesten die Hepatitis B-Prävalenz im Herkunftsland und die Migrationsbewegungen in die Schweiz widerspiegeln. Bezüglich Hepatitis C zeigten die gemeldeten Zahlen einen Höhepunkt von etwa 2,800 Fällen im Jahr 1999, gefolgt von einem Rückgang bis auf ein Minimum von etwa 1,300 Fällen pro Jahr. Personen mit Herkunft aus der Schweiz und anderen europäischen Ländern stellten die Mehrheit der gemeldeten Fälle. Es zeigte sich für Europa keine generelle Tendenz; wie bei der Hepatitis B fanden sich aber wichtige Unterschiede zwischen den Ländern. Bei Herkunft aus der Schweiz wurde in mehr als der Hälfte der Personen intravenöser Drogenkonsum als wahrscheinliche Infektionsquelle angegeben.

Mortalität und Morbidität (Analyse der Primärdaten):

Während der letzten Jahre wurden fünfmal mehr Todesfälle durch Hepatitis C als durch HIV oder Hepatitis B verursacht. Im Jahr 2014 war Hepatitis C die wahrscheinliche Ursache für 338 Spitalaufenthalte und 193 Todesfälle, aber die Anzahl der Todesfälle wurde unterschätzt. Seit 1995 sind ungefähr 4,000 Personen an den Folgen einer HCV-Infektion verstorben.

Die von NICER berichtete Zahl von bösartigen Tumoren der Leber und Gallenwege lag 2012 bei 756 Fällen (letzte verfügbare Zahl; deckt nicht die gesamte Schweiz ab). Gemäss Einschätzungen aus Frankreich und Deutschland dürften 30-41% der Fälle von Leberkrebs durch Hepatitis C und 15-21% durch Hepatitis B verursacht sein [13]. Die Anzahl der Transplantationen und die im Zusammenhang mit Hepatitis B und C aufgetretenen Todesfälle sind seit mehreren Jahren stabil; die Anzahl und die Rate an Leberkrebs haben jedoch leicht zugenommen.

Behandlung:

Während des Jahres 2015 wurden mehr als 2,000 Personen gegen Hepatitis C behandelt (weniger als von Experten erwartet). Seit 2001 haben geschätzte 13,000 Personen durch antivirale Behandlung eine dauerhafte Hepatitis C-

Viruselimination erreicht. Etwa 2,200 Personen wurden 2015 gegen Hepatitis B behandelt. Bei den Schätzzahlen zu Behandlungen gegen Hepatitis B ist mit Verzerrungen zu rechnen, da einzelne Patienten ihre Behandlung gestoppt haben könnten und da bei gewissen Medikamenten, die auch gegen HIV wirksam sind, eine Überlappung möglich ist.

b. Probleme für die öffentliche Gesundheit und erforderliche Massnahmen

Vergleich zwischen Früh- und Spätbehandlung bei chronischer Hepatitis C: Mehrere Studien haben einen potentiellen Vorteil von Testung und Behandlung in frühen Stadien gezeigt. Argumente zugunsten einer solchen frühen Testung und Behandlung sind beispielsweise die grosse Zahl an Patienten, die erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden [14], längeres Überleben nach Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens [15], die Verhinderung von extrahepatischen Komplikationen und eine Verbesserung der Lebensqualität [16], und ein potentiell günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis [17]. Um die Frage nach dem besten Zeitpunkt für einen Therapiebeginn endgültig beantworten zu können, müsste eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden.

IV. Schlussfolgerungen

Die Rate erfolgreicher Hepatitis B-Impfungen ist trotz der Einführung eines nationalen Impfprogramms 1998 limitiert. Für Hepatitis B sind nur wenige Daten zur Prävalenz verfügbar, und diese enthalten sehr wenige Informationen über (den Prozentsatz von) Personen ausländischer Herkunft die die grösste Risikogruppe darstellen. Daher ist es sehr schwierig, eine genaue Einschätzung der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und in Risikogruppen abzugeben.

Bei der Hepatitis C lassen die Ergebnisse unserer systematischen Literatursuche und die verfügbaren Daten Einschätzungen zu, diese sind aber recht heterogen. Für die Bevölkerung mit tiefem Risiko wurde die anti-HCV-Prävalenz auf 0.7% geschätzt. Bei einer Gesamtbevölkerung der Schweiz Ende 2015 von 8,327,126 Personen (Angabe des Bundesamts für Statistik) ergibt dies eine Anti-HCV-Prävalenz von 0.7%, dies entspricht 58,000 Personen. Personen mit nur erschwert ersichtlichen Risiken wie ehemals Drogenkonsumierende und Personen mit Infektion über Blutprodukte und Bluttransfusionen sind in dieser Gruppe eingeschlossen. Zur Ermittlung der anti-HCV positiven Personen in Risikogruppen haben wir die Ergebnisse einer vorherigen Situationsanalyse verwendet [12], die 7,700-15,400 aktive Drogenkonsumenten und/oder substituierte Personen als anti-HCV positiv einschätzte. Bei weiteren Gruppen mit (möglichem) Risiko zeigte sich eine tiefe Prävalenz und/oder Überlappung mit Drogenkonsumenten und/oder Überlappung mit Personen ausländischer Herkunft in- oder ausserhalb der Gesamtbevölkerung Schweiz; weniger als 1,000 zusätzliche Personen mit anti-HCV-Positivität dürften daraus resultieren.

Die Summe der Schätzzahlen für die Bevölkerung mit tiefem Risiko und für die Risikogruppen ergibt eine Zahl von 67,000-74,700 anti-HCV-positiven Personen. Unter Annahme einer Virämierate von 79,7% [17] errechnet sich daraus eine Zahl chronisch infizierter Personen von 53,000-60,000. Von dieser Zahl sind 13,000 erfolgreich Behandelte und geschätzt 4,000 im Zusammenhang mit HCV Verstorbene abzuziehen. Alles zusammen ergibt sich eine Schätzzahl von ungefähr 36,000-43,000 chronisch HCV-Infizierten in der Schweiz.

Zusammenfassend kann gesagt werden: unsere Analysen, und insbesondere die Vergleiche mit HIV, unterstreichen die hohe Morbidität und Mortalität durch Hepatitis C. Die Krankheitslast durch Hepatitis B erscheint geringer, auch wenn sie schwer einschätzbar ist.

V. Empfehlungen

Wir empfehlen mögliche Interventionen und Monitoringstrategien, die uns wichtig erscheinen, um die Hepatitis B und C-Epidemien besser zu verstehen, die Ziele der WHO zu erreichen und die Versorgung der Patienten zu verbessern. Unsere Empfehlungen und ihre Umsetzung sollten mit verschiedenen Akteuren diskutiert werden, um falls erforderlich adaptiert oder ausgeweitet zu werden.

a. Patientenversorgung

Hepatitis B

Prävention:

Wir haben festgestellt, dass nur 68% der 16-Jährigen gegen Hepatitis B geimpft sind. Bei älteren Personen dürfte der Anteil ungeimpfter Personen bedeutend höher liegen, da Empfehlungen zur Impfung (beispielsweise Schulimpfungen) weniger ausdrücklich als heute waren. Wir haben zusätzlich vorläufige Hinweise dass vulnerable Bevölkerungsgruppen wie Sexarbeiter, MSM, Sans-papiers, Asylsuchende und Drogenkonsumierende unzureichend geimpft sind. Daher sollten Möglichkeiten und Mittel diskutiert werden, um die Impfabdeckung gegen Hepatitis B zu verbessern. Impfung bei der Geburt sollte erwogen und die Nachbetreuung von Kindern HBV-infizierter Mütter sollte verbessert werden. Zusätzlich sollte die Hepatitis B-Impfung bei inhaftierten Personen systematisch angeboten werden. Die Identifizierung und Behandlung einer grösseren Zahl von Patienten ermöglicht zusätzlich die Verhinderung von Neuinfektionen.

Diagnose:

Im Ausland geborene Personen stellen einen grossen Anteil der Infizierten. Es ist auch zu erwarten, dass unter diesen (insbesondere bei Personen aus Asien und Afrika) die grösste Zahl nicht-diagnostizierter Fälle zu finden ist.

Behandlung:

Angesichts des Mangels an Daten ist die Anzahl behandelter Personen schwer abzuschätzen; ihre Zahl erscheint aber erstaunlich tief.

Hepatitis C

Diagnose:

Auch wenn es uns nicht möglich war, verlässliche Einschätzungen zur Zahl nicht diagnostizierter Patienten zu erhalten, sollten Strategien diskutiert werden, die zur Verbesserung und Ausweitung der Testhäufigkeit geeignet sind. Diese enthalten: 1) Evaluation der Umsetzung der aktuellen Testempfehlungen, publiziert von Fretz et al [18] und gegebenenfalls Ergreifen von Massnahmen zur Verbesserung der Umsetzung, 2) Ausweitung der Testempfehlungen auf andere Gruppen (z.B. bestimmte Altersgruppen mit erhöhter Prävalenz [19] und auf Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden wollen), 3) Erhöhung der Testhäufigkeit bei Personen mit erhöhtem Risiko einer Infektion, die in der Allgemeinbevölkerung „verborgen“ sind (mit Durchführung von Testkampagnen in Institutionen wie Gefängnissen oder Empfangszentren für Migranten).

Behandlung:

Angesichts der Zunahme von Daten, die Vorteile einer Behandlung in frühen Krankheitsstadien zeigen, sollte der Zugang zur Behandlung ausgeweitet werden, auch wenn eine randomisierte klinische Studie noch fehlt. Zurzeit ist eine Ausweitung der Behandlung (entweder nur für bestimmte Bevölkerungsgruppen, oder für alle Personen) hauptsächlich von den durch die hohen Behandlungskosten verursachten Einschränkungen abhängig.

Parallel zur Ausweitung der Zulassungskriterien zur Kostenübernahme der Behandlungen müssen Anstrengungen unternommen werden, um eine Erhöhung der Behandlungshäufigkeit bei diagnostizierten Personen zu garantieren. Tatsächlich zeigen die Daten, dass es trotz Reduktion der Restriktionen und trotz der Verfügbarkeit von neuen, sehr effizienten Medikamenten nicht zu einer Zunahme der Zahl behandelter Personen gekommen ist.

Insbesondere sollte Folgendes unternommen werden: 1) Vergewisserung, dass mit einer chronischen Hepatitis C diagnostizierte Personen an einen Spezialisten weitergeleitet werden. 2) Nachverfolgung diagnostizierter Patienten,

die keine medikamentöse Therapie erhalten hatten, oder bei denen eine frühere Therapie erfolglos war, 3) Information der Hausärzte über den Vorteil der neuen Medikamente, 4) Abschaffung von administrativen Barrieren, die bei inhaftierten Personen den Zugang zu einer Therapie verhindern.

b. Qualität der Daten und fortgesetzte Überwachung

Die Sammlung allenfalls zusätzlicher Daten und die Durchführung neuer Studien soll *parallel* zu den oben aufgeführten Interventionen zur Verbesserung der Patientenversorgung diskutiert werden.

Hepatitis B

Angesichts der Zeitbeschränkung bleiben die von uns gesammelten und analysierten Daten zur Hepatitis B begrenzt; insbesondere fanden wir nur spärliche Informationen zur Hepatitis B-Behandlungskaskade in der Schweiz. Daher sind zusätzliche Daten über Hepatitis B in der Schweiz erforderlich (beispielsweise die Planung einer Hepatitis B-Kohorte, wie in einigen Regionen bereits geplant).

Hepatitis C

Von besonderer Bedeutung wäre, zusätzliche Daten zur Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und von verschiedenen Risikogruppen zu erheben. Weitere Informationen wie das Krankheitsstadium zum Diagnosezeitpunkt wären hilfreich, um die zukünftige Krankheitslast voraussagen zu können. Zusätzlich sollten Daten über extrahepatische Manifestationen in der Schweiz gesammelt und analysiert werden. Eine Möglichkeit der Qualitätserhöhung wäre der Einschluss einer grösseren Zahl von Personen in die SCCS und die periodische Kontrolle der Daten(qualität).

Darüber hinaus wäre die Entwicklung von dynamischen Transmissionsmodellen, die auf dieser Situationsanalyse aufbauen, hilfreich. Solche Modelle können helfen, die Epidemie besser zu beschreiben und ihren Verlauf vorauszusagen. Zusätzlich könnte das Modell bessere Schätzungen liefern zur 1) Gesamtzahl der infizierten Personen, 2) Zahl nicht diagnostizierter Fälle und 3) Anzahl virämischer Fälle. Ein solches Modell könnte zudem auch Kostenschätzungen einschliessen (auch wenn aktuell Daten über die Kosten von sehr schlechter Qualität sind und es daher wahrscheinlich notwendig sein wird, neue Daten zu sammeln).

Überwachungsaktivitäten

Die Analysen der Daten und die Überwachung der Hepatitisepidemien sollte nicht auf diese Situationsanalyse begrenzt bleiben. Um Veränderungen über die Zeit überwachen zu können, sollten Analysen zu Hepatitis B und C periodisch wiederholt werden. Es sollte geprüft werden ob es möglich ist, die unterschiedlichen Datenquellen zu verlinken.

Übersichtstabelle

Tabelle 1 Übersichtstabelle

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
Krankheitslast durch Hepatitis B und C				
1. Was ist die durch die viralen Hepatitiden verursachte messbare Krankheitslast?	<u>4.1 Krankheitslast</u>			
	1. Morbidität aufgrund von Hepatitis B (1988 bis 2015) und Hepatitis C (1988 bis 2030)			
	a. Akute Hepatitis B und C (gemäss berichteten oder geschätzten Fallzahlen/Raten)			
	i. Inzidenz stratifiziert nach Altersgruppe, Geschlecht, Herkunft, Art der Exposition, anderen Risikofaktoren	Systematische Literatursuche Datenanalyse	<u>HCV:</u> - Im Durchschnitt 54 gemeldete Fälle pro Jahr; daraus abgeleitete Inzidenz von 216 Fällen pro Jahr - Zunahme der Inzidenz bei HIV-positiven MSM Siehe Abschnitt <u>2.2 Incidence</u>	Keine verlässlichen Zahlen zur Inzidenz bei Hepatitis B und C (ausser bei MSM)
	ii. Spitalaufenthalte	Datenanalyse	<u>HCV:</u> durchschnittlich 25 Spitalaufenthalte pro Jahr, bei denen eine HCV-Erkrankung als Hauptursache genannt wurde <u>HBV:</u> lediglich 1 Spitalaufenthalt über die letzten 10 Jahre, bei dem eine HBV-Infektion als Hauptursache erwähnt war. Siehe Abschnitt <u>2.6.1 Hospitalisations</u>	Die wahre Entwicklung der Zahl von Spitalaufenthalten bleibt unbekannt, zumal ein Wechsel bei der Art der Codierung stattgefunden hatte und es keinen finanziellen Anreiz gibt, Hepatitis B und C als Ursache des Spitalaufenthalts zu kodieren.
	b. Chronische Hepatitis B und C (gemäss berichteten oder geschätzten Fallzahlen/Raten)			
	i. Prävalenz; nach Gruppen, Settings, Risikofaktoren und Genotyp (HCV)	Systematische Literatursuche Metaanalyse	<u>HCV:</u> - Prävalenz von anti-HCV: 0.70% (95% CI 0.30; 1.63) bei der Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von	Die verfügbaren Daten zu Risikogruppen (ausser zu aktiven Drogenkonsumenten) sind sehr begrenzt, siehe

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
			<p>Blutspendern) und 45.77% (95% CI 23.85; 69.46) bei der Bevölkerung mit hohem Risiko</p> <p>HBV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prävalenz von HBsAg: 0.44 % (95% CI 0.18; 1.11) bei der Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern) und 3.60% (95% CI 1.62; 7.83) bei der Bevölkerung mit hohem Risiko - Prävalenz von HBsAg bei Blutspendern: 0.13% <p>Siehe Abschnitte 2.3 Prévalence und 2.3.2 Donneurs de sang</p>	<p>Abschnitt 3.2 Groupes à risques.</p> <p>Zur Prävalenz von HCV: siehe Abschnitt IV. Conclusions et leçons tirées, Abschnitt 2.3 Prévalence, section 2.5 Traitement, Abschnitt 2.6.6 Mortalité, Abschnitt 3.2 Groupes à risques.</p> <p>Eine bessere Kenntnis der Grösse (und der Überschneidung) von Risikogruppen ist erforderlich. Darüber hinaus sollte ein mathematisches Modell entwickelt werden.</p> <p>Die Prävalenz von HBV bleibt in grossen Bereichen unbekannt, mit wenig Daten zur Prävalenz über (den Prozentsatz von) Personen ausländischer Herkunft.</p>
	<p>ii. Spitalaufenthalte durch Folgeprobleme einer viralen Hepatitis (unter Einschluss von Transplantationen und extrahepatischen Manifestationen)</p>	<p>Datenanalyse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Die Analyse der durch Folgeprobleme einer HCV verursachten Spitalaufenthalte erbrachte für das Jahr 2014: etwa 50 Spitalaufenthalte mit HCV als Hauptursache; etwa 340 mit HCV als wahrscheinlicher Ursache; etwa 660 mit HCV als möglicher Ursache <p>Siehe Abschnitt 2.6.1 Hospitalisations</p>	<p>Keine präzisen Einschätzungen der Zahl von Spitalaufenthalten in Folge von HBV, jedoch seltener als in Folge von HCV.</p> <p>Die tatsächliche Entwicklung der Anzahl von Spitalaufenthalten bleibt unbekannt aufgrund von Änderungen im Kodierungsprozess und es keinen finanziellen Anreiz gibt, Hepatitis B und C als Ursache des Spitalaufenthalts zu kodieren.</p>

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
		Literatursuche	Die extrahepatischen Manifestationen stellen für HCV-infizierte Patienten eine wichtige Belastung dar. Es bleibt aber wenig verstanden, welcher Anteil auf HCV zurückzuführen ist. Siehe Abschnitt <u>2.6.4 Complications extra-hépatiques</u>	Fehlen von Daten, die die Situation in der Schweiz wiedergeben.
	3. Mortalität aufgrund von HBV und HCV (Angaben gemäss offiziellen Statistiken, Mortalitätsrate nominell und altersadaptiert, stratifiziert nach Geschlecht und Hauptrisikogruppen). Akute Fälle; chronische Hepatitis mit Zirrhose; chronische Hepatitis mit Leberkrebs; chronische Hepatitis mit anderen Folgeproblemen; chronische Infektion mit Transplantation/ Transplantatversagen; Koinfektion mit HIV/HBV/HCV/HDV	Datenanalyse	<u>HCV:</u> - Sterberate von etwa 2.5/100'000 pro Jahr, konstant seit 2005. - Seit 1995 sind ungefähr 4,000 Personen an den Folgen einer HCV-Infektion verstorben. <u>HBV:</u> - Sterberate von etwa 0.5/100'000 pro Jahr, konstant seit 2005 Siehe Abschnitt <u>2.6.6 Mortalität</u>	Problem der Untererfassung der Mortalität Wir haben allgemeine Daten zur Mortalität erhoben, aber keine vertiefte Analysen zu den Todesursachen durchgeführt.
2. Einschätzung der tatsächlichen Krankheitslast		Datenanalyse	- HCV wird zu wenig als Todesursache angegeben: in 44% der durch HCV verursachten Todesfälle war das Virus in der Todesursachenstatistik des Bundesamts für Statistik nicht erwähnt Siehe Abschnitt <u>2.6.6 Mortalität</u> - Im Jahr 2016 waren von 123 Personen auf der Warteliste für eine Lebertransplantation	Die tatsächliche Krankheitslast ist schwer schätzbar. Ein Simulationsmodell wird benötigt.

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
			<p>14 mit HBV und 26 mit HCV infiziert.</p> <p>Siehe Abschnitt 2.6.3 Transplantations</p> <p>- Es zeigt sich eine leichte Zunahme der Inzidenz und Mortalität von Leberkrebs. Die Daten erlauben aber keine Information zur Ätiologie des Krebses.</p> <p>Siehe Abschnitt 2.6.2 Cancers</p>	
3. Wie stellt sich die Behandlungskaskade dar?	4.2 Behandlungskaskade			
	1. Anzahl Personen mit einer chronischen Infektion	Systematische Literatursuche Beschreibung der verfügbaren Daten	<p>Gemäss den Annahmen zur Prävalenz waren 2015 in der Schweiz 36,639 Personen positiv für HBsAg und 58,290 Personen positiv für anti-HCV. Diese Angaben beziehen sich auf die Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern).</p> <p>Siehe Abschnitt 2.3 Prévalence. Zur Prävalenz von HCV: siehe Abschnitt IV. Conclusions et leçons tirées, Abschnitt 2.3 Prévalence, Abschnitt 2.5 Traitement, Abschnitt 2.6.6 Mortalité, Abschnitt 3.2 Groupes à risques.</p>	Die Gesamtzahl an Personen, die positiv für HBsAg bzw. Anti-HCV sind, bleibt unbekannt.
	2. % der diagnostizierten Personen	Datenanalyse	Siehe Abschnitt 2.5 Traitement	Keine Daten verfügbar zum Anteil an Personen, bei denen HBV oder HCV diagnostiziert wurde. Verfügbar sind lediglich die Meldedefälle des BAG.
	3. % der diagnostizierten Personen nach Krankheitsstadium	Systematische Literatursuche		

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
	4. % der Personen, die in Betreuung sind (pro Stadium)			Keine Daten verfügbar zum Anteil der Personen, die in Betreuung sind
	5. % der Personen, die die Behandlungskriterien erfüllen (pro Stadium und HCV-Genotyp)		Siehe Abschnitt <u>2.5 Traitement</u>	
	6. % der behandelten Personen, nach Stadium und HCV-Genotyp (Adhärenz)		Siehe Abschnitt <u>2.5 Traitement</u> : und <u>Annexe</u> ; seit 2001 haben geschätzte 13,000 Personen durch antivirale Behandlung eine dauerhafte Hepatitis C-Viruselimination erreicht.	Die einzigen zugänglichen Daten über die Anzahl behandelter Personen stammen aus Medikamentenverkäufen. Wir haben keinen Zugang zu Krankenkassendaten erhalten. Keine Daten verfügbar zum Krankheitsstadium und zum Genotyp ausser in der SCCS (Daten nicht repräsentativ, nicht analysiert)
	7. % der Personen, die die Behandlung beendet haben (pro Stadium und HCV-Genotyp)	Systematische Literatursuche		Keine Daten verfügbar ausser in der SCCS (Daten nicht repräsentativ, nicht analysiert)
	8. % der Personen, die mit Erfolg behandelt sind (pro Stadium und HCV-Genotyp)	Systematische Literatursuche	Siehe Abschnitt <u>2.5 Traitement</u>	Keine Einschätzung, wie viele Personen mit Erfolg gegen HBV behandelt sind
	9. % der Personen mit HCV, die nach Behandlung geheilt sind und sich in Nachbetreuung befinden	Systematische Literatursuche		Keine Daten zur Prozentzahl der Personen in Nachbetreuung
	10. Determinanten, die die einzelnen Stadien beeinflussen	Systematische Literatursuche		Diese Frage wurde nicht bearbeitet. Ein Modell wäre erforderlich, um den Einfluss der verschiedenen Faktoren auf die Stadien in der Behandlungskaskade einschätzen zu können.
4. Krankheitslast von Hepatitis B und C in Relation zu anderen		Datenanalyse	- 2014 wurde HBV so häufig wie HIV als Ursache für einen Spitalaufenthalt angegeben,	

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
vergleichbaren relevanten Krankheiten (z.B. HIV/AIDS)			<p>und HCV zweimal so häufig. Als Hauptursache für einen Spitalaufenthalt wurde HBV 10 mal und HCV 2 mal seltener als HIV angegeben.</p> <p>Siehe Abschnitt 2.6.1 Hospitalisations</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seit 2000 sterben mehr Personen an HCV als an HIV; im Jahr 2014 war das Risiko fünfmal erhöht (2.5 gegenüber 0.5/100,000 Personenjahre). Die HBV-assoziierte Sterberate ist konstant tief geblieben bei etwa 0.5/100,000. <p>Siehe Abschnitt 2.6.6 Mortalität</p>	
Problem für die öffentliche Gesundheit und Handlungsbedarf				
1. Inwiefern stellen Hepatitis B und C ein Problem für die öffentliche Gesundheit in der Schweiz dar?		Systematische Literatursuche	<p>Der Vergleich mit HIV unterstreicht die Höhe der mit HCV assoziierten Morbidität und Mortalität. Die Krankheitsbelastung durch HBV erscheint weniger ausgeprägt, auch wenn sie nur schwer schätzbar ist.</p> <p>Siehe Abschnitte 4.1.3 Morbidité et mortalité; 4.3 Recommandations</p>	
2. Inwiefern besteht Handlungsbedarf oder Verbesserungspotential?			<ul style="list-style-type: none"> - Prävalenzdaten von verschiedenen Risikogruppen werden helfen, die Verteilung der Krankheitslast besser einschätzen zu können 	

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
			<ul style="list-style-type: none"> - Ein Modell zur Simulation der Krankheitsprogression wird helfen, die zukünftige Krankheitslast besser voraussagen zu können - Die Teststrategie sollte überdacht werden. <p>Siehe Abschnitte 4.1.3 Morbidité et mortalité; 4.3 Recommendations</p>	
3. Notwendigkeit und Verbesserungspotential für Massnahmen zur Verhinderung von Neuinfektionen			<p>Reduktion von Krankheitsübertragungen bei Behandlung in frühen Stadien der chronischen Erkrankung (in verschiedenen Abschnitten enthalten)</p> <p>Die Impfhäufigkeit gegen Hepatitis B sollte erhöht werden. Siehe Abschnitt 2.1.1 Vaccination contre le VHB</p>	Diese Frage wurde nicht detaillierter behandelt.
4. Chronische Infektionen mit Hepatitis B und C (Fragen zur Behandlungskaskade)				
a. Notwendigkeit, Massnahmen zur Verbesserung der Versorgung chronisch infizierter Personen zu ergreifen		Systematische Literatursuche	Siehe Abschnitt 4.2.2 Traitement	
b. Grösse des Problems, das durch nicht diagnostizierte chronisch Infizierte entsteht; mögliche Verbesserungsmassnahmen		Systematische Literatursuche	HCV: ein Modell auf Basis von Daten aus der Schweiz und Daten aus den USA prognostizieren erhebliche und zunehmende Belastungen durch Folgeprobleme von HCV. Die Analyse der Schweizer Daten zeigt keine Zunahme der Morbiditäts- und	<p>Die Anzahl nicht diagnostizierter Infizierter bleibt unbekannt.</p> <p>Notwendigkeit eines Modells zur Simulation der Krankheitsprogression, um die Grösse des Problems durch</p>

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
			Mortalitätsraten durch HCV, aber diese Resultate müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Siehe Abschnitte 4.1.3 Morbidité et mortalité ; 4.3 Recommandations	nicht diagnostizierte Infizierte abschätzen zu können. Notwendigkeit des Monitorings der Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei HBV und HCV, um die Auswirkungen verstärkter Testungen besser auswerten zu können
c. Problem bei Identifikation (und anschließender Behandlung) von chronisch Infizierten erst aufgrund eines klinischen Verdacht? Falls ja: warum wäre es ein Problem?		Systematische Literatursuche	HCV: - WHO-Kriterien zur Begründung eines Testprogramms sind im Wesentlichen erfüllt; es verbleiben die Fragen, die mit den Behandlungskosten verbunden sind. - Mehrere Studien haben bei Behandlung in frühen Stadien der chronischen Erkrankung einen potentiellen Vorteil durch Reduktion hepatischer und extrahepatischer Komplikationen gesehen. Eine randomisierte klinische Studie als „definitiver Beweis“ fehlt aber. Siehe Abschnitte 4.2 Cascade Thérapeutique ; 4.2.2 Traitement	Wir hatten keine Daten zu Betreuungs- und Behandlungskosten (von Krankenkassen) zur Verfügung. Die Fragen zum Timing der Diagnosen konnten nicht angegangen werden.
d. Notwendigkeit möglichst früher Diagnose von chronisch infizierten Personen, für erfolgreiche Behandlung?				
e. Werden chronisch infizierte Personen zu spät diagnostiziert? Wie Verbesserung des Timings?				
f. Notwendig, (möglichst) alle chronisch infizierten Personen zu diagnostizieren? Argumente dafür/dagegen? Einfluss auf Kosten?				
g. Änderung der aktuellen Vorgehensweise: Was müsste geändert werden? Was wären Nutzen bzw. Kosten?				

1. Introduction

Les hépatites virales de type B et C sont une des principales causes de morbidité et mortalité dans le monde [1-5]. En Europe, on estime qu'en 2010 l'hépatite B a causé environ 31,000 décès et que l'hépatite C en a causé un peu plus de 57,000. Ensemble, les hépatites B et C auront donc causé environ dix fois plus de décès que le VIH [1, 6]. La prévention peut réduire le nombre de nouvelles infections, mais le nombre de personnes infectées va rester important sans une thérapie [20]. Des traitements avec des antiviraux à action directe permettent de guérir l'hépatite C dans plus de 90% des cas [7]. En Suisse le remboursement de ces traitements est restreint aux patients avec une fibrose au moins de stade F2 ou souffrant de symptômes liés à des manifestations extrahépatiques [8, 9]. En ce qui concerne l'hépatite B, des traitements permettant de contrôler la réplication virale existent mais la meilleure arme contre cette infection est la vaccination.

L'arrivée de nouveaux antiviraux très efficaces contre le VHC a initié un mouvement global ayant pour objectif d'améliorer l'accès au dépistage et aux traitements. Aux Etats-Unis, les recommandations incluent maintenant le dépistage systématique des personnes nées entre 1945 et 1965, car la prévalence de l'hépatite C est plus élevée dans ce groupe que dans le reste de la population [10]. L'Assemblée mondiale de la santé (AMS) a demandé en 2014 à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'examiner la faisabilité d'éliminer les hépatites B et C [20]. Le document de stratégie mondiale du secteur de la santé sur les hépatites fournit une feuille de route pour l'élimination de l'hépatite virale: l'objectif est une réduction de 90% de l'incidence et de 65% de la mortalité en lien avec ces virus d'ici 2030 [11]. En accord avec ces recommandations, plusieurs pays préconisent à présent de traiter les personnes contre le VHC indépendamment du stade de leur maladie (voir section [3.1.2 Etat des lieux des recommandations concernant le dépistage des cohortes de naissance](#)). L'OFSP a été invité en 2014 par les experts suisses de l'hépatite virale à prendre part à l'élaboration d'une stratégie nationale de lutte contre l'hépatite virale. L'OFSP a décidé qu'il fallait d'abord effectuer une analyse de la situation en profondeur. Les résultats de cette analyse serviront de base pour décider si, et dans quelle mesure, l'OFSP devrait s'engager dans une stratégie nationale de lutte contre l'hépatite B et C. Concernant les usagers de drogues, une autre analyse de la situation de l'hépatite C a déjà été menée en 2013/14 [12]. Dans l'analyse de la situation actuelle, l'accent est mis sur les hépatites B et C en dehors du domaine de la drogue.

La présente étude devra permettre de répondre aux questions suivantes (les questions détaillées sont décrites dans le [Tableau récapitulatif](#) du résumé):

- Quelle est la charge des hépatites B et C en Suisse?
- Est-ce que les hépatites B et C représentent un problème pour la santé publique qui nécessiterait une intervention?

2. Charge de la maladie

2.1 Prévention

En ce qui concerne **l'hépatite C**, beaucoup des infections ont eu lieu il y a plusieurs décennies. Pour le plus grand groupe, les PQID, cela a été illustré dans le document „Analyse de la situation de l'hépatite C chez les usagers de drogue en Suisse“ réalisé pour l'OFSP [12]. Pour les autres groupes, tels que les transmissions par des produits sanguins, cela sera illustré dans les prochains chapitres (voir section [3.2 Groupes à risques](#)). Cependant, de nouvelles infections au VHC se produisent encore, comme illustré pour les PQID dans le document „Analyse de la situation de l'hépatite C chez les usagers de drogue en Suisse“ [12], et chez les HSH positifs pour le VIH (voir section [3.2 Groupes à risques](#)).

Evidemment, l'idéal serait de prévenir les nouvelles infections. Pour les PQID, la politique suisse en matière de drogues est basée sur les „quatre piliers“ dont la prévention fait partie [21]. Le pilier „Prévention“ couvre non seulement la prévention de l'usage de drogues mais aussi la réduction des risques.

La prévention des infections au VHC s'applique aussi aux autres groupes de personnes susceptibles en Suisse, comme la prévention de la transmission chez les personnes qui reçoivent des produits sanguins (voir section [3.2 Groupes à risques](#)). D'autres efforts pour réduire la transmission d'hépatite C concernent par exemples les personnes incarcérées et les HSH positifs pour le VIH (voir section [3.2 Groupes à risques](#)). Cependant, les mesures de préventions manquent pour certains autres groupes tels que les personnes nées à l'étranger qui, sauf s'ils ont d'autres facteurs de risques, ont certainement été infectés par des procédures médicales ou paramédicales dans leur pays d'origine (voir section [2.4.1 Cas déclarés](#)).

En ce qui concerne **l'hépatite B**, la majorité des infections ont été acquises à l'étranger, comme il est décrit dans le chapitre [2.4.1 Cas déclarés](#). Les infections au VHB en Suisse ont été acquises pour la plupart il y a plusieurs décennies, comme montré par exemple pour la transmission chez les personnes ayant reçu des produits sanguins ou chez les PQID (voir section [3.2 Groupes à risques](#)).

L'élément le plus important pour diminuer la transmission du VHB en Suisse était l'introduction du vaccin contre le VHB. Un exemple de l'impact de la vaccination est illustré dans la [Figure 14](#): en 1981-1982, une prévalence d'anti-HBc de 11.24% était observée chez des dentistes [22]; en 2005-2012, une prévalence de 0.83% était observée auprès de personnel médical, avec des résultats positifs pour la plupart chez des personnes d'origine étrangère [23]. Même si cette comparaison à ses limites (le risque d'exposition n'est pas tout à fait le même; d'autres facteurs en plus de la vaccination pourraient avoir une influence), il est très probable que le facteur principal ayant entraîné cette baisse soit les efforts continus menés pour obtenir la vaccination de presque tous les dentistes et du personnel hospitalier [24].

Par conséquent, il est important de décrire le taux réel de vaccination contre le VHB en Suisse dans la population générale ainsi que dans les groupes à risque.

2.1.1 Vaccination contre le VHB

Objectif

Estimer le nombre de personnes qui n'ont pas de protection vaccinale contre l'hépatite B dans la population suisse et chez les personnes nées à l'étranger. La protection vaccinale pour les autres groupes à risques est détaillée dans le chapitre „groupes à risques“.

Méthodes

Nous avons utilisé les sources de données suivantes:

- Enquête de la couverture vaccinale en Suisse - Collaboration entre ISPM Zurich, les cantons et l'OFSP, 2011-2013 [25]
- Données sur le statut vaccinal des cas d'hépatite B déclarés à l'OFSP jusqu'à fin 2015.
- Nous avons également contacté les services et institutions suivants pour obtenir plus d'information concernant le statut vaccinal des personnes sans-papiers et des requérants d'asile: médecins cantonaux des cinq cantons les plus peuplés; Centre des populations vulnérables, Lausanne; Programme Santé Migrants, Genève; Ospedale di Mendrisio; deux centres pour les personnes sans-papiers à Zurich (Meditrina et Praxis Tiefenbrunnen); un centre pour les personnes en situation précaire à Zurich (Ambulatorium Kanonengasse).

Résultats

- Pour l'enquête, les données portant sur 8,260 personnes âgées de 16 ans ont été collectées entre 2011 et 2013. La couverture vaccinale pour le VHB dans ce groupe était de 68% pour au moins 2 doses. Une stratification par groupe de nationalité était possible pour 8,239 personnes. La couverture vaccinale pour au moins 2 doses était de 66% pour les Suisses, et entre 66 et 78% pour les personnes de nationalité étrangère. La couverture était similaire chez les Suisses et les personnes provenant d'Europe du Nord ou de l'Est (y compris la Turquie). La couverture était meilleure (environ 78%) chez les personnes du sud de l'Europe ou d'autres régions (communication personnelle Phung Lang, institut de médecine sociale et préventive de Zurich, partagée par Jean-Luc Richard, OFSP).
- Le statut vaccinal des cas de VHB déclarés à l'OFSP est mal documenté, avec 54% de données manquantes.
- Aucun des services et institutions mentionnés ci-dessus ne possède des données collectées de façon systématique sur la vaccination contre le VHB auprès des sans-papiers ou des requérants d'asile.

