

Expertise collective

Hépatite C

Transmission nosocomiale
Etat de santé et devenir
des personnes atteintes

**Synthèse
et recommandations**

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Hépatite C

Transmission nosocomiale
Etat de santé et devenir
des personnes atteintes

Hépatite C

Transmission nosocomiale

Etat de santé et devenir des personnes atteintes ISBN 2-85598-827-6

© Les éditions Inserm, 2003 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

- Dans la même collection**
- Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. 1996
 - Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997
 - Grande prématurité. Dépistage et prévention du risque. 1997
 - Effets sur la santé des principaux risques d'exposition à l'amiante. 1997
 - Ecstasy. Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. 1998
 - Insuffisance rénale chronique. Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. 1998
 - La migraine. Connaissances descriptives, traitements et prévention. 1998
 - Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? 1998
 - Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. 1999
 - Maladie parodontales. Thérapeutiques et prévention. 1999
 - Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 1999
 - Carences nutritionnelles. Etiologies et dépistage. 1999
 - Vaccinations. Actualités et perspectives. 1999
 - Éthers de glycol. Quels risques pour la santé ? 1999
 - Obésité. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2000
 - Asthme et rhinites d'origine professionnelle. 2000
 - Lombalgies en milieu professionnel. Quels facteurs de risques et quelle prévention ? 2000
 - Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 2000
 - Hormone replacement therapy. Influence on cardiovascular risk ? 2000
 - Rythmes de l'enfant. De l'horloge biologique aux rythmes scolaires. 2001
 - Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. 2001
 - Éducation pour la santé des jeunes. Démarches et méthodes. 2001
 - Alcool. Effets sur la santé. 2001
 - Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? 2001
 - Asthme. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2002
 - Déficits visuels. Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. 2002
 - Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. 2002
 - Alcool. Dommages sociaux, abus et dépendance. 2003



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits.

Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



Expertise collective

Hépatite C

Transmission nosocomiale
Etat de santé et devenir
des personnes atteintes

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Direction générale de la santé (DGS) sur la transmission nosocomiale du virus de l'hépatite C (VHC), l'évolution de l'épidémie et l'état de santé, la qualité de vie et le devenir des personnes atteintes.

Il s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du premier semestre 2003. Environ 600 articles et documents ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective avec le Département animation et partenariat scientifique (Daps) pour l'instruction du dossier et avec le service de documentation du Département de l'information scientifique et de la communication (Disc) pour la recherche bibliographique.

Groupe d'experts et auteurs

Jean-Pierre BRONOWICKI, service d'hépatogastro-entérologie, hôpital de Nancy, Vandœuvre Les Nancy

Jean-Pierre DAURÈS, laboratoire d'épidémiologie et de biostatistique, institut universitaire de recherche clinique, Montpellier

Sylvie DEUFFIC-BURBAN, épidémiologie et biostatistique, centre de recherches économiques, sociologiques et de gestion (CRESGE-LABORES), URA-CNRS 362, université catholique de Lille, Lille

Daniel DHUMEAUX, service d'hépatologie et de gastro-entérologie, hôpital Henri Mondor, Créteil

Jacques IZOPET, variabilité virale, laboratoire de virologie, EA 2046, IFR 30, hôpital de Purpan, Toulouse

Alain LEPLÈGE, qualité de vie et santé des populations, EA 2494, UFR Cochin-Port Royal, université Paris V, Paris

Sandrine LOUBIÈRE, épidémiologie et sciences sociales appliquées à l'innovation médicale, Inserm U 379, Marseille

Stanislas POL, carcinogenèse hépatique et virologie moléculaire, Inserm U 370, unité d'hépatologie, hôpital Necker, Paris

André-Jean RÉMY, service d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Perpignan, Perpignan

Françoise ROUDOT-THORAVALE, service de santé publique, hôpital Henri Mondor, Créteil

Louis-Rachid SALMI, institut fédératif de recherche de santé publique, IFR 99, université Victor Segalen, Bordeaux II, Bordeaux ; avec le concours de Stéphanie VANDENTORREN, laboratoire santé travail environnement, Bordeaux

Jean-Claude TRINCHET, service d'hépatogastro-entérologie, hôpital Jean Verdier, Bondy

Yazdan YAZDANPANAHI, service des maladies infectieuses et du voyageur, centre hospitalier, Tourcoing et laboratoire de recherche économique et sociale, CNRS 362, Lille

A été auditionné

Gilles RAGUIN, Germivic groupe, hôpital Croix Saint Simon, Paris

Coordination scientifique et éditoriale

Élisabeth ALIMI, chargé d'expertise, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine CHENU, attaché scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jeanne ÉTIEMBLE, directeur du Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine POUZAT, attaché scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Assistance bibliographique

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Préface

Environ 170 millions de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) à travers le monde, dont 500 000 à 650 000 en France. La gravité de l'infection par le VHC tient à la très haute fréquence de développement d'une infection chronique (55 à 90 % des patients), susceptible d'évoluer vers une cirrhose et éventuellement un cancer primitif du foie. Cela explique que l'hépatite C est devenue, en France comme en Europe, l'une des toutes premières causes de maladie chronique du foie et une indication majeure de transplantation.

Le virus de l'hépatite C a été identifié en 1989. Des techniques de détection sensibles ont été mises au point et ont en particulier permis la quasi-élimination des hépatites post-transfusionnelles, qui étaient très majoritairement dues au VHC. La transmission du virus de l'hépatite C est en effet essentiellement due à une contamination par le sang. Après la transmission transfusionnelle, aujourd'hui maîtrisée, la transmission parmi les usagers de drogue reste un souci majeur. Par ailleurs, pour environ 10 à 30 % des personnes infectées, l'origine précise de la contamination ne peut être identifiée ; il est probable que pour une forte proportion d'entre elles, des pratiques de soins mal contrôlées sont responsables de la contamination. Cette situation est d'autant plus préoccupante qu'il n'existe pas, malgré des pistes prometteuses, de vaccin disponible.

Un progrès majeur de ces dernières années a été l'obtention de guérisons de l'hépatite chronique C. Ce succès thérapeutique se traduit par un arrêt définitif de la répllication virale, associé à la régression des lésions hépatiques. Globalement, environ 50 % des personnes chroniquement infectées par le virus de l'hépatite C peuvent être guéries par la combinaison interféron pégylé-ribavirine. Le taux de guérison dépend du génotype du VHC : il atteint 80 % chez les patients infectés par le génotype 2 ou 3, mais est seulement de 40 % chez ceux infectés par le génotype 1. Aujourd'hui encore, 50 % des personnes traitées restent donc en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, les enjeux de la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, comme le développement d'anti-enzymes spécifiques, sont majeurs.

En 1999, le ministère de la Santé a lancé un programme national de lutte contre l'hépatite C : un effort considérable a été entrepris pour améliorer la prise en charge des malades atteints d'hépatite C au sein des hôpitaux et l'accès au dépistage a été renforcé. S'agissant de la recherche, des moyens importants ont été mis en œuvre. L'Agence nationale de la recherche sur le sida (ANRS) a vu ses missions s'élargir à tous les domaines de recherche sur les hépatites C puis B.

Récemment, l'Inserm a mis en place une action thématique concertée pour renforcer le potentiel de recherche sur l'hépatite C en favorisant la coordination entre toutes les équipes travaillant dans le domaine. Un programme, établi en concertation avec l'ANRS et le ministère de la Recherche assure ainsi le continuum entre recherche fondamentale, recherche clinique et thérapeutique et recherche en santé publique. De même, l'Inserm a développé plusieurs actions (programme Avenir, accueil de médecins, contrats d'interface, réseaux de recherche clinique...) pour assurer un rapprochement permanent entre la recherche fondamentale menée dans ses laboratoires et les acteurs des services hospitaliers impliqués dans la recherche clinique. J'ai souhaité en outre impliquer étroitement l'ensemble de nos partenaires – académiques, médicaux et industriels – dans les programmes de recherche de l'Institut.

L'expertise collective présentée dans ce rapport répond pour la première fois à de nombreuses questions sur des aspects encore peu connus aujourd'hui de l'infection par le virus de l'hépatite C. Dans une première partie, elle rend compte des données les plus récentes sur les différents modes de contamination par le VHC et sur leur importance respective, notamment pour les contaminations nosocomiales, sujet toujours très préoccupant pour les médecins, les décideurs et le public. Pour cette raison, la Direction générale de la santé (DGS), demandeur de l'expertise, a souhaité un point des connaissances sur ces questions. Les experts ont souligné la nécessité du respect des règles d'hygiène universelles, ainsi que d'une évaluation de l'application de ces règles, seule mesure susceptible de faire chuter l'incidence des contaminations résiduelles en milieu de soins.

Le devenir des personnes infectées par le VHC et les perspectives d'évolution de l'infection constituent le sujet de la deuxième partie de l'expertise. Les modélisations présentées montrent que, malgré une probable diminution de l'incidence de l'infection, les contaminations passées auront pour conséquence dans les vingt prochaines années une augmentation de la complication la plus sérieuse de l'infection, le carcinome hépatocellulaire. L'effet des traitements récents, plus efficaces, pourrait toutefois limiter cette tendance. L'évaluation économique des stratégies de dépistage et de traitement qui est présentée dans ce rapport est un élément d'éclairage pour les décisions en santé publique. Enfin, les experts insistent sur l'intérêt de la prise en charge des patients en fonction du stade de leur maladie, du pronostic, mais aussi de leur qualité de vie, dimension encore trop peu présente dans la pratique médicale.

Je remercie les scientifiques qui ont contribué à cet important travail, qui devrait être très utile, tant aux praticiens qu'aux décideurs des politiques de santé.

Professeur Christian Bréchet
Directeur général de l'Inserm

Synthèse

La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) dans la population adulte française (environ 1 %) et la sévérité des complications qui peuvent se développer à partir de l'hépatite chronique (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) justifient pleinement l'intérêt porté à cette infection en termes de santé publique.

Un certain nombre de mesures ont été prises au cours des vingt dernières années pour prévenir les risques de transmission du virus de l'hépatite non A non B puis C (identifié en 1989) par la transfusion de sang et de produits dérivés et se sont révélées très efficaces.

La contamination par le VHC peut néanmoins se faire à l'occasion de soins médicaux ou d'actes chirurgicaux. Mieux connue aujourd'hui, cette transmission nosocomiale s'observe principalement lorsqu'il y a rupture des règles d'hygiène en milieu de soins. Des transmissions du virus ont ainsi été rapportées lors de l'hémodialyse, d'endoscopies, d'actes chirurgicaux. Quelques études ont également montré la transmission possible du VHC d'un professionnel de santé à un patient et inversement. Une enquête cas-témoins réalisée en 2002-2003 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui examine l'ensemble des facteurs de risque potentiels (antécédents hospitaliers, explorations invasives, soins dermatologiques, dentaires, esthétiques, usage de drogue...) permettra de déterminer les modes résiduels de l'infection par le VHC. Cependant, déterminer l'imputabilité de l'infection à un acte médical ou chirurgical est une démarche difficile qui nécessite de prendre en considération un très grand nombre de paramètres.

Parmi les sujets contaminés, 55 à 90 % seront affectés d'une hépatite chronique. L'évolution éventuelle vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire est habituellement lente et progressive. Le développement de la maladie peut s'accompagner de manifestations extra-hépatiques, certaines étant clairement liées au VHC, d'autres moins. De leur importance, du retentissement psychologique de l'affection et des effets du traitement découle la qualité de vie du malade.