Discussion

En Suisse, les jeunes peuvent être vaccinés contre l'hépatite B à différents moments. Cela inclut (mais n'est pas limité à) la vaccination à la naissance (voir section [3.3 Discussion sur le dépistage et le traitement des femmes enceintes](#)), pendant les visites recommandées auprès de pédiatres ou des médecins généralistes (plusieurs visites jusqu'à environ 10 ans) ou à l'école (en général entre 11 et 15 ans). Après 2 doses de vaccin contre le VHB administrées pendant l'enfance ou l'adolescence, la grande majorité des personnes développe des anticorps anti VHB pour une protection à vie [26]. Nous considérons donc que quasiment toutes les personnes âgées de 16 ans qui sont vaccinées avec au moins 2 doses (68%) sont protégées contre l'hépatite B. Cependant, cela signifie que les 32% restant sont sans protection vaccinale à cet âge. La proportion de personnes sans protection vaccinale est certainement plus élevée chez les personnes plus âgées, qui n'ont pas été vaccinées à l'école (le vaccin contre le VHB est disponible depuis 1982 mais il est recommandé par l'OFSP depuis 1998 seulement, principalement pour les adolescents de 11 à 15 ans). Certaines de ces personnes sont susceptibles d'être vaccinées plus tard (par ex. si elles voyagent à l'étranger). Le taux de vaccination plus élevé rapporté chez les personnes de nationalité étrangère peut être expliqué par les raisons suivantes: 1) un taux plus élevé d'acceptation de la vaccination (comme observé chez les enfants de personnes nées à l'étranger) [27] ou 2) le fait que dès l'introduction de la vaccination des adolescents, l'OFSP a recommandé aux médecins d'aussi vacciner certaines populations à risque, dont les personnes venant de régions où la prévalence de l'hépatite B est haute ou intermédiaire [28]. Cette recommandation a été rappelée à diverses occasions, notamment en 2013 par Fretz et al [18]. Cependant, même si la couverture vaccinale est plus élevée chez les étrangers, celle-ci est sûrement plus basse que le taux souhaitable (80% recommandé en Suisse [29] et 90% fixé comme but pour 2020 pour la couverture vaccinale des nouveaux nés [30]). De plus, aucune information n'est disponible sur le dépistage et le statut vaccinal des personnes sans-papiers ou des requérants d'asile. Pour mieux juger des lacunes de la vaccination, une évaluation approfondie du nombre de personnes et des raisons qui portent ces personnes à ne pas être vaccinées à chacune de ces étapes serait utile.

2.2 Incidence

Pour plus de détails voir aussi la section [2.1 Prévention](#).

Hépatite C

Dans une récente analyse de la charge de l'hépatite C en Suisse, Müllhaupt et al. [17] évaluaient à 983 le nombre de nouvelles infections au VHC par année en Suisse (700 importées par l'immigration et 283 indigènes). Le nombre de nouvelles infections virémiques indigènes était calculé en corrigeant le nombre d'infections aiguës déclaré par la probabilité d'occurrence de symptômes ainsi que par la probabilité de chronicité. Le nombre d'infections aiguës utilisé pour ce calcul était de 71, ce qui correspond à la moyenne entre 2002 et 2011. Entre 2006 et 2015, cette moyenne a diminué à 54 cas. Avec le même calcul on n'obtiendrait donc non plus 283 mais 216 nouveaux cas indigènes par année. Ces chiffres sont à interpréter avec prudence, en effet, le nombre de nouveaux cas déclarés peut varier pour diverses raisons, indépendamment de l'incidence. Notons également qu'une étude chez les personnes co-infectées avec le VIH a montré une augmentation quasi exponentielle de l'incidence d'hépatite C chez les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes [31]; cela ne concerne cependant qu'une centaine de personnes.

Hépatite B

En ce qui concerne l'hépatite B aiguë, le nombre de cas notifiés est en baisse ces 10 dernières années. Ces données ne permettent cependant pas de tirer de conclusion sur le nombre de cas incidents, étant donné que la probabilité de développer des symptômes d'hépatite B aiguë dépend de plusieurs facteurs, en particulier de l'âge [32]. Le nombre de cas d'hépatite B aiguë détecté en Suisse a un impact négligeable sur le nombre de nouvelles infections chroniques (une des cibles à éliminer selon l'OMS), car la grande majorité des cas aigus parmi les adultes et les jeunes adultes se résout spontanément [33]. La majeure contribution à l'ensemble des cas d'hépatite B chronique en Suisse (comme dans le reste des pays occidentaux) provient de l'immigration [34] (voir aussi [2.4.1 Cas déclarés](#)). Le nombre de nouvelles infections chroniques dues à une transmission de la mère à l'enfant est probablement très bas grâce à la vaccination ([3.3 Discussion sur le dépistage et le traitement des femmes enceintes](#)). Le nombre d'insuffisances hépatiques aiguës, auparavant appelées hépatites fulminantes, est bas (probablement 2-3 cas par an, communication personnelle Francesco Negro). Pour une estimation de l'incidence des hépatites B et C chez les donneurs de sang voir la section [2.3.2 Donneurs de sang](#).

2.3 Prévalence

2.3.1 Revue de littérature et méta-analyse

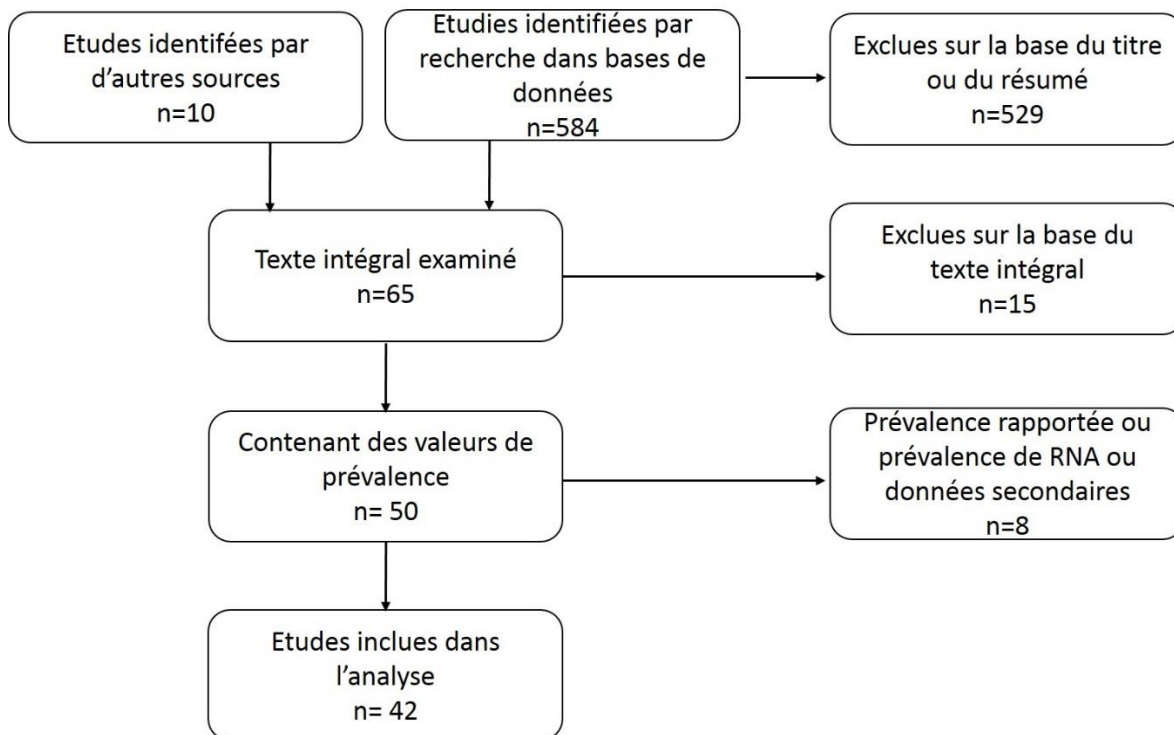
Objectif

Calculer la prévalence des hépatites B et C dans la population suisse et extrapoler un nombre probable de personnes touchées par ces maladies.

Méthodes

Sélection des articles: Nous avons conduit une revue de littérature systématique afin d'identifier toutes les publications susceptibles de contenir des données sur la prévalence ou l'incidence des hépatites B et C en Suisse. Entre février et avril 2016, nous avons cherché dans la base de données Pubmed. Nous avons également cherché des informations provenant de conférences ainsi que de publications locales en allemand et en français. Nous avons utilisé les mots clés suivants (en anglais): „hépatite B“, „hépatite C“, „carcinome hépatocellulaire“, „cirrhose“, „Suisse“. Nous avons également cherché les études transversales portant sur des maladies infectieuses même si les hépatites B et C n'y étaient pas mentionnées spécifiquement (voir [Tableau 5](#) pour la stratégie complète de recherche sur Pubmed). Nous avons fait une pré-sélection basée sur le titre et le résumé puis une deuxième sélection basée sur le texte complet (voir [Figure 1](#) pour les détails du cheminement).

Figure 1 Cheminement pour la sélection des études contenant des informations originales de prévalence des hépatites B et C en Suisse.



Extraction des informations: Pour tous les articles retenus, nous avons noté les caractéristiques de l'étude (design, échantillonnage, localisation géographique etc.), les caractéristiques sociodémographiques des personnes échantillonnées (âge, type de population etc.) et les valeurs de prévalence rapportées (hépatite B: anti-HBc, AgHBs et ADN viral; hépatite C: anti-VHC et ARN viral). Nous avons exclu les valeurs de prévalence qui ne sont pas rapportées précisément ou qui reposent sur la déclaration des personnes incluses dans les enquêtes (ces dernières sont néanmoins visibles dans le [Tableau 4](#), label VHB ou VHC non spécifié). L'extraction des données a toujours été faite par la même personne. Nous avons divisé le type de populations échantillonnées en populations à haut risque ou à bas risque en nous basant sur les définitions données par Fretz et al [18]. Lorsque deux articles sont basés sur les mêmes données, nous n'avons gardé que l'article le plus récent.

Estimation des prévalences avec les méta-analyses et extrapolation du nombre de malades: Nous avons réalisé une méta-analyse différente pour chacun des marqueurs viraux où assez d'études étaient disponibles et en séparant les populations à haut risque des populations à bas risque. Nous avons calculé un intervalle de confiance à 95% pour toutes les valeurs de prévalence estimées. Toutes nos analyses utilisent un modèle méta-analytique à effets aléatoires implémenté dans le package „metafor“[35], lui-même installé sur le programme statistique R 3.3.1 [36]. Pour mieux tenir compte des valeurs très basses des prévalences, nous avons effectué une transformation logit. Les résultats sont ensuite retransformés à l'échelle originelle. Comme les donneurs de sang sont un groupe spécial [37], nous calculons la prévalence dans la population à bas risque en les incluant ou en les excluant de la méta-analyse.

Nous avons calculé un nombre de malades probables pour la population à bas risque en multipliant la prévalence par le nombre de résidents en Suisse à la fin de l'année 2015 (chiffre de l'OFS, statistique STATPOP; données fournies par Dominik Ullman). Nous n'avons pas soustrait à ce chiffre le nombre de personnes qui seraient dans la population à haut risque car ce n'est qu'une petite fraction et leur nombre précis est inconnu. Pour cette même raison, nous ne calculons pas de nombre de malades dans la population à haut risque.

Résultats

Nous avons retenu un total de 50 études après en avoir exclu 529 sur la base de leur titre ou de leur résumé et 15 sur la base de leur texte intégral (Tableau 4, annexe). Au moins une valeur de prévalence d'un marqueur du VHB était rapportée dans 32 études et également 32 études rapportaient au moins une valeur de prévalence d'un marqueur du VHC. La liste des études avec les types de marqueurs viraux qu'elles contiennent est présentée dans le Tableau 4, en annexe.

Les Figure 2 et Figure 3 (et les Figure 14 -Figure 17 en annexe) présentent la prévalence rapportée par chaque étude ainsi que la taille de l'échantillonnage et le type de population. En bref, pour l'hépatite B la prévalence de AgHBs est de 0.08% (95% CI=0.02-0.38, $t^2=4.5$, $I^2=99.4\%$, 8 études) pour la population à bas risque si on inclut les études sur les donneurs de sang et de 0.44% (0.18-1.11, $t^2=0.78$, $I^2=92.9\%$, 5 études) si on les exclut. Pour la population à haut risque, la prévalence de AgHBs est de 3.60% (1.62-7.83, $t^2=0.57$, $I^2=83.9\%$, 4 études). La prévalence d'anti-HBc est de 2.60% (1.12-5.88, $t^2=1.4$, $I^2=99.5\%$, 8 études) pour la population à bas risque en incluant l'étude sur les donneurs de sang et de 2.88% (1.13-7.16, $t^2=1.6$, $I^2=99.4$, 7 études) en l'excluant. Dans la population à haut risque la prévalence d'anti-HBc s'élève à 40.95% (25.26-58.73, $t^2=0.05$, $I^2=99.4$, 14 études). Seulement deux études [38, 39] rapportaient la prévalence d'ADN du VHB et donc aucune analyse n'était possible. Pour l'hépatite C, la prévalence d'anti-VHC pour la population à bas risque est de 0.34% (0.12-0.96, $t^2=2.9$, $I^2=99.4$, 11 études) en incluant trois études portant sur les donneurs de sang et de 0.70% (CI= 0.30-1.63, $t^2=1.3$, $I^2=95.7$, 8 études) en les excluant. La population à haut risque a une prévalence d'anti-VHC notablement plus haute de 45.77% (23.85-69.46, $t^2=3.5$, $I^2=99.8$, 14 études).

Figure 2 Meta-analyse pour AgHBs dans la population à bas risque.

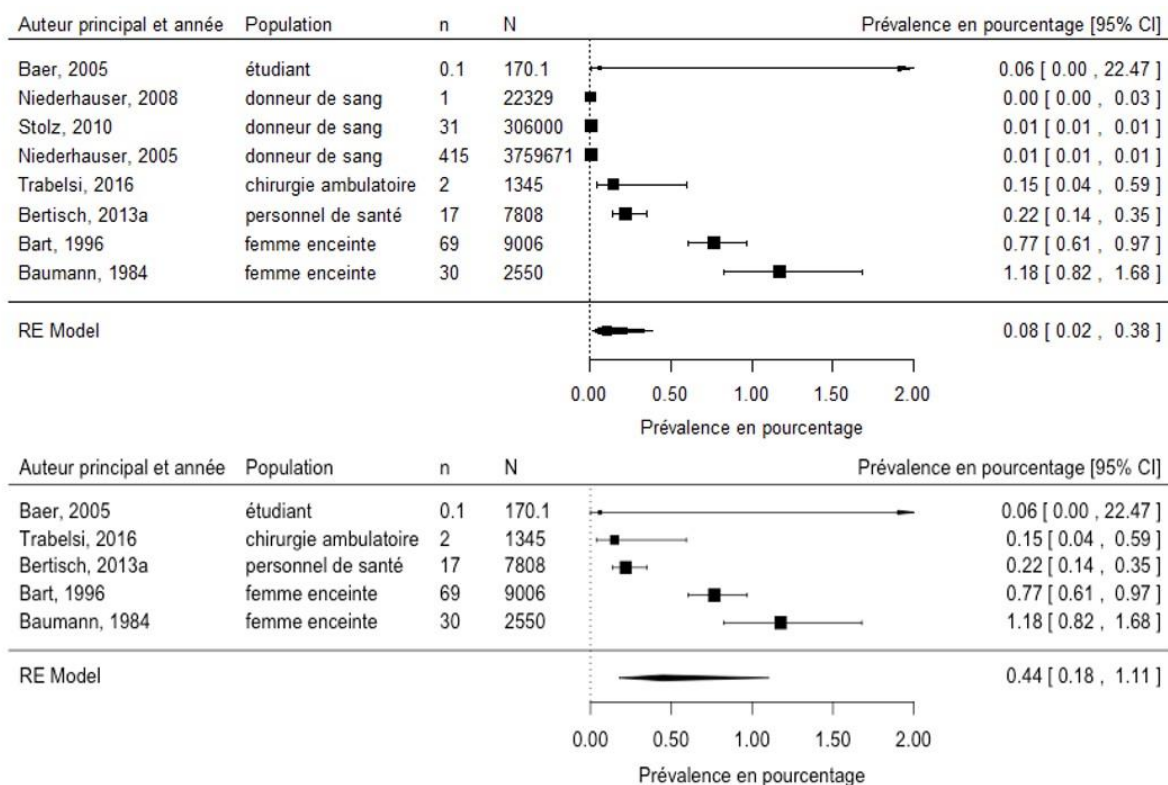


Figure du haut: donneurs de sang inclus; figure du bas: donneurs de sang exclus. Le losange du bas représente l'estimation de la méta-analyse. La taille des carrés varie en fonction du poids attribué aux études. Ces poids proviennent du modèle à effets aléatoires et prennent en compte la variance dans et entre les études. La valeur de 0.1 a été ajoutée à n et N de l'étude de Baer 2005 pour résoudre les problèmes liés avec une prévalence de zéro.

En appliquant les prévalences que nous avons calculé à l'aide des méta-analyses ne contenant pas les donneurs de sang au nombre de personnes résidentes en Suisse à la fin de l'année 2015 (n=8,327,126), on obtient les nombres de personnes porteuses de marqueurs viraux suivants (seulement les prévalences pour la population à bas risque): 36,639 (14,989-92,431) porteurs de l'antigène AgHBs, 239,821 (94,097-596,222) porteurs de Anti-HBc et 58,290 (24,981-

135,732) porteurs d'anti-VHC. Ces nombres sont des estimations du nombre de porteurs de marqueurs viraux dans la population à bas risque.

Figure 3 Meta-analyse pour anti-VHC dans la population à bas risque.

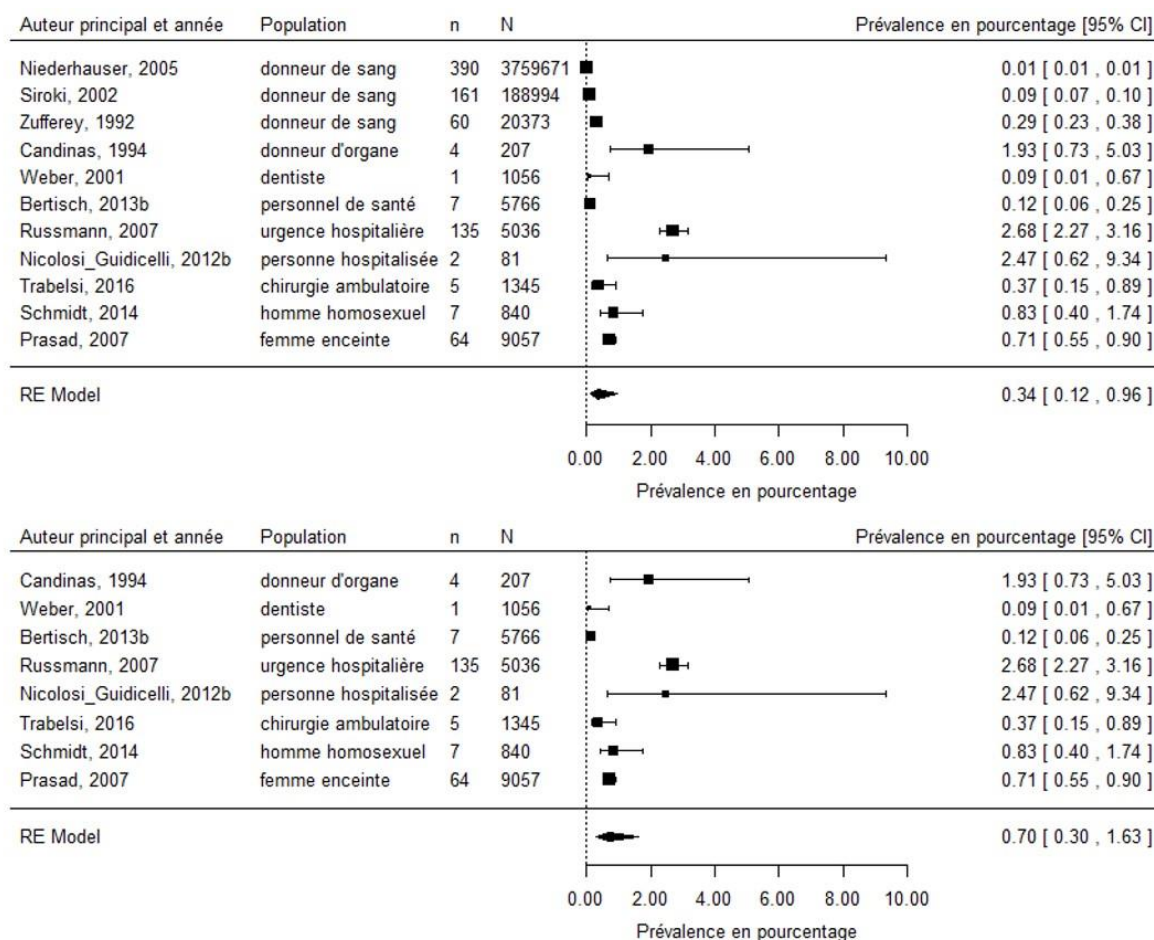


Figure du haut: donneurs de sang inclus; figure du bas: donneurs de sang exclus.

Discussion

Les résultats que nous présentons incluent le plus grand nombre d'études rapportant des valeurs de marqueurs d'hépatites virales B et C jamais mises ensemble pour la Suisse. Il faut cependant garder à l'esprit que les estimations sont influencées par le nombre, les années et le type des populations échantillonnées.

Pour les valeurs de prévalence des différents marqueurs viraux de la population à bas risque, nous présentons des valeurs qui incluent les donneurs de sang ou qui les excluent. En effet, les donneurs de sang sont connus pour être en meilleure santé que la population générale [37] et pour ne pas contenir les personnes avec des comportements à risque. De ce fait, les donneurs de sang composent un groupe qui n'est pas un échantillon représentatif de la population à bas risque „normale“. Les résultats incluant les donneurs de sang sont malgré tout utiles car d'autres grandes revues systématiques, construites dans le but de faire des comparaisons internationales, les incluent aussi [40, 41]. En revanche, pour établir une prévalence de la population à bas risque au niveau national, il est sans doute préférable de n'utiliser que des études où les individus pourraient être considérés comme des échantillons pris au hasard dans la population à bas risque, et donc d'exclure les études portant sur les donneurs de sang. Ainsi, ces résultats excluant les donneurs de sang peuvent aussi inclure des personnes avec un risque d'hépatite C „caché“. Ces risques „cachés“ incluent par exemple l'usage de drogues dans le passé qui ne serait pas communiqué à cause de stigma ou de honte, ou encore un traitement avec des produits sanguins avant 1986 ou par des transfusions avant 1992, qui pourraient être mal documentés ou oubliés, ou un risque lié à une exposition dans le pays d'origine avec une transmission d'hépatite C due aux mauvaises conditions d'hygiène. Tous ces risques sont décrits dans la section 3.2

Groupes à risques. La présence de personnes avec des risques „cachés“ pourrait aussi expliquer la grande différence entre les 28,000 personnes calculées avec la prévalence d'anti-VHC pour la population à bas risque **incluant** les études portant sur les donneurs de sang, et les 58,000 personnes calculées **excluant** les donneurs de sang.

Il est fort probable que les études à disposition ne représentent pas la population générale, mais nous croyons que les populations échantillonnées comportent des biais dans les deux sens, avec des prévalences trop hautes ou trop basses. Comme toutes ces études sont effectuées sur des populations sélectionnées (et certaines études datent d'avant les années 2000), la prévalence réelle des hépatites ne peut pas être connue avec certitude. Notons qu'une revue systématique de la prévalence du VIH et du VHC en Europe vient d'être publiée mais elle ne contient pas de données pour la Suisse [42]. Un modèle de simulation mathématique nous aiderait à comprendre comment ces paramètres varient dans le temps.

Hépatite B: La prévalence de l'AgHBs dans la population à bas risque (en excluant les études sur les donneurs de sang) (0.44%) correspond à une personne sur environ 225. Comme la population à haut risque en est exclue par définition, nous ne pouvons pas calculer une prévalence pour la population générale, qui elle sera nécessairement plus élevée. Une prévalence en dessous de (0.5%) se retrouve également dans d'autres pays du nord de l'Europe tels que la Finlande, les Pays-Bas ou encore en Irlande [41]. Pour le VHB, il y a peu de données sur la prévalence, et la revue de littérature ne contient que très peu d'informations sur le pourcentage de personnes d'origine étrangère qui forment le groupe à risque le plus important. Il est ainsi très difficile de donner une estimation précise de la prévalence dans la population générale et dans les groupes à risque.

Hépatite C: La prévalence des anti-VHC en Suisse correspond à sa position géographique: plus basse que celle des pays du sud de l'Europe mais plus haute que celle des pays plus au nord tels que l'Allemagne ou les Pays-Bas [40, 41].

2.3.2 Donneurs de sang

Objectif

Mesurer l'évolution de la prévalence et de l'incidence annuelle des virus des hépatites B et C dans le sang des donneurs de sang ainsi qu'identifier si l'âge ou le sexe sont des déterminants importants de la prévalence de l'hépatite C dans cette population.

Méthodes

Depuis 1996 le centre de Transfusion Interrégional CRS est un centre de référence pour toute la Suisse en ce qui concerne la collecte et l'analyse des dons sanguins. Ces analyses comportent, entre autres, la mesure des marqueurs viraux des hépatites B et C, à savoir, l'antigène membranaire du VHB (AgHBs) et les anticorps contre le VHC [43]. Pour tous les échantillons non-négatifs, ainsi que pour les échantillons de provenance douteuse, des tests moléculaires supplémentaires sont effectués. Par la suite, le résultat des analyses est anonymisé.

Nous analysons les tendances dans le temps pour le nombre de cas des hépatites B et C. Les donneurs sont comptabilisés comme „premiers donneurs“ si le diagnostic positif pour l'hépatite B ou C survient lors du premier don sanguin ou si le don précédent datait de plus de deux ans. Le résultat pour ces donneurs est utilisé pour calculer la prévalence du VHB et du VHC. Les donneurs sont classés comme „donneurs multiples“ s'ils avaient déjà fait au moins un autre don sanguin dans les deux années précédentes. Le résultat de ces donneurs est utilisé pour calculer l'incidence. La formule utilisée pour calculer l'incidence est:

$$\text{nombre de cas incidents}/(\text{nombre de donneurs multiples} * \text{temps entre les donations})$$

Résultats

Sur la période 1996-2014, plus de 543,000 dons de premiers donneurs ont été analysés. La moyenne des valeurs de prévalence annuelle du VHB pour 100,000 donneurs s'élève à 130, quant à celle du VHC, elle est de 86. Après un pic lors de l'année 2003, la prévalence annuelle de VHB et de VHC suit une courbe descendante (Figure 4). Les prévalences annuelles enregistrées en 2014 (dernière année disponible) sont parmi les plus basses: 55 cas et 47 cas pour 100,000 donneurs pour le VHB et le VHC respectivement.

Pour les donneurs multiples, un total de 7.3 millions de dons ont été analysés sur la période 1996-2014. L'incidence moyenne annuelle pour 100,000 donneurs est de 5.4 cas pour le VHB, avec une plage des valeurs possibles de 0–15.5 (Figure 4) et de 2.5 pour le VHC, avec une plage des valeurs possibles de 0–16.8. L'incidence du VHB et celle du VHC ont une tendance à la baisse sur la période analysée.

Figure 4 Prévalence (figure du haut) et incidence (figure du bas) par 100,000 habitants des hépatites B et C chez les donneurs de sang.

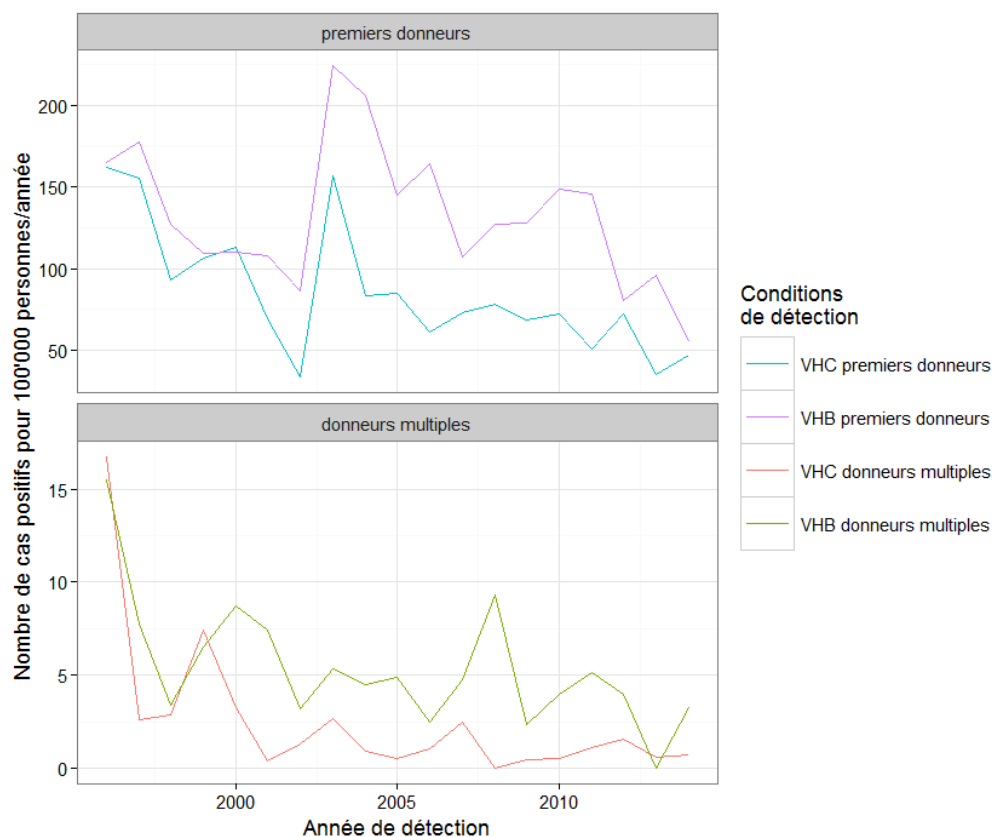


Figure en haut: premiers donneurs; figure en bas: donneurs multiples.

La Figure 18 (en annexe) montre le nombre de cas d'hépatite C chez les donneurs de sang en fonction de leur année de naissance et de leur sexe. Les données sont agrégées par décennie. Pour les personnes nées avant les années 1950, le nombre de cas chez les femmes est plus grand alors qu'à partir de la décennie 1950-1959, c'est le nombre de cas chez les hommes qui est le plus grand. Les deux décennies d'années de naissance contenant la majorité des cas sont les décennies 1950-1959 et 1960-1969 avec respectivement plus de 40 et 70 cas pour 100,000 donneurs chez les femmes, et 60 et 70 cas chez les hommes.

Discussion

Cela fait environ une décennie que la prévalence annuelle des hépatites B et C chez les donneurs de sang est à la baisse. Cette tendance correspond en partie avec la tendance à la baisse du nombre de cas enregistrés des deux hépatites par l'Office fédéral de la santé publique chez les personnes d'origine suisse (voir section 2.4 Diagnostics). Il est d'ailleurs à noter que tous les cas détectés par le biais des dons sanguins sont ensuite enregistrés dans la base de données de l'Office fédéral de la santé publique. Cette tendance à la baisse pourrait aussi être en partie due aux critères d'exclusion des donneurs qui sont devenus plus restrictifs avec le temps, excluant ainsi de plus en plus de gens avec des facteurs de risque (communication personnelle Claude Scheidegger).

Les valeurs d'incidence ont une tendance à la baisse depuis 1996 qui probablement aussi reflète la baisse de la prévalence. En 1996, la création du centre de Transfusion Interrégional CRS a permis de détecter plusieurs cas chez les donneurs multiples. Ces cas sont problématiques si les personnes étaient déjà contaminées lors de leur don

précédent, avant les dépistages systématiques. En revanche, depuis l'introduction des dépistages systématiques, le centre de Transfusion Interrégional garde des archives sanguines pendant une période de cinq ans. Lorsqu'un donneur multiple est détecté positif, les archives sanguines sont analysées. Ces analyses ont permis de montrer qu'il est très rare qu'un donneur ne soit pas détecté alors qu'il était déjà infecté. En effet, depuis l'an 2000, la ré-analyse des archives sanguines a montré que de tels cas ne se sont jamais présentés pour le VHC et seulement 0-3 fois par an pour le VHB, mais dans ce cas toujours avec une virémie très basse (communication personnelle Christoph Niederhauser).

Les niveaux de prévalence d'hépatite virale dans le sang sont plus bas comparés à la prévalence que nous avons calculée pour la population à bas risque: plus de 400 cas (AgHBs) pour 100,000 habitants pour le VHB et 700 cas (anti-VHC) pour 100,000 habitants pour le VHC ([2.3.1 Revue de littérature et méta-analyse](#), population à bas risque). Ainsi, la prévalence pour les donneurs de sang est trois fois moins grande pour le VHB et huit fois moins grande pour le VHC. Les donneurs de sang sont un groupe biaisé car ils sont en moyenne en meilleure santé que la population générale [37] et ne font généralement pas partie des groupes à risque. La distribution des années de naissance et du sexe corrèle bien avec les données de l'OFSP [44].

La distinction entre les donneurs multiples et les premiers donneurs est à prendre avec précaution. Il est possible que l'incidence réelle des donneurs multiples soit plus grande car une partie d'entre eux a fait des dons de sang sur des périodes espacées de plus de deux ans.

2.4 Diagnostics

2.4.1 Cas déclarés

Objectifs

Analyser les tendances dans le temps des cas notifiés d'hépatite B et d'hépatite C par lieu d'origine. Nous avons d'abord analysé les tendances par macro-région pour ensuite nous concentrer sur les pays d'où proviennent la majorité des cas. Enfin, nous comparons le nombre de cas notifiés avec la population suisse totale par année et par pays d'origine.

Méthodes

Nous avons inclus tous les cas d'hépatites B et C notifiés à l'OFSP jusqu'à fin 2015. Les notifications contiennent des informations sur le sexe, l'âge, la nationalité, le pays d'origine, la source d'infection supposée et sur les symptômes de la maladie lors du diagnostic tels que la présence de cirrhose ou de carcinomes hépatocellulaires. Le statut vaccinal du VHB est également enregistré.

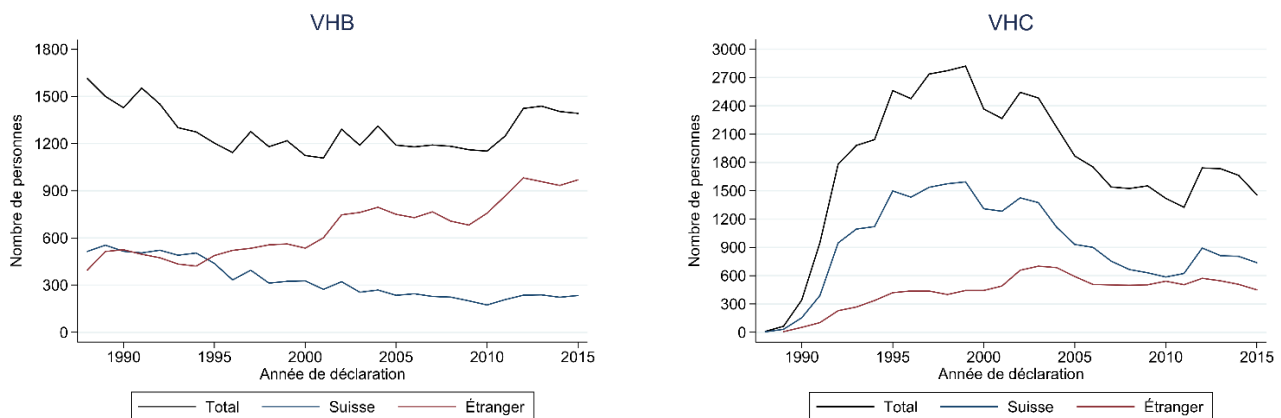
D'abord nous avons analysé les tendances dans le temps des cas d'hépatites B et C des personnes d'origine suisse par rapport à celles d'origine étrangère. Deuxièmement, nous avons fait une analyse par macro-région en subdivisant les cas notifiés comme suit: Suisse, Europe sans Suisse, Afrique, Amérique, et Asie/Océanie. Troisièmement nous avons analysé séparément les pays d'où au moins 1% de tous les cas notifiés d'hépatites B, respectivement d'hépatite C, provenaient. Nous présentons les tendances dans le temps du nombre de cas ainsi que des taux pour 1,000 habitants selon les pays d'origine. Ces taux sont calculés en divisant le nombre de cas notifiés par année et par pays d'origine par la population résidente en Suisse par année et selon le pays d'origine (ici, en utilisant la nationalité comme proxy). Nous avons regroupé la Bosnie Herzégovine, le Kosovo, la Croatie, la Macédoine, le Monténégro, la Serbie et la Slovénie en „Ex-Yougoslavie“. Nous avons divisé les cas originaires d'Afrique en Afrique de l'Est, Centrale, du Nord, du Sud et de l'Ouest en suivant la classification de l'ONU [45]. Nous n'avons pas fait de distinction entre les formes aiguës et chroniques des hépatites.

Résultats

Hépatite B: Le nombre de cas notifiés se situe aux environs de 1,200/1,300 cas par an. Le nombre de cas avait diminué pendant les années 90, était stable pendant la première décennie du 21^{ème} siècle et a augmenté après 2010 ([Figure 5](#)). Le nombre de cas d'origine suisse a diminué alors que le nombre de cas d'origine étrangère a augmenté. En 2015, le nombre de cas d'origine étrangère était environ quatre fois supérieur aux cas d'origine suisse. En regardant sur toute

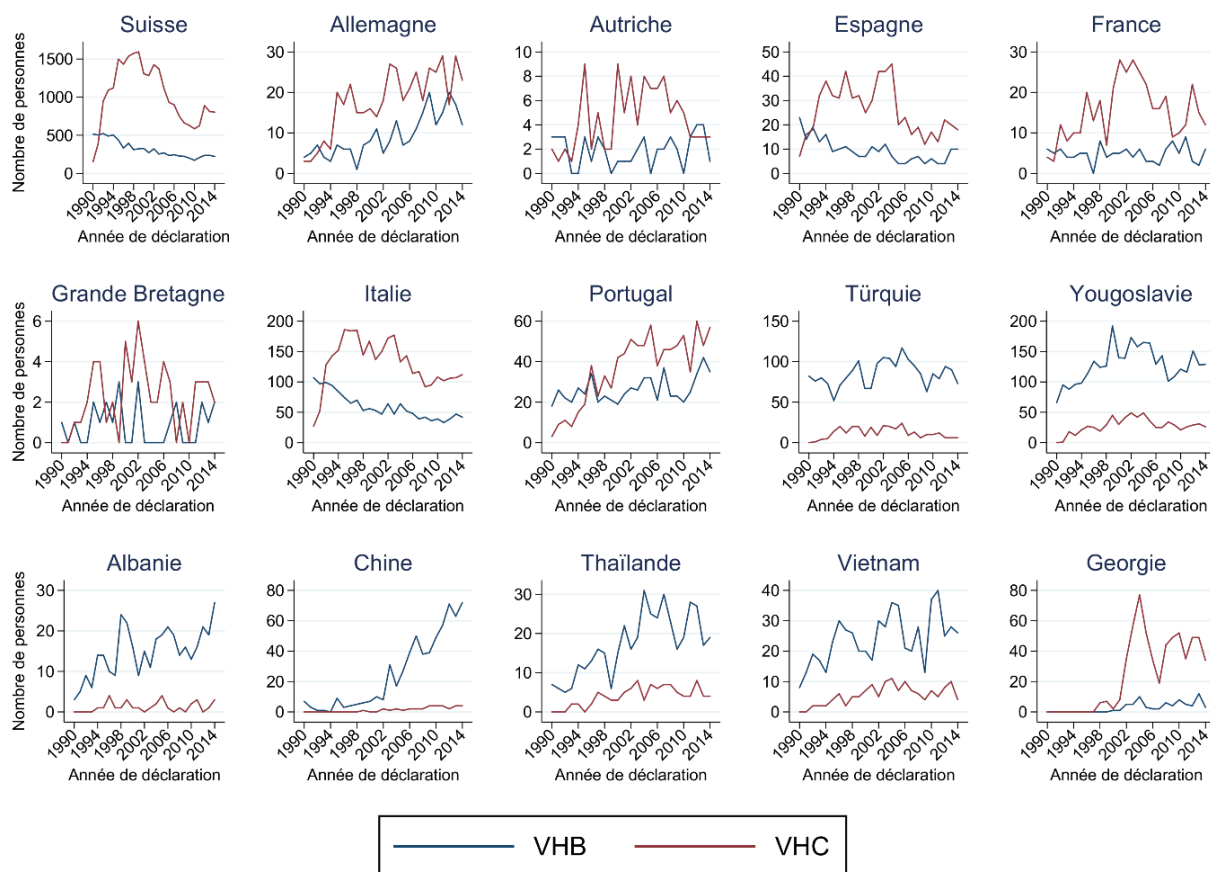
la période, la majorité des cas sont d'origine suisse, suivi par ceux des pays européens, puis par ceux d'Afrique, ensuite par d'Asie/Océanie et enfin d'Amérique (Figure 19, annexe). La tendance à la hausse des cas d'origine étrangère était principalement due aux cas en provenance d'Afrique et d'Asie/Océanie. La Figure 6 montre les tendances dans le temps du nombre de cas pour les pays d'où proviennent au moins 1% de tous les cas d'hépatites B notifiés. Le nombre de cas originaires de Chine était en augmentation, en particulier après 2002, alors que le nombre de cas originaires d'Italie était en diminution jusqu'en 2007, pour ensuite se stabiliser. Le nombre de cas originaires du Vietnam, de Thaïlande, d'Albanie et du Portugal avait en général une tendance à la hausse. Les cas originaires d'Ex-Yougoslavie ont atteint leur pic en 1999 et ont ensuite diminué. Le nombre de cas originaires de Turquie se situait aux alentours de 85/90 cas par an sans tendance dans le temps. Pour certains pays comme le Portugal, l'Albanie, la Thaïlande et l'Allemagne les taux (Figure 20, annexe) ont une tendance à l'opposé de celle du nombre de cas notifiés (Figure 6, annexe). Pour les autres pays, les tendances sont similaires. Les cas originaires d'Afrique provenaient surtout de l'Afrique de l'Est et de l'Ouest, mais il y avait une tendance à la hausse pour toutes les régions d'Afrique (Figure 21, annexe).

Figure 5 Nombre de cas notifiés de VHB et de VHC selon l'origine.



Hépatite C : Le nombre de cas notifiés était variable sur la période de notification avec un pic de 2800 cas en 1999 et un minimum de 1300 cas en 2011 (pendant les deux premières années des notifications, les chiffres étaient plus bas). La Figure 5 montre que les cas d'origine suisse sont toujours plus nombreux que les cas d'origine étrangère, mais que cette différence s'est amoindrie ces dernières années. Le nombre de cas d'origine suisse a connu son apogée en 1998 alors que les cas d'origine étrangère ont connu leur maximum en 2003. En regardant sur toute la période, la majorité des cas est originaire de Suisse, suivie par les autres pays européens, puis par l'Asie/Océanie, ensuite par l'Afrique et enfin par l'Amérique (Figure 22, annexe). Il n'y a pas de tendance claire dans le temps pour les pays européens (sans la Suisse), alors que les cas originaires d'Asie/Océanie, d'Afrique et d'Amérique sont en augmentation. La Figure 6 montre que les cas d'origine italienne sont les plus nombreux parmi les cas d'origine étrangère. Après un pic entre 1995 et 2003, les cas d'origine italienne sont en diminution. La forme de la courbe des cas originaires d'Ex-Yougoslavie et d'Espagne est similaire avec un pic en 2004 suivi d'une diminution. Les cas originaires du Portugal sont en augmentation alors que le nombre de cas originaires de Géorgie est plus stable mais avec un pic en 2004. Les tendances des taux (Figure 20, annexe) étaient similaires à celles du nombre de cas (illustrées dans la Figure 6, annexe) sauf pour le Portugal et l'Allemagne qui avaient des tendances opposées.

Figure 6 Nombre de cas de VHB et de VHC par an et pays d'où sont originaires les cas.



Les pays représentés sont ceux qui participent au moins à 1% de tous les cas déclarés ou qui sont les plus présents en Suisse. Veuillez prêter attention à l'échelle variable sur l'axe des ordonnées.

Discussion

Hépatite B: Depuis 1995, les cas d'origine étrangère sont majoritaires, et ce principalement à cause de la tendance à la hausse des cas originaires d'Afrique (de l'Est et de l'Ouest) et d'Asie/Océanie (Chine, Viêt Nam, Thaïlande). Pour l'Europe, il n'y avait pas de tendance globale mais des différences marquées entre les pays. Les tendances dans le temps sont à interpréter avec les variations des taux d'immigration. Par exemple, le nombre de cas originaires d'Allemagne est en augmentation parce que le nombre de personnes originaires de ce pays a plus que triplé entre 1990 et 2014 (OFS). Une situation similaire se constate pour le Portugal, l'Albanie, la Chine et dans une moindre mesure la Thaïlande: le nombre de cas est à la hausse alors que les taux ont une tendance à la baisse. Ensemble, ces chiffres indiquent que l'augmentation du nombre de cas parmi les personnes de ces pays est plutôt due à l'immigration qu'à une augmentation de la prévalence. Pendant plusieurs décennies qui ont suivi 1945, la majorité des immigrés est venue d'Italie, suivi de l'Ex-Yougoslavie, du Portugal, de la France, de la Turquie et de l'Espagne. Les immigrés originaires des pays africains et asiatiques sont surtout arrivés après l'année 2000 [46].

Hépatite C: La majorité des cas notifiés sont originaires de Suisse et des autres pays européens. Plus de la moitié des cas originaires de Suisse a mentionné l'utilisation de drogues injectables comme facteur de risque. L'Europe ne présentait pas de tendance globale dans le temps, sûrement à cause des différences entre les pays, comme nous l'avons expliqué précédemment pour l'hépatite B. Pour les cas italiens, espagnols, de certains pays des Balkans et aussi probablement portugais, une majorité des infections au VHC est due à des actes médicaux [40, 47]. Cela expliquerait le nombre de cas infectés par le VHC originaires de ces pays et qui ne sont pas des utilisateurs de drogues injectables. Une différence de tendance entre les taux et le nombre de cas s'observe pour l'Allemagne et le Portugal. Comme pour l'hépatite B, cette différence indique que l'augmentation du nombre de cas est principalement due à une augmentation du nombre de personnes originaires de ces pays.

La base de données de l'OFSP couvre toute la Suisse et cela pendant une longue période (28 ans). Mais elle est biaisée car elle ne contient que les cas notifiés. La proportion des cas d'origine étrangère (autant pour le VHB que le VHC) pourrait ne pas être correcte si l'accès aux soins et l'intensité du dépistage, qui conditionnent le nombre de diagnostics, varient entre les pays d'origine. La base de données de l'OFSP contient peut-être également un certain nombre de doublons à cause d'une mesure de protection des données: les cas pour lesquels l'OFSP n'a pas reçu de nouvelles informations pendant 10 ans ont été anonymisés en 2012. Il en résulte que, si un cas est à nouveau déclaré suite à un contrôle, il ne sera pas possible de dire s'il figurait déjà dans la base de données et il sera enregistré comme un nouveau cas. La quantité d'informations manquantes pour les pays d'origine (23%) et les sources potentielles d'infection (41%) limite aussi notre capacité à interpréter les résultats. Un des problèmes majeurs est le manque de suivi dans le temps des cas notifiés: le nombre de décès et le nombre de personnes quittant la Suisse ne sont ainsi pas connus. Les tendances migratoires peuvent aussi compliquer l'interprétation des tendances temporelles par pays. Il est aussi possible que la prévalence des hépatites ait diminué dans certains pays, de sorte que les immigrants anciens issus de ces pays avaient une prévalence plus élevée que les immigrants récents. S'il y a eu une forte immigration récente de ces pays, il y a eu forte augmentation du dénominateur, pour une faible augmentation du numérateur. Malgré tout, la comparaison des taux (nombre de cas par rapport à la population résidente) et du nombre de cas seul a révélé des tendances similaires (seulement quelques pays avaient des tendances à l'opposé).

2.5 Traitement

2.5.1 Nombre de traitements vendus

Objectifs

1) Estimer le nombre de personnes avec une hépatite C chronique qui ont été traitées et qui ont eu une réponse virologique soutenue (entre 2001 et 2016). 2) Estimer le nombre de personnes atteintes de la forme chronique du VHB et qui reçoivent en ce moment un traitement.

Méthodes

Nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique, analysé les données fournies par IMS Health Pharma et nous avons consulté des experts de l'OFSP (Jörg Indermitte) et des experts en hépatologie (Beat Müllhaupt, Francesco Negro et Philip Bruggmann).

Résultats VHC

Le nombre estimé de patients traités ainsi que le nombre atteignant une RVS pour les années 2001-2016 sont présentés ci-dessous ([Tableau 2](#)).

Résultats VHB

Nous n'avons pas trouvé de littérature sur le nombre de personnes avec une hépatite B chronique qui ont reçu un traitement ou qui sont traitées en ce moment en Suisse. Les données de l'OFSP sont collectées dans la semaine qui suit le diagnostic de l'hépatite B, ce qui est un laps de temps bien trop court pour que le traitement à suivre soit établi et prescrit. Ainsi, pour 75 % des cas notifiés, la question du traitement n'est pas abordée, ce qui ne permet aucune estimation de la part de personnes traitées.

Nous avons produit une estimation du nombre de patients traités contre le VHB en nous basant sur les ventes de médicaments ([Tableau 3](#)) (IMS Health Pharma GmbH, Rotkreuz). Ces données contiennent des limitations: premièrement, seulement les données de 2013 à 2015 étaient disponibles. Deuxièmement, nous avons postulé qu'un traitement commencé était suivi continuellement. Il est donc possible que nous ayons sous-estimé le nombre de patients traités si certains d'entre eux ont arrêté leur traitement, par exemple après une réponse sérologique au traitement. Troisièmement, comme le peg-interféron est aussi (et probablement plus fréquemment) utilisé pour traiter les patients infectés par le VHC, nous ne l'avons pas inclus dans notre estimation. Quatrièmement, comme le Truvada (Tenofovir/Emtricitabin) est très rarement utilisé pour traiter le VHB mais l'est souvent pour traiter le VIH, nous l'avons aussi exclu de nos calculs.

Les données correspondent à environ 2,000 individus par an avec un traitement continu (Tableau 3); un petit nombre supplémentaire a peut-être reçu du peg-interféron ou tenofovir/emtricitabin. Pour mettre ces chiffres en perspective, il faut tenir compte du fait que la majorité des malades n'a pas besoin de traitement [48, 49].

Tableau 2 Nombre de traitements contre le VHC.

Années	Nombre estimé de personnes traités	Estimation du taux de guérison	Nombre estimé de personnes atteignant une RVS
2001-2014	14,488 ^{1,2,3*}	64% ²	9,272
2015	2,000 – 2,300 ⁴	95% ⁶	1,900-2,200
2016	1,900 ⁵	95% ⁶	1,800
Total (approx.)	18,300 – 18,700		12,900-13,300

Ces calculs ne prennent pas en compte les personnes qui ont eu plusieurs traitements contre le VHC suite à une réinfection. Cependant leur nombre est probablement assez bas. Les traitements répétés jusqu'à obtenir une RVS ont probablement été inclus par Razavi (2), et sûrement inclus dans le calcul des experts (4). *Pendant les années 2002-2010, le nombre de traitements correspondait à environ 1000 personnes traitées par an; ces chiffres étaient plus bas en 2001 et 2011 et plus haut en 2012/2013.

¹ IMS Health Pharma GmbH, Rotkreuz

² Razavi et al 2014 [50]

³ pour 2013, le nombre de personnes traités selon (1) et (2) correspond au nombre traité estimé par Dore et al 2014 [51]

⁴ Calculs des experts en hépatologie basés sur les données de vente de médicaments (1)

⁵ Ventes de médicament projetées jusqu'à fin 2016 basées sur les informations présentées le 28 octobre 2016 par l'OFSP

⁶ Thiagarajan et al 2015 [52, 53]

Tableau 3 Nombre de traitements contre le VHB.

Médicament	Nombre de personnes traités*		
	2013	2014	2015
Viread (Tenofovir) 245 mg**	846	936	1,001
Zeffix (Lamivudin 100 mg)	588	561	532
Baraclude (Entecavir) surtout 0,5 mg, parfois 1 mg	324	378	427
Sebivo (Telbivudin) 600 mg	143	117	103
Hepsera (Adefovir) 10 mg	82	63	143
Total	1,983	2,055	2,206

*Calculé en divisant le nombre de pilules vendues par les 365 jours de l'année

** Dr. Olivier Schorr, Gilead, a fourni une estimation de la quantité de Viread utilisée pour le traitement du VIH, nous avons corrigé nos estimations en conséquence

2.5.2 Eligibilité au traitement et stade de la fibrose du foie pour le VHC

Nous avons analysé les données de la SCCS sur le stade de fibrose du foie au moment du recrutement dans la cohorte; ces données se basent exclusivement sur des biopsies du foie. Au 8 août 2016, 280 (5.5%) personnes étaient au stade F0 et 763 (15.1%) au stade F1 (Tableau 6). Les données étaient manquantes pour 2,524 (49.9%) patients. L'estimation du nombre de patients aux stades de fibrose 0 et 1 est probablement sous-évaluée: pour beaucoup de patients à un stade moins avancé de la maladie, une biopsie du foie n'a pas été effectuée car le Fibroscan montrait déjà une absence de fibrose.

En fait, des données de ARUD à Zurich ont montré qu'environ 45% de l'ensemble des patients étaient au stade de fibrose F0 ou F1. Parmi ces derniers, 10% peuvent être traités car ils souffrent de manifestations extra-hépatiques (communication personnelle Philip Bruggmann).

Les résultats étaient similaires à l'hôpital universitaire de Genève où 312/681 (46%) des patients suivis au 4 novembre 2016 n'avaient pas d'indications pour une thérapie (<F2). Pour d'autres patients, il y avait une indication à effectuer une thérapie selon le label Swissmedic et les limitations émises par l'OFSP (n=281; la plupart d'entre eux ont été traités), ils avaient une hépatite C aiguës (n=11), le virus a été éliminé spontanément (n=35) ou après une thérapie (n=27) et deux patients étaient encore en évaluation. Treize patients ont arrêté le suivi avant la fin de l'évaluation et ainsi les informations les concernant n'ont pas pu être complétées (communication personnelle Francesco Negro). Les médecins du centre médical „Epatocentro“ au Tessin ont estimé qu'environ 200 patients avec une hépatite C chronique sont au stade F0/F1. Il faut cependant souligner que ces chiffres ne représentent pas l'entier du Tessin, probablement un quart des patients atteints d'hépatite C sont suivis en dehors de l'Epatocentro (communication personnelle Andreas Cerny).

À Neuchâtel, parmi 426 patients, 73 (17.1%) sont au stade F0 ou F1, 226 (53.0%) ont été traités avec une des anciennes ou une des nouvelles thérapies et 127 (29.8%) ont été guéris. Pour le reste, soit ils ont rechuté, soit ils sont en cours de traitement (communication personnelle Marielle Grosjean). Il est probable que la situation dans les autres hôpitaux universitaires de Suisse soit similaire à celle de Genève, en revanche, le nombre de patients n'étant pas éligibles pour un traitement est probablement plus haut dans les cabinets médicaux.

2.6 Morbidité et mortalité

2.6.1 Hospitalisations

Objectif

Analyser les tendances des hospitalisations liées au VHC et au VHB en comparaison avec le VIH.

Méthodes

Nous avons analysé les données des hospitalisations en Suisse de l'OFS. Ces données contiennent un diagnostic principal et jusqu'à 30 diagnostics supplémentaires. Les diagnostics sont codés selon la classification CIM-10 [54]. La base de données ne comprend pas d'identifiant unique et donc chaque hospitalisation est traitée comme une observation distincte. Nous avons exclu de l'analyse les hospitalisations pour lesquelles le diagnostic principal était manquant ou mal codé.

Nous avons étudié les hospitalisations pour lesquelles l'hépatite B, l'hépatite C ou des maladies liées au VIH étaient listés comme causes en utilisant les codes CIM-10 suivants:

- Hépatite C: B17.1, B18.2
- Hépatite B: B16, B17.0, B18.0, B18.1
- Maladies liées au VIH: B20-B24

Seules les causes directes d'hospitalisation sont codées et non pas leur étiologie. Ainsi, un carcinome hépatocellulaire causé par une infection au VHC sera codé comme carcinome hépatocellulaire et non pas comme hépatite C. Afin d'estimer le nombre d'hospitalisations dont l'étiologie est le VHC, nous avons également considéré un ensemble de causes d'hospitalisations qui pourraient être des conséquences du VHC.

Liste de conséquences du VHC (code CIM-10):

- Séquelles d'hépatite virale (B942)
- Carcinome hépatocellulaire (C220)
- Tumeur maligne du foie, sans précision (C229)
- Tumeur à évolution imprévisible ou inconnue du foie, de la vésicule et des voies biliaires (D376)
- Encéphalopathie, sans précision (G934)

- Varices œsophagiennes hémorragiques (I850)
- Insuffisance hépatique, sans précision (K729)
- Cirrhoses (du foie), autres et sans précision (K746)
- Hémorragie gastro-intestinale, sans précision (K922)

Nous avons défini pour le VHC les deux catégories suivantes:

1. VHC cause probable: si une des conséquences possibles du VHC était listé comme cause principale d'hospitalisation et que l'hépatite C était listée comme l'une des causes supplémentaires.
2. VHC cause possible: si l'hépatite C et l'une de ses conséquences étaient listées comme l'une des causes supplémentaires.

Nous avons calculé le nombre absolu ainsi que la proportion d'hospitalisations liées avec le VHC, le VHB ou le VIH par années, sexe, origine (suisse ou non suisse) et par groupes d'âges.

Résultats

Un total de 31,805,118 hospitalisations a été enregistré entre janvier 1998 et décembre 2014. La cause d'hospitalisation principale manquait pour 2.3% des observations et le codage était erroné pour 0.15%. Parmi toutes les hospitalisations, 54% étaient des femmes et 81% des personnes étaient de nationalité suisse.

Les nombres ainsi que les proportions d'hospitalisations pour lesquelles l'hépatite B, l'hépatite C ou des maladies liées au VIH étaient listées comme causes principales uniquement, ou comme la cause principale ou l'une des causes supplémentaires, sont présentés dans les [Figure 7](#) et [Figure 23](#). On observe un pic d'hospitalisations pour lesquelles l'hépatite C est listée comme l'une des causes en 2005. Un pic similaire, même si moins prononcé, peut être observé pour l'hépatite B et les maladies liées au VIH. Le nombre d'hospitalisations en lien avec le VIH, le VHC ou le VHB est resté relativement stable depuis 2010. En 2014, le nombre d'hospitalisations pour lesquelles l'une de ces trois causes était listées était de 895 pour l'hépatite B, 2519 pour l'hépatite C et 1135 pour les maladies liées au VIH. L'hépatite C était donc listée environ deux fois plus souvent que les maladies en lien avec le VIH comme l'une des causes d'hospitalisation. Cette proportion est inversée si l'on considère uniquement les causes d'hospitalisations principales. Dans ce cas, l'hépatite C était listée environ deux fois moins souvent que les maladies en lien avec le VIH. Le nombre d'hospitalisations liées au VHB était relativement stable au cours des années et moins élevé que ceux des hospitalisations liées au VIH ou au VHC. En 2014, la proportion d'hospitalisations pour lesquelles les maladies en lien avec le VIH étaient listées comme cause principale était de 9 pour 100,000. Pour l'hépatite C, cette proportion était de 3 pour 100,000 et pour l'hépatite B de 1 pour 100,000. En considérant également les causes d'hospitalisations supplémentaires, ces proportions étaient de 83 pour 100,000 pour les maladies en lien avec le VIH, de 184 pour 100,000 pour l'hépatite C et de 65 pour 100,000 pour l'hépatite B. Le nombre d'hospitalisations pour lesquelles les hépatites B et C étaient listées comme l'une des causes était systématiquement plus élevé chez les hommes que chez les femmes. A partir de 2010, il y avait environ deux fois plus d'hospitalisations pour lesquelles l'hépatite C était listée comme l'une des causes chez les personnes de nationalité suisse que chez les personnes d'autres nationalités. Le nombre d'hospitalisations pour lesquelles l'hépatite B était listée comme l'une des causes était environ le même chez les personnes de nationalité suisse que chez les personnes d'autres nationalités. Comme les personnes de nationalité étrangère sont moins nombreuses en Suisse, la fréquence des hospitalisations est plus grande dans cette population. Cette tendance correspond également aux notifications. Le nombre d'hospitalisations liées au VHB ou au VHC selon les groupes d'âge est visible sur la [Figure 24](#) (annexe).

Le nombre d'hospitalisations pour lesquelles on estime que l'hépatite C est la cause principale, probable ou possible est resté stable à partir de 2010, après avoir été en diminution les années précédentes. En 2014, on estime qu'il y a eu 47 hospitalisations pour lesquelles l'hépatite C était la cause principale, 338 hospitalisations en incluant le VHC comme cause probable et 659 hospitalisations si le VHC comme cause possible était inclus ([Figure 8](#)).

Figure 7 Type de causes d'hospitalisation.

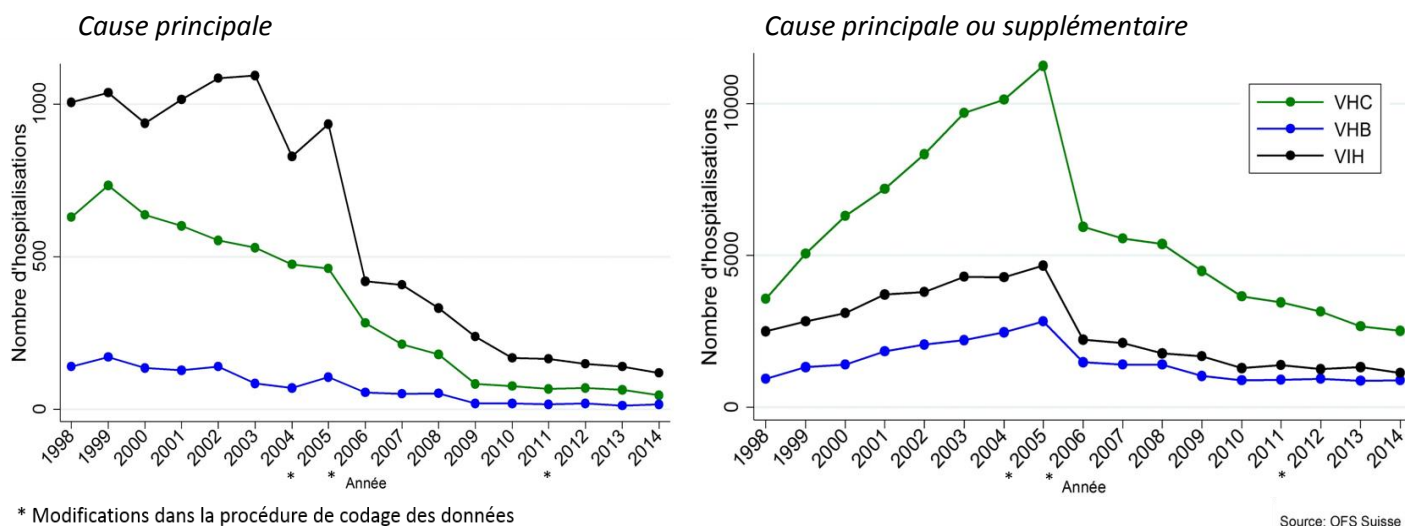
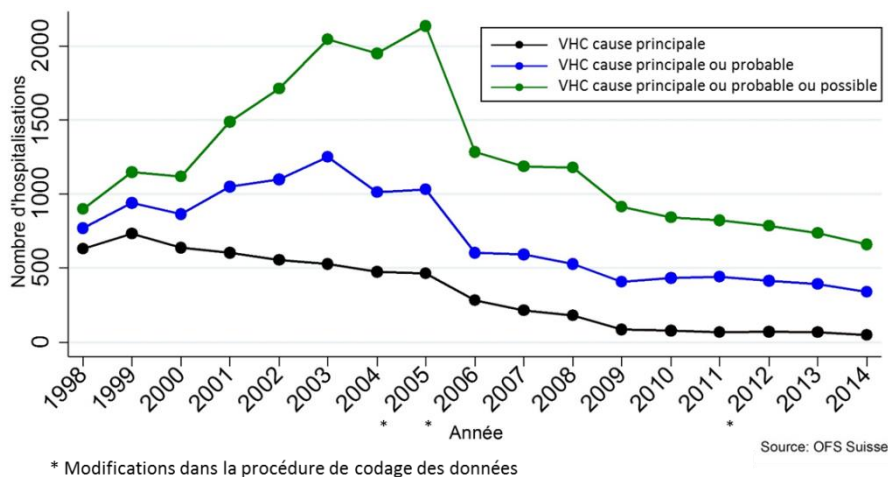


Figure 8 Type de causes d'hospitalisation en lien avec le VHC.



VHC cause principale: si le VHC était listé comme cause principale d'hospitalisation.

VHC cause probable: si une des conséquences du VHC était listé comme cause principale d'hospitalisation et que le VHC était listé comme l'une des causes supplémentaires.

VHC cause possible: si le VHC et l'une de ses conséquences étaient listés comme l'une des causes supplémentaires.

Discussion

La présente analyse fournit une estimation de la morbidité liée aux hépatites B et C ayant entraîné une hospitalisation, et la compare à celle liée aux maladies en lien avec le VIH. Ces résultats sont à interpréter en considérant les différents changements dans le système de codage des données. Entre 2005 et 2006, d'importants changements ont été effectués dans la manière de coder les données avec l'introduction du système APDRG. Mais ce système n'a été implémenté dans tous les hôpitaux suisses qu'en 2012. L'introduction de ce système a entraîné une baisse du nombre d'hospitalisations pour lesquelles les hépatites B ou C sont listées comme cause car il force à ne lister que les causes en lien avec le séjour hospitalier présent. Ce sont donc les conséquences des hépatites B et C telles que les complications hépatiques qui sont listées comme cause d'hospitalisation et non plus la cause sous-jacente. Depuis 2012, le nombre d'hospitalisations en lien avec le VHB, le VHC ou le VIH est relativement stable.

En ce qui concerne l'hépatite C, la situation apparaît très différente si l'on considère seulement les hospitalisations pour lesquelles elle est listée comme cause principale ou si l'on considère également les causes supplémentaires

listées. Cette différence pourrait être expliquée par le sous-rapport de l'hépatite C en tant que cause d'hospitalisation. En effet, contrairement aux maladies en lien avec le VIH, il n'y a pas de motivation financière qui encourage le codage de l'hépatite C comme cause d'hospitalisation (communication personnelle Claude Scheidegger). L'analyse des hospitalisations pour lesquelles les conséquences possibles de l'hépatite C étaient listées a montré un nombre d'hospitalisations probablement dues à l'hépatite C bien plus élevé que celles pour lesquelles l'hépatite C était listée comme cause principale. Ces résultats sont en accord avec des précédentes études qui ont montré que l'hépatite C est généralement sous-rapportée en tant que cause d'hospitalisation ou de décès [55, 56]. Le taux élevé de cas où l'hépatite C est mentionnée mais pas listée comme cause principale pourrait aussi être influencé par les hospitalisations psychiatriques. En effet, les PQID ont un taux élevé d'hospitalisations psychiatriques ainsi qu'une prévalence élevée d'hépatite C. Le nombre d'hospitalisations où l'hépatite B est listée comme cause est faible comparé aux maladies en lien avec le VIH ou à l'hépatite C.

En plus des problèmes relatifs au codage des données, cette analyse comporte plusieurs limitations. Premièrement, seule une fraction des infections dues au VHC ou au VHB est diagnostiquée. Une augmentation du nombre d'hospitalisations pourrait donc être expliquée par une augmentation du taux de diagnostic. Une campagne de prévention encourageant les personnes à risque à se faire dépister pourrait entraîner une détection de personnes à un stage avancé de la maladie nécessitant une hospitalisation. Deuxièmement, les données analysées n'incluent pas les personnes traitées de façon ambulatoire. Or, les hépatites B et C sont en général traitées de manière ambulatoire. Les données des hospitalisations n'incluent donc que les patients qui ont souffert de complications. Troisièmement, l'hépatite C est plus fréquemment sous-rapportée en tant que cause d'hospitalisation que les maladies en lien avec le VIH à cause de la manière dont ces maladies sont codées. En effet, les complications liées au VIH sont codées comme „maladies en lien avec le VIH“, ce qui n'est pas le cas pour l'hépatite C. Quatrièmement, chez les personnes consommant de l'alcool, les professionnels hésitent peut-être à lister les hépatites B et C comme cause d'hospitalisation dans un souci de ne pas sous-estimer l'impact de la consommation d'alcool.

2.6.2 Cancers

Objectifs

Analyser les tendances dans le temps des diagnostics de cancer du foie en Suisse par sexe et par région linguistique.

Méthodes

L'Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer a été créé en mai 2007. Il agrège, harmonise et contrôle la qualité des données des registres cantonaux des cancers et permet ainsi des analyses au niveau national. NICER combine les données de 21 cantons et couvre 74% de la population suisse [57]. Nous avons focalisé notre analyse sur les néoplasmes malins du foie et des canaux biliaires intrahépatiques (classification internationale des maladies (CIM-10) code C22). Nous avons analysé l'incidence et le taux de mortalité standardisés, calculés par NICER, stratifiés par sexe et par région linguistique (région francophone ou italophone et région germanophone [58]). La langue parlée par la majorité de la population d'un canton définit l'appartenance linguistique de tout le canton. Les cantons de Fribourg, Genève, Jura, Neuchâtel, Tessin, Valais et Vaud forment la région francophone ou italophone. Les cantons restants constituent la région germanophone. Les taux sont standardisés pour l'âge en utilisant la „population standard Européenne“ [59].

Résultats

La [Figure 9](#) montre que le nombre de nouveaux cas de cancer du foie et le nombre de morts dus aux cancers du foie ont presque doublé au cours de ces 25 dernières années. Les taux standardisés d'incidence et de mortalité ont légèrement augmenté, les taux d'incidence étaient toujours un peu supérieurs aux taux de mortalité ([Figure 10](#)). La [Figure 25](#) (annexe) montre les tendances des taux d'incidence standardisés du cancer du foie par région linguistique et par sexe. Les hommes avaient une incidence plus haute que les femmes et l'incidence était plus élevée dans la région francophone et italophone que dans la région germanophone. L'incidence chez les hommes de la région francophone ou italophone était en augmentation et allait de 9.09 par 100,000 personnes-année (95% CI 6.72-12.03)

en 1988 à 16.96/100,000 (95% CI 14.88-19.27) en 2012. L'incidence dans les autres groupes est restée constante dans le temps. La différence entre les femmes selon la région linguistique était très faible, les femmes de la région francophone ou italophone avaient une incidence légèrement supérieure à celle de l'autre région. La [Figure 26](#) (annexe) montre les tendances des taux de mortalité standardisés du cancer du foie par sexe et par région linguistique. Les tendances entre les sexes et les régions linguistiques ressemblent à ceux de l'incidence, mais les taux de mortalité pour les hommes de la région francophone ou italophone ont diminué ces cinq dernières années.

Figure 9 Nombre de nouveaux cas de cancer du foie et mortalité due aux cancers du foie.

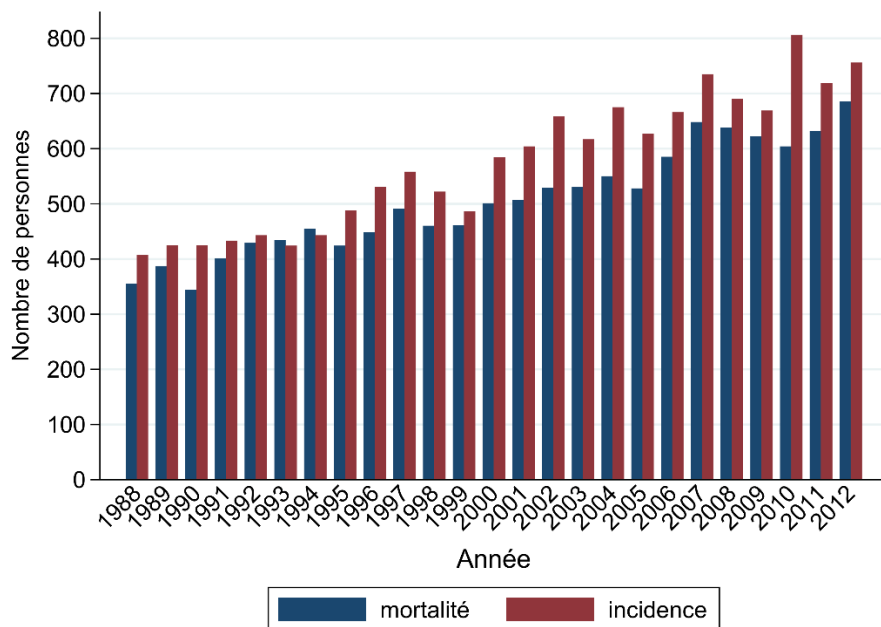
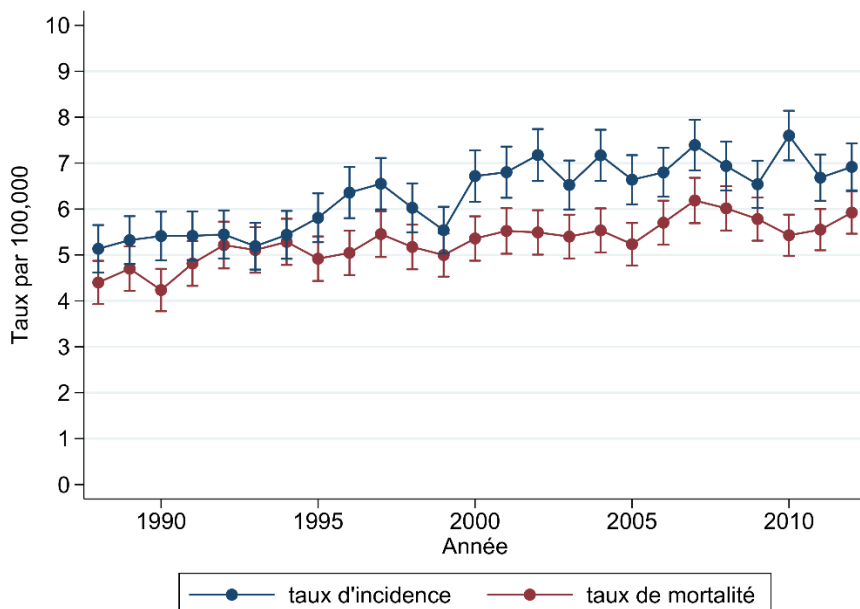


Figure 10 Taux d'incidence et taux de mortalité standardisés des cancers du foie.



Discussion

Comme les causes des cancers ne sont pas enregistrées dans les données du NICER, il n'est malheureusement pas possible de dire quelle fraction du nombre de cancer et du nombre de décès est attribuable au VHC ou au VHB. Cependant, une étude réalisée à Genève a montré que 44% des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires (CHC) uniques et de petites tailles (1-3 cm) étaient positifs au VHC [60]. Bien qu'elle n'inclue qu'un nombre limité de participants, les résultats de cette étude correspondent aux estimations venant de France et d'Allemagne qui ont montré que 30-41% des cas de CHC seraient attribuables au VHC [13].