Malgré la diminution de l'incidence globale de l'infection, les travaux de modélisation de l'épidémie tendent à montrer que du fait de l'ancienneté de la plupart des contaminations, la mortalité par carcinome hépatocellulaire continuera à augmenter dans les années à venir.

Le risque nosocomial en dehors de la transfusion demeure une préoccupation majeure

La transfusion de sang ou de produits dérivés du sang a été la première cause reconnue de contamination par le virus de l'hépatite C, responsable de 90 % des hépatites non A-non B post-transfusionnelles. Toutes les mesures prises entre 1985 et 2001 pour sécuriser le don du sang ont permis de quasiment rayer la transfusion de la liste des causes d'hépatite C.

Calendrier des mesures concernant le don de sang

| Années | Mesures prises |
|--------|--|
| 1988 | Élimination des unités de sang ayant une valeur d'alanine aminotransférase (ALAT) supérieure à deux fois la limite haute de la normale et ayant des anticorps anti-HBc |
| 1990 | Dépistage par recherche des anticorps anti-VHC. Tests de 1 ^{re} génération |
| 1991 | Utilisation de tests anti-VHC de 2 ^e génération |
| 1992 | Élimination des unités de sang ayant une valeur d'ALAT strictement supérieure à la limite haute de la normale |
| 1993 | Renforcement de la sélection clinique des donneurs ; utilisation de tests anti-VHC de 3 ^e génération |
| 2001 | Mise en place du dépistage génomique viral systématique |

La transmission nosocomiale non transfusionnelle a joué un rôle important dans le développement de l'infection, ce mode ayant représenté environ 15 % des contaminations. L'utilisation de seringues en verre et d'aiguilles non jetables jusqu'en 1970 dans les CHU, et probablement plus tard dans d'autres établissements de soins, a pu être à l'origine de nombreuses contaminations. Par ailleurs, une désinfection insuffisante du matériel médicochirurgical non jetable et la réutilisation du matériel jetable avant les recommandations de la DGS ont pu être sources de contaminations.

Calendrier des mesures concernant le matériel médical

| Années | Mesures prises |
|--------|---|
| 1994 | Utilisation de dispositifs médicaux à usage unique |
| 1996 | Recommandations pour la désinfection des endoscopes |
| 1997 | Recommandations pour la stérilisation des dispositifs médicaux dans les établissements de santé |
| 1999 | Circulaire relative à la prévention de la transmission des agents infectieux véhiculés par le sang ou d'autres liquides biologiques lors de soins |

2 Le caractère nosocomial de l'infection virale C a été prouvé dans certaines conditions : en centres d'hémodialyse, après actes invasifs avec anesthésie

générale (endoscopies digestives), après utilisation inadéquate d'auto-piqueurs ou d'analyseurs de glycémie. Dans d'autres cas, la transmission nosocomiale n'a pu qu'être suggérée par les études épidémiologiques cas-témoins notant des associations significatives entre infection virale C et antécédents d'hospitalisations ou d'actes médicaux ou chirurgicaux et le plus souvent avant 1996. L'importance du risque nosocomial résiduel est difficile à évaluer. Une approche du rôle relatif de l'exposition nosocomiale dans l'incidence actuelle des nouvelles contaminations pourra être apportée par l'étude des séroconversions récentes, comparées à un groupe témoin.

En 2001, une étude des séroconversions chez des donneurs de sang a relevé une exposition nosocomiale chez 33 % des sujets (18 % par actes invasifs et 15 % par chirurgie), sans que ce pourcentage, en l'absence de groupe témoin, reflète la proportion de cas véritablement liés à une telle exposition. L'obligation faite à tous les établissements de soins, depuis juillet 2001, de signaler les infections nosocomiales à VHC à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) et au Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) devrait aider à estimer le risque nosocomial résiduel et à analyser ses modalités de survenue. Elle pourra ainsi contribuer à cibler l'information pour le respect des règles d'hygiène. L'absence d'exhaustivité probable des signalements d'hépatites nosocomiales doit faire proposer, en complément, des enquêtes de pratiques dans certains secteurs estimés à risque (anesthésie), mais également en dentisterie, et au cours de certaines pratiques, type tatouage et piercing.

Facteurs de risque chez des donneurs de sang ayant présenté une séro-conversion VHC entre 1994 et 2000 (d'après Pillonel et Laperche, 2001¹ ; étude réalisée sur 112 donneurs ayant fait un don antérieur négatif)

| Facteur de risque potentiel | Pourcentage des séroconversions |
|-----------------------------|---------------------------------|
| UDIV* | 20 |
| Actes invasifs | 18 |
| Chirurgie | 15 |
| Exposition professionnelle | 5 |
| Partenaire VHC (+) | 10 |
| Tatouage | 1 |
| Inconnu | 30 |

* : usage de drogue intraveineux

L'évolution des différents modes de contamination a pu être observée sur les caractéristiques des malades nouvellement pris en charge, avec en dix ans une diminution des cas en rapport avec la transfusion et une augmentation des cas

1. Les références citées dans la Synthèse sont précisées dans la partie Analyse.

en rapport avec l'usage de drogue intraveineux (UDIV). L'exposition nosocomiale (hors transfusion) est un facteur de contamination pour environ 15 % des patients pris en charge dans les structures hospitalières.

Évolution des modes de contamination chez les malades pris en charge (d'après Roudot-Thoraval et coll., 1997 et Delarocque-Astagneau et coll., 2002 et 2003)

| Mode de contamination | Période 1991-1993 (%) | Période 2000-2001 (%) |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Transfusion | 37,0 | 31,9 |
| Usage de drogue | 24,7 | 48,0 |
| Exposition nosocomiale | 14,9 | 17,4 |
| Partenaire sexuel | 2,9 | - |
| Exposition professionnelle | 3,3 | 3,4 |
| Inconnu | 20,4 | 12,7 |

Chez les patients hémodialysés, l'infection d'origine nosocomiale est favorisée par la proximité physique entre patients infectés et patients non infectés

Les patients hémodialysés constituent une population à haut risque d'infection par le VHC. Malgré les nombreuses études réalisées au cours des dernières années, une appréciation correcte de l'infection en hémodialyse a été difficile en raison de l'inégalité des performances des tests sérologiques et moléculaires, de l'hétérogénéité des stratégies de dépistage utilisées par les centres et d'une connaissance très imparfaite des mécanismes de transmission.

Il existe des algorithmes diagnostiques performants fondés sur la mesure longitudinale des alanine aminotransférases (ALAT) et la recherche directe de l'ARN du VHC dans le sérum en cas d'élévation des ALAT au-delà de l'activité de base. La détermination du génotype du VHC et des séquences de régions génomiques variables permet d'identifier l'origine des infections grâce à des analyses phylogénétiques et d'établir ainsi formellement un lien de causalité. Les populations virales évoluant à la fois chez le sujet nouvellement infecté et chez les sujets sources potentiels, plusieurs régions génomiques soumises à des pressions sélectives différentes doivent être analysées. Enfin, il importe de souligner que les études moléculaires ne permettent d'établir ni le sens de la transmission ni le caractère – direct ou indirect – de celle-ci.

Malgré une diminution globale des chiffres de prévalence et d'incidence au cours des dix dernières années chez les patients hémodialysés, les infections *de novo* persistent. Ces infections sont d'origine nosocomiale non transfusionnelle. Elles surviennent sous la forme de cas groupés ou de cas sporadiques, avec une incidence annuelle estimée actuellement à 0,5 % dans les pays

industrialisés. Le mécanisme principal est une transmission croisée favorisée par la proximité physique entre un patient infecté et un patient non infecté.

Incidence de l'infection par le VHC dans des centres d'hémodialyse

| Auteur, année | Pays | Type d'étude | Période | Nombre de patients | Incidence annuelle (%) |
|----------------------|------------|---------------|-------------|--------------------|------------------------|
| Simon, 1994 | France | monocentrique | 1980 à 1992 | 217 | 1,8-4,3 |
| Forns, 1997 | Espagne | monocentrique | 1991 à 1995 | 114 | 2,3 |
| Jadoul, 1993 et 1998 | Belgique | 15 centres | 1991 à 1995 | 963 | 1,41 ; 0* |
| Fabrizi, 1998 | États-Unis | 4 centres | 1994 à 1995 | 274 | 0,73 |
| Kobayashi, 1998 | Japon | 7 centres | 1990 à 1995 | 179 | 1 |
| Iwasaki, 2000 | Japon | monocentrique | 1992 à 1997 | 142 | 0,9 |
| Vladutiu, 2000 | Roumanie | monocentrique | 1993 à 1998 | 180 | 6,7-10,2 |
| Scheeberger, 1998 | Pays-Bas | 34 centres | 1997 à 1998 | 2 286 | 0,5 |
| Petrosillo, 2000 | Italie | 58 centres | 1997 à 1998 | 3 926 | 0,95 |

* 1,41 = incidence 1993 ; 0 = incidence 1998

Le strict respect des règles d'hygiène universelles constitue la base des stratégies de prévention. Des mesures spécifiques à l'hémodialyse, comportant en particulier des programmes de formation, ont été récemment proposées. Les nouveaux cas doivent être déclarés aux autorités sanitaires, mais ce dispositif de signalement souffre de pratiques hétérogènes de dépistage. L'utilisation d'algorithmes de surveillance biologique doit permettre une meilleure identification des nouveaux cas et une réalisation rapide d'enquêtes virologiques et épidémiologiques afin de mettre en œuvre des mesures correctives appropriées. Cette surveillance doit également permettre de proposer un traitement antiviral par interféron alpha aux patients nouvellement infectés, en raison de la probabilité d'éradication virale élevée au stade aigu de l'infection.

Le traitement des patients chroniquement infectés en attente de greffe rénale présente non seulement un intérêt individuel mais aussi un intérêt collectif, car il contribue à réduire le réservoir viral.

L'organisation de séances de dialyse séparées selon que les patients sont porteurs ou non du virus pourrait être une mesure coût-efficace pour les centres présentant une prévalence élevée de l'infection, ou tout au moins pour rompre une chaîne de transmission. L'hémodialyse constitue en effet un environnement médical où le risque d'exposition au sang est constant. Un renforcement de la prévention, en particulier dans des situations d'urgence ou d'activité intense, est souhaitable.

Interventions chirurgicales et actes endoscopiques sont identifiés dans quelques études cas-témoins comme potentiellement à risque de transmission du virus C

La transmission du VHC lors d'interventions chirurgicales ou d'actes endoscopiques est fortement suspectée. Pourtant les données dans la littérature sont relativement rares. Elles peuvent être classées en deux types :

- les études cas-témoins fondées sur un questionnaire plus ou moins complet sur les antécédents. Elles comparent un groupe de malades infectés à un ou plusieurs groupe(s) de témoins non infectés. Ces études permettent d'appréhender le risque de transmission lors de certains actes médicochirurgicaux. Cependant, d'une part elles sont toutes méthodologiquement critiquables, d'autre part elles ne permettent pas de définir exactement les modes de contamination (acte lui-même, matériel mal décontaminé, anesthésie...) ;
- les observations de transmissions de malade à malade ou de médecin à malade. La transmission est prouvée par l'analyse de séquences des souches virales retrouvées chez le sujet contaminant et chez les sujets contaminés. Ces études n'ont aucune valeur sur le plan épidémiologique mais elles permettent parfois de révéler des pratiques à risque et donc de corriger des erreurs et de sensibiliser les personnels aux règles universelles d'hygiène.