Notre analyse montre que les taux d'incidence et de mortalité diffèrent clairement entre les sexes et les régions linguistiques en Suisse. Or, il est reconnu que la consommation d'alcool est également un facteur important de CHC [61, 62]. Comme la consommation d'alcool en Suisse est clairement supérieure dans la région francophone ou italophone que dans celle germanophone (Figure 27, annexe) et est aussi supérieure chez les hommes par rapport aux femmes [63], il est plausible que les différences sexuelles et régionales d'incidence et de mortalité soient principalement expliquées par les différences de consommation d'alcool. Il est également possible que les virus de l'hépatite B et C aggravent la situation liée à l'alcool car celui-ci favorise la réplication du VHC [64] et contribue à aggraver les dommages du foie chez les personnes atteintes d'hépatite B [65, 66]. Ainsi, comme les hommes consomment plus d'alcool et sont plus souvent touchés par les hépatites B et C (donnée des notifications de l'OFSP) [67, 68], ils cumulent plusieurs facteurs de risque, ce qui pourrait expliquer une partie supplémentaire de la différence d'incidence et de mortalité due aux CHC que la consommation d'alcool seule.

Notre analyse a des points forts et des limitations. NICER agrège les données du cancer au niveau national mais les différents registres cantonaux ont été inclus à des dates différentes. Par exemple, les données des cantons de Zurich et Saint-Gall sont disponibles depuis 1980 alors que les données des cantons d'Uri et Zoug ne sont disponibles que depuis 2011. La couverture de la région linguistique francophone et italophone est complète depuis 2006, mais il y a encore des lacunes pour la région germanophone. Cette limitation n'existe pas pour l'analyse de la mortalité car les données proviennent de l'Office fédéral de la statistique qui a une couverture nationale.

2.6.3 Transplantations

Objectifs

Le but était d'analyser les tendances dans le temps des transplantations de foie en Suisse en nous focalisant sur les hépatites B et C.

Méthodes

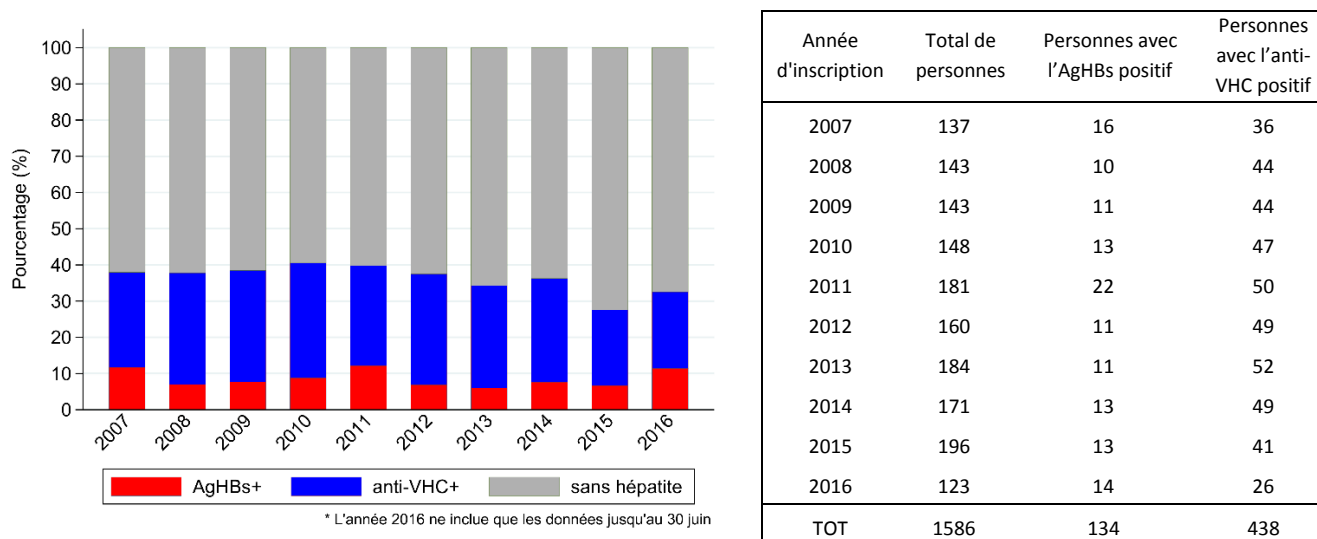
La fondation nationale suisse pour le don et la transplantation d'organes (Swisstransplant) est responsable pour la distribution des organes aux receveurs et est en charge de la liste d'attente correspondante. Elle organise au niveau national toutes les activités liées à l'attribution des organes. Des données complètes sur les transplantations du foie étaient disponibles de 2007 au 30 juin 2016. Nous avons analysé le nombre de transplantations du foie effectuées par année en nous focalisant sur les hépatites B et C. Les personnes positives à l'antigène AgHBs sont considérées comme atteintes par le VHB chronique. Concernant l'hépatite C, les seules données disponibles portaient sur la présence ou l'absence d'anti-VHC. Nous ne pouvons donc pas différencier les personnes avec une infection chronique (avec le VHC détectable par PCR), des personnes qui ont eu, soit une rémission spontanée de leur infection au VHC, soit qui ont été guéries par un traitement. Les personnes ayant quitté la liste (par exemple à cause d'un suivi interrompu, d'une exclusion, d'un enregistrement sur une liste étrangère) sont considérées comme n'ayant pas reçu de transplantation. Nous avons analysé toutes les issues possibles (transplantation, retrait de la liste sans transplantation, décès ou en attente d'une transplantation) transversalement et longitudinalement. En premier, nous avons analysé le pourcentage de personnes avec l'AgHBs positif ou l'anti-VHC positif enregistrées chaque année. Deuxièmement, nous avons analysé le temps entre l'enregistrement sur la liste et la transplantation, en considérant les retraits de la liste sans transplantation et les décès comme des „risques concurrents“ à la transplantation. Troisièmement, nous avons calculé pour chaque année combien de personnes décèdent, sont en attente, ont eu une transplantation ou n'ont pas eu de transplantation. Dans cette analyse, les personnes sont comptées une fois chaque année jusqu'à ce qu'elles

n'apparaissent plus sur la liste d'attente. Les personnes qui ont les deux virus sont incluses dans les deux groupes: celui des personnes avec l'AgHBs positif et des personnes avec l'anti-VHC positif.

Résultats

Globalement, 1,565 personnes se sont trouvées sur la liste d'attente d'une transplantation du foie entre le premier janvier 2007 et le 30 juin 2016. La [Figure 11](#) montre le pourcentage de personnes avec l'AgHBs positif et/ou l'anti-VHC positif parmi toutes les personnes enregistrées pour chaque année (les chiffres absolus sont montrés dans le tableau à côté). La proportion de personnes avec l'AgHBs positif est restée stable aux alentours de 10%. La proportion de personnes avec l'anti-VHC positif est également restée plutôt stable aux alentours de 30%, avec une légère diminution depuis 2015. Les personnes avec l'AgHBs positif semblent recevoir une transplantation du foie un peu plus vite que les personnes avec l'anti-VHC positif, mais la différence n'est pas statistiquement significative ([Figure 12](#)). Après deux ans, plus de 60% des personnes avec l'AgHBs positif en attente d'une transplantation avaient été transplantées, alors que cette proportion était de 50% pour celles avec l'anti-VHC positif. Cette différence était plus marquée après trois ans (75% contre 60% respectivement). La proportion de décès était semblable dans les deux groupes. La [Figure 28](#) (annexe) montre le statut des personnes sur la liste d'attente pour chaque année. Le nombre de personnes sur la liste d'attente était en augmentation, mais la proportion de personnes transplantées ou en attente est restée constante ([Figure 12](#) et [Figure 28](#)). Seulement quelques patients (n=16 sur 10 ans) étaient atteints par les deux hépatites. Il n'y avait pas de tendance dans le temps pour le nombre de décès.

Figure 11 Pourcentage de personnes avec l'AgHBs positif et /ou l'anti-VHC positif parmi toutes les personnes enregistrées pour une transplantation du foie.

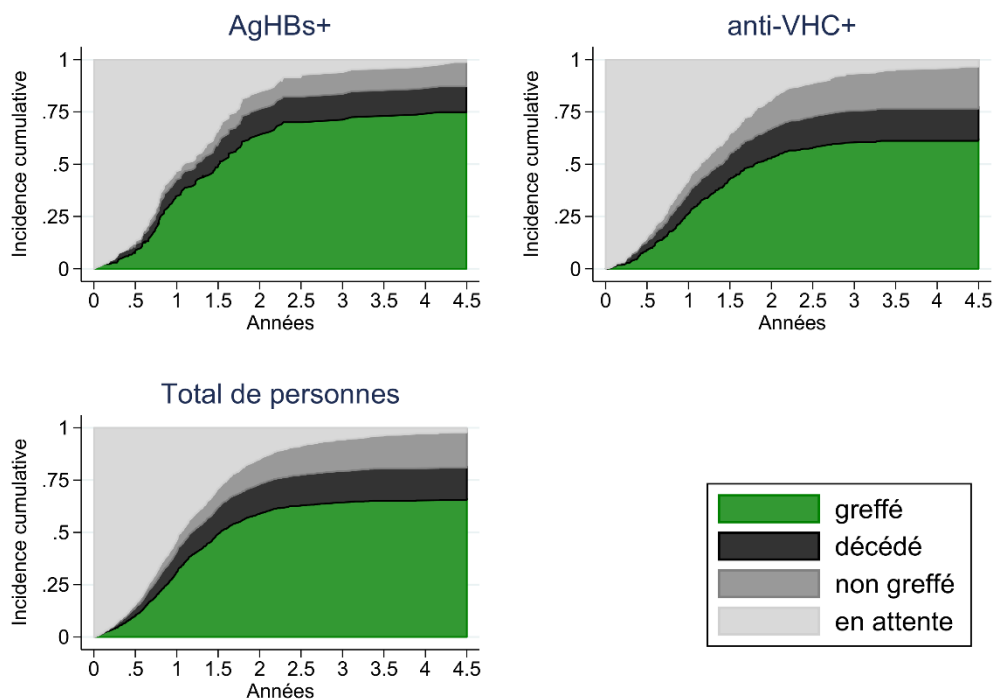


Discussion

L'analyse des „risques concurrents“ montre que les personnes avec l'AgHBs positif sont transplantées un peu plus vite que celles avec l'anti-VHC positif. Cette différence (même si non significative) pourrait être due à plusieurs facteurs, y compris des différences entre les deux virus quant à leur épidémiologie et leur progression. 1) Par exemple, les personnes infectées par le VHB étaient un peu plus jeunes que celles avec l'anti-VHC positif (médiane de 52 ans (écart interquartile 42-59) contre 55 ans (écart interquartile 51-60)); 2) être positif à l'anti-VHC se retrouve surtout chez les adultes alors qu'être positif à l'AgHBs se retrouvent fréquemment chez les enfants et pourraient être en lien avec un plus grand risque de complications [69-72]. Par ailleurs, les enfants sont prioritaires pour les transplantations; 3) si la transplantation est due à un CHC, la chronologie peut également différer: pour les personnes infectées avec une hépatite B, un CHC peut apparaître sans qu'il y ait eu une cirrhose au préalable, alors que pour les personnes infectées par le VHC, les CHC ne surviennent qu'après une cirrhose [71-73]. La proportion de personnes ayant une transplantation était similaire pour les deux sexes: 61% pour les femmes et 59% pour les hommes. Il n'y avait pas d'autres variables explicatives à disposition. Ainsi, une limitation de cette analyse est qu'on ne peut pas affirmer si les

personnes étaient transplantées à cause d'un des virus de l'hépatite ou si la transplantation était due à d'autres facteurs (par exemple, la consommation d'alcool; seules les données sur les hépatites étaient disponibles). De plus, les personnes positives aux anti-VHC pourraient être constituées jusqu'à un quart de personnes ayant éliminé la maladie spontanément [74]. Les résultats de 2016 doivent être considérés avec précaution car ils sont basés sur des données partielles (jusqu'au mois de juin).

Figure 12 Analyse des „risques concurrents“ pour les personnes avec l'AgHBs positif, avec l'anti-VHC positif et pour toutes les personnes sur la liste d'attente des transplantations du foie.



2.6.4 Complications extra-hépatiques

Objectifs

Evaluation de la contribution des complications extra-hépatiques à la morbidité liée au VHC et au VHB en Suisse.

Méthodes

Examen de la littérature scientifique, avis d'experts

Résultats

Hépatite C: Plusieurs études sur les manifestations extra-hépatiques se sont focalisées sur le diabète de type 2 (DMT2) et sur les événements cardiovasculaires. Par exemple, une étude a montré que la prévalence de DMT2 était de 15% chez les patients atteints d'hépatite C par rapport à 10% chez les contrôles (OR: 1,58 (95% CI 1,3-1,9)) [75]. Après un traitement antiviral, des meilleurs résultats cliniques liés au DMT2 étaient obtenus par rapport aux personnes sans thérapie [76]. Chez les patients atteints de diabète et d'hépatite C, le risque de CHC était deux fois plus haut que chez les patients atteints seulement de diabète [77]. Il a été montré que traiter le VHC prévient les complications liées au DMT2, avec une réduction des maladies rénales en phase terminale, des attaques cérébrales et des syndromes coronaires aigus [78]. Cependant, il n'est pas (encore) possible de dire clairement qu'elle est l'influence du VHC sur l'incidence et sur l'issue du diabète de type 2 [76].

D'autres manifestations extra-hépatiques et conséquences d'une infection par le VHC:

- Il a été démontré que des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ainsi que la maladie artérielle périphérique sont aussi influencés par le VHC [79-82].
- Les comorbidités psychiatriques (tels que dépression, fatigue et déficience cognitive) étaient significativement plus fréquentes chez les patients avec le VHC que chez les patients sans VHC [83].
- Il a été montré que le VHC est aussi associé avec d'autres manifestations extra-hépatiques telles que la cryoglobulinémie mixte, le développement de lymphomes, des maladies rénales chroniques, la maladie du lichen plan ou le syndrome de Sjögren [16].

L'infection par le VHC n'augmente pas seulement le risque de mortalité liée à des problèmes hépatiques, mais aussi la mortalité à cause de problèmes extra-hépatiques, tout comme la mortalité en général [15, 84, 85].

- Certaines études ont montré une réduction de la qualité de vie en lien avec la santé chez les personnes atteintes d'hépatite C [16].

Hépatite B: Les complications extra-hépatiques dues au VHB sont moins fréquentes, cependant certaines données montrent qu'avec le VHB et le diabète, les CHC peuvent apparaître plus tôt [86].

Discussion

La littérature sur les complications extra-hépatiques liées au VHC est dominée par les données sur la prévalence en provenance des USA et de Taiwan. Ces données sont difficilement transposables à la situation en Suisse. Par exemple, le diabète, qui est fréquemment associé avec l'obésité, est beaucoup plus élevé aux Etats-Unis qu'en Suisse. Un deuxième exemple est les comorbidités psychiatriques. Les PQID, qui sont le plus grand groupe de patients atteints par le VHC en Suisse et aux USA, ont un taux élevé de comorbidités psychiatriques. Il est possible qu'une part de ces comorbidités psychiatriques soit influencée par les conditions d'existence des PQID. Celles-ci diffèrent considérablement entre les USA, avec une „guerre déclarée contre la drogue“ et par un choix de substituts et de centres de substitution réduit, et la Suisse, avec une politique en matière de drogue qui suit „la politique des quatre piliers“, avec pragmatisme et orientation vers l'efficacité [21]. Ces différents aspects rendent les comparaisons difficiles.

2.6.5 Hépatite D

Objectifs

Estimer la proportion de malades d'hépatite B co-infectés par l'hépatite D et estimer dans quelle mesure l'hépatite D représente un problème de santé publique.

Méthodes

Examen de la littérature scientifique.

Résultats

Prévalence: environ 4-6% des personnes atteintes d'une hépatite B chronique en Suisse sont aussi atteintes d'hépatite D [87, 88]. Au cours des dernières années, les nouveaux cas d'hépatite D ont été diagnostiqués surtout chez les immigrants, notamment ceux en provenance d'Afrique [89].

Comparée à une mono-infection par le VHB, la surinfection par le VHD aggrave l'évolution naturelle de l'hépatite B et accélère l'apparition d'une cirrhose [89]. Un traitement contre l'hépatite D à base d'Interféron pegylé et de Ribavirine durant un an ou plus permet de guérir seulement environ 25% des cas [90]. Une étude portant sur les hommes co-infectés par le VIH et le VHB a conclu que la prévalence du VHD dans la SHCS était haute (15.4%; n=119/771), et que l'infection par le VHD était associée à la mortalité et aux événements se produisant dans le foie, y compris les CHC [91]. La proportion de patients positifs au VHD avec une répllication du VHD s'élevait à 62.9% (73/116) et les résultats étaient similaires si les patients co-infectés par le VHC ou les PQID en étaient exclus.

Discussion

L'hépatite D est un argument supplémentaire pour accroître le taux de vaccination contre l'hépatite B, car en empêchant une infection par le VHB on empêche également une surinfection par le VHD.

2.6.6 Mortalité

Objectifs

Analyser 1) les tendances dans le temps de la mortalité liée au VHB et au VHC et 2) comparer ces tendances avec la tendance de la mortalité liée au VIH.

Méthodes

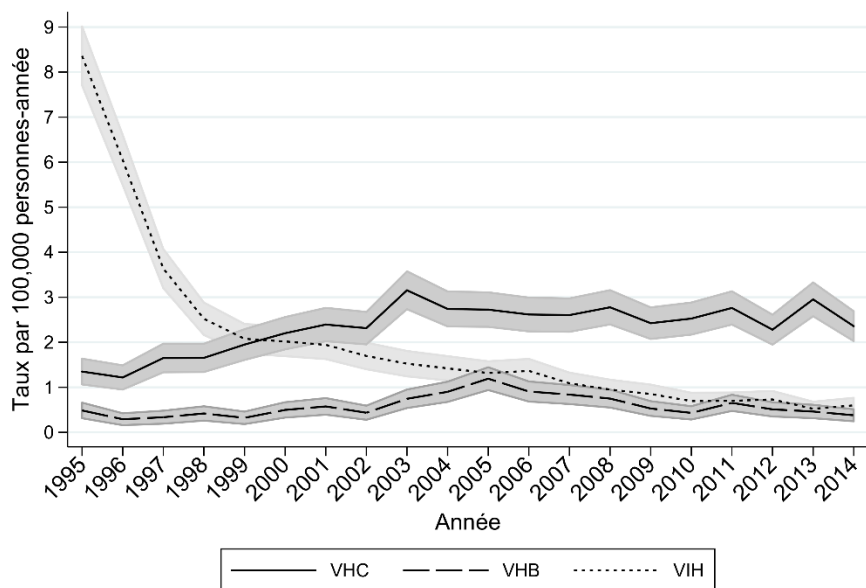
Nous avons analysé les tendances dans le temps (1.1.1995-31.12.2014) des taux de mortalité spécifiquement liés au VHC dans la population suisse en utilisant les données de la statistique des causes de décès de l'Office fédéral de la statistique (OFS). Nous avons comparé la mortalité liée au VHC à celle liée au VIH et au VHB. Pour déterminer si la mortalité liée au VHC était sous-déclarée, nous avons couplé de façon probabiliste les données des décès de l'OFS avec les données des décès de la SCCS. Nous avons utilisé la date de naissance, la date de décès, le sexe et la nationalité pour effectuer le couplage. Nous avons inclus tous les patients enregistrés dans la SCCS (entre 18.9.2000 et 31.12.2014). Nous avons utilisé les décès couplés avec succès pour comparer les causes de décès rapportées par l'OFS par rapport aux causes rapportées par la SCCS.

Résultats

Les statistiques des causes de décès de l'OFS ont montré que la mortalité liée au VHC a plus que doublé entre 1995 et 2003, mais s'est depuis stabilisée aux alentours de 2.5/100,000 personnes-années (p-a) ([Figure 13](#)). Depuis l'année 2000, la mortalité liée au VHC est plus importante que celle liée au VIH et était même cinq fois supérieure à cette dernière en 2014 (2.5 contre 0.5/100,000 p-a). La mortalité liée au VHB est restée constamment basse aux alentours de 0.5/100,000 p-a.

Parmi les 421 patients de la SCCS décédés (sur un total de 4,556 patients), 86.2% (n=363) ont pu être couplés avec le registre des décès de l'OFS. Nous avons calculé que la sous-représentation du VHC comme cause de mortalité était importante: parmi tous les décès survenus dans la SCCS qui ont pu être couplés, dans 44% des cas le VHC n'était pas mentionné sur le certificat de décès de l'OFS, et cela même si le décès était bien lié au VHC selon la SCCS.

Figure 13 Taux de mortalité standardisés (et nombres de cas dans le tableau) pour le VIH, le VHB et le VHC.



* Standardisation directe de l'âge en utilisant la population suisse (mi-année 2014)

Année	VIH	VHB	VHC
1995	637	31	87
1996	461	19	80
1997	273	21	105
1998	191	27	108
1999	156	21	127
2000	149	33	146
2001	147	38	162
2002	128	30	160
2003	114	51	218
2004	108	62	193
2005	100	86	196
2006	102	64	188
2007	82	61	190
2008	73	55	205
2009	65	40	184
2010	54	33	193
2011	55	51	215
2012	58	40	180
2013	42	37	237
2014	49	31	193

Discussion

Connaître l'ampleur et la tendance dans le temps de la mortalité liée au VHC est important pour suivre la charge de la maladie et pour développer des interventions efficaces. Aux États-Unis, la mortalité liée au VHC est en augmentation constante. Avant la présente analyse, il n'y avait pas de données comparables pour la Suisse, mais une étude modélise une augmentation similaire en Suisse [17].

À l'opposé de l'augmentation modélisée, notre analyse montre que depuis 2003, la mortalité liée au VHC est restée constante, peut-être à cause de l'amélioration des soins et de l'efficacité des nouveaux médicaments. Ou peut-être que l'augmentation attendue de la mortalité va se produire seulement dans le futur ou peut-être que cette augmentation a été surestimée par le modèle. Cependant, ces dernières années, la mortalité liée au VHC était cinq fois supérieure à celle liée au VIH ou au VHB, et la sous-notification de cette mortalité était importante.

Nous voulions estimer le nombre réel de personnes qui seraient mortes en lien avec le VHC. De plus, nous voulions corriger le nombre de malades d'hépatite C chronique avec le nombre de personnes décédées pour obtenir une estimation du nombre de malades en vie à la fin de 2016. Pour réaliser ce calcul, nous avons pris en compte les points suivants:

Une partie des personnes décédées pourrait être morte avant la période d'échantillonnage de (certaines) études utilisées pour calculer la prévalence. Une partie probablement assez faible peut aussi avoir guéri du VHC, et donc ne plus être virémique, mais être quand-même décédée de problèmes liés au VHC. De l'autre côté, nous avons considéré le taux de sous notification reporté ci-dessus (44% dans la SCCS) et nous sommes ainsi arrivés à une estimation de 4,000 personnes décédées à la fin de 2015, et qui peuvent donc être soustraites au nombre total de cas virémiques en Suisse.

3. Problèmes pour la santé publique et actions requises

3.1 Bénéfices et effets néfastes du dépistage du VHC chez les personnes en stade pré-clinique

3.1.1 Introduction

L'arrivée, à partir de 2014, de nouveaux médicaments plus efficaces et occasionnant moins d'effets secondaires a modifié le paradigme de la gestion de l'hépatite C. En effet, la possibilité existe désormais de traiter facilement des personnes en stade pré-clinique afin de prévenir les complications de la maladie du foie, mais aussi la transmission du virus. L'approche basée sur l'identification des personnes à risque est limitée car difficile à mettre en pratique. L'année de naissance pour cibler un groupe à risque a l'avantage d'être un critère simple et non stigmatisant qui permettrait d'identifier des personnes infectées il y a plusieurs décennies et ayant donc un risque élevé d'avoir une maladie du foie dans un état avancé. Des études de modélisations ont montré qu'aux Etats-Unis, dépister les adultes nés entre 1945 et 1965, chez qui la prévalence est 5 fois plus élevée que la moyenne, serait rentable. Les bénéfices d'une telle approche font l'objet d'un débat [92]. La présente revue vise à synthétiser les arguments pour et contre un dépistage du VHC chez les adultes en stade pré-clinique.

3.1.2 Etat des lieux des recommandations concernant le dépistage des cohortes de naissance

International (OMS): L'OMS recommande un dépistage auprès des populations où la prévalence est élevée (recommandation forte, données de qualité moyenne) [93]. Cependant l'OMS ne préconise pas de façon explicite le dépistage des adultes non symptomatiques.

Etats-Unis: Le CDC recommande depuis 2012 un dépistage universel des personnes nées entre 1945 et 1965. Cette recommandation se base sur 1) des études montrant que la prévalence d'hépatite C dans cette cohorte de naissance est 5 fois plus élevée que dans la population générale et 2) des études de modélisation qui prédisent un rapport coût-efficacité positif [94]. La „US Preventive Services Task Force“ a publié des recommandations dans la ligne de celles du CDC tout en soulignant le manque de preuves du bénéfice d'un tel programme [95].

Canada: Le groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs est en train de développer des recommandations qui devraient être publiées bientôt. Dans ce cadre, un groupe travaille en ce moment sur une revue systématique afin de rassembler les preuves sur l'efficacité clinique, les effets néfastes ainsi que la rentabilité d'un dépistage de l'hépatite C dans la population adulte en stade pré-clinique. Les préférences des patients au sujet du dépistage seront également abordées. Le protocole détaillé de cette revue systématique est disponible en ligne [96].

Australie: Le gouvernement australien a mis les AADs dans son régime d'assurance-médicaments, le Pharmaceutical Benefits Scheme, garantissant ainsi que ceux-ci soient accessibles et abordables pour toutes les personnes de plus de 18 ans atteintes d'hépatite C. Les médicaments peuvent être prescrits par les médecins généralistes après consultation avec un spécialiste ou directement par un spécialiste [97].

Europe: L'EASL recommande le dépistage chez les populations à risque. La définition des populations à risque doit être interprétée en fonction du contexte local [98] (pour plus de détails voir section [Le traitement](#)).

France: En 2016, l'agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites a publié un rapport recommandant un dépistage universel du VHC chez les adultes. Cette recommandation se base sur les résultats d'une analyse en cours qui démontre que la relation coût-efficacité est meilleure si le traitement est précoce par rapport à une administration à un stade de maladie avancé [99].

Suisse: En 2014, le réseau Stratégie Hépatite Suisse a été lancée, il inclut un grand réseau d'experts issus de toutes les spécialités en lien avec l'hépatite C [100]. Cependant, il n'existe pour l'instant pas de stratégie nationale implémentée

par le gouvernement, mais des recommandations pour détecter les personnes infectées par le VHC ont été publiées en 2013 par l'OFSP [18]. Y est préconisé, l'augmentation du taux de personnes à risque identifiées par les fournisseurs de soins. Pour ce faire, une liste des facteurs de risque pour l'hépatite C a été éditée à l'intention des fournisseurs de soins primaires. Il n'est pas clair à quel point ces recommandations peuvent être mises en pratique. En effet, la liste des facteurs de risques est longue et elle inclut des comportements stigmatisés.

Comme mentionné ci-dessus, en Suisse, le remboursement des AADs est pour le moment restreint aux patients avec une fibrose de stade $\geq F2$ ou aux personnes avec des manifestations extra-hépatiques. En octobre 2016, un communiqué de presse a été émis par l'OFSP [101]. Celui-ci recommande que le remboursement des médicaments contre l'hépatite C soit étendu à d'autres groupes de patients tels que les patients co-infectés par le VIH et par le VHB, ou encore aux PQID. De plus, les patients ayant déjà été traités sans succès dans le passé devraient également avoir accès aux nouvelles thérapies.

3.1.3 Evaluer l'utilité d'un programme de dépistage

La mise en place d'un programme de dépistage nécessite une évaluation des bénéfices en termes de morbidité ou de mortalité. L'OMS a édité une liste de critères dans le but de faciliter l'évaluation de l'utilité d'un programme de dépistage [102]. Ces critères peuvent être résumés ainsi:

1. La *maladie* étudiée doit présenter un problème majeur de santé publique. Son histoire naturelle doit être connue et elle doit présenter une phase préclinique identifiable.
2. Un test *diagnostic* acceptable et sûr doit être disponible. Le processus de dépistage doit être continu. La population à dépister doit être définie.
3. Un *traitement* acceptable doit être disponible et il doit y avoir un consensus sur la population cible pour le traitement. Les infrastructures nécessaires au traitement doivent être disponibles.
4. Le *coût* du dépistage et du traitement doit être équilibré avec le coût global des soins médicaux.

a) La maladie

L'hépatite C représente une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde [69, 103] et constitue donc un problème de santé publique majeur. Par ailleurs, la phase préclinique de l'hépatite C est identifiable en détectant des anticorps dirigés contre le virus.

La question de l'histoire naturelle de la maladie est par contre plus compliquée. En effet, étant donné que la période sans symptômes graves peut durer plusieurs décennies, il est difficile d'étudier la progression de la maladie du foie chez les personnes infectées par le VHC. Plusieurs études ont cependant suivi des personnes infectées par le VHC sur le long terme. Une récente revue systématique et méta-analyse a comparé la mortalité à 5-ans chez les personnes ayant atteint une RVS et chez les personnes sans RVS [15]. Les auteurs ont identifié 21 études avec une durée de suivi médiane de 5.4 ans, ayant toutes calculé un risque de mortalité ajusté au moins pour l'âge et le sexe. Le risque de décès était divisé par deux chez les patients avec une RVS (HR=0.5 CI, 0.37–0.67). Étant donné que le stade de la maladie du foie au moment du traitement est le principal facteur confondant et que seulement une minorité des études étaient ajustées pour ce facteur, les auteurs ont effectué une analyse de sous-groupe en considérant uniquement les cohortes de patients cirrhotiques. Là encore, ils ont trouvé un risque de mortalité 4 fois plus faible chez les patients avec une RVS que chez les patients sans RVS (HR=0.26 CI, 0.18–0.74). La plupart des études ont comparé des personnes avec RVS avec des personnes n'ayant pas répondu au traitement, mais 7 d'entre elles ont aussi comparé des personnes avec une RVS avec des personnes non-traitées. Le risque de mortalité était 5 fois plus faible chez les personnes avec une RVS que chez les personnes non-traitées (HR= 0.19 CI, 0.13-0.28). Cependant, il n'est pas exclu que cette différence de risque soit due à des différences intrinsèques entre les personnes qui répondent au traitement et les autres (pour plus de détails, voir [Le traitement](#)).

b) Le diagnostic

L'infection au VHC se diagnostique facilement grâce à un test sérologique qui peut être confirmé par PCR. Le fait que le dépistage doit être un processus continu ne s'applique pas complètement dans le cas de l'hépatite C étant donné qu'il est reconnu que de nombreuses personnes ont été infectées avant la mise en place du dépistage universel des produits sanguins et les mesures de réduction des risques en général. Une opération de dépistage unique est donc également à considérer.

En ce qui concerne la population cible pour le dépistage, une analyse récente a montré qu'en Suisse 75% des personnes déclarées pour l'hépatite C sont nées entre 1951 et 1985 [19] et que 61% sont nées entre 1955 et 1974 [44]. Ces cohortes de naissances pourraient donc être utilisées comme définition de la population cible. Parce que le dépistage d'une cohorte de naissance spécifique ne permettra pas d'identifier toutes les personnes infectées, le dépistage universel est également considéré comme une alternative possible [104]. Pour ce qui est du dépistage chez les personnes à risque, voir section 3.2 Groupes à risques.

Mais est-il raisonnable de diagnostiquer des personnes sans être sûr de pouvoir ensuite les traiter? Le diagnostic de l'hépatite C pourrait être bénéfique même en l'absence de traitement. Les possibles avantages incluent: 1) modification de certains facteurs de risque pour la progression de la maladie du foie tels que la consommation d'alcool ou le contrôle du poids; 2) vaccination contre les hépatites A et B afin de prévenir une progression plus rapide de la maladie en cas de coinfection et 3) la mise en place de mesures de prévention de la transmission [105]. Une étude menée aux Etats-Unis a analysé les bénéfices et les effets indésirables à court terme pour les personnes testées positives d'un programme de dépistage [106]. Quand cette étude a été menée, seuls les traitements à base d'interféron étaient disponibles. Plus de 80% de personnes interrogées ont rapporté être satisfaites d'avoir été dépistées. Plus de 80% des participants ont rapporté avoir diminué leur consommation d'alcool, cessé de s'injecter de la drogue, ou complété leur vaccination contre l'hépatite A ou B. Un peu plus de la moitié des participants ont également rapporté des effets néfastes du dépistage. L'effet néfaste le plus cité était la difficulté d'obtenir une assurance maladie (40%) suivi par le stress concernant la relation avec un partenaire (33%). D'autres effets néfastes possibles en cas de diagnostic sans possibilité de traitement incluent l'anxiété ou la stigmatisation.

c) Le traitement

Des traitements sûrs et permettant d'atteindre une RSV dans presque 100% des cas sont maintenant disponibles [51, 52, 107]. Cependant, un débat existe sur le lien entre RSV et bénéfices cliniques à long terme [92]. Une étude récente menée en Allemagne auprès de médecins habilités à prescrire les traitements contre l'hépatite C a montré que la qualité de vie des personnes était améliorée après le traitement [108]. Au moment où cette étude a été menée, les traitements disponibles étaient à base d'interféron. Etant donné le taux d'effets secondaires bien moindre des nouveaux traitements sans interféron, les conclusions de cette étude peuvent être considérées comme conservatrices si appliquées aux nouveaux traitements. Une revue de littérature publiée en octobre 2016 a conclu qu'il y avait des évidences robustes sur les bénéfices du traitement contre le VHC à tous les stades de maladie du foie. Les bénéfices relevés incluent une réduction des complications hépatiques et extra-hépatiques ainsi que des coûts [109] (pour une discussion plus en détail de ce sujet, voir la section „timing du traitement„ ci-dessous).

Pour l'instant, en Suisse, le remboursement du traitement de l'hépatite C est limité aux personnes avec un stade de fibrose F2 ou plus, aux personnes présentant des symptômes extra-hépatiques, ainsi qu'aux personnes attendant une transplantation de foie ou avec une hépatite récurrente post-transplantation [8, 9].

Plusieurs études ont montré que la maladie du foie peut progresser même après une RVS [110-112], ce qui constitue un argument en faveur d'un traitement précoce (car, par exemple, les patients ont plus de chance d'atteindre la phase terminale de la maladie hépatique s'ils ont une RVS alors qu'ils étaient au stade F3 par rapport à une RVS au stade F0/F1). Plus généralement, un diagnostic tardif semble être associé avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité [14, 109], mais il y a un débat en cours sur ce sujet.

Dans tous les cas, le traitement des personnes qui seraient diagnostiquées grâce à un programme de dépistage constitue un défi. Cela principalement en raison du coût du traitement (voir section coûts ci-dessous), mais également du manque de personnel médical habilité à prescrire ce traitement. Une étude récente provenant des Etats-Unis n'a trouvé aucune différence du taux de traitement entre les personnes identifiées via le dépistage basé sur les facteurs de risque et celles identifiées grâce au dépistage de la cohorte de naissance. Seulement 43% des personnes diagnostiquées ont été orientées vers des soins et moins de 4% ont commencé un traitement [113]. Cependant, la capacité du système de santé suisse à faire face à ce genre de défi serait sans doute meilleure que celle du système de santé états-unien. De plus, la prescription du traitement est facilitée avec les nouveaux AADs.

Timing du traitement

La question de savoir si un traitement avant le stade Metavir F2 est justifié fait l'objet d'un débat.

Les recommandations européennes éditées par l'EASL mentionnent qu'idéalement il faudrait traiter tous les patients (à l'exception de ceux ayant une espérance de vie réduite qui ne pourrait pas être prolongée grâce à un traitement du VHC) [7]: „Pour réussir à éliminer le VHC, il va y avoir besoin de plans nationaux ainsi que de prévoir des budgets pour permettre un accès illimité aux traitements.“ Comme il y a des limitations en termes de coûts et de capacité de traitement, et aussi pour des raisons éthiques, il faut traiter en priorité les patients dont l'état ne permet pas d'attendre. Cela inclut les patients en stades Metavir F2 à F4, avec des manifestations extra-hépatiques cliniquement significatives, avec une récurrence du VHC après une transplantation hépatique, avec une progression rapide de la maladie à cause de comorbidités (transplantation d'organes solides non hépatiques ou de cellules souches, diabète), ainsi que les patients présentant un risque important de transmission (c'est-à-dire les consommateurs actifs de drogues injectables, les HSH ayant des pratiques à risque, les femmes en âge de procréer souhaitant tomber enceinte, les patients hémodialysés et les personnes incarcérées). Notons que l'EASL ne cite pas de sources primaires pour soutenir leurs recommandations.

Aux Etats-Unis, l'AASLD et l'IDSA recommandent le traitement de toutes les personnes atteintes d'hépatite C chronique, à l'exception des personnes avec une courte espérance de vie. Ces recommandations sont fortement en faveur d'un traitement avant le stade Metavir F2: „débuter la thérapie... (en dessous de F2)... augmente les bénéfices d'une RVS“; „repousser le traitement en se basant seulement sur le stade de fibrose est inadéquat et manque de vision“. Ci-dessous nous commentons les quatre études citées par l'AASLD et l'IDSA qui argumentent en faveur d'un traitement précoce:

- McCombs et al, 2015 [114] est une étude rétrospective menée à l'intérieur de la cohorte d'étude des vétérans (n=187,860 patients ont été inclus). Les résultats montrent que débuter le traitement à un stade en dessous de FIB4 > 1,0 (=F0, F1) réduit le risque de morbidité de 41 % comparé à une réduction de 30 % pour ceux qui commençaient à un stade supérieur à F1. Cependant, le traitement était probablement principalement antérieur aux AADs. Les résultats de cette étude sont pour l'instant disponibles seulement sous la forme d'un abstract et n'ont donc pas encore été „peer-reviewed“; les intervalles de confiance n'étaient pas présentés.
- Øvrehus et al 2015 [115] ont montré à l'aide d'un modèle mathématique une réduction de l'incidence de CHC si le traitement commençait avant le stade F2 par rapport à un début au stade F2 ou au-dessus, la différence était cependant petite. Les résultats de cette étude sont pour l'instant disponibles seulement sous la forme d'un poster et n'ont donc pas encore été „peer-reviewed“.
- Zahnd et al 2016 [116] ont calculé avec un modèle mathématique qu'il y aurait moins de décès liés aux complications hépatiques si le traitement était initié au stade F0 ou F1 (2% de mortalité) que s'il était initié au stade F2 (3% de mortalité). Les auteurs ont aussi estimé que le temps médian pendant lequel les personnes étaient potentiellement infectieuses était de 5 ans si le traitement était initié au stade F2. Le modèle était cependant restreint aux HSH co-infectés par le VIH et le VHC.
- Jezequel et al 2015 [117] est une étude française indiquant qu'un traitement précoce diminue le nombre de personnes qui développent des complications hépatiques pendant le suivi ou après avoir atteint une RSV (n=4,293 patients ont été inclus). La transposition de ces résultats à la situation suisse doit prendre en compte

le fait que l'efficacité des traitements a augmenté avec les nouveaux AADs, même si leur efficacité reste moindre et les options réduites lorsque le traitement est administré à un stade avancé de l'atteinte hépatique. Par contre, la distribution des facteurs de risque pour la progression de la maladie du foie tels que l'obésité ou les coinfections avec d'autres virus est probablement comparable entre la Suisse et la France. Cette étude n'était pas peer-reviewed et les intervalles de confiances n'étaient pas présentés.

En plus de ces quatre études, les recommandations Etats-Uniennes citent également un grand nombre d'études portant sur les manifestations extra-hépatiques. Au moins l'une de ces études s'est intéressée de façon explicite aux complications se produisant aux stades Metavir F0/F1 versus à des stades ultérieurs.

- Torres et al 2015 [118] est une étude incluant des patients atteints d'hépatite C et ayant un lymphome non hodgkinien de type B. Parmi 39 patients avec un lymphome non hodgkinien associé à leur hépatite C et pour qui une biopsie du foie était disponible, beaucoup se trouvaient au stade F0-F1 (n=15, 38%). Il est possible (mais pas sûr) qu'une thérapie précoce aurait pu prévenir ces cancers.

Autres études suggérant que débuter une thérapie à un stade peu avancé de la maladie peut être bénéfique:

Une revue systématique réalisée par Simmons and Hill et al. [15] a montré que le taux de mortalité sur 5 ans était plus bas chez les patients avec une RVS que chez ceux sans RVS (1.98 vs 7.75 dans la population générale et 4.90 vs 15.88 chez les patients cirrhotiques). Les „hazard ratio“ ajustés de mortalité pour les patients avec RSV comparés à ceux sans RSV étaient de 0.50 (95% CI, 0.37–0.67) dans la population générale, et 0.26 (95% CI, 0.18–0.74) chez les patients cirrhotiques. Une autre revue systématique par les mêmes auteurs [119] a montré un risque de réinfection sur 5 ans de 0.95% (95% CI: 0.35 – 1.69) chez les populations à bas risque et de 10.67 % (95% CI: 6.38 – 15.66) chez les populations à haut risque.

En conclusion, débuter la thérapie en étant déjà cirrhotique augmente le risque de décès à court terme. Des résultats similaires présentés lors d'une conférence montrent que, chez des patients ayant atteint une RVS, les personnes traitées au stade de cirrhose avaient un risque de CHC sur 5 ans plus élevé que les personnes traitées plus tôt [120]. Les taux plus importants de CHC chez les patients cirrhotiques suggèrent qu'un début précoce de thérapie pourrait prévenir les CHC (et donc affecter aussi la mortalité) à plus long terme. Le risque de réinfection diminue les bénéfices de la thérapie et d'une RVS mais ce risque était bas dans les groupes de population à bas risque.

Les limitations de cette étude sont une courte période de suivi; le fait que les caractéristiques initiales des patients soient potentiellement différentes entre les patients avec une RVS et ceux sans et que donc des facteurs confondants non mesurés pourraient persister; les résultats sont basés sur les traitements à base d'interféron; les études analysées présentaient une hétérogénéité de résultats, pour les caractéristiques initiales et pour le stade de la maladie et en particulier les stades F0/F1 ne sont pas séparés dans autres stades non cirrhotiques.

D'autres études se sont intéressées à la relation coût-efficacité d'un traitement précoce:

Chahal et al [121] ont trouvé que traiter immédiatement les patients avec un génotype 1 en comparaison d'un traitement au stade Metavir F2 ou supérieur augmente le rapport coût-efficacité de \$105,200 par QALY gagné. Les auteurs ont utilisé un seuil de <\$50,000 pour les interventions avec un haut rapport coût-efficacité et de \$50,000-\$150,000 pour définir les interventions qui auraient un rapport coût-efficacité encore favorable. Selon ces seuils, traiter tous les patients sans restriction liée au stade de fibrose serait modérément favorable en rapport coût-efficacité. Ces résultats dépendent essentiellement des postulats de départ sur la mortalité et la qualité de vie. Les auteurs ont assumé que la mortalité aux stades F0-F2 était la même pour les patients avec ou sans RVS. Ils ont postulé qu'une RVS augmente le „health state utility“ de 0.98 à 1.00 aux stades F0-F1 (c'est-à-dire qu'une année aux stades F0/F1 sans RVS correspond à 98% d'une année de vie avec une santé parfaite; et pour les patients aux stades F0/F1 avec une RVS, le VHC n'affecte pas la qualité de vie). Ainsi, le bénéfice du traitement précoce est principalement dû à cette petite mais significative augmentation de la qualité de vie due à la RVS. Il y a aussi une petite réduction de la mortalité liée à des problèmes hépatiques (124 cas pour 100,000 personnes traitées; on peut présumer que ces patients étaient ceux dont la progression de la maladie hépatique pouvait être arrêtée par un traitement précoce).

Cette étude contient plusieurs limitations: la possibilité de réinfection n'était pas considérée, ce qui peut mener à une surestimation du rapport coût-efficacité. Les bénéfices pour les patients n'atteignant pas une RVS ainsi que la réduction des transmissions dans le futur n'étaient pas considérés, ce qui peut mener à une sous-estimation du rapport coût-efficacité. Parmi d'autres points que le modèle ne prenait pas en compte on peut citer le besoin de traitements étendus pour les patients à progression lente; les coinfections avec le VHB et/ou avec le VIH, les gains potentiels de productivité (c'est-à-dire les bénéfices indirects, non liés au système médical); l'hétérogénéité parmi les patients; l'incertitude sur les coûts du traitement, et le taux de personnes qui arrêtent le traitement.

Dans un résumé pour une conférence, Misurski et al [122] ont considéré les coûts directement liés avec les différents stades de fibrose. Ils ont trouvé que traiter les patients immédiatement au lieu d'attendre que ceux-ci aient atteint le stade F2 diminuerait les coûts médicaux annuels directs sur la durée de toute la vie de \$445 à \$228 (pour les personnes naïves au traitement) ou de \$427 à \$228 (pour les personnes ayant déjà reçu des traitements). Cette somme n'inclue pas le prix du traitement contre l'hépatite C. Ce résumé a été écrit par l'industrie pharmaceutique. A noter, Chahal et al ont aussi trouvé que traiter sans délai tous les patients connus aux USA pour une infection par le VHC ainsi que tous ceux diagnostiqués dans les cinq ans à venir plutôt que d'attendre qu'ils aient atteint le stade F3 (et non F2!) permettrait d'économiser environ \$7 milliards (chiffre imprécis extrait d'un graphique) en coûts médicaux annuels directs sur la durée de toute la vie; ce qui correspond grossièrement aux résultats de Misurski. En même temps, le coût des traitements augmenterait d'environ \$45-\$50 milliards, conduisant à un coût net d'environ \$40 milliards.

D'autres études relèvent l'importance d'un traitement précoce afin d'éviter les complications extra-hépatiques, qui peuvent se développer indépendamment de l'avancée de la maladie du foie [80, 118, 123].

Etudes qui suggèrent que reporter le traitement ne serait pas néfaste:

L'étude de van der Meer et al, 2014 [124], suggère que retarder la thérapie ne serait pas néfaste. Ils ont montré que la mortalité après avoir atteint une RVS est comparable à celle de la population générale – même si les patients commençaient leur traitement seulement à un stade avancé de la maladie. Le temps de suivi était limité (8 ans). Comme 14% des patients n'ont pas eu un suivi complet, une sous-déclaration de la mortalité est possible (et dans ce cas, la mortalité réelle serait plus haute que dans la population générale). De plus, cette étude porte sur un échantillon de patients éligibles pour un traitement à base d'interféron qui ont moins de comorbidités que les personnes infectées par le VHC en général. Notons que ces résultats sont en contradictions avec les résultats d'une étude menée par Innes et al., 2011 [112]. Les auteurs ont suivi une cohorte de 1717 patients non cirrhotiques ayant atteint une RSV. Ils ont montré que ces patients avaient une mortalité plus élevée que la population générale (Ratio de mortalité standardisé: 1.86, CI 95%: 1.49 – 2.32). Cette différence pourrait être expliquée en partie par un sous diagnostic des cirrhoses dans cette cohorte. Cependant, il est aussi possible que l'excédent de mortalité soit dû à un risque persistant de progression de la maladie du foie après le traitement. Cela constitue un argument en faveur d'un traitement précoce. Les limitations de cette étude sont: 1) une période de suivi limitée dans le temps (environ 5 ans), 2) les différences potentielles entre les deux populations, par exemple des facteurs liés au mode de vie (bien qu'il n'y avait pas d'indications de différences de consommation excessive d'alcool).

L'étude de Xu et al. [125] a montré que, chez les personnes non traitées, le risque de mortalité, de CHC ou de décompensation hépatique augmente avec l'augmentation du stade de la maladie à la première biopsie. Pour les patients aux stades F0 ou F1, le risque de complications sur cinq ans était relativement bas: 0 pour les CHC; 2.3% (CI 95% 1.3-3.8%) pour les décompensations hépatiques, 0.3% (0.06-1.1) pour les transplantations du foie et 6.8% (5.0-9.0) pour la mortalité. Pour les patients en stade F2 à la première biopsie, le risque de complications sur 5 ans s'élève à 1.2% (0.4-2.8) pour les CHC; 3.5% (2.1-5.5%) pour les décompensations hépatiques, 0.4% (0.1-1.4) pour les transplantations du foie et 6.9% (4.7-9.5) pour la mortalité. L'augmentation du risque de complications sur 5 ans entre les personnes en stade F0/ F1 et celles en stade F2 à la première biopsie est donc faible. Cependant, l'étude de Xu comporte un risque de biais de latence ou „lead-time bias“. Dans le cas où plus de patients ayant commencé le traitement à un stade moins avancé de la maladie ont été détectés par le dépistage, la survie peut sembler artificiellement prolongée (c'est-à-dire, cette „meilleure survie“ dans les stades précoces de la maladie n'est pas due

au fait que les gens vivent plus longtemps, mais au fait qu'ils sont détectés plus tôt). Notons aussi qu'il est possible que les personnes non diagnostiquées aient une progression de la maladie plus rapide que les autres. Cela peut arriver notamment car les personnes connaissant leur statut ont tendance à modifier leurs habitudes, par exemple en réduisant leur consommation d'alcool.

Une revue de littérature additionnelle vient d'être publiée par Nuno Solinis et al [109] et une autre revue est sur le point d'être publiée [96]. Le but de la revue de Nuno Solinis et al était de rassembler toutes les évidences sur les bénéfices d'un traitement du VHC à tous les stades de la maladie. Elle inclut également des posters et abstracts récents dont les résultats n'ont pas encore été „peer reviewed“. Les auteurs ont conclu qu'il existe de nombreuses évidences robustes qui démontrent les bénéfices d'un traitement précoce [109]. Cependant, la plupart des études ont comparé les résultats des patients ayant une RVS avec ceux n'ayant pas une RVS; et ils n'ont trouvé que très peu d'études comparant explicitement le début du traitement aux stades F0/F1 par rapport à des stades plus avancés (il s'agit des études discutées ci-dessus). Ils ont aussi résumé les études sur les manifestations extra-hépatiques et les analyses de coût-efficacité. Ils n'ont pas discuté le risque de biais de chaque étude.

Nous ne sommes pas au courant d'autres arguments en faveur ou en défaveur d'un début de traitement précoce, ce qui ne veut pas dire qu'il n'en existe pas d'autres.

Le temps à disposition n'était pas suffisant pour que nous puissions mener une revue de littérature systématique nous-même, ou pour étudier en détail toutes les études de la revue de Nuno Solinis et al. Cependant, toutes les études observationnelles et les évaluations de programmes de dépistage contiennent potentiellement des biais comme ceux décrits ci-dessus (par exemple, les biais de latence, de détection, les suivis interrompus, les facteurs confondants non mesurés). Dans le domaine du VIH, des modèles de causalité ont été développés pour étudier la question de quand le traitement devrait être initié [126-128]. Ces modèles simulent des essais cliniques randomisés (ECR) mais le problème de potentiels facteurs confondants non mesurés persiste. A notre connaissance, il n'existe pas de modèle de causalité traitant du moment du début du traitement dans le domaine de l'hépatite C. Il est également incertain si un ECR pourra un jour être réalisé. Un tel ECR nécessiterait un long suivi des patients et un grand échantillon de personnes.

En admettant que 1) les preuves du bénéfice d'un traitement précoce soient faibles, 2) qu'il existe des données montrant que défermer le traitement jusqu'au stade F2 n'augmente pas de façon significative le nombre de complications hépatiques et 3) que l'efficacité des nouveaux AADs n'est pas diminuée chez les personnes en stade de fibrose avancée (comme c'est le cas pour les traitements à base d'interféron [129]), défermer le traitement jusqu'au stade F3 serait acceptable en théorie. Dans la pratique cependant, une telle stratégie doit prendre en compte les considérations suivantes:

- Il est difficile de prédire quelles personnes auront une progression rapide de la fibrose. Plusieurs études ont montré que certaines personnes progressent très rapidement [130, 131].
- Défermer le traitement jusqu'à un stade plus avancé de fibrose comporte le risque que le suivi soit interrompu et que les patients consultent à nouveau seulement quand ils manifestent des symptômes de maladie du foie avancée.
- Il est probable que la progression de la maladie soit plus rapide chez les personnes non diagnostiquées étant donné que les personnes connaissant leur statut peuvent être incitées à modifier leurs habitudes, par exemple en réduisant leur consommation d'alcool.
- Ethiquement, il est difficile de justifier le fait de rembourser le traitement à un stade précoce uniquement chez les personnes ayant un risque élevé de transmission.
- Le Fibroscan, qui est la méthode non invasive principale utilisée pour évaluer le stade de la maladie du foie, est moins fiable pour les stades précoces [132].

En conclusion, les bénéfices d'un traitement précoce sont clairs en ce qui concerne les personnes à risque de transmission. Pour les personnes sans risque de transmission, la preuve définitive du bénéfice d'un début précoce du traitement qu'un ECR apporterait manque et manquera peut-être toujours, car celui-ci est difficilement réalisable. Néanmoins, les indications des bénéfices à commencer le traitement sans délai s'accumulent. D'ailleurs, si les traitements n'étaient pas aussi coûteux, le débat sur la nécessité d'entreprendre ou non un traitement sans délai n'existerait même pas.

d) Les coûts

La charge du traitement de l'hépatite C sur le budget alloué aux médicaments doit être prise en compte. En Suisse, le coût d'une thérapie varie entre 40,000 et 80,000 francs en fonction des médicaments utilisés [133]. Une étude économique récente a montré qu'en Suisse, traiter une population virémique estimée à 80,000 personnes pourrait consommer environ 50% du budget annuel alloué aux médicaments [134]. La nécessité d'allouer une telle partie du budget aux médicaments pour traiter l'hépatite C est d'autant plus débattue au vu du décalage entre le prix de ces composés sur le marché et leur coût de production. En effet, le coût de production est estimé à moins de 300 CHF par traitement [135]. Les prix des médicaments contre l'hépatite C semblent avoir été établis en grande partie en fonction de leur efficacité. Il y a eu une relation quasiment linéaire entre les taux de RVS obtenus lors d'essais cliniques et les prix des médicaments à la vente [136]. Comme le coût élevé des médicaments se conjugue avec une prévalence relativement importante de l'hépatite C, ces nouveaux médicaments ont un impact important sur le budget [137]), même si leur utilisation réduit les coûts dus aux effets indésirables des médicaments, ainsi que les coûts dus à la surveillance et à la gestion des différents stades de la maladie [138].

Coûts des AADs:

En 2016, Helsana a publié un rapport sur les traitements remboursés par leur groupe [139]. En se basant sur les données de 1.2 millions de personnes assurées avec une couverture de base par le groupe Helsana en 2015, ils ont estimé les dépenses pour les différents médicaments dans toute la Suisse.

Les coûts totaux du système de santé suisse ont été de 73.1 milliards CHF en 2015. Sur cette somme, 6.7 milliards CHF (9.1%) ont été dépensés pour les médicaments. Entre 2014 et 2015, l'augmentation des coûts liés aux médicaments était particulièrement importante (+5.9%; comparé à +3.1% et +2.6% les années précédentes). L'augmentation des coûts la plus marquée a été constatée pour les antiviraux (+59% entre 2012 et 2015). L'augmentation du coût des antiviraux, et du coût des médicaments en général, était principalement due à l'introduction du Sovaldi et du Harvoni au milieu de l'année 2014. En 2015, les dépenses pour le Harvoni étaient plus hautes que pour n'importe quel autre médicament; ces dépenses se sont élevées à 119 millions de CHF. Comme moins de 2'000 personnes ont été traitées en 2015, le coût par personne traitée était d'environ 65,519 CHF. Les coûts par personne traitée avec le Sovaldi ont diminué de 66,751 en 2014 à 63,696 CHF en 2015.

Pareillement, en 2015, les coûts des soins ambulatoires ont augmenté de 5.7% (+333 millions) par rapport à 2014. L'OFSP estime qu'environ un tiers de cette augmentation a été causée par les nouveaux AADs contre le VHC (communication personnelle, Jörg Indermitte).

Coûts non liés aux médicaments:

Selon une présentation de Szucs [137], les médicaments ont représenté la plus grande partie des coûts en lien avec l'hépatite C pour le groupe Helsana, et ce même avant l'introduction des nouvelles thérapies. En 2013 (données disponibles les plus récentes), 175 patients ont généré pour environ 7 millions CHF de coûts liés au VHC. Sur ces 7 millions, un peu plus de 5 millions CHF (71.5%) se composaient des coûts des médicaments. Les autres coûts se composaient des soins aux patients externes et à ceux hospitalisés (environ 1.5 millions CHF; 21.5%) et aux frais de laboratoire (environ 0.5 million CHF; 7%). Il n'était pas clairement mentionné dans cette présentation si l'ensemble des 175 personnes avaient été traitées, et si les coûts par personne qui ne sont pas liés aux médicaments ont évolué dans le temps suite à l'introduction des nouveaux médicaments. Pour estimer comment les coûts totaux vont évoluer

dans le temps et quelle est le rapport coût-efficacité en Suisse des nouveaux traitements contre le VHC, un modèle mathématique détaillé de simulation serait nécessaire.

Rapport coût-efficacité:

Les coûts élevés des traitements doivent être balancés avec le coût de la prise en charge des complications dues à l'hépatite C, qui sont également très élevés. Plusieurs études du rapport coût/efficacité du dépistage de l'hépatite C auprès de la population générale ont été menées. Une revue systématique publiée en 2015 résume leurs résultats [140]: le prix par QALY gagné par programme de dépistage varie entre 4,000 et 50,000 CHF. Les programmes les plus rentables sont ceux qui ciblent une cohorte de naissance pour laquelle la prévalence du VHC est plus élevée que celle de la population générale. Une étude récente calcule que le dépistage du personnel militaire aux Etats-Unis serait rentable malgré une prévalence pour le VHC de 0.043% [141].

3.1.4 Evaluation des programmes de dépistage mis en place aux Etats-Unis

Les premières expériences de mise en place de programmes de dépistage de la cohorte de naissance aux Etats-Unis montrent que l'implémentation de cette recommandation représente un défi. Une analyse des données médicales de plus de 60,000 patients ayant reçu des soins dans des centres de santé primaire a révélé que seulement 8% d'entre eux ont été dépistés selon les recommandations [142].

Plusieurs études ont également évalué la faisabilité et l'efficacité des programmes de dépistage. Le dépistage de la cohorte de naissance a révélé une prévalence d'anti-VHC de 11% chez les patients admis aux urgences de deux hôpitaux [94, 143]. Dans un hôpital destiné aux personnes à bas revenu ou sans assurance maladie, la prévalence d'anti-VHC était de 7% [144]. Dans une autre étude où tous les adultes admis aux urgences ont été dépistés (et non seulement les personnes nées entre 1945 et 1965), la prévalence d'anti-VHC était de 1.6% [145].

3.1.5 Alternatives au dépistage de la cohorte de naissance

a) Augmenter le dépistage dans les groupes à haut risque

Une revue systématique a synthétisé les résultats d'études sur l'efficacité d'interventions visant à augmenter le taux de dépistage dans les groupes à haut risque pour l'hépatite C [146]. Les interventions suivantes ont été examinées: 1) augmenter le nombre de personnes testées dans les structures de soins primaires, 2) proposer une méthode de diagnostic alternative, 3) implémenter le dépistage dans la communauté ou 4) améliorer la gestion de l'hépatite C par les professionnels de la santé. Il apparaît que chacune de ces interventions a la capacité d'augmenter le taux de dépistage. Cependant, pour qu'elle soit vraiment utile, cette augmentation du taux de dépistage devrait pouvoir se traduire en augmentation du taux de traitement et de guérison.

b) Dépister les groupes à risques „cachés“ dans la population générale

Certains groupes à risque pour l'hépatite C sont déjà ciblés par des programmes de dépistage dans des services spécialisés. Ces groupes incluent, par exemple, les personnes qui s'injectent des drogues et suivent un traitement de substitution, les personnes positives au VIH traitées ou encore les personnes hémophiles. Les personnes appartenant à certains autres groupes à risque sont plus difficiles à identifier. Par exemple, les personnes qui ont utilisé des drogues injectables dans le passé ou les personnes qui ont reçu des produits sanguins ou des dérivés de produits sanguins avant les années 90. Une revue systématique a été effectuée afin de synthétiser les résultats de programmes de dépistage ciblant des groupes à risques „cachés“ dans la population générale [147]. Ces programmes ont été implémentés chez des médecins généralistes, dans des cliniques pour les infections sexuellement transmissibles ou encore dans des écoles. Parce que la plupart des études ont été effectuées sans groupe de contrôle, les auteurs de la revue n'ont pas pu comparer l'efficacité des différents programmes de dépistage. Il ressort cependant que la prévalence d'hépatite C était plutôt élevée dans les programmes qui présélectionnaient les personnes en fonction de critères de risque. La prévalence était par contre basse pour les programmes ciblant les travailleurs de la santé ou les femmes enceintes.

3.1.6 Conclusions

Les critères de l'OMS pour justifier la mise en place d'un programme de dépistage sont essentiellement remplis dans le cas de l'hépatite C, à l'exception des critères de coûts. Le débat se situe donc plutôt autour de la faisabilité de la mise en œuvre d'un tel programme ainsi que de son coût. La question du coût du traitement est une question essentiellement politique et dépend des négociations avec les compagnies pharmaceutiques. Par ailleurs, même si elle était rentable, l'implémentation d'un programme de dépistage nécessiterait un investissement financier dans un futur proche pour une économie sur le long terme. La question de la mise en œuvre doit être étudiée à la lumière des expériences passées. Quelle que soit l'approche recommandée, il paraît primordial qu'elle soit implémentée dans un cadre expérimental qui permette son évaluation.

3.2 Groupes à risques

Objectifs

- 1) Estimer l'effectif des groupes à risque ainsi que la prévalence de l'hépatite B et C chronique.
- 2) Estimer la couverture vaccinale contre l'hépatite B dans ces groupes.
- 3) Analyser la chaîne thérapeutique pour les groupes où des informations étaient disponibles.

Méthodes

Pour définir les populations à risque, nous avons utilisé la liste publiée par Fretz et al. [18] qui divise les populations à risque en deux groupes: les populations avec des **signes cliniques ou des symptômes d'hépatite** et les populations avec des **facteurs de risque**.

Résultats et discussion

a) Les populations avec des signes cliniques ou des symptômes d'hépatite

Grâce au système de santé efficace en Suisse, il est probable que les personnes avec des symptômes cliniques soient suivies par un médecin. Mais, il est possible que des médecins ne réalisent pas les tests des hépatites B et C chez les patients ayant, par exemple, un niveau d'enzymes hépatiques élevé (communication personnelle Milos Opravil). Une des raisons pour cela pourrait être la stigmatisation associée avec ces maladies (communication personnelle Milos Opravil). En plus, il est possible que le médecin en charge ne soit pas au courant de l'ensemble des bénéfices apportés par les nouvelles thérapies et retarde ainsi le traitement (par exemple, la crainte d'effets secondaires néfastes était justifiée pour certains patients traités aux interférons mais ne l'est plus avec les AADs).

Une étude financée par la pharma menée auprès de 123 médecins généralistes a montré que chaque cabinet a en moyenne deux patients atteints de VHC qui ne sont pas envoyés chez un spécialiste (et restent potentiellement sans traitement) [148]. Des études comparant les types de centres médicaux ont trouvé un manque de soins et de traitements adéquats pour les patients infectés par le VHC (et un manque de vaccination contre le VHB) plus fréquent dans les cabinets médicaux et les programmes de substitution aux opioïdes qui étaient desservis par une seule personne en comparaison des centres plus grands desservis par plusieurs personnes [149-151]. Ceci indique qu'il pourrait être profitable de fournir des informations adaptées aux docteurs qui travaillent seuls.

b) Les populations avec des facteurs de risque

Nous avons effectué une revue de littérature pour chacun des groupes cibles. Nous nous sommes également basés sur des chiffres déjà publiés par l'OFSP et l'OFS pour estimer l'effectif de ces groupes. Nous avons aussi recueilli l'avis d'experts.

Infections par des produits sanguins et par les transfusions

En Suisse, il y avait un risque de transmission des hépatites B et C par les produits sanguins avant 1986, et par les transfusions avant 1992 [152, 153]. Les personnes qui ont **régulièrement** besoin de produits sanguins/de transfusions ont probablement toutes été testées (visites régulières pour des soins spécialisés) [153]. Les hémophiles sont un

groupe de personnes particulièrement exposé: parmi environ 750 individus hémophiles connus à ce jour des services de santé, presque tous ceux ayant reçu des produits sanguins avant 1986 ont été infectés par le VHC [153]. En revanche, seulement un petit nombre a une hépatite B [153]. Vers la fin des années 1970, jusqu'à 23% d'entre eux avaient également été infectés par le VIH [153]. Depuis 1986, aucune nouvelle infection d'un de ces trois virus n'a été rapportée dans cette population [153]. Le nombre actuel d'hémophiles, et de patients avec d'autres maladies héréditaires de troubles hémorragiques, étant infectés par le VHC mais n'étant pas traités est difficile à estimer car le registre est en cours de révision, mais leur nombre est probablement en dessous de 150 individus; des efforts ont été entrepris pour traiter tous ceux qui sont éligibles au remboursement par l'assurance maladie (communication personnelle Johanna Kremer Hovinga).

D'autres groupes de patients qui ont fréquemment été exposés par l'intermédiaire du système de santé incluent les personnes dialysées dans les années 80 ou avant. Comme pour les personnes hémophiles, on peut présumer qu'elles aient été testées pour la présence du VHB ou du VHC; beaucoup sont depuis décédées de leur maladie(s).

Les personnes qui ont **occasionnellement** reçu des produits sanguins avant 1992: le retraçage de ces personnes s'est fait seulement de façon individuelle. Les conditions pour déclencher ce retraçage sont de prouver qu'une personne a reçu une transfusion avant 1992 et qu'elle est infectée par le VHC. Cette recherche est souvent déclenchée par le médecin du patient ou le patient lui-même. Dans ce cas, le fonds de Solidarité est automatiquement saisi pour l'indemnisation. La recherche d'éventuelle contamination d'autres receveurs par le même donneur n'a été effectuée pour toutes les transfusions qu'à partir de 1993. Les obstacles pour les cas avant cette date sont nombreux et incluent la faisabilité, les aspects légaux, logistiques et méthodologiques dont avant tout le manque de disponibilité des échantillons de sang des donneurs impliqués pour évaluer la probabilité et imputabilité de la contamination (communication personnelle Soraya Amar). Comme les événements liés à la transmission des hépatites B ou C se sont déroulés avant 1986, respectivement avant 1992, ils peuvent être mal documentés. En conséquence, nous supposons que ces patients avec une hépatite B ou C chronique due à une transfusion „occasionnelle“ sont „cachés“ dans la population à bas risque (dont la prévalence est estimée en excluant les études sur les donneurs de sang (voir section 2.3 Prévalence)).

Les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes

Le nombre total de HSH en Suisse est évalué à 85,000 personnes [154].

Hépatite B: Le nombre d'HSB touchés par une hépatite B chronique est difficile à évaluer: il n'y a pas de publications sur ce sujet pour la Suisse. Parmi les cas de VHB déclarés à l'OFSP, les rapports sexuels entre hommes sont probablement sous-déclarés comme cause d'infection (communication personnelle Jean-Luc Richard). Malgré cette sous-déclaration, depuis la fin des années 90 il y a eu plus d'infection d'hépatite B aigüe par voie sexuelle chez les HSH que chez les femmes, et proportionnellement également plus que chez les hommes hétérosexuels (communication personnelle Jean-Luc Richard). Selon l'avis d'experts, les cas d'hépatite B chronique chez les HSH se trouvent surtout chez les HSH migrants et chez les HSH suisses de plus de 40 ans [155].

Concernant le taux de vaccination contre le VHB des HSH, il n'y a pas de données officielles. Selon l'avis des experts, la couverture vaccinale est insuffisante chez 20% [155] d'entre eux. En conséquence, 17,000 HSH pourraient ne pas être suffisamment vaccinés contre le VHB. Parmi ces derniers, ceux ayant des partenaires multiples, et en particulier des partenaires en provenance de pays à haute prévalence, risquent d'être infectés. La vaccination contre le VHB devrait être promue parmi les HSH.

Hépatite C: Il est difficile d'estimer le nombre d'HSB touché par une hépatite C chronique pour les mêmes raisons que celles ayant trait à l'hépatite B. En 2011, la prévalence du VHC chez les HSH négatifs au VIH n'était pas plus haute que dans la population générale [156]. Une augmentation de l'incidence des infections par le VHC a été montrée chez les HSH positifs au VIH [157]. Cela ne concerne cependant qu'une centaine de personnes; en plus, des actions ont été entreprises, par exemple l'étude „HCVree“ en 2016, avec un traitement contre le VHC chez les HSH positifs au VIH afin de réduire la charge virale dans cette communauté et ainsi réduire le taux de nouvelles infections [158].

Les travailleurs et travailleuses du sexe

Environ 14,000 travailleuses du sexe sont inscrites en Suisse [159], mais les données ne sont pas fiables et il n'existe pas de publications à ce sujet. Plus de 75% des travailleuses du sexe [159-161] et plus de 90% des travailleurs du sexe [162] sont d'origine étrangère. A Zürich (la plus grande scène en Suisse pour les travailleurs du sexe), on estime qu'environ 50 travailleurs du sexe travaillent dans la rue et que 300 à 400 sont disponibles sur internet. A Genève on estime qu'environ 85 travailleurs du sexe travaillent dans la rue et que 100-150 sont disponibles sur internet [162]. Une enquête auprès de 41 travailleurs du sexe en 2015 a relevé une prévalence de 0% pour le VHC, de 10% pour l'hépatite B chronique et de 41% pour l'infection résolue du VHB ainsi qu'un taux élevé de personnes sans protection vaccinale [163]. Il n'existe pas de publications en ce qui concerne le VHB et le VHC chez les travailleuses du sexe en Suisse.

Le formulaire de déclaration obligatoire des cas d'hépatites B de l'OFSP a enregistré le travail du sexe comme source d'infection jusqu'en 2013 (communication personnelle Jean-Luc Richard). De 2003 à 2007, seule une infection par le VHB a été rapportée comme acquise par une travailleuse du sexe [164]. Etant donné le nombre important d'informations manquantes, la question a été depuis lors abandonnée (communication personnelle Jean-Luc Richard).

La prévalence du VHB chez les travailleurs-ses du sexe d'origine étrangère est probablement égale ou supérieure au taux dans leur pays d'origine [160]. A présent, à Zürich et Genève, les travailleurs du sexe sont souvent des Sinti/Roms [162], avec un taux de VHB élevé [165]. Les infections par le VHC chez les travailleuses du sexe semblent principalement liées à l'utilisation de drogues injectables [161]. Alors que beaucoup de travailleurs-euses du sexe rapportent avoir des rapports vaginaux et anaux protégés avec leurs clients [161, 162], l'utilisation du préservatif est rapportée moins fréquemment pour le sexe oral, surtout pratiqué par les travailleurs du sexe [162]. Les travailleuses du sexe ne connaissent souvent pas leur statut vaccinal [161, 162]; les vacciner est souvent difficile pour des raisons de financement (beaucoup d'entre eux sont sans assurance maladie [161, 162]), de logistique et de mobilité.

En conséquence, pour presque tous les cas de VHB ou de VHC chez les travailleurs-euses du sexe, nous supposons des chevauchements très importants avec d'autres groupes à risque (origine étrangère, sans-papiers, PQID).

Les personnes qui s'injectent des drogues (PQID): PQID actifs

En 2015, le nombre de PQID actifs en Suisse était estimé à 25,700 [12].

Hépatite B: En 2014, il y avait 1400 PQID en TSO avec de l'héroïne. La prévalence de personnes ayant eu dans le passé ou ayant encore une hépatite B parmi les PQID en TSO avec de l'héroïne était de 20% en 2013 [166] (le nombre absolu était donc environ 280). Cela représente une diminution en comparaison de la valeur observée de 53.5% en 2000-2002 [167]. En assumant que 5-10% d'entre eux sont des cas chroniques, il devrait y avoir environ 20 PQID (ou 1-2% des 1400) en TSO avec de l'héroïne vivant avec une hépatite B chronique. Les PQID en TSO avec de l'héroïne ont généralement la prévalence de complications en lien avec l'utilisation de drogues la plus élevée [12].

Parmi les PQID en TSO avec de la Méthadone, de la Buprenorphine ou de la Morphine, la prévalence d'hépatite B présente ou résolue est certainement plus basse, mais cependant il n'existe pas de données sur ce fait. Les seules données publiées sont sur les personnes fréquentant le parc des seringues ou un centre de TSO pendant les années 1988 à 1996 [168-171], avec un taux élevé de positivité pour l'anti-HBc (45-73%) (Figure 14, annexe). En admettant un taux d'hépatite B chronique de 1% (c.-à-d. le milieu entre le taux estimé dans la population à bas risque (0.44%; voir méta analyse) et le taux mentionné ci-dessus chez les PQID en TSO avec de l'héroïne (1-2%)), nous obtenons environ 240 PQID avec une hépatite B chronique en TSO avec de la Méthadone, de la Buprenorphine ou de la Morphine. Cependant, ces chiffres sont à interpréter avec prudence.

Il peut être admis que la diminution du nombre de personnes ayant eu ou ayant encore une hépatite B parmi les PQID est certainement due à l'augmentation du taux de vaccination contre l'hépatite B. En fait, au niveau national, chez les PQID en TSO avec de l'héroïne, Dickson-Spillmann et al. (2016) [166] ont montré une augmentation de la couverture vaccinale de 24% (2003-2004) à 34% (2011-13) et aucune différence entre les personnes suisses et celles d'origine étrangère. Une augmentation similaire a été observée chez les PQID en TSO avec de la Méthadone, de la

Buprenorphine ou de la Morphine: dans le canton de Zurich, toutes les personnes qui commencent un TSO ont été questionnées sur leur statut vaccinal pour le VHB dans le cadre du registre d'évaluation de Zurich [150]. Le nombre de personnes ayant complété leur vaccination pour le VHB est passé de 42% en 2003 à 61% en 2012. De grandes différences de taux de vaccination ont été observées selon les institutions de traitement [150]. Les jeunes (14-28 ans) étaient plus fréquemment vaccinés que les personnes âgées de 29 ans ou plus [150].