Le risque lié à l'endoscopie a été évalué dans quatre études cas-témoins. Un antécédent d'endoscopie digestive avec ou sans biopsie peut être un facteur de risque indépendant d'infection par le VHC, avec des *odds ratios* (OR) variant de 1,23 à 8,5 selon le type d'acte et selon les études. Ce risque a été confirmé dans une étude de cas de transmissions lors d'une coloscopie. Cette enquête de pratiques a montré que les règles de décontamination du matériel – qui sont très efficaces contre le VHC – n'avaient peut-être pas été respectées et qu'il avait également pu y avoir des erreurs lors de l'anesthésie, avec probablement réutilisation du même matériel d'un malade à un autre.

Analyses multivariées pour les facteurs de risque nosocomiaux au cours d'actes endoscopiques dans quatre études cas-témoins

| | Merle 1999, France | Galindo-Migeot 1997, France | Mele 2001, Italie | Raguin 2002, France |
|---------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------|
| Endoscopie ± biopsie | 1,23 (0,79-1,92) | | 2,1 (1,2-3,6) | 1,9 (1,4-2,7) |
| Gastroscopie sans biopsie | | 3,1 (1,1-9,3) | | |
| Gastroscopie avec biopsie | | 3,8 (0,7-20,1) | | |
| Coloscopie sans biopsie | | 1,5 (0,6-4,0) | | |
| Coloscopie avec biopsie | | 8,5 (0,7-97,8) | | |

Les résultats sont exprimés en *odds ratio* et en intervalle de confiance à 95 % (sauf pour l'étude de Galindo-Migeot où l'intervalle de confiance est à 99 %)

Des antécédents chirurgicaux sont identifiés comme facteur de risque indépendant dans toutes les études cas-témoins, avec des *odds ratios* variant de 1,36 à 12,1 selon le type de chirurgie et selon les études. Il est difficile d'individualiser un type de chirurgie comme plus à risque, sachant qu'une analyse détaillée n'a pas forcément été réalisée dans toutes les études. On peut noter que la chirurgie uro-génitale et gynécologique est signalée comme facteur de risque indépendant dans deux études, avec des *odds ratios* allant de 2,7 à 12,1. De même, la petite chirurgie ambulatoire (soins après accidents) apparaît comme facteur de risque indépendant dans deux études. Les soins dentaires ne ressortent comme facteur de risque indépendant que dans une seule étude, avec un *odds ratio* de 2,8. Le fait que les soins dentaires concernent pratiquement toute la population rend difficile l'analyse de cet éventuel facteur de risque.

Analyses multivariées pour les facteurs de risque nosocomiaux au cours d'actes chirurgicaux dans quatre études cas-témoins

| | Merle 1999, France | Galindo-Migeot 1997, France | Mele 2001, Italie | Raguin 2002, France |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Antécédents chirurgicaux | 2,5 (1,00-6,36) | | | 1,7 (1,2-2,4) ¹ |
| Chirurgie uro-génitale | 1,36 (0,87-2,13) | 2,7 (1,1-7,0) | 12,1 (5,6-26,3) ² | |
| Chirurgie abdominale | 1,39 (0,66-2,92) | 1,7 (0,9-3,1) ³ | 7,0 (3,2-14,9) | |
| Chirurgie ophtalmologique | | | 5,2 (1,1-23,2) | |
| Chirurgie cardiovasculaire | | | 4,4 (1,4-11,9) | |
| Chirurgie orthopédique | | 3,3 (0,7-16,0) ^{3, 4} | 3,5 (1,6-7,5) | |
| Soins après accident/petite chirurgie | 1,51 (1,00-2,29) | | 3,0 (1,5-6,5) | |
| Soins dentaires | | 1,9 (0,9-3,8) ³ | 2,8 (1,4-5,7) | |

Les résultats sont exprimés en *odds ratio* et en intervalle de confiance à 95 % (sauf pour l'étude de Galindo-Migeot où l'intervalle de confiance est à 99 %)

¹ excepté chirurgie obstétricale ; ² : chirurgie gynéco-obstétrique pour les femmes uniquement ; ³ : résultats en analyse bivariée ; ⁴ : arthroscopie

L'enquête française Epic réalisée par Raguin et coll. entre 1997 et 2001 a trouvé comme facteurs indépendants significativement associés à un risque d'infection par le VHC, outre l'endoscopie digestive et les antécédents d'hospitalisation en chirurgie et en médecine, l'acupuncture (OR de 1,6 [1,1-2,2]), les soins de pédicure (OR de 1,8 [1,2-2,6]), les scléroses de varices des membres inférieurs (OR de 1,7 [1,0-2,6]), la diathermie (OR de 3,0 [1,2-7,7]), les soins d'ulcères cutanés (OR de 10,0 [2,4-42]) ainsi que les IVG (OR de 1,8 [1,1-2,9]).

Toutes les études cas-témoins et les observations démontrent qu'il a pu y avoir transmission du VHC lors d'actes endoscopiques ou lors d'interventions chirurgicales. Les résultats de ces études sont le plus souvent le reflet de pratiques anciennes et ne sont valables que pour la période allant de 1970 à

1990. Ces contaminations sont probablement dues au non-respect des règles d'hygiène universelles. La transmission du VHC n'est pas forcément liée à l'acte médicochirurgical lui-même mais par exemple à l'acte d'anesthésie. Il faut insister auprès des professionnels de santé sur la nécessité du strict respect des règles universelles d'hygiène dans la pratique quotidienne. Ces règles ont prouvé leur efficacité. La part de l'infection nosocomiale dans les contaminations récentes sera mieux appréhendée par l'étude cas-témoins menée en 2002-2003 par l'Institut de veille sanitaire à partir de séroconversions récentes.

La transmission du VHC aux patients par un chirurgien au cours d'actes invasifs n'a été modélisée que dans un seul article

La probabilité de contamination par le VHC au cours d'un acte invasif diagnostique ou thérapeutique ne peut être évaluée qu'à partir d'une enquête de cohorte. La probabilité de transmission du VHC après un acte invasif étant très faible, une telle enquête devrait s'appuyer sur un effectif élevé de sujets suivis sur une longue durée. Le risque de transmission du VHC peut être estimé à partir d'une modélisation mathématique.

Une modélisation permet d'estimer d'une part le risque de transmission et d'autre part l'impact potentiel des procédures mises en place pour diminuer ce risque en termes d'efficacité, de coût et de coût-efficacité. De nombreuses études ont utilisé des modèles mathématiques pour évaluer le risque de transmission du VHC aux patients par la transfusion de produits sanguins labiles, et aux personnels soignants lors de la survenue d'un accident d'exposition au sang.

Depuis 1994, la Société française de transfusion sanguine estime le risque de transmission du VHC par voie transfusionnelle à partir d'un modèle mathématique. La modélisation a servi d'outil de surveillance du risque de transmission dans le temps et a très probablement eu un impact sur l'évolution des pratiques. Ce modèle a estimé l'impact d'une éventuelle mise en place d'un dépistage des génomes viraux. Ce test génomique détecte le virus présent dans le sang plus tôt que les tests sérologiques et permet ainsi de réduire la « fenêtre sérologique ». D'après la modélisation, l'utilisation d'un tel test pour le dépistage en transfusion sanguine diminue le risque résiduel de la transmission du VHC à 1/6 650 000 dons (ce risque étant estimé à 1/862 000 dons avec les tests sérologiques à la fin de l'année 2000).

8 Des modèles mathématiques ont également été utilisés pour évaluer la probabilité de transmission du VHC aux personnels soignants au cours des actes

invasifs. Deux études ont été menées en France. Elles concluent à une probabilité de contamination sur un an d'exercice variant de 0,01 à 1,9 % pour les chirurgiens.

Risque de contamination des chirurgiens par le VHC au cours d'actes médicaux

| Étude | Probabilités intégrées dans le modèle (%) | | | Probabilité estimée de contamination sur un an d'exercice (%) |
|-------------------|---|----------|----------------|---|
| | Nb AES | Pr (VHC) | Pr (Trans VHC) | |
| Yazdanpanah, 1999 | 5 | 1 à 10 | 0,21 | 0,01 à 0,1 |
| Kuo, 1999 | 2 à 15 | 4,20 | 4,00 | 0,26 à 1,9 |

Nb AES : nombre d'accidents d'exposition au sang par an ; Pr (VHC) : prévalence du VHC chez le patient source ; Pr (Trans VHC) : probabilité de transmission du VHC lors de l'accident

Dans la littérature médicale, la transmission du VHC aux patients au cours des actes invasifs n'a été modélisée que dans un seul article. Il s'agit d'un travail sur le risque de transmission du VHC au cours de l'acte chirurgical, des chirurgiens aux patients. Cette étude, rapportée par un groupe allemand, repose sur un modèle qui comprend les paramètres suivants : la probabilité que le chirurgien soit infecté par le VHC ; la probabilité de survenue d'un accident exposant au sang ; la probabilité d'un contact entre le sang du chirurgien et le sang du patient ; la probabilité de transmission du VHC lors de cet accident.

Probabilité de contamination par le VHC des patients par un chirurgien au cours d'actes médicaux (d'après Ross et coll., 2000)

| Probabilité de transmission du VHC au cours d'un acte contaminant (%) | Probabilité de contamination (%) en fonction du nombre d'actes réalisés (IC 95 %) | | |
|---|---|--------------------|----------------------|
| | N = 1 | N = 500 1 an | N = 15 000 30 ans |
| 1 | $0,8 \times 10^{-4}$ ($0,7-0,9 \times 10^{-4}$) | 0,04 (0,035-0,045) | 1,2 (1,0-1,4) |
| 2,2 | $1,8 \times 10^{-4}$ ($1,6-2,0 \times 10^{-4}$) | 0,09 (0,08-0,1) | 2,6 (2,3-2,6) |
| 9,2 | $7,4 \times 10^{-4}$ ($4,1-10,7 \times 10^{-4}$) | 0,37 (0,20-0,54) | 10,5 (6,0-15,0) |

Statut virologique du chirurgien considéré comme inconnu

Ces probabilités ont été calculées à partir des données disponibles. En considérant qu'un chirurgien effectue 500 actes par an, ce travail a permis d'estimer de 1/2 500 (0,04 %) à 1/270 (0,37 %) la probabilité annuelle de transmission du VHC d'un chirurgien à un patient si le statut sérologique du chirurgien pour ce virus est inconnu. Ce modèle peut être utilisé pour déterminer le risque de transmission du VHC aux patients en France. Toutefois, il faut d'abord l'alimenter avec des données actualisées, de préférence françaises.

Par ailleurs, il faut introduire dans le modèle le type d'intervention chirurgicale et la possibilité de traitement antiviral (chez le chirurgien). Le même type de modèle peut être utilisé pour évaluer le risque de transmission du VHC des autres personnels soignants aux patients. Ces modèles et les estimations qui en dérivent peuvent constituer des outils d'aide à la décision pour les pouvoirs publics lors de l'élaboration des recommandations. Ils peuvent notamment être utiles dans les discussions autour d'éventuelles restrictions à apporter dans la pratique professionnelle des soignants infectés par le VHC.