Hépatite C: En ce qui concerne l'analyse détaillée des PQID infectées par le VHC en Suisse, veuillez-vous référer à l'analyse situationnelle de Cominetti et al. (2015) [12]. Cette analyse rapporte qu'en février 2015, entre 7,700 et 15,400 PQID actifs avaient une hépatite C chronique et qu'entre 10% et 20% avaient été traitées contre le VHC ou étaient en cours de traitement.

Beaucoup de centres de substitution de narcotiques entreprennent également, à présent, des efforts importants pour traiter le VHC. Nous pensons qu'un nombre important de PQID sous substitution a depuis février 2015 reçu, ou est sur le point de recevoir, un traitement. Cependant, il reste de la marge pour des améliorations: une enquête réalisée parmi des centres fournissant des traitements de substitution aux opiacés dans le canton de Zurich [151] a montré que 50% des centres proposaient un bilan de l'hépatite C jugé insuffisant; cela concernait particulièrement les institutions psychiatriques et les médecins généralistes officiant seuls (en contraste avec les centres avec plusieurs médecins) [151].

Les personnes qui s'injectent des drogues (PQID): Anciens PQID

L'analyse situationnelle de Cominetti et al. (2015) n'a pas abordé la question des anciens PQID. En général, les données sur les anciens PQID en Suisse sont très rares. Les anciens PQID sont probablement un groupe très hétérogène avec une prévalence de VHC variable selon des facteurs tels que la fréquence des injections, les circonstances d'utilisation (seul/en groupe) et le niveau de précautions prises. Beaucoup des anciens PQID ne communiquent probablement pas leur utilisation antérieure de drogue pour cause de stigma ou de honte. Certains ne se considèrent peut-être pas comme étant à risque d'avoir une hépatite C. Les anciens PQID sont donc potentiellement difficiles à détecter. En conséquence, nous supposons que ces personnes avec une hépatite B ou C chronique sont „cachées“ dans la population à bas risque dont la prévalence est calculée en excluant les études sur les donneurs de sang (voir section [2.3 Prévalence](#)).

Les personnes incarcérées

Le nombre de personnes incarcérées en Suisse le 3 septembre 2014 (jour du comptage) était de 6,923. Néanmoins, le tournus dans les prisons est important avec un temps de séjour moyen de 166 jours [172]. Ainsi, le nombre total de personnes ayant séjourné dans une prison doit être beaucoup plus élevé.

Deux études ont montré des prévalences de 5-5.7% pour l'hépatite C et de 1-1.5% pour l'hépatite B chronique [173, 174]. Une enquête auprès des institutions de privation de liberté en Suisse allemande et au Tessin a rapporté que 39 sur 40 d'entre-elles offraient la possibilité de faire un test du VHC ou du VHB, mais seulement une proposait un test à tous les détenus [175]. La vaccination contre le VHB était offerte par 32/40 institutions [175]. Trente-quatre des institutions étudiées offraient la possibilité de traitement contre le VHC et 35 contre le VHB. Les raisons citées pour l'absence de possibilités de traitement étaient les suivantes: pas de couverture des coûts, pas de service de santé interne et pas de service de santé externe disponibles. La couverture des coûts pour traiter les hépatites B ou C semble être un problème majeur: il représentait un problème pour plus d'institutions que la couverture des coûts du traitement du VIH. Cinq des institutions qui offraient la possibilité de traitement des hépatites B et C n'organisaient cependant pas de transfert du dossier médical pour assurer la continuité des soins à la fin de la période d'incarcération [175]. Chez un très grand nombre de personnes incarcérées, il y a des chevauchements avec des autres groupes à risque (surtout: PQID, origine étrangère).

Actes (para)médicaux invasifs, injections, tatouages dans des mauvaises conditions d'hygiène

La publication de Fretz et al (2013) [18] mentionne aussi les actes (para)médicaux invasifs, les injections et les tatouages effectués dans des mauvaises conditions d'hygiène comme facteurs de risque pour l'hépatite C. Il est difficile de définir les „mauvaises conditions d'hygiène“ concernant les actes (para)médicaux, les injections et les tatouages. En Suisse, il n'y a pas de situation connue où un groupe important de personnes aurait été infecté, par exemple, par la réutilisation de matériel d'injection ou de vaccination. Il y a peut-être eu des cas de transmission d'hépatite C par des tatouages mal effectués, cependant, de gros efforts ont été entrepris pour assurer la sécurité sanitaire dans les salons de tatouage (officiels) ainsi que dans les lieux effectuant des piercings. Les tatouages effectués dans des lieux non habilités peuvent encore constituer un risque de transmission du VHC; cela pourrait être particulièrement le cas dans les prisons (voir section précédente et [176]). L'hépatite C, et dans une moindre mesure l'hépatite B, dont l'acquisition s'est faite par des actes (para)médicaux invasifs et des injections, ont été observées en Suisse chez des personnes d'origine étrangère. En Suisse, pour l'hépatite C, cela s'observe particulièrement parmi les personnes de plus de 60 ans originaires d'Italie et, mais dans une moindre mesure, d'Espagne [177]. En Italie particulièrement, il y a eu une réutilisation de seringues à grande échelle pour réaliser des actes (para)médicaux sur un grand nombre de personnes dans les années 1950 à 1970 [178]. Le centre et le sud de l'Italie ont été les plus touchés [178]. Comme ces risques sont rarement connus, soit par les personnes exposées, soit par leurs médecins, nous supposons que ces personnes avec une hépatite B ou C chronique sont „cachées“ dans la population à bas risque dont la prévalence est calculée en excluant les études sur les donneurs de sang (voir section [2.3 Prévalence](#)).

Les sans-papiers

Les sans-papiers constituent un groupe difficile à étudier car, par définition, ces personnes ne sont pas enregistrées dans les registres de l'Etat. Il n'existe donc pas de chiffre officiel mais des estimations. Le département fédéral de justice et police estime leur nombre en 2015 à 76,000. Un rapport de 2015 [179] estime que 43% d'entre eux proviennent d'Amérique Centrale et du Sud, 24% de pays européens hors de l'UE, 19% d'Afrique, 11% d'Asie et 3% d'Amérique du Nord et d'Australie.

Nous estimons probable que ces sans-papiers aient une prévalence d'hépatite B et C similaire à celle de leur pays d'origine. En utilisant les prévalences d'AgHBs que extraites de la littérature [41, 47, 180, 181], nous avons calculé les nombres de sans-papiers positifs à l'AgHBs suivants (et donc considérés comme ayant une hépatite B chronique): provenant d'Amérique Centrale et du Sud: 654; de pays Européens hors UE: 547; d'Afrique: 1,444; d'Asie: 836, d'Amérique du Nord et d'Australie: 22. Avec les prévalences d'hépatite C extraites de la littérature [40, 41, 50, 107], nous avons estimé les nombres de personnes positives aux anti-VHC suivants (75% d'entre eux devraient avoir la forme chronique du VHC): provenant d'Amérique Centrale et du Sud: 490; de pays européens hors UE: 419; d'Afrique: 462; d'Asie: 175; d'Amérique du Nord et d'Australie: 34.

En théorie, les sans-papiers pourraient être écartés des stratégies de santé publique car ils ont une certaine probabilité de quitter la Suisse et ne sont pas pris en charge dans les mêmes conditions que les autres patients. Cependant, une part d'entre eux s'établit en Suisse et obtient un statut légal; ils peuvent aussi être testés/traités dans des centres spécialisés [182]; ils peuvent se rendre aux urgences. De plus, ils peuvent participer à la transmission du virus. En considérant les différents points énoncés ci-dessus, il apparaît qu'une discussion élargie incluant aussi la vaccination des sans-papiers soit justifiée.

Les migrants réguliers

Les migrants réguliers, c'est à dire les personnes venant d'un pays étranger et s'établissant en Suisse, mais n'étant pas des sans-papiers, peuvent aussi être à risque s'ils proviennent d'un pays à haute endémicité d'hépatite. Nous avons traité ce groupe de personnes dans la section [2.4.1 Cas déclarés](#). Concernant l'hépatite C, les infections acquises à cause de mauvaises conditions d'hygiène dans les pays d'origine sont aussi traitées dans la section 3.2 Groupes à risques; [Actes \(para\)médicaux invasifs, injections, tatouages dans des mauvaises conditions d'hygiène](#).

3.3 Discussion sur le dépistage et le traitement des femmes enceintes

Objectifs

Estimer le risque de transmission des hépatites B et C aux enfants de femmes atteintes d'une hépatite chronique en Suisse. Décrire d'éventuelles lacunes sur la prévention de la transmission du VHB aux nouveau-nés en Suisse.

Méthodes

Revue de la littérature scientifique, avis d'experts

Résultats

Hépatite C

Une étude datant de 2007 [183] a montré une prévalence d'anti-VHC chez les femmes enceintes en Suisse de 0.7%. Le dépistage du VHB est recommandé à toutes les femmes pendant la grossesse. Le dépistage du VHC par contre est restreint aux femmes présentant des facteurs de risque. Une étude récente a estimé qu'environ 27 enfants sont infectés par le VHC à la naissance chaque année en Suisse [184]. Cette estimation est basée sur une probabilité de transmission de la mère à l'enfant de 6% et une prévalence de 1.6% dans la population générale. Etant donnée l'incertitude autour de ces données, le nombre d'infections pourrait être surestimé. Cependant, un débat existe sur la nécessité de dépister toutes les femmes enceintes même si un traitement pendant la grossesse n'est pour l'instant pas possible [184, 185]. Par ailleurs la connaissance du statut sérologique de la parturiente ne modifie pas la méthode d'accouchement étant donné qu'il n'existe pas d'évidence claire concernant le bénéfice d'une césarienne [186]. Après la naissance et pendant l'enfance, les enfants infectés n'ont en général pas besoin de traitement mais les conséquences à long terme de l'infection ne sont pas claires [186].

Hépatite B

Notre revue générale de littérature sur la prévalence nous a permis d'identifier des publications sur la prévalence de l'hépatite B chez les femmes enceintes en Suisse. Une étude datant de 1984 [187] portant sur 2,500 femmes a montré une prévalence de 1,2%. Une autre étude datant de 1996 [188] a montré une prévalence de 0.8%. Le dépistage de l'hépatite B des femmes enceintes fait partie des pratiques de test en Suisse pour les infections durant la grossesse [189]. Dans une enquête récente, 515 docteurs qui auscultent régulièrement des patientes enceintes ont été questionnés sur leurs habitudes de test; 96.5% (n=497) d'entre eux ont rapporté qu'ils testaient l'hépatite B chez toutes les femmes enceintes [189]. Effectuer les tests de l'AgHBs et de l'Anti-HBs est recommandé pour les femmes enceintes [190]. Si les deux tests sont négatifs, une série de vaccinations contre le VHB est recommandée. Si une femme est positive seulement au test de l'AgHBs, la maladie doit être mieux évaluée en mesurant le niveau de virémie [190]. Une charge virale importante de VHB est associée avec un risque accru de transmission du VHB de la mère à l'enfant [190]. Généralement, les femmes en âge de procréer n'ont pas d'inflammation active [190]. Dans ce cas et dans le cas d'un faible niveau de virémie (ordinairement sous la valeur de 200,000 IU/ml), il est souvent suffisant de donner une immunisation passive et active au nouveau-né dans les 24 heures qui suivent la naissance [190, 191]. Dans une étude suisse de 2010, 99% des enfants nés d'une mère atteinte d'hépatite B chronique ont reçu une immunisation active et passive [191]. Cependant, seulement 83% des enfants ont complété la série d'immunisation et seulement 38% ont par la suite été testés pour l'anti-HBs [191]. Pour les mères avec des niveaux de virémie élevés (200,000 IU/ml et supérieurs), un traitement contre l'hépatite B pendant la grossesse est recommandé, mais nous ne savons pas si cette recommandation a déjà été implémentée en Suisse. En plus, la vaccination active et passive des nouveau-nés devrait être effectuée, ce qui réduit significativement le risque de transmission [190]. Dans les données de notification de l'OFSP, il y a 995 enfants de moins de 14 ans avec une hépatite B et 337 avec une hépatite C. Au cours des cinq dernières années (entre 2011 et 2015), il a eu en moyenne 10 cas d'hépatite B et 5.4 cas d'hépatite C notifiés par année.

Pour les enfants nés de mère non-porteuse du VHB, mais dont la mère ou un proche appartient à un groupe de population à haut risque pour l'hépatite B (défini notamment par la provenance d'un pays à haute endémicité ou par la consommation de drogues injectables), l'OFSP recommande d'effectuer une vaccination soit avec le vaccin

monovalent (sans immunoglobulines) dès la naissance, soit avec le vaccin combiné pour nourrissons dès l'âge de deux mois [192].

En dehors des situations décrites ci-dessus, la vaccination contre l'hépatite B s'adresse prioritairement aux adolescents âgés de 11 à 15 ans, mais elle peut néanmoins être administrée à tout âge (le Plan de Vaccination Suisse 2016 [25]).

Discussion

Hépatite C

Un dépistage de toutes les femmes enceintes permettrait la détection et le suivi des nouveau-nés infectés ainsi que la prévention d'infections lors des grossesses suivantes. Dépister les femmes qui désirent avoir un enfant permettrait d'agir en amont et de traiter les femmes avant la grossesse. Le dépistage des femmes enceintes ou désirant avoir un enfant est à considérer malgré une prévalence basse.

Hépatite B

Avec un taux d'hépatite B en Suisse estimé à 0.44% parmi les femmes en âge de procréer (voir section 2.3.1 Revue de littérature et méta-analyse), un taux important de femmes enceintes testées et un taux important d'immunisation active et passive des enfants exposés, le taux de transmission de la mère à l'enfant est probablement bas. Cependant, des améliorations sont encore possibles car tous les enfants ne complètent pas la vaccination active et le succès de la vaccination complète n'est pas contrôlé chez tous les enfants l'ayant reçu [191].

4. Discussion générale

4.1 Charge de la maladie

4.1.1 Incidence

- *Y a-t-il une nécessité et un potentiel d'amélioration des mesures de prévention des nouvelles infections?*

Il n'existe pas de données solides en ce qui concerne l'incidence des hépatites B et C excepté chez les personnes coinfectées avec le VIH [31]. Les données montrant une incidence très basse du VHB et du VHC auprès des donneurs de sang nous informent uniquement sur le succès des efforts mis en place pour exclure les personnes à risque de ce groupe. Des estimations basées sur le nombre d'infections déclarées indiquent que la majorité des nouvelles infections au VHC sont des cas importés plutôt que des cas incidents [17]. La Suisse est reconnue pour sa politique de réduction des risques efficace qui lui a valu une bonne évaluation de ses pratiques de prévention des hépatites B et C selon l'Eurohepatitis Index [193]. Il ressort de la présente étude que le potentiel d'amélioration des mesures de prévention des nouvelles infections se situe chez des groupes à risque tels que les personnes incarcérées ou les personnes originaires de pays à haute prévalence.

Une étude a modélisé la faisabilité de traiter le VHC comme moyen de prévention à Édimbourg, Melbourne et Vancouver [194]. Ils ont trouvé que la prévalence du VHC pouvait être diminuée de moitié en doublant les taux de traitement à Édimbourg; une augmentation majeure était cependant nécessaire dans les autres pays. La possibilité de généraliser ces résultats à la Suisse n'est pas connue car les programmes de substitution et de prévention y sont plus effectifs (communication personnelle Thomas Fankhauser).

4.1.2 Prévalence

Hépatite C

Concernant le VHC, les résultats de notre revue systématique de la littérature ainsi que les données disponibles ont permis de faire des estimations. Celles-ci sont toutefois assez hétérogènes. Pour la population à bas risque, une prévalence d'anti-VHC de 0.7% a été estimée. En appliquant cette prévalence aux personnes résidentes en Suisse à la fin de l'année 2015 (chiffre de l'OFS, N = 8,327,126 personnes), cela correspond à 58,000 personnes. Les individus ayant des risques cachés, tels que des anciens consommateurs de drogues ou des personnes infectées par des produits sanguins ou par des transfusions, sont inclus dans ce groupe. Pour le nombre de personnes positives à l'anti-VHC dans les groupes à risque, nous avons utilisé les résultats d'une analyse de situation précédente [12] qui a estimé qu'entre 7,700 et 15,400 personnes étaient positives à l'anti-VHC parmi les consommateurs de drogues actifs et/ou les personnes en traitement de substitution. Les autres groupes potentiellement à risque présentent une prévalence basse et/ou un chevauchement avec les consommateurs de drogues et/ou un chevauchement avec des personnes d'origine étrangère incluses ou non incluses dans la population suisse totale; moins de 1,000 personnes supplémentaires positives à l'anti-VHC devraient en résulter.

La somme des estimations pour la population à bas risque et pour les groupes à risque donne un nombre de personnes positives à l'anti-VHC de 67,000-74,700. En assumant un taux virémique de 79.7% [17], un nombre de 53,000-60,000 infections chroniques au VHC est calculé. De ce nombre, il faut déduire les 13,000 personnes qui ont été traitées avec succès et environ 4,000 personnes qui sont décédées en lien avec le VHC. Tout pris ensemble, le nombre de personnes avec une infection chronique au VHC en Suisse est estimé à environ 36,000-43,000.

Hépatite B

Les données de prévalence du VHB sont très éparpillées et il n'existe aucune estimation récente pour la population générale. L'analyse des cas déclarés indique une augmentation du nombre de cas chez les personnes originaires d'Afrique ou d'Asie, certainement expliquée en partie par les flux migratoires. Les valeurs de prévalence très basses chez les donneurs de sang indiquent une charge de la maladie concentrée essentiellement dans des groupes aux

risques identifiables. En conclusion, il est très difficile de donner une estimation précise de la prévalence de l'hépatite B dans la population générale et dans les groupes à risque.

4.1.3 Morbidité et mortalité

a) *Etat actuel*

Hépatite C

Selon nos analyses, en 2014, le VHC était la cause probable de 338 hospitalisations et de 193 décès, mais le nombre de décès était sous-estimé. Le nombre de décès estimé est donc plus bas que les 400 décès prédits par une étude de modélisation récente [19]. Depuis 1995, environ 4,000 personnes sont décédées en lien avec le VHC. Le nombre de tumeurs malignes du foie et des voies biliaires rapporté par le NICER était de 756 en 2012 (chiffre disponible le plus récent). Selon des estimations venant de France et d'Allemagne, 30-41% des cas de CHC seraient attribuables au VHC [13] et une petite étude genevoise a montré que 44% étaient attribuables au VHC [60]. Même si le groupe de cancer étudié ici est plus vaste et inclus d'autres cancers que le CHC, appliquer cette proportion nous permet d'obtenir une estimation de 227 à 310 tumeurs du foie qui pourraient être dues au VHC.

Hépatite B

L'analyse du nombre d'hospitalisations ou de décès liés au VHB n'a pas permis d'obtenir d'estimations fiables. L'hépatite B n'est presque jamais listée comme cause principale d'hospitalisation ou de décès. En ce qui concerne le nombre de cancers, selon les chiffres provenant de France et d'Allemagne, 15-21% des cas de CHC seraient attribuables au VHB [13]. En appliquant cette proportion aux 756 cas de tumeurs malignes du foie et des voies biliaires enregistrés en 2012, on obtient une estimation de 113 à 159 CHC possiblement causés par le VHB.

b) *Evolution dans le temps*

Nos analyses de données ont montré que le nombre d'hospitalisations et la mortalité en lien avec les hépatites B ou C sont stables depuis 2010. En ce qui concerne l'hépatite C, nos résultats sont en apparence contradiction avec les données des Etats-Unis qui montrent une augmentation marquée du nombre de décès liés au VHC à partir de 2005 [195]. Etant donné que le pic épidémique a eu lieu dix ans plus tard en Europe, on devrait commencer maintenant à observer une augmentation similaire. Plusieurs raisons pourraient expliquer cette différence entre valeurs attendues et valeurs observées. Premièrement, cette augmentation pourrait se produire dans les prochaines années. Deuxièmement, un possible taux de traitement plus élevé en Suisse pourrait se traduire en une morbidité et une mortalité moindre. Troisièmement, la distribution des facteurs de risque n'est pas la même en Suisse qu'aux Etats-Unis. L'obésité notamment est un facteur de risque qui peut accélérer la progression de la maladie du foie. Notons que le modèle développé pour la Suisse prédit également une augmentation marquée de la morbidité en parallèle avec l'augmentation de la mortalité [17].

c) *Conclusion*

- *A quel point les hépatites B et C représentent un problème pour la santé publique en Suisse?*
- *Quelle est l'ampleur du problème posé par les infections chroniques non diagnostiquées? Quels sont les besoins et améliorations possibles?*

Nos analyses, et notamment les comparaisons avec le VIH, soulignent la charge importante de morbidité et de mortalité associée avec le VHC. La charge de la maladie associée au VHB apparaît moindre même si elle est difficile à évaluer.

Il ressort de la présente étude que les données sont insuffisantes afin de pouvoir estimer de façon rigoureuse la charge réelle de la maladie associée à l'hépatite B. Pour le VHC, les résultats de notre revue systématique de la littérature et les données disponibles ont permis de faire des estimations, toutefois celles-ci sont assez hétérogènes. Les données de prévalence chez les différents groupes à risques sont particulièrement cruciales. D'autres informations telles que les stades de la maladie au moment du diagnostic seraient utiles pour pouvoir prédire la charge de la maladie à venir. Pour l'hépatite C, un modèle de transmission dynamique basé sur des sources de données solides pourrait aider à décrire l'épidémie et à prédire son cours. Cela permettrait de confirmer ou pas les résultats du modèle prédisant en

Suisse une augmentation des cas [17], cette augmentation n'a pour l'instant pas été observée dans les données analysées. Un tel modèle devrait prendre en compte des facteurs qui n'ont pas pu être étudiés avec le précédent modèle tels que l'effet protecteur du traitement mais aussi l'impact de possibles réinfections.

4.2 Cascade Thérapeutique

4.2.1 Diagnostic

- *Faut-il détecter toutes les personnes avec une infection chronique? Quels sont les arguments pour et contre et les conséquences en termes de coûts?*
- *Le fait d'identifier les personnes atteintes d'une hépatite chronique uniquement grâce à un diagnostic clinique pose-t-il un problème? Si oui pourquoi?*
- *Est-il nécessaire de diagnostiquer les personnes atteintes d'une hépatite chronique le plus tôt possible pour pouvoir les traiter avec succès?*
- *Est-ce que les cas d'hépatite chronique sont diagnostiqués trop tard? Comment optimiser le timing du diagnostic?*
- *Est-ce qu'il existe une justification pour changer l'approche actuelle (en termes de conséquences ou de coûts). Si oui, quels changements sont nécessaires?*

a) Dépister les personnes en stade pré-clinique

En ce qui concerne l'hépatite C, l'approche actuelle est basée sur l'identification des personnes à risque. Comme le relève notre revue de littérature, les critères de l'OMS justifiant un dépistage des personnes en stade pré-clinique sont essentiellement remplis. Les questions reposent plutôt sur les coûts ainsi que les différentes approches possibles et la faisabilité de leur implémentation. Les approches possibles pour augmenter le taux de diagnostic incluent le dépistage de la cohorte de naissance, l'intensification du dépistage chez les groupes à haut risque ainsi que le dépistage des groupes à risque cachés dans la population générale. Quelle que soit l'approche choisie, l'expérience des Etats-Unis montre que la mise en place d'un programme de dépistage doit être pensée dans un continuum avec la prise en charge des personnes détectées.

Quant au choix de l'approche la plus appropriée pour augmenter le taux de diagnostic, elle dépend des prédictions sur l'augmentation des cas de cancers et de décès. L'hétérogénéité de l'épidémie et sa concentration impliquent que pour la contrôler, il est important de cibler les groupes à haut risque de transmission [194]. Il existe très peu de données sur la charge de la maladie liée au VHC chez les populations à risque en dehors des PQID.

4.2.2 Traitement

- *Y a-t-il une nécessité d'entreprendre des actions pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes d'une hépatite chronique?*

a) Amélioration de la détection

Améliorer la détection des personnes atteintes d'hépatite C chronique serait très bénéfique pour les personnes qui sont à un stade avancé de la maladie, car le traitement réduirait fortement l'avancée de la maladie. De plus en plus d'éléments tendent à montrer qu'un traitement est aussi bénéfique à un stade de fibrose sous F2 (voir section Le traitement). De plus, à tous les stades de l'infection par le VHC, les personnes bénéficieraient des recommandations visant à réduire leur consommation d'alcool [196] ainsi qu'à effectuer des changements d'hygiène de vie en cas d'obésité [197]. Enfin, elles bénéficieraient du dépistage du diabète sucré, car le VHC affecte le métabolisme du glucose, et vice-versa, le diabète peut promouvoir la fibrogenèse de l'hépatite C [198].

b) Amélioration du suivi

Pour les personnes dont le suivi s'est interrompu: Un nombre important de personnes atteintes d'hépatite C chronique, et qui n'ont pas été traitées pour différentes raisons (par exemple, le traitement n'avait pas encore été considéré nécessaire; le traitement n'était pas possible à cause des effets secondaires des interférons et/ou de la ribavirin), ont été perdus de vue dans la SCCS (communication personnelle Barbara Bertisch). Il est probable qu'une certaine partie de ces patients bénéficieraient d'un traitement avec les nouvelles thérapies. Un suivi actif de ces patients (ou de tous

les patients dont le suivi s'est interrompu), serait bénéfique à deux niveaux: pour le patient et pour la population, car le risque de transmission du VHC serait réduit.

Pour les personnes suivies par un médecin généraliste: Pour ce groupe de patients, il est essentiel que les médecins traitants soient bien informés des nouvelles possibilités de thérapie. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, les docteurs qui ne s'occupent pas régulièrement de patients atteints d'hépatite C pourraient ne pas être suffisamment informés des nouvelles options de traitement. La limitation de la prescription des AADs à certains docteurs (les infectiologues, les hépatologues, quelques spécialistes en plus) peut être un obstacle (longue attente avant d'être orienté, distance plus longue jusqu'à la clinique, réticence du patient à changer de docteur, etc.). De plus, restreindre le traitement à certains stades de Metavir (pour lesquels il faut effectuer un Fibroscan), peut également être un obstacle car tous les experts n'ont pas un accès fréquent au test du Fibroscan.

c) Conclusion

La charge de la maladie liée aux hépatites B et C apparaît conséquente, notamment en comparaison avec celle liée au VIH, même si les données ne montrent pas d'augmentation pour l'instant.

Les taux de traitement du VHB et du VHC apparaissent bas mais ils sont difficiles à interpréter car le système des notifications de l'OFSP ne donne d'indications ni sur la prévalence des infections dans la population, ni sur la prévalence des infections diagnostiquées. En effet, le nombre de personnes notifiées mais étant depuis décédées ou ayant quitté le pays n'est pas connu. Pouvoir faire le lien entre les infections déclarées et les personnes traitées permettrait d'évaluer le taux de traitement. Il n'existe par ailleurs aucune donnée en Suisse concernant le taux de prise en charge des personnes infectées.

Les bénéfices d'un dépistage et d'un traitement précoces sont clairs pour les personnes à risque de transmission. Pour les personnes sans risque de transmission, la preuve définitive de ces bénéfices, que seul un ECR est à même de produire, manque et manquera peut-être toujours, car un ECR est difficilement réalisable. Néanmoins, les indications des bénéfices à commencer le traitement sans délai s'accroissent. D'ailleurs, si les traitements n'étaient pas aussi coûteux, le débat sur la nécessité d'entreprendre ou non un traitement sans délai n'existerait même pas.

4.3 Recommandations

Nous recommandons des interventions possibles ainsi que des activités de surveillance qui nous semblent importantes pour améliorer la compréhension des épidémies d'hépatites B et C en Suisse, atteindre les objectifs de l'OMS et améliorer la prise en charge des patients.

Nos recommandations ainsi que leur implémentation devraient être discutées avec les différents acteurs concernés afin d'être adaptées ou élargies si nécessaire.

4.3.1 Prise en charge des patients

a) Hépatite B

Prévention:

Nous avons constaté que seulement 68% des jeunes de 16 ans sont vaccinés contre le VHB. Chez les personnes plus âgées, on prévoit que la proportion de personnes non-vaccinées est nettement plus élevée car les recommandations pour la vaccination (par exemple la vaccination à l'école) n'étaient pas aussi fortes qu'aujourd'hui. Nous avons également des indications préliminaires que les populations vulnérables telles que les travailleurs du sexe, les HSH, les sans-papiers, les requérants d'asile et les PQID sont insuffisamment vaccinés. Il faudrait donc discuter de la possibilité et des moyens d'améliorer la couverture vaccinale contre le VHB. Une vaccination à la naissance devrait être considérée et le suivi des enfants nés de mères infectées par le VHB devrait être amélioré. De plus, la vaccination contre le VHB devrait être systématiquement proposée aux personnes incarcérées. L'identification et le traitement d'un plus grand nombre de patients vont aussi permettre de prévenir des nouvelles infections.

Diagnostic:

Au vu du grand nombre de personnes infectées qui sont nées à l'étranger, il faut également s'attendre à ce que parmi ces personnes, et particulièrement parmi celles en provenance d'Asie et d'Afrique, se trouve le plus grand nombre de cas non-diagnostiqués.

Traitement:

Le taux de traitement est difficile à estimer vu le manque de données mais il apparaît étonnamment bas.

b) Hépatite C

Diagnostic:

Les stratégies susceptibles d'améliorer et d'augmenter le taux de dépistage devraient être discutées. Celles-ci incluent: 1) évaluer l'implémentation des recommandations actuelles de dépistage publiées par Fretz et al [18] et les moyens d'améliorer cette implémentation, 2) élargir les recommandations de dépistage à d'autres groupes tels que la cohorte de naissance ayant une prévalence plus élevée que la moyenne et les femmes enceintes ou désirant un enfant, 3) augmenter le taux de dépistage chez les personnes à risque „cachées“ dans la population générale en mettant en place des campagnes de diagnostic dans des structures telles que les prisons et les structures d'accueil pour migrants.

Traitement:

Etant donné l'accumulation des évidences concernant les bénéfices d'un traitement à un stade précoce de la maladie, l'accès au traitement devrait être élargi, même si une étude clinique randomisée manque encore. L'étendue de l'élargissement de l'accès au traitement à toutes les personnes atteintes d'hépatite C chronique ou seulement à certains groupes dépend essentiellement des contraintes liées au coût du traitement.

En parallèle avec un élargissement des critères d'éligibilité au traitement, des efforts doivent être entrepris pour assurer une augmentation du taux de traitement chez les personnes diagnostiquées. En effet, les données indiquent qu'il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de personnes traitées ces dernières années malgré la diminution des restrictions et l'arrivée de nouveaux traitements très efficaces. Ces efforts incluent: 1) s'assurer que les personnes diagnostiquées avec une infection au VHC chronique soient dirigées vers un spécialiste, 2) retracer les patients diagnostiqués mais n'ayant pas reçu de traitement à base d'interféron ou l'ayant reçu sans succès, 3) informer les médecins généralistes sur les nouveaux traitements et leurs bénéfices, 4) éliminer les barrières administratives qui empêchent l'accès au traitement des personnes incarcérées.

4.3.2 Qualité des données et surveillance continue

La faisabilité de collecter des données additionnelles et de conduire de nouvelles études devrait être discutée *en parallèle* avec les interventions mentionnées ci-dessus pour améliorer la prise en charge des patients.

a) Hépatite B

Etant donné les contraintes de temps, les données que nous avons rassemblées et analysées sur l'hépatite B restent limitées. Cependant, la cascade thérapeutique de l'hépatite B semble être peu décrite pour la Suisse. Pour cette raison, des données additionnelles sur l'hépatite B en Suisse sont nécessaires (par ex. la création d'une cohorte pour l'hépatite B, comme planifié dans certaines régions).

b) Hépatite C

Les données de prévalence de la population générale et des différents groupes à risque sont particulièrement cruciales. D'autres informations telles que le stade de la maladie au moment du diagnostic seraient également utiles pour pouvoir prédire la charge de la maladie à venir. En plus de cela, des données spécifiques sur les manifestations extra-hépatiques en Suisse devraient être collectées et analysées. Une façon d'améliorer la qualité des données concernant l'hépatite C serait d'inclure plus de personnes dans la SCCS et d'effectuer des contrôles périodiques des données.

De plus, le développement de modèles de transmission dynamiques basés sur les sources de données analysées dans ce rapport pourrait aider à décrire l'épidémie et à prédire son cours (y compris pour donner une estimation du nombre

total de personnes infectées, du nombre de cas non diagnostiqués et du nombre de cas virémiques). Un tel modèle pourrait aussi inclure des estimations sur les coûts (même si actuellement les données sur les coûts sont de très mauvaise qualité et qu'il sera donc probablement nécessaire d'en collecter des nouvelles).

4.3.3 Activités de surveillance

Les analyses de données ainsi que la surveillance des épidémies d'hépatites ne devraient pas être limitées à cette analyse de situation. Afin de surveiller les tendances dans le temps, une analyse continue de toutes les données disponibles sur le VHB et le VHC devrait être implémentée. La faisabilité de relier les différentes sources de données devrait être évaluée.

Remerciements

Nous aimerions adresser nos remerciements les plus sincères à tous les experts qui nous ont beaucoup aidés à la préparation de ce rapport:

Karoline Aebi-Popp, Soraya Amar, Florian Bihl, Patrick Bodenmann, Catherine Bourquin, Philip Bruggmann, Checkpoint Zürich-Team, Eric Chevalier, Ferah Dost, Sophie Durieux, Janne Estill, Luis Falcato, Thomas Fankhauser, Anita Feller, Martine Bouvier Gallacchi, Daniel Geiser, Laurent Getaz, Adrian Gschwend, Beat Helbling, Daniel Horowitz, Serge Houmard, Jörg Indermitte, Christoph Junker, Vera Knöpfel, Ursula Kocher, Johanna Kremer Hovinga, Daniel Koch, Phung Lang, Michael Moser, Beat Müllhaupt, Francesco Negro, Christoph Niederhauser, Carlos Nordt, Milos Opravil, Andri Rauch, Jean-Luc Richard, Claude Scheidegger, Franziska Schöni-Affolter, Olivier Schorr, Martin Täuber, Agim Thaqi, Karen Triep, Christian Schätti, Adrian Spörri, Alexandra Volz, Mireille Wehrli, Mark Witschi, Gabriele Wiedenmayer, Benedikt Zahno, Marcel Zwahlen.

Des financements additionnels pour la présente étude proviennent de la SCCS via la Fondation Nationale Suisse pour la Science (bourse # 3347C0-108782/1 and 33CS30-148417/1) et La Fondation Recherche Suisse contre le Cancer (bourse #2938-02-2012).

Annexe

Tableau 4 Liste des publications retenues, populations à risque et type de marqueurs disponibles.

Premier auteur	Année de publication	Journal	Année de collect. données (médiane)	Type de population	à risque VHB	à risque VHC	VHB non spec.	VHB anti-HBc	VHB AgHBs	VHB DNA	VHC non spéc.	VHC anti-VHC	VHC RNA
Ambühl	2000	Schweiz Med Wochenschr	1999	personne dialysée	oui	oui			X			X	
Baer	2005	Vaccine	2001	étudiant	non	non		X	X				
Bart	1996	Liver	1990.5	femme enceinte	non	non		X	X				
Baumann	1984	Schweiz Med Wochenschr	1983	femme enceinte	non	non			X				
Benninghoff	2006	AIDS Care	1998	usager de drogue	oui	oui	X						
Bertisch	2013a	ECCMID (poster)	2008.5	personnel de santé	non	non		X	X				
Bertisch	2013b	ECCMID (poster)	2008.5	personnel de santé	non	non						X	
Broers	1998	AIDS (London, England)	1991.5	usager de drogue	oui	oui		X				X	
Bucher	1994	Schweiz Med Wochenschr	1992.5	personne immigrée	oui	oui		X					
Butler	1979	Schweiz Med Wochenschr	1978	personne hémophile	oui	oui		X	X				
Candinas	1994	Journal of medical microbiology	1989	donneur d'organe	non	non						X	X
Diamantis	1997	Journal of Hepatology	1994	usager de drogue	oui	oui						X	X
Dickson-Spillmann	2015	European Addiction Research	2008	usager de drogue	oui	oui		X				X	
Duboi-Arber	2008	Euro-surveillance	2003	usager de drogue	oui	oui					X		
Gerlich	2006	European journal of epidemiology	2001	usager de drogue	oui	oui		X				X	
Gervasoni	2012	International Journal of Drug Policy	2006	usager de drogue	oui	oui					X		
Gmur	1982	Schweiz Monatsschrift für Zahnheilkunde	1981.5	dentiste	non	non		X					
Hoffmann	2001	Praxis	1997	usager de drogue	oui	oui		X	X				
Holzer	1980	Schweiz Med Wochenschr	1979	voyageur longue durée	oui			X					
Jaboyedoff*	2014	Revue médicale suisse	2010.5	personne immigrée	oui	oui		X					
Ladewig	2001	Swiss Medical Weekly	2000	usager de drogue	oui	oui	X				X		
Moschetti	2015	BMC Public Health	2011	prisonnier	oui	oui	X				X		
Neuhaus	1992	Schweiz Med Wochenschr	1990.5	enfant immigré	oui	oui		X					
Nicolosi-Guidicelli**	2012a	Hematologica Oncology	2001.5	malade du cancer	non	oui						X	

Premier auteur	Année de publication	Journal	Année de collect. données (médiane)	Type de population	à risque VHB	à risque VHC	VHB non spec.	VHB anti-HBc	VHB AgHBs	VHB DNA	VHC non spéc.	VHC anti-VHC	VHC RNA
Nicolosi-Guidicelli**	2012b	Hematologica Oncology	2001.5	personne hospitalisée (pas cancer)	non	non						X	
Niederhauser	2008	Swiss Medical Weekly	2005	donneur de sang	non	non		X	X				
Niederhauser	2005	Euro-surveillance	1999.5	donneur de sang	non	non			X			X	
Pelet	2005	European Addiction Research	2001	usager de drogue	oui	oui	X				X		
Pelet	2007	American Journal of Drug and Alcohol Abuse	2001	usager de drogue	oui	oui	X				X		
Perret	1993	Schweiz Med Wochenschr	1991.5	personne hémophile	oui	oui						X	
Prasad	2007	Swiss Medical Weekly	1990.5	femme enceinte	non	non						X	
Regli	1977	Schweiz Med Wochenschr	1976	symptômes d'hépatite	oui			X					
Rockstroh	2005	The Journal of Infectious Diseases	NA	personne avec VIH	oui	oui						X	
Russmann	2007	BMC Gastroenterology	2003.5	urgence hospitalière	non	non		X				X	
Scheitlin	1992	Schweiz Med Wochenschr	1990	usager de drogue	oui	oui		X				X	
Schmidt	2014	BMC Public Health	2009.5	homme homosexuel	oui	non						X	X
Sidiropoulos	1988	Schweiz Med Wochenschr	1984.5	femme enceinte	non	non		X					
Siroki	2002	Swiss Medical Forum	2000.5	donneur de sang	non	non						X	X
Somani	2000	AIDS Care	1997.5	usager de drogue	oui	oui		X			X	X	
Steffen	2001	Substance Use & Misuse	1995	usager de drogue	oui	oui		X				X	
Stolz	2010	Transfusion	2008	donneur de sang	non	non			X	X			
Stolz	2003	Vox Sanguinis	2000	donneur de sang	non	non							X
Trabelsi	2016	Interim analysis	2015	chirurgie ambulatoire	non	non		X	X	X		X	X
Wandeler	2012	Clinical Infectious Diseases	2004.5	personne avec VIH	oui	oui						X	
Weber	2001	Journal of Hepatology	1999	dentiste	non	non						X	X
Widmer	1980	Schweiz Med Wochenschr	1978	symptômes d'hépatite	oui			X					
Wolff	2011	BMC Public Health	2007	prisonnier	oui	oui	X				X		
Zampierone	2006	Journal of Renal Care	NA	personne dialysée	oui	oui						X	
Zucca	2000	Haematologica	1992.5	malade du cancer		oui						X	
Zufferey	1992	Schweiz Med Wochenschr	1990.5	donneur de sang	non	non						X	

Tableau 5 Stratégie de recherche dans Pubmed.

Search	Add to builder	Query	Items found
#9	Add	Search ((#2 NOT #8) OR (#2 AND #8))	584
#8	Add	Search (#6 OR #7)	41644
#7	Add	Search cystic fibros*[Title/Abstract]	36642
#6	Add	Search "Cystic Fibrosis"[Mesh]	30306
#4	Add	Search (#2 NOT #3)	553
#3	Add	Search (#2 NOT medline[sb])	31
#2	Add	Search (((("Hepatitis B"[Mesh]) OR "Hepatitis C"[Mesh]) OR ("hepatitis b"[Title/Abstract] OR "hepatitis c"[Title/Abstract] OR hbv[Title/Abstract] OR hcv[Title/Abstract]) OR (hepatocellular carcinoma[Title/Abstract] OR "liver cancer"[Title/Abstract] OR cirrhosis[Title/Abstract] OR "liver fibrosis"[Title/Abstract]) OR (((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR "Liver Neoplasms"[Mesh]) OR "Liver Cirrhosis"[Mesh]) OR ((cross-sectional OR cross sectional) AND "infectious diseases")) AND ((("Switzerland"[Mesh]) OR ((switzerland[Title/Abstract] OR swiss[Title/Abstract])) OR (schweiz*[Transliterated Title] OR suisse*[Transliterated Title] OR svizzer*[Transliterated Title]))) NOT (animals[Mesh] NOT humans[Mesh])))	584

Figure 14 Prévalence en % des anticorps anti-HBc dans la population à bas risque.

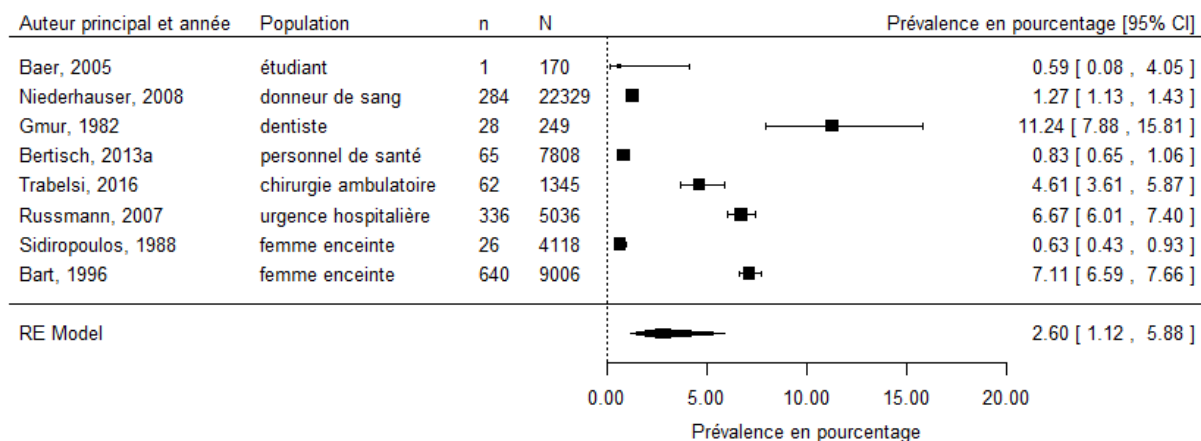


Figure 15 Prévalence en % des anticorps anti-HBc dans la population à haut risque.

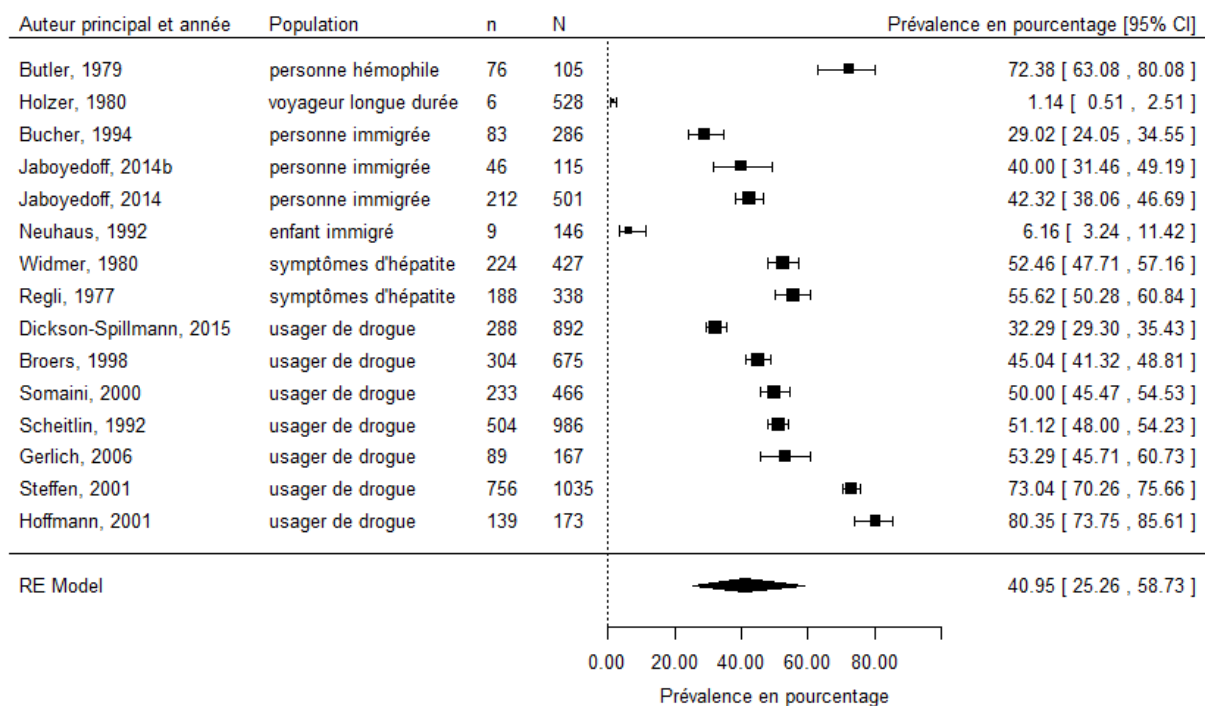


Figure 16 Prévalence en % des AgHBs dans la population à haut risque.

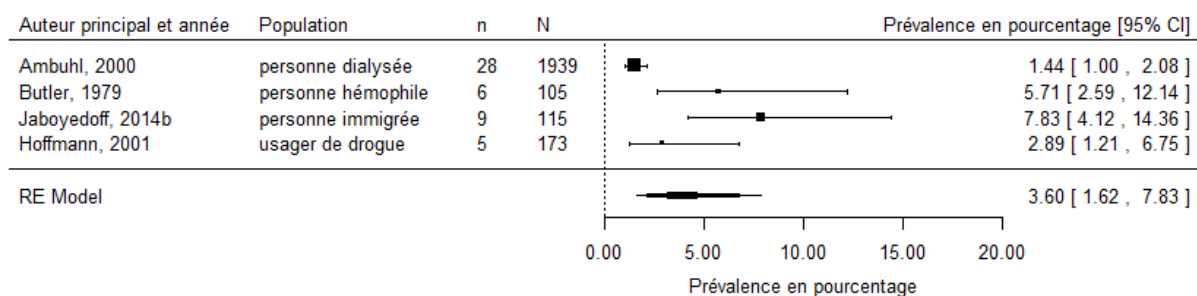


Figure 17 Prévalence en % des anticorps anti-VHC dans la population à haut risque.

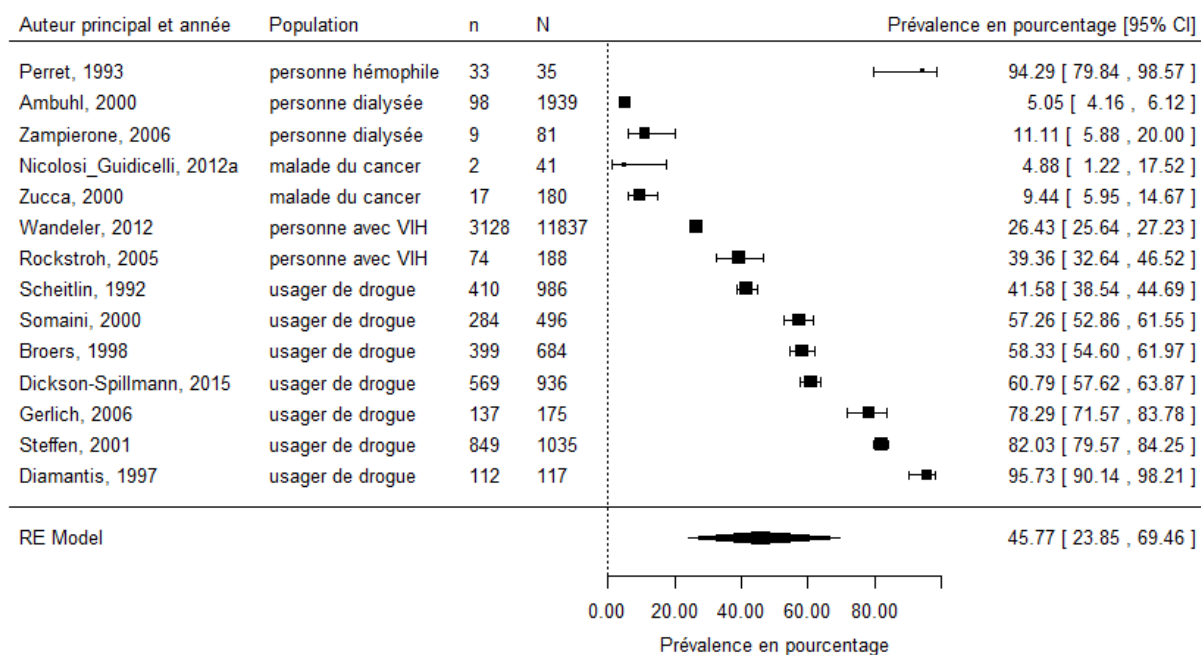


Figure 18 Nombre de cas confirmés de sang contaminé par l'hépatite C parmi les donneurs de sang, par décennie de naissance et sexe.

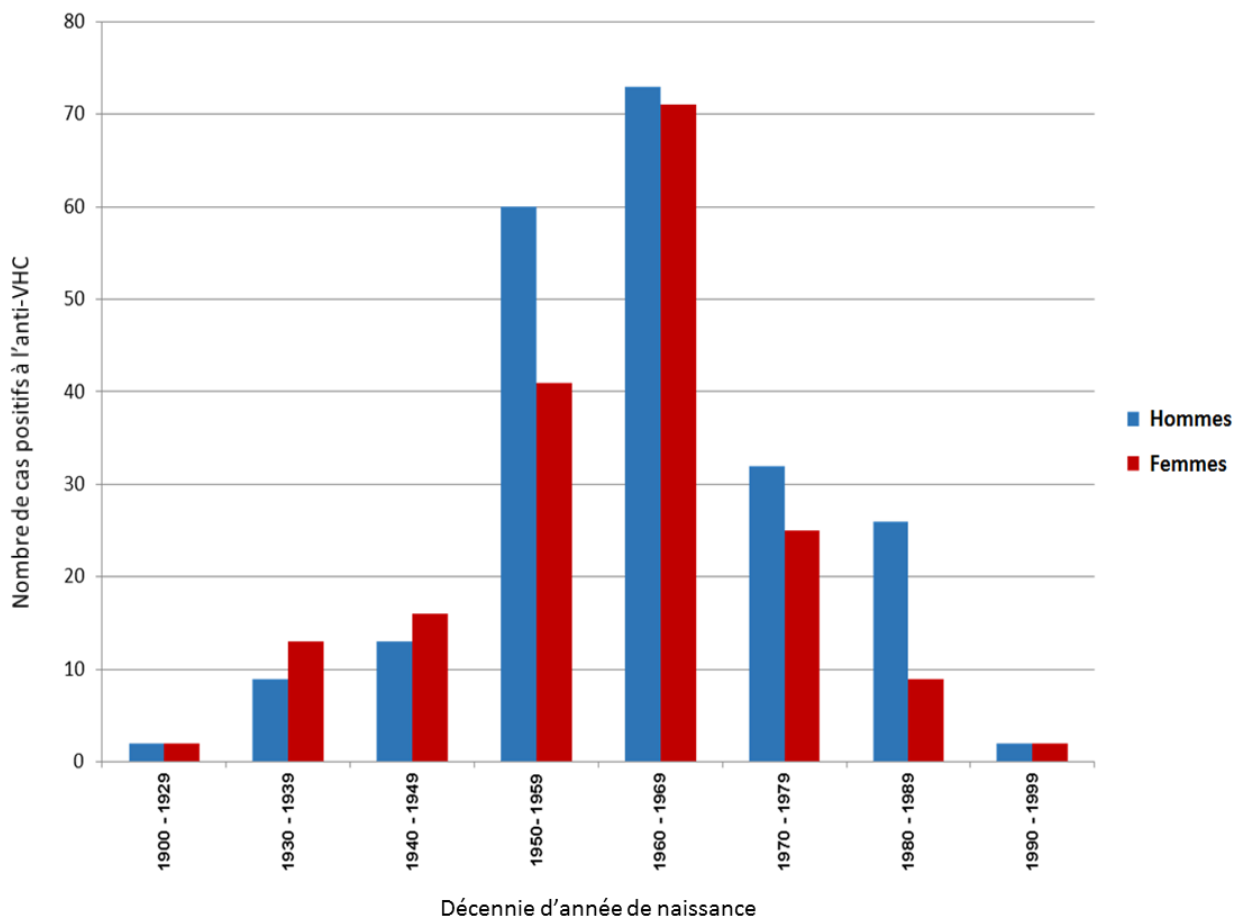


Figure 19 Nombre de cas de VHB selon la macro-région d'où sont originaires les cas.

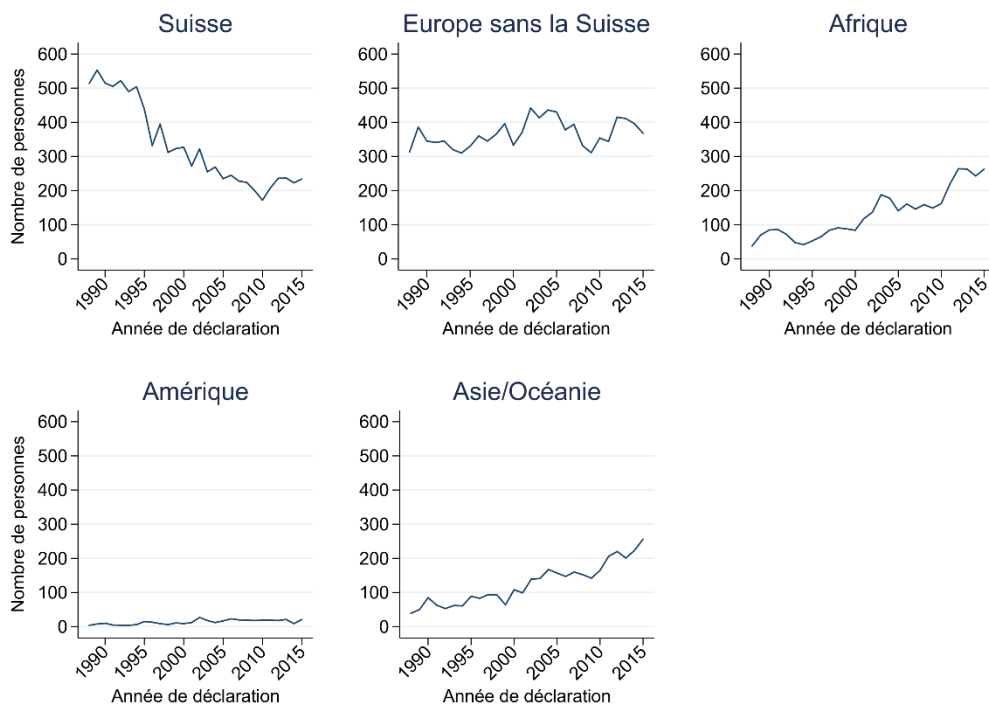
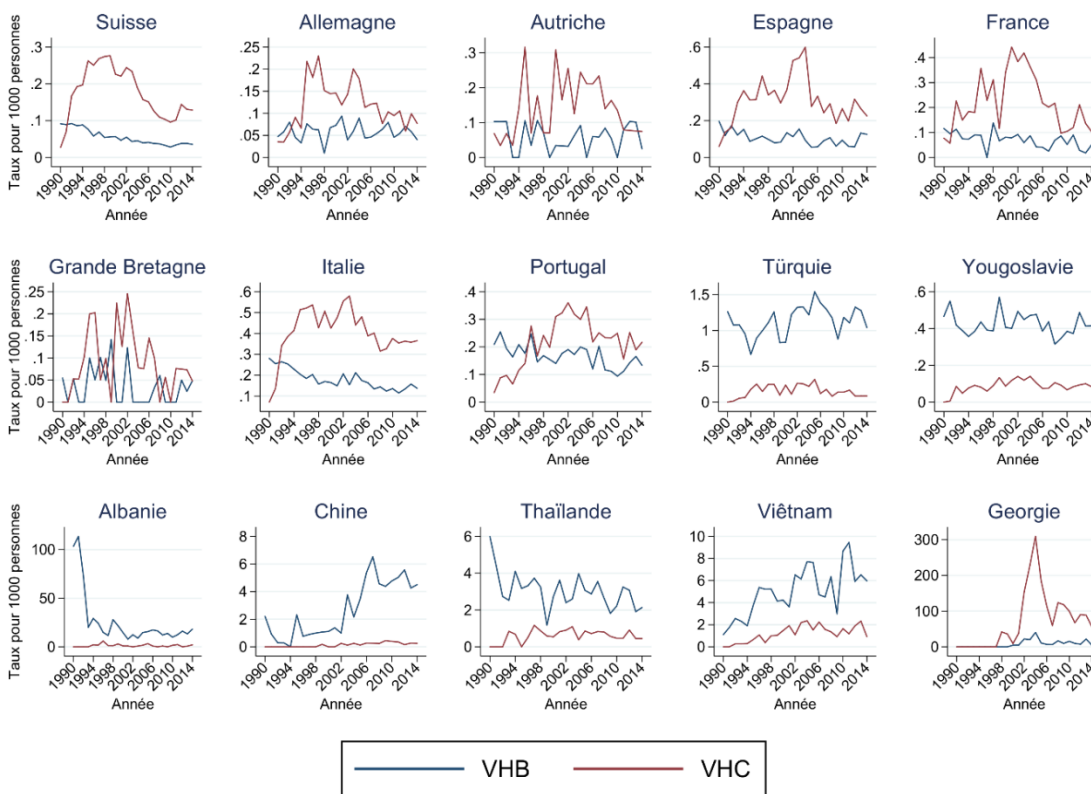
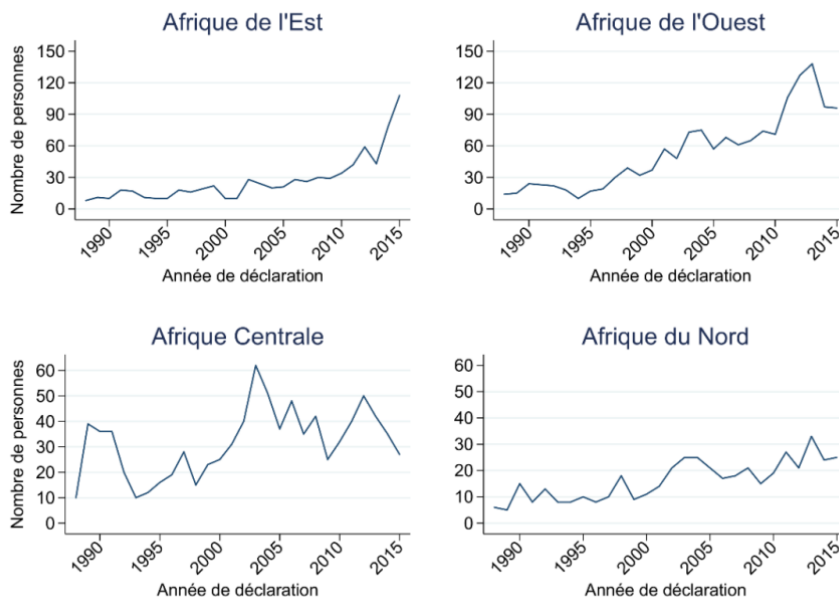


Figure 20 Taux de VHB et de VHC pour 1000 personnes par an et pays d'où sont originaires les cas.



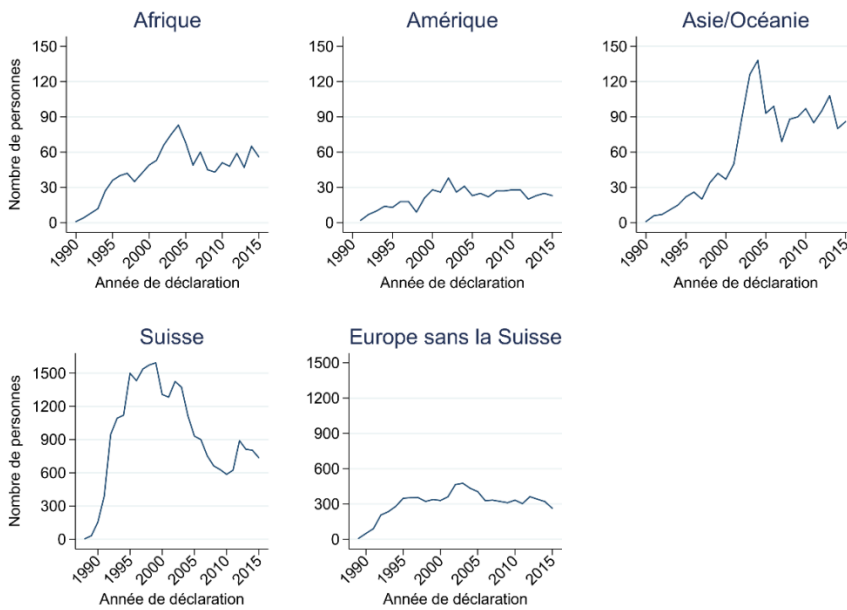
Les pays représentés sont ceux qui participent au moins à 1% de tous les cas déclarés ou qui sont les plus présents en Suisse. Veuillez prêter attention à l'échelle variable sur l'axe des ordonnées.

Figure 21 Nombre de cas de VHB déclarés selon la région d'Afrique d'où sont originaires les cas.



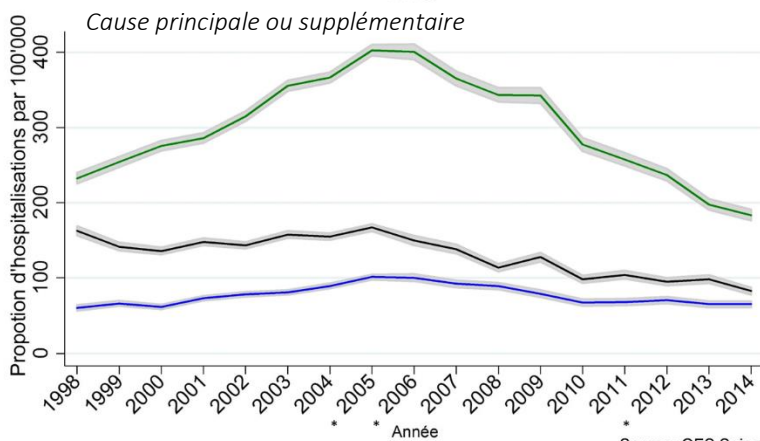
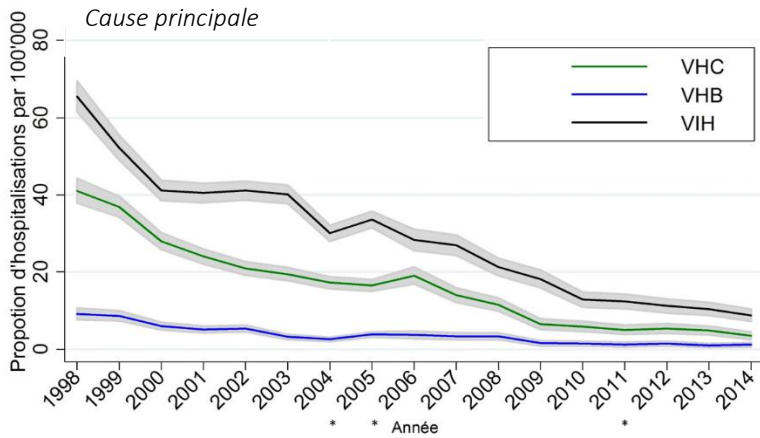
Veillez prêter attention à l'échelle variable sur l'axe des ordonnées pour l'Afrique Centrale et l'Afrique du Nord.

Figure 22 Nombre de cas de VHC déclarés selon la macro-région d'où sont originaires les cas.



Veillez prêter attention à l'échelle variable sur l'axe des ordonnées pour la Suisse et l'Europe sans la Suisse.

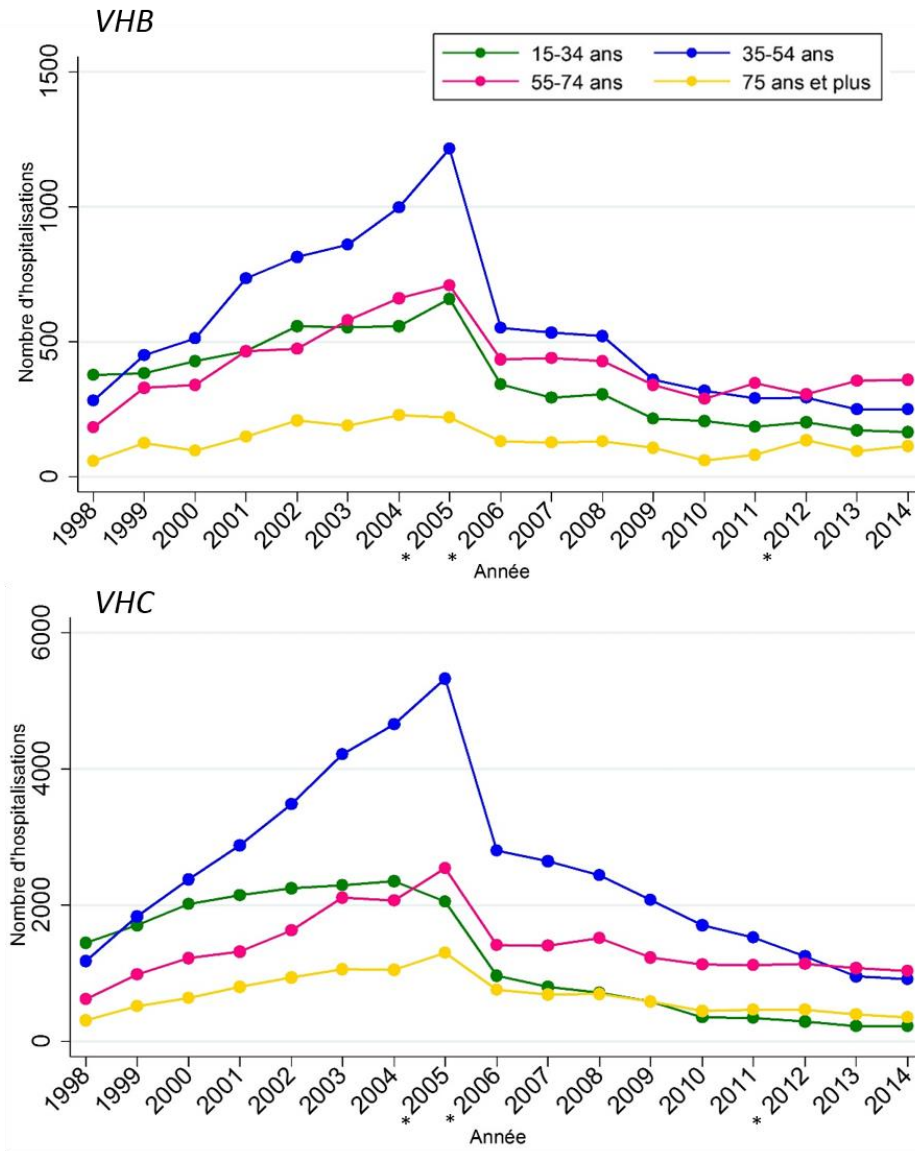
Figure 23 Causes d'hospitalisations: VHC, VHB, VIH (proportion du nombre total d'hospitalisations et 95% CI).



* Modifications dans la procédure de codage des données

Source: OFS Suisse

Figure 24 Causes principales d'hospitalisation ou l'une des causes supplémentaires selon l'âge, VHB et VHC.



* Modifications dans la procédure de codage des données

Source: OFS Suisse

Figure 25 Taux d'incidence annuelle standardisés pour l'âge de cancer du foie, stratifiés par sexe et par région linguistique.

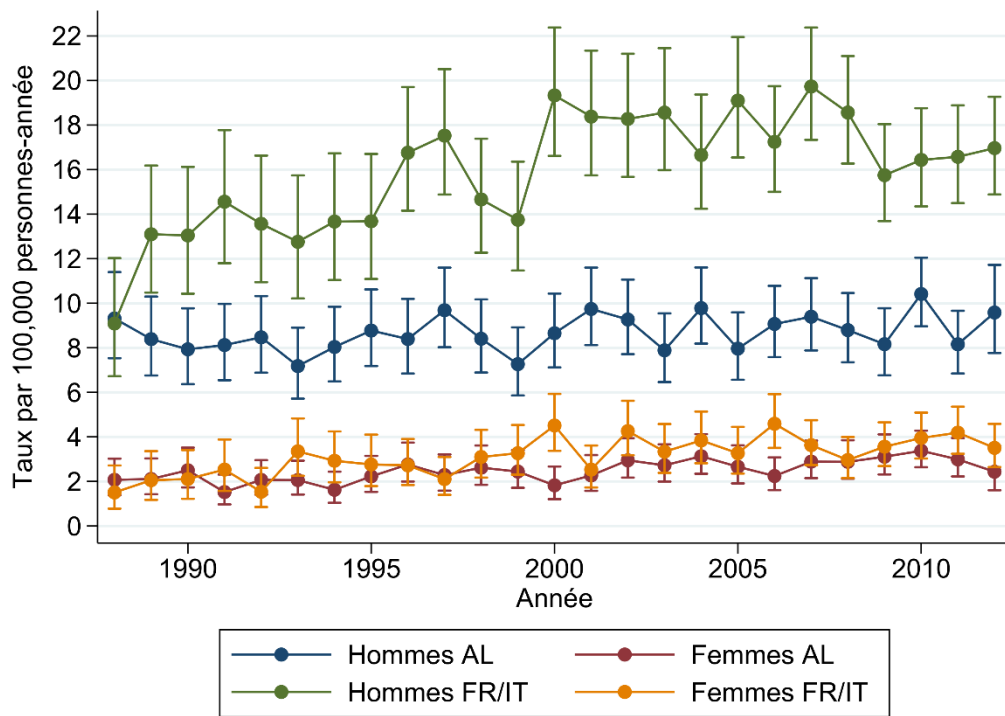


Figure 26 Taux de mortalité annuelle standardisés pour l'âge de cancer du foie et stratifiés par sexe et par région linguistique.

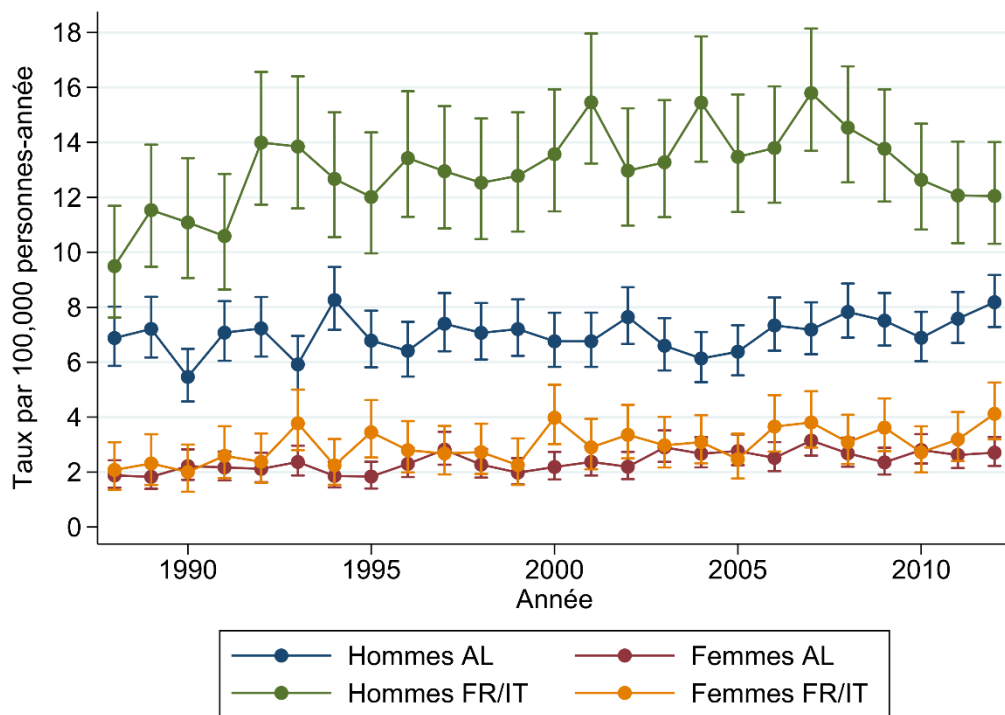
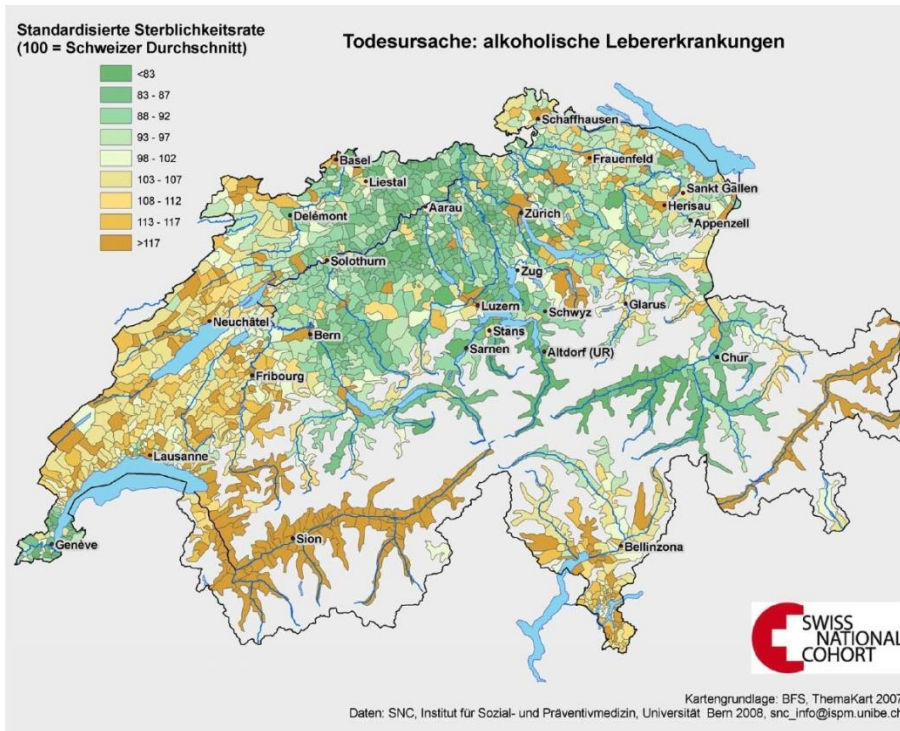


Figure 27 Taux standardisés de mortalité en 2007 pour les maladies du foie ayant pour cause une consommation excessive d'alcool en 2007.