La transmission par l'hémodialyse et l'endoscopie digestive n'a jamais été modélisée. La contamination par le VHC au décours d'une endoscopie digestive est liée à la transmission indirecte du virus par le matériel d'endoscopie ou d'anesthésie, d'un patient infecté à un patient non infecté. Dans ce domaine, l'application rigoureuse des procédures de désinfection recommandées par les sociétés scientifiques et rappelées par la circulaire DGS/DH n° 236 prévient très vraisemblablement le risque de contamination par le matériel d'endoscopie. Les règles d'hygiène permettent d'éliminer le risque de transmission par le matériel d'anesthésie. La modélisation est donc d'un moindre intérêt.

Actuellement, la transmission du VHC au cours des séances d'hémodialyse est surtout liée à une transmission croisée d'un patient infecté à un patient non infecté. Le risque semble persister malgré le respect des règles d'hygiène universelles. L'apport des modèles dans ce champ paraît intéressant pour, entre autres, évaluer l'impact d'éventuelles stratégies visant à diminuer le risque de transmission. Cette modélisation peut être réalisée à partir des données disponibles dans la littérature sur la prévalence du VHC dans les unités d'hémodialyse et sur l'incidence du VHC chez les patients qui ont fréquenté les unités d'hémodialyse sur une période donnée.

La recherche de l'imputabilité de l'infection virale C à un acte de soins chez un individu dépend des données disponibles sur le risque lié à l'acte et sur la fréquence d'exposition

La formulation du problème de l'imputabilité comme un problème particulier de diagnostic permet de définir quels types de données seraient utiles à recueillir systématiquement pour documenter un cas d'hépatite virale C.

La notion d'imputabilité est difficile à concevoir, parce qu'elle est souvent confondue avec la causalité. La question de la causalité est d'abord épidémiologique et consiste à analyser la relation qui peut exister entre une ou plusieurs expositions iatrogènes et la survenue de cas d'hépatite virale C. La question de l'imputabilité est une question essentiellement clinique puisqu'elle s'intéresse à la relation qui pourrait exister entre un acte de soins et l'infection chez un seul individu. Le problème individuel est apparemment plus complexe que le

problème épidémiologique, puisque tous les individus concernés seront par définition à la fois exposés à l'acte et porteurs de l'infection (individus a du tableau).

Présentation habituelle des résultats d'une étude épidémiologique analysant l'association entre un acte de soins et l'infection par le VHC

| Acte de soins | Infection par le virus de l'hépatite C | | Total |
|---------------|--|---------|-----------------|
| | Oui | Non | |
| Présent | a | b | $a + b$ |
| Absent | c | d | $c + d$ |
| Total | $a + c$ | $b + d$ | $a + b + c + d$ |

Dans le cas d'une infection virale C, le problème de l'imputabilité peut être relativement simple, lorsque l'infection est observée après un acte de soins unique, chez un patient ayant une sérologie virale négative avant l'acte, et qu'il existe une concordance parfaite entre les virus trouvés chez le patient et, à la suite d'une enquête ascendante ou descendante, chez un autre individu à l'origine d'un produit transfusé ou chez un professionnel impliqué dans l'acte. En dehors de cette situation, la démarche d'imputabilité ne peut se poser qu'en termes de probabilités.

En l'absence d'arguments virologiques directs, l'expert doit appuyer son raisonnement sur l'utilisation d'un ou plusieurs « tests » dont la valeur informative permet d'aboutir à la confirmation ou à l'exclusion de la relation de causalité. Les « tests » d'imputabilité peuvent être toute caractéristique du patient ou de l'acte de soins potentiellement incriminé ayant une forte valeur informative. Comme dans un problème de diagnostic classique, la valeur informative est caractérisée par la sensibilité (proportion des infections imputables qui ont un test positif) et par la spécificité (proportion des infections non imputables qui ont un test négatif).

Présentation du problème de l'imputabilité de l'infection par le VHC à un acte de soins, en fonction de la présence d'une information particulière dans le dossier d'un patient

| Information | Infection imputable à l'acte | | Total |
|-------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| | Oui | Non | |
| Positive | Vrais positifs | Faux positifs | Tests positifs |
| Négative | Faux négatifs | Vrais négatifs | Tests négatifs |
| Total | Infections imputables | Infections non imputables | Sujets a du tableau précédent |

a est le nombre de patients infectés pour lesquels l'acte de soins est mis en cause

La valeur de la conclusion dépend cependant de la valeur prédictive d'un test positif (VPP, définie comme la proportion des tests positifs qui correspondent réellement à des infections imputables) et de la valeur prédictive d'un test négatif (définie comme la proportion des tests négatifs qui correspondent réellement à des infections non imputables). Les valeurs prédictives varient en fonction de la sensibilité et de la spécificité, mais aussi de la fréquence des infections imputables à l'acte parmi les individus infectés. La valeur d'une conclusion peut aussi être exprimée en comparant la probabilité de bien conclure, devant un test positif, que l'infection est imputable à l'acte, à la probabilité que le résultat soit faussement positif. Ce rapport de probabilités, calculé en divisant la VPP par $(1 - VPP)$, est appelé la cote d'imputabilité a posteriori.

Une caractéristique du patient ou de l'acte de soins sera considérée comme d'autant plus informative que la probabilité relative que l'infection soit imputable à l'acte de soins est nettement plus élevée chez les sujets ayant cette caractéristique (la cote d'imputabilité a posteriori) que dans l'ensemble des sujets infectés par le VHC (la cote d'imputabilité a priori). Ce gain en information sera d'autant plus élevé que le « test » (la présence d'une caractéristique) générera plus de vrais positifs que de faux positifs. Ce rapport entre probabilité d'obtenir des vrais positifs et probabilité d'obtenir des faux positifs est le rapport de vraisemblance d'un test positif.

On peut démontrer que l'accumulation de plusieurs informations susceptibles de différencier cas imputables et cas non imputables à l'acte de soins permet de calculer une cote d'imputabilité a posteriori, qui dépend d'une part de la proportion des infections par le VHC dont l'acte de soins est la cause et d'autre part des fréquences d'observation des différentes informations chez les cas imputables et chez les cas non imputables à l'acte de soins. La proportion des cas dont l'acte de soins est la cause est la fraction étiologique du risque liée à cet acte de soins. Son estimation nécessite deux types de données : premièrement, une estimation directe ou indirecte du risque relatif, mesure d'association entre exposition à l'acte et risque de contamination ; deuxièmement, une estimation de la probabilité d'exposition à l'acte, soit dans la population générale, soit chez les patients infectés.

Pour définir les informations pertinentes, on peut concevoir que tous les facteurs qui modifient le risque de contamination par un acte de soins donné constituent des informations utiles pour la démarche d'imputabilité. Il peut s'agir de caractéristiques du patient (âge, maladie sous-jacente...), de caractéristiques de l'acte lui-même (nature, fréquence...) et de facteurs externes de variation du risque de transmission iatrogène (évolution dans le temps, variations selon le type d'établissement de santé ou de services...). En l'absence d'un test d'imputabilité de certitude applicable à tous les patients, il faut poser deux hypothèses pour estimer des rapports de vraisemblance pertinents : l'hypothèse que le virus trouvé chez un patient n'a qu'une source, soit iatrogène, soit d'autre nature ; l'hypothèse que les caractéristiques des cas non

imputables à un acte de soins donné ne sont pas différentes, vis-à-vis des facteurs qui modifient le risque de contamination par cet acte de soins, de celles des sujets non infectés par le VHC. Sous ces hypothèses, les données nécessaires peuvent être dérivées de la fréquence d'observation des caractéristiques pertinentes chez des témoins non infectés et du risque relatif de contamination chez les sujets avec ou sans la caractéristique donnée.

Définition des données nécessaires à la démarche d'imputabilité d'une infection par le VHC à un acte de soins

| Donnée | Définition | Sources d'information potentielles |
|--|--|---|
| Pour chaque acte | | |
| Fraction étiologique du risque liée à l'acte | Proportion des infections dont l'acte de soins est la cause | Dépend des paramètres (1) et (2) |
| Risque relatif d'infection lié à l'acte (1) | Mesure de l'association entre exposition à l'acte et risque de contamination | Études épidémiologiques (études de cohorte ou cas-témoins) |
| Fréquence de l'exposition à l'acte (2) | Proportion des individus dans la population générale ayant été exposés à l'acte, ou | Systèmes d'information hospitaliers ou de traçabilité des produits |
| | Proportion des patients infectés ayant été exposés à l'acte | Ensemble des cas dans les études cas-témoins |
| Pour chaque information* concernant les facteurs de variation du risque de transmission | | |
| Fréquence d'observation d'une information* chez les cas dus et non dus à l'acte | Proportion des infections dues à l'acte chez qui l'information* est positive, et Proportion des infections non dues à l'acte chez qui l'information* est positive | Non mesurables en l'absence de test de certitude de l'imputabilité ; peuvent être estimées à partir des paramètres (3) et (4) |
| Fréquence d'observation d'une information* chez les non malades (3) | Proportion des individus non infectés chez qui l'information* est positive | Ensemble des témoins dans les études cas-témoins |
| Risque relatif d'infection lié à une information* positive (4) | Mesure de l'association entre information* positive et risque de contamination | Analyses de sous-groupes dans les études épidémiologiques |

* peut être une caractéristique du patient, de l'acte, ou tout autre facteur de variation du risque de transmission

L'application pratique de cette formulation de l'imputabilité comme problème diagnostique nécessite de renseigner les points suivants : définir toutes les causes possibles de transmission du virus pour lesquelles le raisonnement serait applicable ; définir quels types d'information sont pertinents pour différencier les infections imputables ou non à ces causes ; obtenir les probabilités correspondant à ces informations pertinentes ; disposer de ces informations pour tous les patients pour lesquels le problème de l'imputabilité est posé.

Les évaluations de risques attribuables à une transmission nosocomiale (OR) établies par les études cas-témoins pour l'endoscopie (OR de 1,23 à 8,5) et la chirurgie (OR de 1,36 à 12), comme les évaluations d'incidence annuelle

d'une infection par le VHC en hémodialyse (0,5 % en moyenne dans les pays industrialisés) sont des données exploitables dans le calcul d'une imputabilité. Ce calcul nécessite, cependant, d'autres données issues d'un travail complémentaire d'expertise et d'exploration des systèmes d'information existants.