Le taux de chaque commune est mis en rapport avec la moyenne suisse (arbitrairement fixée à 100).

Figure 28 Statut en % des personnes sur la liste des transplantations du foie pour chaque année.

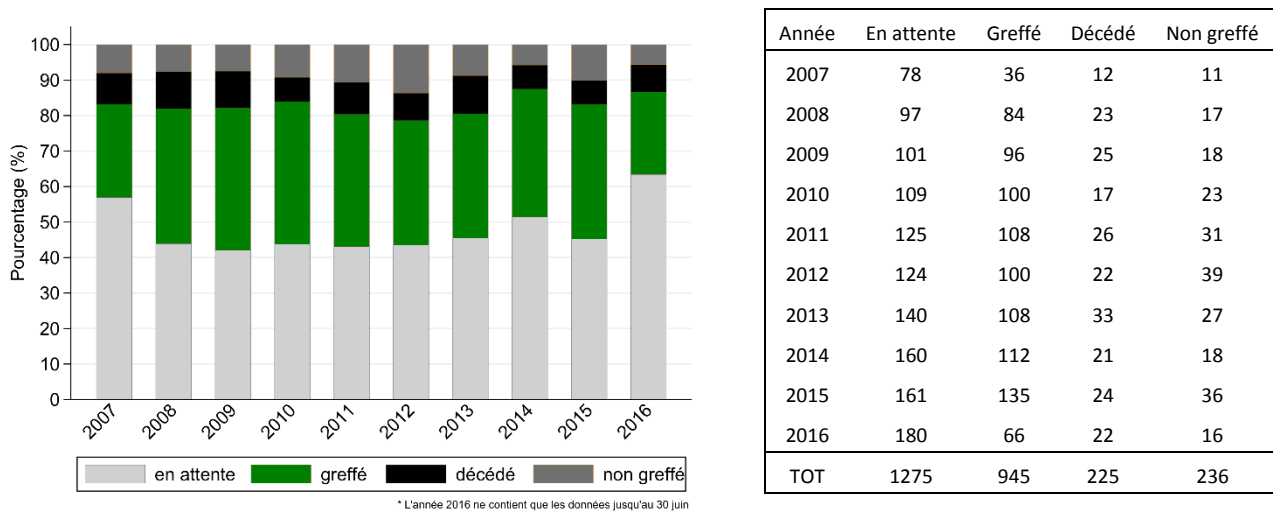
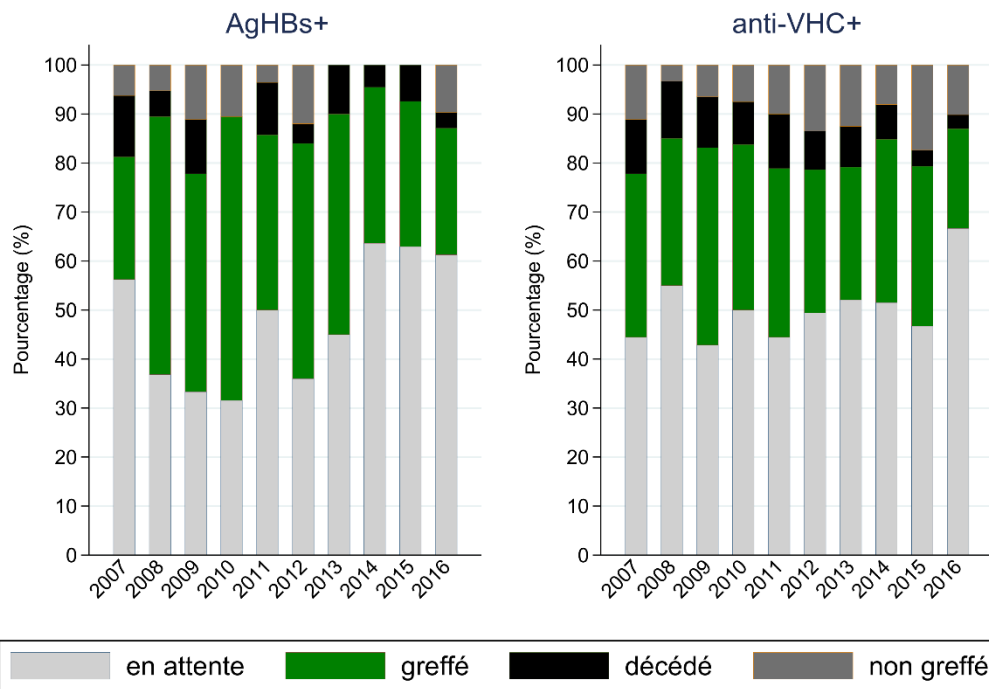


Figure 29 Statut en % des personnes sur la liste des transplantations du foie pour chaque année par type d'hépatite.



* L'année 2016 ne inclue que les données jusqu'au 30 juin

VHB				
Année	En attente	Greffé	Décédé	Non greffé
2007	9	4	2	1
2008	7	10	1	1
2009	6	8	2	2
2010	6	11	0	2
2011	14	10	3	1
2012	9	12	1	3
2013	9	9	2	0
2014	14	7	1	0
2015	17	8	2	0
2016	19	8	1	3
TOT	110	87	15	13

VHC				
Année	En attente	Greffé	Décédé	Non greffé
2007	16	12	4	4
2008	33	18	7	2
2009	33	31	8	5
2010	40	27	7	6
2011	40	31	10	9
2012	44	26	7	12
2013	50	26	8	12
2014	51	33	7	8
2015	43	30	3	16
2016	46	14	2	7
TOT	396	248	63	81

Tableau 6 Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS) données à l'inscription (8 août 2016).

	n	%
Genotype		
1	2343	46.3
2	387	7.7
3	1256	24.8
4	457	9.0
5	7	0.1
6	5	0.1
<i>Manquant</i>	604	11.9
anti-HIV		
<i>Negative</i>	3496	69.1
<i>Positive</i>	309	6.1
<i>Manquant</i>	1254	24.8
anti-HBc		
<i>Negative</i>	2437	48.2
<i>Positive</i>	1852	36.6
<i>Manquant</i>	770	15.2
anti-HBs		
<i>Negative</i>	2210	43.7
<i>Positive</i>	1721	34.0
<i>Manquant</i>	1128	22.3
HBsAg		
<i>Negative</i>	3916	77.4
<i>Positive</i>	87	1.7
<i>Manquant</i>	1056	20.9
Fibrose		
F0	280	5.5
F1	763	15.1
F2	700	13.8
F3	328	6.5
F4	464	9.2
<i>Manquant</i>	2524	49.9

Les résultats des tests à la limite de détection ont été considérés comme positifs

Références

1. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): 2095-128.
2. World Health Organization (WHO), *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Hepatitis infection*, 2014, World Health Organization.
3. World Health Organization (WHO), *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection*, 2015, World Health Organization.
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012*. 2014.
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies*. 2010.
6. Cowie, B.C., N. Allard, and J.H. MacLachlan, *O86 European Responses in Focus: Comparing Viral Hepatitis and Hiv Related Deaths in Europe 1990–2010 in the Global Burden of Disease Study 2010*. Journal of Hepatology, 2014. **60**(1): S35-S36.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL), *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*. J Hepatol, 2016.
8. Müllhaupt, B., et al., *Treatment of Chronic Hepatitis C - January 2016 Update*. Swiss Association for the Study of the Liver and Swiss Society for Infectious Diseases, 2016.
9. Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Erweiterte Vergütung der neuen Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis C*. 2015; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/15598/index.html?lang=de>
10. Smith, B.D., et al., *Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965*. MMWR Recomm Rep, 2012. **61**(RR-4): 1-32.
11. World Health Organization (WHO). *Global Health Sector Strategies for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, Sexually Transmitted Infections (STIs)*. 2016; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/ghs-strategies/en/>.
12. Cominetti, F., Simonson, T. Dubois-Arber, F. Gervasoni, J-P., *Analyse de la situation de l'hépatite C chez les usagers de drogue en Suisse*. Raisons de santé, 2015. **234a**.
13. De Martel, C., et al., *World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2015. **62**(4): 1190-200.
14. Moorman, A.C., et al., *Late diagnosis of hepatitis C virus infection in the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS): Missed opportunities for intervention*. Hepatology, 2015. **61**(5): 1479-84.
15. Simmons, B., et al., *Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response*. Clin Infect Dis, 2015. **61**(5): 730-40.
16. Younossi, Z., et al., *Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden*. Gastroenterology, 2016. **150**(7): 1599-1608.
17. Müllhaupt, B., et al., *Modeling the Health and Economic Burden of Hepatitis C Virus in Switzerland*. PloS One, 2015. **10**(6): e0125214.
18. Fretz, R., et al., *Hepatitis B and C in Switzerland - healthcare provider initiated testing for chronic hepatitis B and C infection*. Swiss Med Wkly, 2013. **143**: w13793.
19. Bruggmann, P., et al., *Birth cohort distribution and screening for viraemic hepatitis C virus infections in Switzerland*. Swiss Med Wkly, 2015. **145**: w14221.
20. World Health Organization (WHO). *Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030*. 2016; disponible sur: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/>.
21. Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Politique des quatre piliers*; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/aktuell/news/news5.html>.
22. Gmur, R., *[Risk of hepatitis B infection in different dental occupational groups. A comparative study at the Dental Institute of the University of Zurich]*. SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd, 1982. **92**(10): 897-907.
23. Bertisch, B., et al. *Chronic Hepatitis B among the Personnel of three Swiss hospitals - a Seroprevalence Survey* -. in *ECCMID P2210*. 2013. Berlin.
24. Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Hepatitis B*. 2013; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/infektionskrankheiten-a-z/hepatitis-b.html>.

25. Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Couverture vaccinale*; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: www.bag.admin.ch/couverturevaccinale.
26. Infovac. 2016; disponible sur: http://www.infovac.ch/de/?option=com_gd&view=listing&fid=945&task=ofile.
27. Wälchli, M.B., A. *Workshop Migranten/innen mit Kampagnen erreichen*. in BAG: Nationales Programm Migration und Gesundheit. 2012.
28. Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Recommandations pour la vaccination contre l'hépatite B*. 1997; disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-spezifische-erreger-krankheiten/hepatitis/hepatitis-b-empfehlungen-impfung.pdf.download.pdf/hepatitis-b-empfehlungen-impfung-f.pdf>.
29. Kammerlander, R., H. Zimmermann, and B. Vaudaux, [*Hepatitis B vaccination strategies*]. *Soz Präventivmed*, 1998. **43 Suppl 1**: S41-3, S115-7.
30. World Health Organization (WHO), *Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region 2016*.
31. Wandeler, G., et al., *Incident Hepatitis C Virus Infections in the Swiss HIV Cohort Study: Changes in Treatment Uptake and Outcomes Between 1991 and 2013*. *Open Forum Infect Dis*, 2015. **2**(1): ofv026.
32. Shepard, C.W., et al., *Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination*. *Epidemiol Rev*, 2006. **28**: 112-25.
33. Marcellin, P., et al., *Natural history of hepatitis B*. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2005. **51**(1): 63-75.
34. Rossi, C., et al., *Seroprevalence of chronic hepatitis B virus infection and prior immunity in immigrants and refugees: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2012. **7**(9): e44611.
35. Viechtbauer, W., *Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package*. *Journal of Statistical Software*, 2010. **36**.
36. Team, R.C., *R: A language and environment for statistical computing*. 2016, Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
37. Shehu, E., et al., *Healthy donor effect and satisfaction with health: The role of selection effects related to blood donation behavior*. *Eur J Health Econ*, 2015. **16**(7): 733-45.
38. Stolz, M., et al., *Efficacy of individual nucleic acid amplification testing in reducing the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus infection in Switzerland, a low-endemic region*. *Transfusion*, 2010. **50**(12): 2695-706.
39. Trabelsi, A., et al., *Population-Based Screening for HBV and HCV Infections: Interim Analysis*, 2016.
40. Cornberg, M., et al., *A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel*. *Liver Int*, 2011. **31 Suppl 2**: 30-60.
41. Hahné, S.J.M., et al., *Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening*. *BMC infectious diseases*, 2013. **13**: 181.
42. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA*, 2016.
43. Interregionale Blutspende SRK; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://www.iblutspende.ch/home.html>.
44. Bruggmann, P. and J.L. Richard, *Birth year distribution in reported hepatitis C cases in Switzerland*. *Eur J Public Health*, 2015. **25**(1): 141-3.
45. United Nations (UN). *Composition of macro geographical (continental) regions, geographical sub-regions, and selected economic and other groupings 2016*; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm>.
46. Office fédéral de la statistique (OFS). *Immigration de la population résidante permanente selon la nationalité*. 2016; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: www.bfs.admin.ch/bfs/en/home/statistics/population.assetdetail.206013.html.
47. Hatzakis, A., et al., *The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference*. *Journal of Viral Hepatitis*, 2013. **20 Suppl 2**: 1-20.
48. Negro, F., *Management of chronic hepatitis B: an update*. *Swiss Medical Weekly*, 2011. **141**: w13264.
49. Invernizzi, F., et al., *The prognosis and management of inactive HBV carriers*. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2016. **36 Suppl 1**: 100-104.
50. Razavi, H., et al., *The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm*. *Journal of Viral Hepatitis*, 2014. **21 Suppl 1**: 34-59.
51. Dore, G.J., J. Ward, and M. Thursz, *Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward)*. *Journal of Viral Hepatitis*, 2014. **21 Suppl 1**: 1-4.

52. Thiagarajan, P. and S.D. Ryder, *The hepatitis C revolution part 1: antiviral treatment options*. Current Opinion in Infectious Diseases, 2015. **28**(6): 563-571.
53. Thiagarajan, P. and S.D. Ryder, *The hepatitis C revolution part 2: difficult-to-treat groups and experimental approaches*. Current Opinion in Infectious Diseases, 2015. **28**(6): 572-575.
54. World Health Organization (WHO). *ICD-10 Version: 2016*; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/>.
55. Mahajan, R., et al., *Mortality among persons in care with hepatitis C virus infection: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS), 2006-2010*. Clin Infect Dis, 2014. **58**(8): 1055-61.
56. *Completeness of reporting of chronic hepatitis B and C virus infections--Michigan, 1995-2008*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2013. **62**(6): 99-102.
57. National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). *NICER official website*. Disponible sur: <http://www.nicer.org/>.
58. National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). *NICER Statistics*; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://www.nicer.org/en/statistics-atlas/>.
59. Doll, R. and P. Cook, *Summarizing indices for comparison of cancer incidence data*. International Journal of Cancer, 1967. **2**(3): 269-279.
60. Vitali, G.C., et al., *Minimally invasive surgery versus percutaneous radio frequency ablation for the treatment of single small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma: a case-control study*. Surgical Endoscopy, 2016. **30**(6): 2301-2307.
61. Donato, F., et al., *Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(4): 323-31.
62. Trichopoulos, D., et al., *Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(22): 1686-95.
63. Erol, A. and V.M. Karpayak, *Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations*. Drug and Alcohol Dependence, 2015. **156**: 1-13.
64. Bruggmann, P., et al., *Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study*. Drug Alcohol Depend, 2010. **110**(1-2): 167-71.
65. Zakhari, S., *Bermuda Triangle for the liver: alcohol, obesity, and viral hepatitis*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013. **28 Suppl 1**: 18-25.
66. Zhang, M., et al., *The presence of hepatitis B core antibody is associated with more advanced liver disease in alcoholic patients with cirrhosis*. Alcohol (Fayetteville, N.Y.), 2013. **47**(7): 553-558.
67. Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Hépatite B*; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/infektionskrankheiten-a-z/hepatitis-b.html>.
68. Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Hépatite C*. 15.11.2016; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/infektionskrankheiten-a-z/hepatitis-c.html>.
69. Mohd Hanafiah, K., et al., *Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence*. Hepatology, 2013. **57**(4): 1333-42.
70. Wasley, A., et al., *The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination*. The Journal of Infectious Diseases, 2010. **202**(2): 192-201.
71. Chen, S.L. and T.R. Morgan, *The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection*. International Journal of Medical Sciences, 2006. **3**(2): 47-52.
72. El-Serag, H.B., *Hepatocellular carcinoma*. The New England Journal of Medicine, 2011. **365**(12): 1118-1127.
73. Sanyal, A.J., S.K. Yoon, and R. Lencioni, *The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment*. The Oncologist, 2010. **15 Suppl 4**: 14-22.
74. Hajarizadeh, B., J. Grebely, and G.J. Dore, *Epidemiology and natural history of HCV infection*. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology, 2013. **10**(9): 553-562.
75. Mehta, S.H., et al., *Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States*. Ann Intern Med, 2000. **133**(8): 592-9.
76. Vanni, E., E. Bugianesi, and G. Saracco, *Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality?* Dig Live Dis, 2016. **48**(2): 105-11.
77. Negro, F., et al., *Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2015. **149**(6): 1345-60.

78. Romero-Gomez, M., et al., *Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2008. **48**(5): 721-7.
79. Petta, S., A. Macaluso, F. Fasano, and A. Craxi, *Cardiovascular diseases and HCV infection: a simple association or more?* Gut, 2014. **63**(3): 369-75.
80. Petta, S., et al., *Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies*. Gastroenterology, 2016. **150**(1): 145-155.e4; quiz e15-6.
81. Domont, F. and P. Cacoub, *Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor?* Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver, 2016. **36**(5): 621-627.
82. Hsu, Y.-C., et al., *Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients*. Hepatology (Baltimore, Md.), 2014. **59**(4): 1293-1302.
83. Schaefer, M., et al., *Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement*. J Hepatol, 2012. **57**(6): 1379-90.
84. Lee, M.-H., et al., *Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study*. The Journal of Infectious Diseases, 2012. **206**(4): 469-477.
85. Van der Meer, A.J., et al., *Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis*. Jama, 2012. **308**(24): 2584-93.
86. Papatheodoridis, G.V., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy*. J. Hepatol, 2015 **62**(4): 956-67.
87. Genné, D. and I. Rossi, *Hepatitis delta in Switzerland: a silent epidemic*. Swiss Medical Weekly, 2011. **141**: w13176.
88. Hirzel, C., et al., *Molecular epidemiology of hepatitis B virus infection in Switzerland: a retrospective cohort study*. BMC Infect Dis, 2015. **15**: 483.
89. Rizzetto, M., *Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2015. **5**(7): a021576.
90. Keskin, O., et al., *Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome*. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 2015. **13**(13): 2342-2349.e1-2.
91. Beguelin, C., et al., *Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients*. J Hepatol, 2016.
92. Koretz, R.L., et al., *Is widespread screening for hepatitis C justified?* BMJ, 2015. **350**: g7809.
93. World Health Organization (WHO), *Lignes directrices pour le dépistage, les soins et le traitement des personnes ayant une infection chronique avec le virus de l'hépatite C*, 2016.
94. Galbraith, J.W., et al., *Unrecognized chronic hepatitis C virus infection among baby boomers in the emergency department*. Hepatology, 2015. **61**(3): 776-82.
95. Wray, C.M. and A.M. Davis, *Screening for hepatitis C*. JAMA, 2015. **313**(18): 1855-6.
96. Williams, D., et al., *Screening for Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis - Project Protocol*. 2015, Ottawa ON: 2015 Cadth.
97. Thompson, A.J., *Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement*. Med J Aust, 2016. **204**(7)(1326-5377 (Electronic)): 268-72.
98. European Association for the Study of the Liver (EASL), *EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2015*. Journal of Hepatology. **63**: 199-236.
99. Dhumeaux, D., *Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C*, 2016.
100. SEVHep. *Swiss Hepatitis Strategy 2014 – 2030*. 2015; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://www.hepatitis-schweiz.ch/en/why-a-hepatitis-strategy>.
101. Bundesamt für Gesundheit (BAG). *BAG prüft erweiterte Vergütung von Medikamenten gegen Hepatitis C*. 2016; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://www.bag.admin.ch/themen/krankensversicherung/06368/index.html?lang=de>.
102. Andermann, A., et al., *Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years*. Bull World Health Organ, 2008. **86**(4): 317-9.
103. Bruggmann, P., et al., *Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries*. J Viral Hepat, 2014. **21 Suppl 1**: 5-33.
104. Shiffman, M.L., *Universal screening for chronic hepatitis C virus*. Liver Int, 2016. **36 Suppl 1**: 62-6.

105. Ghany, M.G., *Should Family Physicians Routinely Screen Patients for Hepatitis C? Yes: Screening Makes Sense for High-Risk Adults*. *Am Fam Physician*, 2016. **93**(1): 15-6.
106. Trepka, M.J., et al., *Benefits and adverse effects of hepatitis C screening: early results of a screening program*. *J Public Health Manag Pract*, 2007. **13**(3): 263-9.
107. Wedemeyer, H., G.J. Dore, and J.W. Ward, *Estimates on HCV disease burden worldwide - filling the gaps*. *Journal of Viral Hepatitis*, 2015. **22 Suppl 1**: 1-5.
108. Stahmeyer, J.T., et al., *Costs and outcomes of treating chronic hepatitis C patients in routine care - results from a nationwide multicenter trial*. *J Viral Hepat*, 2016. **23**(2): 105-15.
109. Nuno Solinis, R., et al., *Value of Treating All Stages of Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Review of Clinical and Economic Evidence*. *Infect Dis Ther*, 2016. **5**(4): 491-508.
110. Maylin, S., et al., *Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C*. *Gastroenterology*, 2008. **135**(3): 821-9.
111. Poynard, T., et al., *Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C*. *J Hepatol*, 2013. **59**(4): 675-83.
112. Innes, H.A., et al., *Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care*. *Hepatology*, 2011. **54**(5): 1547-58.
113. Norton, B., et al., *No Differences in Achieving Hepatitis C Virus Care Milestones Between Patients Identified by Birth Cohort and Risk-Based Screening*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. **14**(9): 1356-60.
114. McCombs, J.T.-M., I. Matsuda, T. McGinnis, J. Fox, S., *Can hepatitis C treatment be safely delayed? Evidence from the Veterans Administration Healthcare System, in 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL)2015: Vienna, Austria*.
115. Øvrehus, A.B., S. Christensen, PB. et al., *Impact of prioritizing treatment in a high resource setting - minimizing the burden of HCV related disease in 15 years, in 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL)2015: Vienna, Austria*.
116. Zahnd, C., et al., *Modelling the impact of deferring HCV treatment on liver-related complications in HIV coinfecting men who have sex with men*. *J Hepatol*, 2016. **65**(1): 26-32.
117. Jézéquel, C., et al. *Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0 F1 fibrosis at baseline after 15 years of follow-up. in EASL - The International Liver Congress. 2015. Vienna, austria*.
118. Torres, H.A. and P. Mahale, *Most patients with HCV-associated lymphoma present with mild liver disease: a call to revise antiviral treatment prioritization*. *Liver Int.*, 2015. **35**(6): 1661-4.
119. Simmons, B., et al., *Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Clin Infect Dis*, 2016. **62**(6): 683-94.
120. Hill, A. *Effects of Sustained Virological Response on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 34,563 patients with Hepatitis C infection in 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2014. Boston*.
121. Chahal, H.S., et al., *Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population*. *JAMA Intern Med*, 2016. **176**(1): 65-73.
122. Misurski, D.A., et al., *P0816: Reduction in annual medical costs with early treatment of HCV using AbbVie 3D (ABT-450/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir) +/- ribavirin in the United States*. *Journal of Hepatology*. **62**: S642.
123. Allison, R.D., et al., *Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006-2010*. *J Hepatol*, 2015. **63**(4): 822-8.
124. Van der Meer, A.J., et al., *Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population*. *JAMA*, 2014. **312**(18): 1927-1928.
125. Xu, F., et al., *All-Cause Mortality and Progression Risks to Hepatic Decompensation and Hepatocellular Carcinoma in Patients Infected With Hepatitis C Virus*. *Clin Infect Dis*, 2016. **62**(3): 289-97.
126. Sterne, J.A., et al., *Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study*. *Lancet*, 2005. **366**(9483): 378-84.
127. Cain, L.E., et al., *When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study*. *Ann Intern Med*, 2011. **154**(8): 509-15.
128. Lodi, S., et al., *Comparative effectiveness of immediate antiretroviral therapy versus CD4-based initiation in HIV-positive individuals in high-income countries: observational cohort study*. *Lancet HIV*, 2015. **2**(8): e335-43.
129. Kohli, A., et al., *Treatment of hepatitis C: a systematic review*. *Jama*, 2014. **312**(6): 631-40.

130. Vogel, M., et al., *Liver fibrosis progression after acute hepatitis C virus infection in HIV-positive individuals*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(4): 556-9.
131. Marcellin, P., T. Asselah, and N. Boyer, *Fibrosis and disease progression in hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): S47-56.
132. Wong, G.L., *Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan)*. Gastroenterol Rep (Oxf), 2013. **1**(1): 19-26.
133. Compendium (HCl solutions). accessed in June 2016; Available from: <https://compendium.ch/home/fr>.
134. Iyengar, S., et al., *Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis*. PLoS Med, 2016. **13**(5): e1002032.
135. Van de Ven, N., et al., *Minimum target prices for production of direct-acting antivirals and associated diagnostics to combat hepatitis C virus*. Hepatology, 2015. **61**(4): 1174-82.
136. Vernaz, N., et al., *Drug Pricing Evolution in Hepatitis C*. PLoS One, 2016. **11**(6): e0157098.
137. Szucs, T.D., *How to Determine the Price of a Pharmaceutical: The case of Hepatitis-C-Virus*, 2015: Helsana website.
138. Pfeil, A.M., et al., *Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir compared to current standard treatment in Swiss patients with chronic hepatitis C*. PLoS One, 2015. **10**(5): e0126984.
139. Biétry, F., et al., *Helsana-Arzneimittelreport für die Schweiz 2016*, 2016.
140. Coretti, S., et al., *Economic evaluation of screening programs for hepatitis C virus infection: evidence from literature*. Risk Manag Healthc Policy, 2015. **8**: 45-54.
141. Brett-Major, D.M., et al., *Costs and consequences: Hepatitis C seroprevalence in the military and its impact on potential screening strategies*. Hepatology, 2016. **63**(2): 398-407.
142. Cook, N., et al., *Hepatitis C Virus Infection Screening Within Community Health Centers*. J Am Osteopath Assoc, 2016. **116**(1): 6-11.
143. White, D.A., et al., *Results of a Rapid Hepatitis C Virus Screening and Diagnostic Testing Program in an Urban Emergency Department*. Ann Emerg Med, 2016. **67**(1): 119-28.
144. Turner, B.J., et al., *High priority for hepatitis C screening in safety net hospitals: Results from a prospective cohort of 4582 hospitalized baby boomers*. Hepatology, 2015. **62**(5): 1388-95.
145. Merchant, R.C., et al., *HCV among The Miriam Hospital and Rhode Island Hospital Adult ED Patients*. R I Med J (2013), 2014. **97**(7): 35-9.
146. Jones, L.B., G. McCoy, E. Beynon, C. McVeigh, J. Bellis, M., *A Systematic Review of the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Interventions Aimed at Raising Awareness and Engaging with Groups who are at an Increased Risk of Hepatitis B and C Infection*, 2012: Liverpool John Moores University, Centre for Public Health Faculty of Health and Applied Social Sciences.
147. Zuure, F.R., et al., *Outcomes of hepatitis C screening programs targeted at risk groups hidden in the general population: a systematic review*. BMC Public Health, 2014. **14**: 66.
148. *Omnibus survey, financé par Gilead, mené par TELAG AG et First AID Marketing GmbH, Switzerland*. 2016.
149. Overbeck, K., P. Bruggmann, and B. Helbling, *Chronic Hepatitis C virus infection in Swiss primary care practices: low case loads-high barriers to treatment?* Eur J Gen Pract, 2011. **17**(2): 103-8.
150. Nordt, C., R. Oppliger, and M. Herdener. *Hepatitis B und C in Substitutionsbehandlungen: Resultate des Zürcher Evaluationsregisters 2014*; disponible sur: <http://www.dppp.uzh.ch/dam/jcr:00000000-287c-7592-0000-000072c8cb0d/Methilinfo20.pdf>.
151. Brunner, N., et al., *Qualität der Hepatitis-C-Abklärung bei Patienten in Opioid-Substitutionstherapie im Kanton Zürich*, in Suchtmedizin2015. p. 259-266.
152. Bundesamt für Gesundheit (BAG), *Hepatitis C. Betroffen? Ich? Um was geht es? Welche Risiken? Was tun?* - Flyer, October 2006.
153. Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft. *Gerinnungspräparate*; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: www.shg.ch/content.php?MAIN_RUB_ID=2&subcatid=25.
154. Schmidt, A.J., *MSM in Switzerland. Epidemiological considerations*, Eidgenössisches Departement des Innern EDI, Bundesamt für Gesundheit BAG, Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit - Präsentation anlässlich einer Sitzung der Strategiegruppe MSM, Juni 2014.
155. *Estimations de l'équipe du Checkpoint Zürich 2016*.
156. Schmidt, A.J., et al., *Prevalence of hepatitis C in a Swiss sample of men who have sex with men: whom to screen for HCV infection?* BMC Public Health, 2014. **14**: 3.
157. Rauch, A., et al., *Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(3): 395-402.

158. Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene - Universität Zürich, *Swiss HCVfree Trial (HCVfree) - ongoing*, 2016.
159. Fachstelle Frauenhandel und Frauenmigration. *Sexarbeit*; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://www.fiz-info.ch/de/Themen/Sexarbeit>.
160. Rosenbrock, R., C. Widmer, and D. Kübler, *Sexuelle Gesundheit im Kanton Zürich Entwicklung der Prävention von HIV/Aids, STI und Hepatitis-Infektionen. Expertise zuhanden von Bundesamt für Gesundheit, Kantonsärztlicher Dienst des Kantons Zürich, Stadtärztlicher Dienst der Stadt Zürich*, 2012.
161. *Information personnelle par Ferah Dost, Ambulatorium Kanonengasse, Stadt Zürich; Ursula Kocher, Frauenberatung Flora Dora, Stadt Zürich; Mireille Wehrli, Aspasia, Genève; Benedikt Zahno, Isla Victoria, Zürcher Stadtmission*. 2016.
162. *Information personnelle par les "outreach workers" du Checkpoint mobil, Zürcher AIDS Hilfe / Checkpoint Zürich; Eric Chevalier, Aspasia, Genève*. 2016.
163. *Etude conjointe par Zürcher AIDS Hilfe and Checkpoint Zürich - pas encore publiée*. June 2015.
164. Bundesamt für Gesundheit (BAG). *NPHS 2011-2017*; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/strategien-politik/nationale-gesundheitsstrategien/nationales-programm-hiv-und-andere-sexuell-uebertragbare-infektionen.html>.
165. Veseliny, E. *High Hepatitis B and low Hepatitis C prevalence in Roma population in Eastern Slovakia*. 2014; disponible sur: http://oushi.upol.cz/data/2015/04/02/15/2014_high_hepatitis_b_and_low_hepatitis_c.pdf.
166. Dickson-Spillmann, M., et al., *Rates of HIV and Hepatitis Infections in Clients Entering Heroin-Assisted Treatment between 2003 and 2013 and Risk Factors for Hepatitis C Infection*. *European Addiction Research*, 2016. **22**(4): 181-191.
167. Gerlich, M., et al., *Prevalence of hepatitis and HIV infections and vaccination rates in patients entering the heroin-assisted treatment in Switzerland between 1994 and 2002*. *Eur J Epidemiol*, 2006. **21**(7): 545-9.
168. Broers, B., et al., *Prevalence and incidence rate of HIV, hepatitis B and C among drug users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995*. *AIDS*, 1998. **12**(15): 2059-66.
169. Somaini, B., et al., *A continuing concern: HIV and hepatitis testing and prevalence among drug users in substitution programmes in Zurich, Switzerland*. *AIDS Care*, 2000. **12**(4): 449-60.
170. Scheitlin, T., H.I. Joller-Jemelka, and P.J. Grob, *[Hepatitis and HIV infection in users of illegal drugs]*. *Schweiz Med Wochenschr*, 1992. **122**(39): 1432-45.
171. Steffen, T., et al., *HIV and hepatitis virus infections among injecting drug users in a medically controlled heroin prescription programme*. *Eur J Public Health*, 2001. **11**(4): 425-30.
172. Office fédéral de la statistique (OFS). *Criminalité, droit pénal: Panorama*. 2016; disponible sur: www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/criminalite-droit-penal.assetdetail.241888.html.
173. Wolff, H., et al., *Health problems among detainees in Switzerland: a study using the ICPC-2 classification*. *BMC Public Health*, 2011. **11**: 245.
174. Moschetti, K., et al., *Disease profiles of detainees in the Canton of Vaud in Switzerland: gender and age differences in substance abuse, mental health and chronic health conditions*. *BMC Public Health*, 2015. **15**: 872.
175. Gerlich, M.G., et al., *Detection and treatment of HIV and hepatitis virus infections in Swiss correctional facilities*. *Int J Public Health*, 2008. **53**(5): 268-71.
176. Carney, K., et al., *Association of tattooing and hepatitis C virus infection: a multicenter case-control study*. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2013. **57**(6): 2117-2123.
177. Bertisch, B., et al., *Characteristics of Foreign-Born Persons in the Swiss Hepatitis C Cohort Study: Implications for Screening Recommendations*. *PLoS One*, 2016. **11**(5): e0155464.
178. Chiaramonte, M., et al., *Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy*. *Journal of Hepatology*, 1996. **24**(2): 129-134.
179. *Sans-Papiers in der Schweiz 2015*, B,S,S Volkswirtschaftliche Beratung in Kooperation mit SFM und Universität Genf.
180. Schweitzer, A., et al., *Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013*. *Lancet (London, England)*, 2015. **386**(10003): 1546-1555.
181. Coppola, N., et al., *Hepatitis B virus infection in immigrant populations*. *World Journal of Hepatology*, 2015. **7**(30): 2955-2961.
182. *Information personnelle par: Patrick Bodenmann, Centre des populations vulnérables, Lausanne; Sophie Durieux, Programme Santé Migrants, Geneve; Ferah Dost, Ambulatorium Kanonengasse, Stadt Zürich; experts de Meditrina Zürich; experts de Praxis Tiefenbrunnen, Zürich*. 2016.

183. Prasad, L.R., et al., *Hepatitis C in a sample of pregnant women in Switzerland: seroprevalence and socio-demographic factors*. Swiss Med Wkly, 2007. **137**(1-2): 27-32.
184. Aebi-Popp, *Vertical transmission of hepatitis C: towards universal antenatal screening in the era of new direct acting antivirals (DAAs)? Short review and analysis of the situation in Switzerland*. Journal of Virus Eradication, 2016. **2**(1): 52-4.
185. Hardikar, W., *Hepatitis C in childhood*. J Gastroenterol Hepatol, 2002. **17**(4): 476-81.
186. Yeung, C.Y., et al., *Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives*. World J Hepatol, 2014. **6**(9): 643-51.
187. Baumann, H., et al., *[Incidence of HBsAG in symptom-free pregnant women. Results of screening at the University of Zurich Gynecology Clinic]*. Schweiz Med Wochenschr, 1984. **114**(22): 783-7.
188. Bart, P.A., et al., *Seroprevalence of HBV (anti-HBc, HBsAg and anti-HBs) and HDV infections among 9006 women at delivery*. Liver, 1996. **16**(2): 110-6.
189. Aebi-Popp, K., et al., *Heterogeneity in testing practices for infections during pregnancy: national survey across Switzerland*. Swiss Med Wkly, 2016.
190. Ayoub, W.S. and E. Cohen, *Hepatitis B Management in the Pregnant Patient: An Update*. J Clin Transl Hepatol, 2016. **4**(3): 241-247.
191. Heininger, U., et al., *Evaluation of the compliance with recommended procedures in newborns exposed to HBsAg-positive mothers: a multicenter collaborative study*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(3): 248-50.
192. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, groupe de travail «Prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B». *Recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B*. Complément aux Directives et recommandations n° 2 (précédemment Supplément II). Berne: OFSP, 2007.
193. Cebolla, B., *Europ Hepatitis Index 2012*, Health Consumer Powerhouse.
194. Martin, N.K., et al., *Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals*. Hepatology, 2013. **58**(5): 1598-609.
195. Ly, K.N., et al., *The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007*. Ann Intern Med, 2012. **156**(4): 271-8.
196. Gitto, S., et al., *Update on Alcohol and Viral Hepatitis*. Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2014. **2**(4): 228-233.
197. Modaresi Esfeh, J. and K. Ansari-Gilani, *Steatosis and hepatitis C*. Gastroenterology Report, 2015: gov040.
198. Negro, F. and M. Alaei, *Hepatitis C virus and type 2 diabetes*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(13): 1537-47.