Les effets de la diminution de l'incidence de l'infection par le VHC sont encore peu visibles sur la prévalence

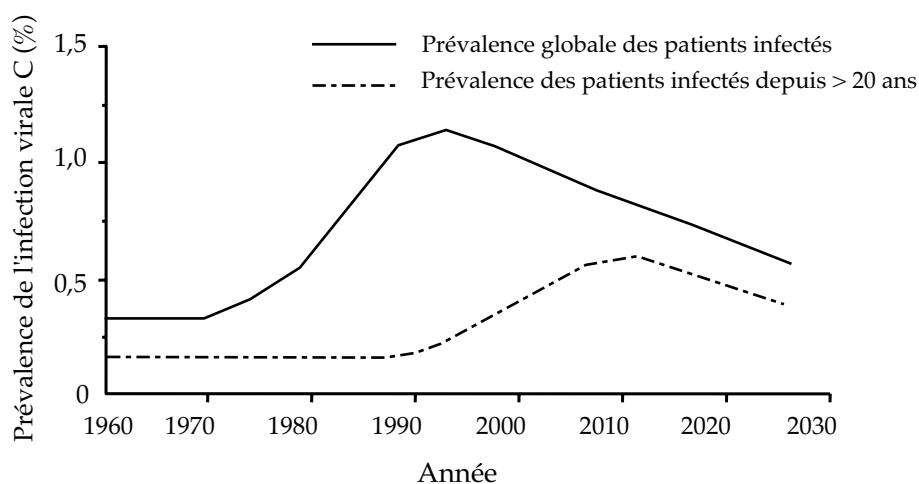
La prévalence des anticorps anti-VHC a été estimée en France en 1994, principalement à partir d'une enquête chez des assurés sociaux volontaires pour un examen de santé dans quatre régions. Elle était de 1,15 % et la recherche d'une virémie, témoignant d'une infection persistante, était positive chez 81 % des sujets. Une nouvelle étude de prévalence, menée en 2002-2003 par l'InVS selon une méthodologie semblable à celle de 1994, dans les mêmes zones géographiques, devrait proposer des résultats qui, comparés à ceux de 1994, pourraient donner la tendance évolutive de la prévalence sur une période de près de 10 ans. En 1997, une enquête en médecine générale a été effectuée dans la région lyonnaise. Le dépistage systématique des anticorps anti-VHC chez les sujets acceptant ce dépistage (seulement 59 % de la population d'étude) a conduit à estimer la prévalence des anticorps à 1,29 %. Il est évident que la prévalence observée dépend du type de population ciblée, de la méthodologie de l'étude, et probablement de la période concernée.

Depuis le début des années 1990, l'incidence de l'infection virale C semble avoir fortement diminué. Cette diminution a été estimée à 80 % aux États-Unis. Elle a été modélisée à 40 % en France, mais aucune donnée réelle ne permet de valider ces chiffres. Les hépatites post-transfusionnelles ont quasiment disparu en dix ans, passant d'une incidence de 2,4 % en 1990 à une incidence de 0,2 % en 1995. Depuis que le dépistage génomique viral est appliqué à tous les dons de sang (1^{er} juillet 2001), le risque résiduel est estimé à environ une hépatite pour six millions de dons. De même, les hépatites nosocomiales ont dû diminuer avec le développement du matériel à usage unique et les diverses recommandations d'utilisation et de désinfection du matériel médicochirurgical. L'incidence résiduelle des nouvelles contaminations est principalement en rapport avec l'usage de drogue intraveineux et estimée entre 2 700 et 4 400 par an. Le nombre de nouveaux cas d'infection non liés à l'usage de drogue est actuellement impossible à chiffrer.

Dans quelle mesure la diminution d'incidence a-t-elle modifié la prévalence de l'infection par le VHC ? Cela n'est pas encore connu. L'évaluation de l'effet de la diminution du nombre de nouveaux cas est rendue difficile par le délai d'apparition des symptômes, en règle générale de plusieurs dizaines d'années.

La confrontation des données d'incidence et des données de prévalence a permis de proposer une modélisation de la prévalence de l'infection virale C.

Cette modélisation montre que, si le pic de prévalence a probablement été atteint entre 1995 et 2000, la baisse sera lente jusqu'à 2030. Elle montre aussi que le nombre de malades ayant une durée d'infection supérieure à 20 ans va continuer à augmenter jusqu'en 2010-2020. C'est justement chez ces sujets infectés de longue date et non traités que le risque de complications (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) est le plus élevé.



Évolution de la prévalence de l'infection par le VHC (adaptation pour la France du modèle de Armstrong et coll., 2000)

Parmi les malades biopsiés aujourd'hui, 10 % présentent une cirrhose alors qu'ils étaient 20 % au début des années 1990. La fréquence moindre des cirrhoses est liée au recrutement de malades moins sévères, mais sans que cela soit lié à un diagnostic plus précoce, celui-ci se faisant actuellement en moyenne 15 ans après l'exposition au VHC, *versus* 10 ans au début des années 1990. Cependant, si les malades pris en charge au stade de cirrhose sont en proportion décroissante depuis 10 ans, le nombre absolu des malades atteints

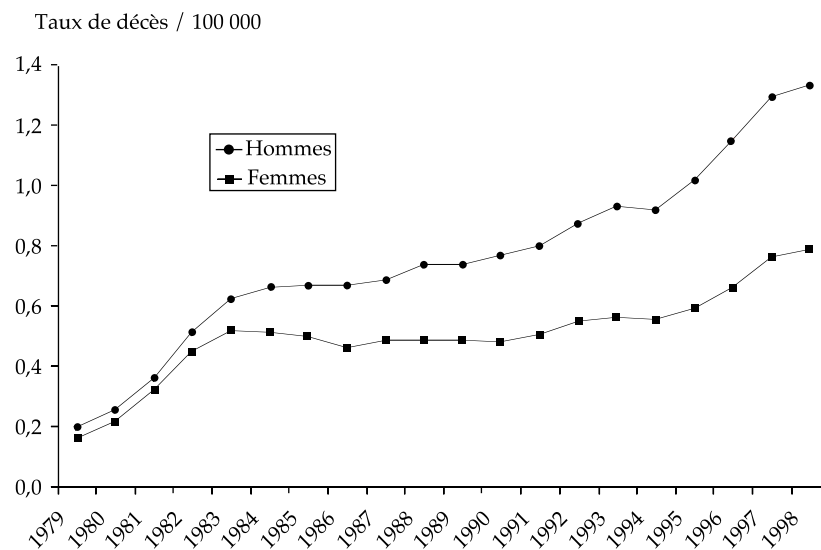
Estimation de l'évolution, sur une durée de dix ans, de la proportion des formes sévères de l'infection lors de la prise en charge (d'après Roudot-Thoraval, 1997 et Delarocque-Astagneau, 2002)

| | Période 1991-1993 (%) | Période 2000-2001 (%) |
|----------|-----------------------|-----------------------|
| Cirrhose | 21,4 | 10,4 12,8** |
| CHC* | 0,9 | 0,85 |

* CHC : carcinome hépatocellulaire ; ** parmi les malades à ALAT augmentées

de cirrhose augmente d'année en année et représente, en raison des complications potentielles, une charge importante pour les établissements de soins.

Les observations des médecins prenant en charge les malades atteints d'hépatite C confirment toutes l'augmentation récente de l'incidence et de la mortalité par cancer du foie et, plus globalement, le rôle actuel du VHC dans la mortalité, toutes causes confondues (cirrhose, cancer...).



Décès associés à l'hépatite chronique, selon le sexe, en France durant les années 1979-1998 (d'après CépiDc-Inserm*)

* Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

Les efforts doivent porter sur le dépistage des sujets encore non diagnostiqués et sur la mise en place d'une prise en charge optimale des malades diagnostiqués afin de pouvoir les surveiller et traiter ceux qui le nécessitent. Les résultats attendus de cette politique sont d'éviter l'évolution vers des stades sévères de la maladie (cirrhose, carcinome hépatocellulaire), d'éradiquer, grâce aux nouveaux traitements, le VHC chez un maximum de sujets et de faire ainsi chuter la prévalence de l'infection virale C et le taux des complications à long terme.

Quatre groupes de malades peuvent être identifiés selon la sévérité des lésions hépatiques

16 L'amélioration de la connaissance de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC permet schématiquement d'identifier quatre groupes de malades.

Le premier groupe est constitué des sujets ayant une sérologie VHC positive et une absence confirmée d'ARN du VHC dans le sérum. Ces sujets n'ont pas de lésions histologiques hépatiques significatives et sont guéris.

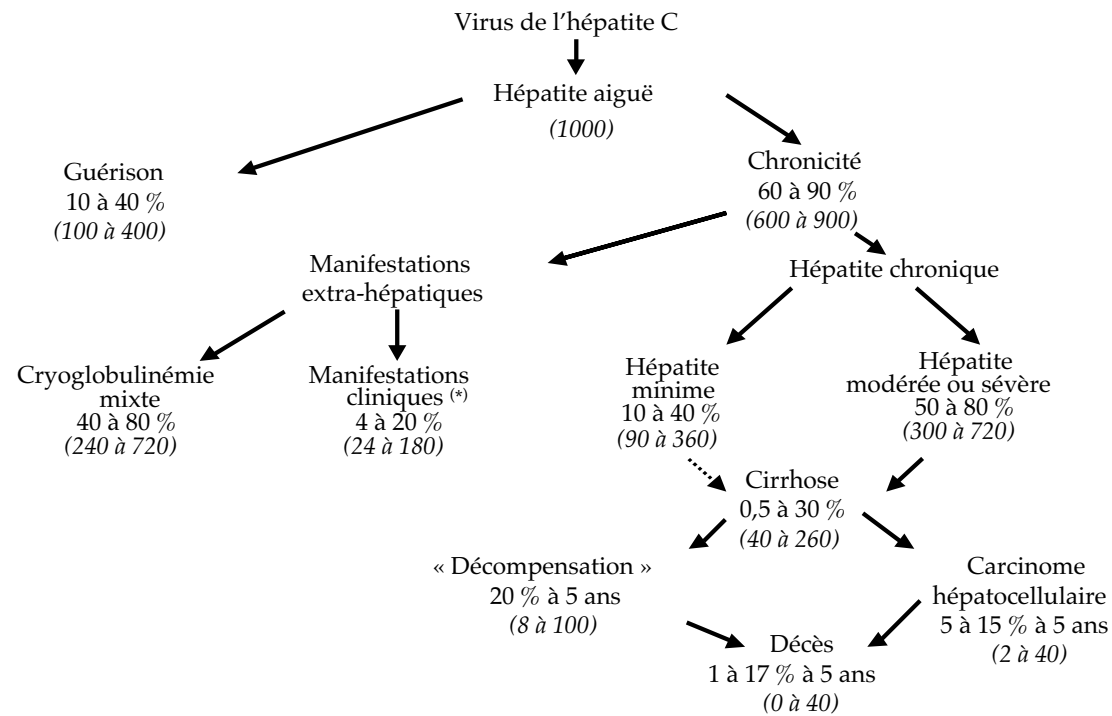
Le deuxième groupe comprend les sujets ayant une infection chronique, des lésions hépatiques minimales et une absence de facteurs favorisant la progression de la fibrose. Ces sujets sont souvent jeunes et ont des transaminases sériques normales (ou peu élevées) de façon permanente. Il est peu probable qu'un traitement antiviral efficace modifie significativement leur espérance de vie à court ou moyen terme. L'évaluation du pronostic et la surveillance reposent actuellement sur la ponction-biopsie hépatique (PBH). Ces malades peuvent avoir des troubles psychologiques et une altération de la qualité de vie qui doivent être pris en considération.

Le troisième groupe rassemble les sujets ayant des lésions hépatiques significatives sans cirrhose constituée et/ou des facteurs de risque d'aggravation des lésions. Ces sujets doivent être pris en charge afin d'éviter la constitution de lésions hépatiques sévères, surtout une cirrhose. Ils correspondent actuellement à l'indication privilégiée du traitement, l'éradication virale permettant d'obtenir la stabilisation, voire la régression, des lésions hépatiques. La lutte contre les facteurs incriminés dans l'aggravation des lésions, comme la consommation excessive d'alcool et le surpoids notamment, est indispensable.

Enfin, les sujets ayant une cirrhose constituent le quatrième groupe. Ces sujets sont menacés à court terme de complications graves et de décès. Le risque est cependant variable d'un malade à l'autre.

L'infection par le VHC est à l'origine d'une hépatite chronique chez la plupart des sujets infectés (55 à 90 % des patients ayant rencontré le virus). La gravité de cette hépatite chronique est liée au risque d'évolution vers la cirrhose, dont les complications (hypertension portale, insuffisance hépatique, carcinome hépatocellulaire) sont les causes principales de décès des patients. La survenue d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose est lente et inconstante. Chez les malades dépistés (présence d'anticorps sériques anti-VHC) ayant une infection chronique (ARN sérique du VHC positif par PCR), il faut préciser le stade des lésions hépatiques et tenter de prédire l'évolution ultérieure de leur maladie hépatique.

Pour évaluer la sévérité des lésions hépatiques, la PBH reste l'examen de référence, permettant une bonne évaluation de la gravité de la maladie hépatique (hépatite chronique plus ou moins active, cirrhose). Son intérêt est principalement de confirmer l'absence d'indication à un traitement antiviral. Plusieurs scores histologiques semi-quantitatifs sont utilisés, permettant de préciser l'activité nécrotico-inflammatoire et le degré de fibrose avec une bonne reproductibilité intra et inter-observateur, notamment pour le score Metavir. La PBH a cependant des limites : pourcentage faible mais non nul de complications, acceptabilité insuffisante, évaluation parfois peu fiable du degré de fibrose en raison principalement des fluctuations d'échantillonnage.



Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C (d'après de Lédighen, 2002)

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de malades pour chacune des situations à partir de 1 000 sujets contaminés.

* Les manifestations cliniques extra-hépatiques prises en compte sont celles en relation avec une vascularite associée à une cryoglobulinémie.

Ainsi, en cas de cirrhose, on estime que le pourcentage de faux négatifs est de l'ordre de 15 %.

De nombreuses équipes proposent actuellement des méthodes d'évaluation de la fibrose non (ou moins) invasives. Ces méthodes utilisent des données morphologiques (fournies par exemple par l'échographie Doppler) et principalement biochimiques (marqueurs sériques de nature variée). La combinaison de ces tests a permis de proposer des scores devant permettre d'apprécier non seulement la fibrose (score d'Oberti, Fibrotest, score de Forns...) mais également l'activité (Actitest). L'intérêt de ces scores est qu'ils pourraient être facilement répétés chez les malades. La plupart d'entre eux permettent une identification très sensible des maladies évoluées (cirrhose ou fibrose extensive qui a probablement les mêmes implications en termes de traitement et de suivi) ; en revanche, ils sont moins performants dans les cas intermédiaires, par exemple pour distinguer les patients sans fibrose (F0) de ceux avec peu de fibrose (F1 ou F2). Les lésions risquent d'être surestimées ou sous-estimées chez environ 20 % des patients.

Les facteurs associés à la progression de la fibrose concernent la personne, son environnement et le virus

Certains facteurs ont été clairement identifiés comme associés à un risque d'évolution de la maladie hépatique et d'autres comme protecteurs. Ces facteurs concernent l'hôte, l'environnement et le virus.

Parmi les facteurs liés à l'hôte, l'âge intervient à deux niveaux : plus l'âge est élevé (supérieur à 40 ans) au moment de la contamination, plus le risque de progression vers la fibrose est grand ; de plus, il se peut qu'à distance de la contamination, un âge au-dessus de 50 ans favorise la progression de la fibrose du fait de la diminution d'efficacité des mécanismes réparateurs hépatiques. Les femmes ont dans l'ensemble une progression de la fibrose plus lente que les hommes, peut-être par un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogenèse. Le surpoids et les syndromes dysmétaboliques (diabète, hyperlipidémie) sont associés à un risque accru de progression de la fibrose ; ce risque semble confirmé par l'efficacité des mesures diététiques, et notamment de l'amaigrissement, pour réduire l'activité de la maladie hépatique. L'implication de facteurs génétiques ou immunogénétiques est probable mais reste discutée ; en aucune façon des données génétiques ne constituent actuellement une base rationnelle d'information pour les patients. Concernant les facteurs histologiques et biochimiques, on note que l'activité nécrotico-inflammatoire favorise la progression de la fibrose ; à l'inverse, une maladie inactive est majoritairement associée à une stabilité de la fibrose. Enfin, la fibrose est d'autant plus à risque de majoration qu'elle est importante. Cela renforce l'intérêt d'une évaluation fiable de l'activité et de la fibrose pour la décision thérapeutique et l'information aux patients. L'influence de la surcharge en fer est moins claire

et ne peut constituer une recommandation pour la réalisation de saignées systématiques.

Parmi les facteurs liés à l'environnement, la consommation d'alcool est un cofacteur majeur d'aggravation de l'hépatopathie, du fait de la toxicité propre de l'alcool et de son effet promoteur sur la multiplication virale. Un rôle aggravant de la consommation de tabac a été suggéré sur la progression de la fibrose et sur le risque d'hépatocarcinogénèse. Enfin les coinfections par d'autres virus, notamment le virus de l'hépatite B et surtout le VIH (comme les autres causes d'immunodépression), favorisent la progression de la fibrose.

Parmi les facteurs liés au virus, l'implication du génotype et de la virémie quantitative reste controversée. Si la plupart des études n'ont pas montré d'influence délétère d'un génotype donné, le modèle de la transplantation hépatique et certaines études épidémiologiques suggèrent un effet néfaste du génotype 1b par rapport à d'autres génotypes. La virémie quantitative, reflet indirect de la multiplication virale intra-hépatique et de la charge virale intra-hépatique, semble un élément influençant la sévérité de la maladie hépatique. Un effet profibrosant de la charge virale pourrait témoigner, au moins en partie, d'une toxicité directe du VHC. Il n'a pas été clairement montré de quasi-espèces pathogènes ; cependant, la sévérité de l'hépatopathie observée dans les populations immunodéprimées pose la question de la sélection de souches virales particulièrement pathogènes.

Facteurs associés à la progression de la fibrose

| | |
|---------------------------------------|--|
| Liés à l'hôte | Âge – Sexe – Génétique ? Surpoids – Troubles métaboliques – Stéatose ou Fer ? |
| Liés à l'environnement – comorbidités | Alcool – Tabac – VHB – VIH – Autres causes d'immunodépression |
| Liés au VHC | Virémie ? – Génotype ? – Quasi-espèces ? |
| Liés à l'hépatite chronique | ALAT – Activité – Fibrose |

Le contrôle des cofacteurs d'aggravation de la fibrose semble très important : arrêt de la consommation d'alcool, normalisation de l'indice de masse corporelle et correction des anomalies métaboliques associées au surpoids, contrôle d'une coinfection virale par des traitements antiviraux adaptés. L'amélioration des modèles prédictifs actuels permettra de mieux prédire l'évolution de la maladie hépatique.

Cependant, pour un patient donné, l'ensemble des composantes est difficile à modéliser, d'autant que les simulations sont fondées sur des hypothèses issues de données fragmentaires reposant le plus souvent sur une seule biopsie hépatique. Il apparaît nécessaire de poursuivre les évaluations incluant plusieurs biopsies pour apprécier les bénéfices réels apportés soit par la

surveillance dans les situations d'atteinte minime, soit par un traitement antiviral.

L'atteinte hépatique et les manifestations extra-hépatiques peuvent altérer la qualité de vie chez les malades ayant une hépatite chronique C

De nombreuses manifestations extra-hépatiques (MEH) ont été décrites dans l'hépatite chronique virale C. Leur fréquence semble très élevée dans des séries hospitalières, mais en pratique clinique, les MEH sont rares. Le VHC n'explique pas tous les signes fonctionnels ressentis. Il existe un décalage certain entre d'une part les MEH rapportées dans des études de cas ou des séries hospitalières, où le rôle physiopathologique des cryoglobulinémies apparaît essentiel, et d'autre part les études de qualité de vie, qui reflètent la réalité de terrain et le vécu des malades. La littérature retrouve constamment une altération de la qualité de vie des malades ayant une hépatite chronique virale C par rapport aux groupes contrôles, altération accentuée pendant le traitement antiviral. L'état général des malades mesuré avec une échelle visuelle analogique est en moyenne de 6,7/10 (0 = très mauvais, 10 = très bon). Il existe une amélioration de la qualité de vie après traitement chez les malades répondeurs par rapport aux non répondeurs, sans qu'un retour à la « normale » puisse être affirmé ; ainsi la fatigue peut persister chez un tiers des malades répondeurs. Selon les séries, la fréquence de ces symptômes peut varier de 2 à 80 %.

Symptômes exprimés chez 100 malades, indicateur spécifique de Montpellier (d'après Rémy et coll., 1999)

| Symptômes | Fréquence (%) | Symptômes | Fréquence (%) |
|-----------------------|---------------|------------------------------|---------------|
| Asthénie | 75 | Troubles de la vue | 37 |
| Ballonnements | 48 | Gêne abdominale | 37 |
| Douleurs musculaires | 45 | Diarrhée | 34 |
| Diminution physique | 43 | Douleurs abdominales | 33 |
| Nausées | 39 | Vomissements | 28 |
| Douleurs diffuses | 38 | Gêne dans la vie quotidienne | 14 |
| Douleurs articulaires | 38 | | |

Ces manifestations peuvent être classées en MEH certaines, possibles, fortuites – en fonction de leurs relations avec l'infection par le VHC – et iatrogènes, favorisées par le traitement antiviral. Des modèles physiopathologiques ont été proposés pour expliquer le lien entre le VHC et les MEH, mais

l'absence de spécificité de nombreux symptômes rend le lien de cause à effet aléatoire. Ont été évoqués des facteurs propres à la personne atteinte (groupe HLA, réponse immune), mais aussi le mode de contamination, la consommation de substances toxiques (alcool...), l'action propre du VHC ou des coinfections virales. Le traitement antiviral peut avoir un effet positif ou négatif sur les MEH préexistantes.

L'expression des MEH est également fonction des chances de réussite du traitement. L'évaluation de la qualité de vie peut contribuer à la décision thérapeutique, aux côtés de données plus classiques comme la sévérité de l'hépatite, les objectifs du traitement, les facteurs de réussite du traitement, la gestion des effets indésirables.

Liens entre les manifestations extra-hépatiques, le VHC et le traitement antiviral

| MEH certaines | MEH possibles | MEH fortuites | MEH iatrogènes* |
|--|---|--|-----------------------------|
| Cryoglobulinémies mixtes | Syndromes lymphoprolifératifs | Leucoencéphalite multifocale progressive | Dysthyroïdies |
| Néphropathies glomérulaires membranoprolifératives | Vascularites systémiques | Polyradiculonévrite | Psoriasis/Lichen |
| Fatigue | Thrombopénies auto-immunes | Érythème noueux | Vascularite cutanée |
| Porphyries cutanées tardives | Prurit | Diabète | Neuropathie périphérique |
| Syndromes secs | Arthralgies et myalgies | Fibrose pulmonaire | Maladies psychiatriques |
| Autoanticorps | Troubles de l'humeur et des fonctions supérieures | Sarcoïdose | Cytopénie |
| | | Hépatite auto-immune | Infarctus du myocarde |
| | | | Pneumopathie interstitielle |

* en relation possible avec le traitement antiviral (liste non exhaustive)

Malgré l'existence d'outils d'évaluation, la qualité de vie des patients est encore insuffisamment prise en considération

Les mesures de qualité de vie ont pour objectif d'améliorer nos connaissances sur les conséquences de l'infection par le VHC et de ses traitements du point de vue des patients. L'importance de l'approche patient pour l'évaluation globale de l'impact de l'infection par le VHC à ses différents stades est de plus en plus reconnue. Les études en témoignent sont de deux types : les unes décrivent le développement ou la validation d'instruments de mesure de qualité de vie, les autres présentent et discutent les variations de la qualité de vie de la population concernée.

Il existe de nombreux instruments qui permettent des évaluations prenant en compte le point de vue des patients avec une précision suffisante pour des comparaisons entre groupes d'individus, par exemple à différents stades de la maladie. Ces instruments sont de trois types :

- des questionnaires génériques, c'est-à-dire pouvant concerner des sujets adultes souffrant d'autres troubles que ceux liés à l'infection par le VHC ; ce sont le *Medical outcome study short form-36 item health survey* (SF-36), le *Nottingham health profile* (NHP/ISPN) et le *Sickness impact profile* (SIP) ;
- des questionnaires spécifiques des problèmes rencontrés par les sujets infectés par le VHC : le *Hepatitis quality of life questionnaire* (HQLQ) et l'Indicateur spécifique de Montpellier ;
- un questionnaire développé en référence à la théorie de l'utilité : *Health utilities index mark 3* (HUI mark 3).

Par ailleurs, de nombreux instruments visent à quantifier les variables classiques de la psychologie médicale : l'anxiété, le stress, la capacité à faire face...

Score total et sous-scores du *Nottingham health profile*, indicateur général (d'après Rémy et coll., 1999)

| Valeur absolue du score | Témoins N = 200 | VHC N = 100 | Ulcère duodénal N = 92 |
|-------------------------|--------------------|----------------|---------------------------|
| Score total | 32,6 | 124,9 | 144 |
| Mobilité physique | 1,9 | 8,3 | 10 |
| Isolement social | 3,8 | 15,5 | 9 |
| Douleur | 2,7 | 14,8 | 26 |
| Émotions | 8,1 | 21,1 | 29 |
| Asthénie | 3,6 | 40,2 | 39 |
| Sommeil | 9,9 | 25 | 34 |

Il existe une différence significative ($p < 0,01$) entre chacun des 3 groupes

Les études décrivant les variations de la qualité de vie des patients VHC (+) s'intéressent moins à l'évaluation de la qualité de vie en fonction du stade de la maladie qu'à la qualité de vie de groupes de sujets définis de façon assez large – VHC (+) *versus* VHC (–) – ou bien à l'effet des traitements. Les résultats publiés sont conformes à l'intuition : les sujets en bonne santé ont une meilleure qualité de vie que les sujets infectés par le virus de l'hépatite B, qui ont eux-mêmes une meilleure qualité de vie que les sujets infectés par le VHC, les sujets transplantés – a fortiori les sujets transplantés ayant une récurrence de la maladie – ayant une qualité de vie encore moins bonne.

Quelques études comparent des sujets infectés par le VHC et des sujets appartenant à la population générale. C'est ainsi que la comparaison avec des données préexistantes pour le SF-36, aux États-Unis, indique que les sujets appartenant à la population générale ont une meilleure qualité de vie que les sujets souffrant d'hypertension artérielle, puis de diabète, ces derniers ayant une qualité de vie supérieure aux sujets infectés par le VHC. Les sujets souffrant de dépression ont une qualité de vie inférieure aux sujets VHC (+). Il serait utile de procéder à ce type de comparaison en France. Il semble possible

d'affirmer qu'après une dégradation transitoire, le traitement antiviral améliore globalement la qualité de vie des sujets atteints d'hépatite chronique C.

Enfin, des incertitudes existent sur les déterminants et les mécanismes de variation de la qualité de vie. L'analyse des réponses à une version modifiée du SF-36 et au HUI mark 3 de 107 patients réfractaires à l'interféron a montré que les comorbidités somatiques et psychiatriques influencent les scores observés. En revanche, des antécédents de toxicomanie n'ont pas d'influence sur les réponses aux questionnaires de qualité de vie. Par ailleurs, il ne semble pas y avoir de lien net entre l'altération hépatique (augmentation des ALAT, augmentation de la charge virale) et la qualité de vie, sauf en cas de cirrhose. Cela a conduit certains auteurs à se poser la question d'un rôle direct du VHC dans les manifestations associées à l'altération de la qualité de vie.

Malheureusement, les études effectuées ne permettent pas d'aller beaucoup plus loin, en raison des défauts méthodologiques dont elles sont affectées. La qualité de vie est un critère secondaire voire tertiaire d'enquêtes ou d'essais cliniques, ce qui implique que les comparaisons manquent souvent de puissance. De plus, la représentativité des échantillons n'est pas assurée. Par exemple, les groupes étudiés sont souvent des groupes de convenance : participants à un essai ou consultants d'un hôpital ou d'un centre spécialisé. Or rien ne dit que la perception qu'ont ces sujets de l'impact de l'infection par le VHC sur leur qualité de vie est la même que celle des sujets qui ne consultent pas ou des sujets suivis dans d'autres structures. Enfin, les groupes de comparaison ont rarement des caractéristiques sociodémographiques comparables à celles des sujets VHC (+) étudiés. Il est difficile de procéder à des généralisations à partir des résultats de telles études.

Au total, si l'hépatite C, dans son contexte clinique, psychosocial et thérapeutique, a un impact indéniable sur la qualité de vie des sujets atteints, l'analyse précise des déterminants de ces modifications est loin d'être achevée. Si nous admettons qu'une représentation quantitative des effets des différentes conséquences de l'infection par le VHC sur la qualité de vie des sujets est susceptible d'aider à sélectionner les meilleures interventions de santé, il est indispensable de développer et de systématiser l'étude de la qualité de vie des sujets VHC (+) et d'améliorer les protocoles où les instruments existants sont mis en œuvre.

Morbidité et mortalité liées à l'hépatite C tendraient à augmenter dans les années à venir, mais cette tendance pourrait être atténuée par l'efficacité des traitements et une plus large prise en charge des patients

L'ampleur de l'épidémie de l'infection par le VHC a été estimée en 1994 par l'Institut de veille sanitaire. Entre 500 000 et 650 000 personnes auraient été infectées par le VHC, dont 55 à 90 % resteraient porteuses du virus et auraient une infection chronique. Si l'étude de l'InVS comporte certaines limites, elle reste la seule disponible à ce jour. Parmi les 300 000 à 600 000 sujets ayant une infection chronique, certains sont déjà à un stade avancé et d'autres sont à risque de le devenir. Le nombre de personnes appartenant aux différents stades de l'infection est inconnu. Certaines études ont estimé la répartition dans les différents stades histologiques de la maladie des patients pris en charge, mais elles concernent seulement la partie visible de l'iceberg. Sachant qu'une fraction (mal chiffrée, peut-être 60 % à 70 %) de la population a été dépistée et que tous les malades dépistés n'ont pas été pris en charge, ces estimations ne sont peut-être pas représentatives de l'ensemble de la population concernée par le VHC.

La modélisation mathématique est une approche utile lorsque les données disponibles sont insuffisantes. Elle permet de rassembler l'ensemble des connaissances disponibles et des hypothèses raisonnables pour, par exemple, reconstruire la dynamique de l'épidémie d'hépatite C et pour en prédire les conséquences futures. Plus généralement, elle est aussi utile pour gérer les processus temporels, notamment au long terme, ce que ne peut faire aucune expérimentation même effectuée dans les règles de l'art. Depuis 1999, quelques modèles prévisionnels ont été publiés : un modèle français, un modèle australien, trois modèles américains, un modèle canadien et un modèle suisse.

Ces modèles s'accordent pour dire que la morbidité et la mortalité liées à l'hépatite C vont augmenter dans les années à venir. Ces modèles ont comme points communs des faiblesses liées aux données et estimations sur lesquelles ils s'appuient et à partir desquelles des hypothèses sont extrapolées. Le modèle français repose d'une part sur une estimation de 500 000 personnes ayant une infection chronique C fin 1994 et d'autre part sur les données observées de mortalité par carcinome hépatocellulaire (CHC), dont la part liée au VHC est incertaine. Cependant, ce modèle a permis de donner des estimations raisonnables de l'incidence passée du VHC et de la mortalité future par CHC liée au VHC. Dans sa première version, le modèle français ne tenait pas compte de l'effet des traitements. Il a été mis à jour pour intégrer les nouvelles données et l'impact des nouvelles thérapeutiques. Il fournit de nouvelles estimations concernant l'incidence passée du VHC et permet de prédire la morbidité (nombre d'hépatites chroniques, de cirrhoses et de CHC) et la mortalité par CHC et cirrhose qui seront dans le futur liées au VHC, en tenant compte des traitements actuels. Les intervalles de confiance incluent les incertitudes

Modèles prévisionnels de l'épidémie de l'infection par le VHC

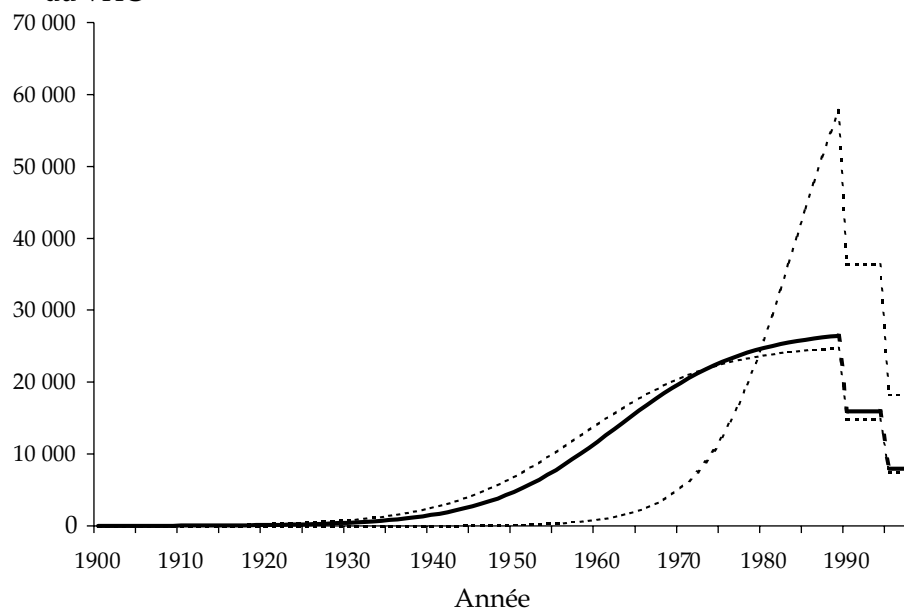
| Modèle | Objectif | Données |
|-----------------------------|---|--|
| Deuffic, 1999, France | Reconstruire l'incidence passée du VHC et prédire la mortalité liée au VHC | Prévalence du VHC ; mortalité par CHC* |
| Law, 1999, Australie | Reconstruire l'incidence passée du VHC et prédire les cas attendus de cirrhose et CHC | Prévalence du VHC |
| Armstrong, 2000, États-Unis | Reconstruire l'incidence passée du VHC et prédire la prévalence future | Prévalence du VHC |
| Wong, 2000, États-Unis | Prédire les morbidité et mortalité futures liées au VHC ainsi que les coûts associés | Prévalence du VHC ; mortalité par CHC |
| Zou, 2000, Canada | Estimer le nombre de patients dans les différents stades de l'infection par le VHC | Prévalence du VHC |
| Salomon, 2002, États-Unis | Éclaircir certains aspects de l'histoire naturelle du VHC et améliorer la base des prédictions de l'évolution de l'épidémie | Prévalence du VHC ; mortalité par CHC |
| Sagmeister, 2002, Suisse | Estimer la taille de l'épidémie présente et future ainsi que les coûts associés | Prévalence du VHC ; mortalité par CHC |

* CHC : carcinome hépatocellulaire

concernant la part du VHC parmi les décès observés par CHC (limites inférieure et supérieure obtenues avec les différentes hypothèses testées). L'incidence passée du VHC est estimée à 26 000 (24 000-58 000) nouvelles infections par année avant 1990 et 8 000 (7 000-18 000) en 1998. Les prédictions sont obtenues pour 2002 et pour les vingt prochaines années, sans prendre en compte les nouvelles infections après 1998, et représentent donc des bornes inférieures pour la morbidité et la mortalité attendues. Alors que le nombre de cirrhoses prédit pour les infections survenues jusqu'en 1998 est similaire en 2002 et 2022, les nombres de CHC et de décès liés au VHC continuent d'augmenter, passant respectivement de 2 000 (1 200-2 700) à 2 800 (2 100-4 200) et de 3 300 (2 000-4 400) à 4 500 (3 500-6 900) en vingt ans.

Le modèle français montre que le traitement actuel de l'infection par le VHC est insuffisant pour avoir un impact sur la morbidité et la mortalité dans les vingt prochaines années. En effet, le traitement du VHC ne concerne qu'une minorité de patients, d'une part parce que tous les patients ne sont pas candidats au traitement et d'autre part parce que beaucoup de patients potentiellement traitables ne sont pas dépistés. De plus, les nouveaux traitements efficaces sont encore trop récents pour avoir un impact significatif sur le devenir de la population infectée avant 1999. En revanche, les simulations montrent qu'un traitement efficace couvrant 50 % de la population au stade d'hépatite chronique et un traitement efficace couvrant tous les nouveaux patients atteints de cirrhose auraient chacun un impact sur la morbidité et la mortalité attendues dans cette population.

Incidence annuelle du VHC



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

Les courbes en pointillé correspondent aux estimations de l'incidence du VHC, minimales et maximales, obtenues dans l'analyse de sensibilité en faisant varier la part du VHC parmi les décès observés par CHC. L'incidence passée du VHC a été modélisée par une fonction logistique, réduite en 1990 de 40 % pour tenir compte des conséquences d'un dépistage systématique des dons de sang et de l'élimination des infections post-transfusionnelles. Le modèle suppose ensuite une incidence constante entre 1990 et 1994, puis entre 1995 et 1998, après une nouvelle réduction des incidences en 1995 de 50 %.

Morbidité et mortalité liées au VHC prédites pour 2002 et pour 2022 (d'après Deuffic-Burban, 2003)

| | Année 2002 | Année 2022 |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Nombre de personnes infectées | 478 000 (467 000-540 000) | 282 000 (257 000-366 000) |
| Nombre de personnes au stade d'hépatite chronique C | 431 000 (404 000-493 000) | 234 000 (200 000-307 000) |
| Nombre de personnes au stade de cirrhose | 45 000 (31 000-60 000) | 45 000 (39 000-80 000) |
| Nombre de personnes au stade de CHC | 2 000 (1 200-2 700) | 2 800 (2 100-4 200) |
| Nombre annuel de décès liés au VHC | 3 300 (2 000-4 400) | 4 500 (3 500-6 900) |

La prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC est globalement coût-efficace

La chronicité de l'infection par le VHC, la sévérité des complications, l'altération de la qualité de vie, le coût élevé des nouvelles thérapies renforcent l'intérêt, pour la collectivité, d'évaluer l'impact économique et social de cette infection, tant sur le plan de sa prévention que de sa prise en charge. Les questions qui se posent aujourd'hui en termes de santé publique sont : Qui dépister ? Qui traiter ? Comment ? À quel coût ? Les analyses de type coût-efficacité, qui sont principalement développées dans le domaine de la santé, permettent de comparer des alternatives médicales sur la base d'un coût par unité d'efficacité produite (nombre d'années de vie sauvées ou nombre d'années de vie sauvées ajustées sur la qualité de vie – QALYs –).

Les premiers travaux ont logiquement porté sur le coût du dépistage de l'hépatite C dans les dons de sang pour les établissements de transfusion sanguine. Jusqu'à l'introduction de tests sérologiques spécifiques, la caractérisation d'une hépatite non A-non B reposait sur un diagnostic d'exclusion. Depuis l'identification en 1989 du VHC, les avancées technologiques se sont succédées et ont permis de disposer de tests sérologiques et virologiques de plus en plus performants.

Le dépistage des donneurs de sang avec les tests sérologiques Elisa (*enzyme linked immunosorbent assay*) de troisième génération a permis une nette diminution du risque résiduel en transfusion sanguine. L'application de stratégies de dépistage à des risques résiduels de plus en plus faibles nécessite de consentir des ressources supplémentaires et s'accompagne de ce fait d'une détérioration du ratio coût-efficacité du dépistage qui peut rapidement suivre une croissance exponentielle. Ainsi, l'introduction de nouveaux tests comme la PCR (*polymerase chain reaction*) pour réduire le nombre de faux négatifs dans le dépistage des donneurs de sang s'accompagne d'un coût additionnel par année de vie potentiellement sauvée d'un ordre de grandeur de 85 millions d'euros (3 500 fois le PNB par habitant) si la PCR s'applique à des pools de 50 dons.

En dehors du cadre spécifique des dons du sang, une étude française publiée en 1997 a évalué le coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage du VHC en population générale et dans des populations à risque. Cette étude montrait que le coût total d'un dépistage de masse (avec un test Elisa) était supérieur à un milliard d'euros. Le dépistage ciblé sur les principales populations à risque représentait quant à lui un coût de 50 millions d'euros. Une étude plus récente a évalué le coût-efficacité du dépistage du VHC en estimant ses conséquences en termes d'années de vie sauvées grâce à une prise en charge thérapeutique précoce. Le dépistage systématique en population générale suivi d'une prise en charge précoce représentait un coût additionnel de 5 000 euros par année de vie sauvée.

La question du « comment dépister ? », et surtout de l'extension du dépistage à une large population, ne peut se poser que s'il existe des traitements et une prise en charge médicale adaptés et efficaces. Au cours de cette dernière décennie, la prise en charge thérapeutique a considérablement évolué, tant sur le plan de son efficacité que de son coût. Aujourd'hui, les traitements combinant l'interféron et la ribavirine offrent de meilleures perspectives de réponses prolongées (40 à 60 %), pour un coût additionnel jamais supérieur à 2 600 euros par année de vie sauvée et jamais supérieur à 11 800 euros par QALY (un investissement inférieur à deux fois le PNB par habitant). Parmi les facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement, la prise en compte du génotype (1 *versus* non 1) apparaît comme une variable déterminante de la durée du traitement et de son rapport coût-efficacité.

Les résultats des évaluations médico-économiques du traitement de l'infection liée au VHC convergent donc pour suggérer que la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC est globalement coût-efficace, comparée à l'absence de traitement du VHC, et du même ordre de grandeur que d'autres programmes médicaux comme les traitements anticancéreux ou les traitements antirétroviraux pour le VIH par exemple.

Évaluations économiques du traitement des patients infectés par le VHC

| Stratégies thérapeutiques | Stratégie de référence | Ratio coût-efficacité marginal (euros) | Auteurs, date |
|-----------------------------|--------------------------|--|--|
| IFN 6 mois | Abstention | 530-70 820/année de vie sauvée | Bennett, 1997* |
| IFN 12 mois | Abstention | 2 150-14 500/année de vie sauvée 6 250/QALY | Dusheiko, 1995 ; Shiell, 1999 ; Wong, 2000 Kim, 1997 |
| IFN + ribavirine 6 mois | Abstention | 2 355/année de vie sauvée 6 820/QALY | Wong, 2000 Yonoussi, 1999 |
| IFN + ribavirine 12 mois | IFN + ribavirine 6 mois | 2 560/année de vie sauvée 8 920/QALY | Wong, 2000 Sennfalt, 2001 |
| | IFN 12 mois | 578-9 939/QALY | Butin, 2000 ; Sagmeister, 2001 ; Sennfalt, 2001 ; Stein, 2002 |
| PegIFN + ribavirine 12 mois | IFN + ribavirine 12 mois | 6 600-11 800/QALY | Siebert, 2003 |

IFN : interféron ; PegIFN : interféron pégylé ; QALY : nombre d'années de vie sauvées ajustées sur la qualité de vie
* ratio calculé en fonction de l'âge, 20 ans et 70 ans

Les évaluations économiques du dépistage et du traitement de l'infection par le VHC, qu'elles soient françaises ou étrangères, montrent cependant certaines limites : les données utilisées dans les études peuvent dater de plusieurs années ; les nouvelles modalités de prise en charge des patients

atteints (traitement des patients cirrhotiques, identification de nouveaux marqueurs de fibrose par exemple) n'ont pas été évaluées ; les coûts indirects et futurs associés au dépistage et à la prise en charge du VHC ne sont pas pris en compte, ce qui sous-estime le coût réel du programme ; rares sont les études qui ont intégré une mesure appropriée de la qualité de vie des patients dans les différents stades de la maladie ; enfin, il n'existe aucune étude qui ait évalué la disposition à payer, au niveau individuel ou collectif, pour différents programmes concernant le VHC. Ces différents paramètres devront être intégrés dans les évaluations médico-économiques de l'infection par le VHC.

Que ce soit dans le champ du dépistage ou dans celui de la prise en charge des patients infectés par le VHC, des études de coûts réels des pratiques seraient également nécessaires pour actualiser les données. Pour mener à bien ces études, il faut rappeler que la collecte des données d'efficacité et de coûts conditionne la pertinence des résultats de l'évaluation économique. Il est donc souhaitable que l'estimation de ces deux catégories de données se déroule simultanément.

Recommandations

La transfusion de sang ou de produits dérivés du sang a été la première cause reconnue de contamination par le virus de l'hépatite C (VHC). Les mesures prises entre 1985 et 2001 ont permis de quasiment rayer la transfusion de la liste des causes d'hépatite. Les données actuelles indiquent qu'un tiers des nouvelles contaminations pourraient être liées à des actes médicaux invasifs. Les patients hémodialysés constituent une population à haut risque d'infection. Dans le secteur de l'hémodialyse, la contamination est favorisée, à travers les actes de soins, par la proximité physique entre les patients infectés et non infectés. Par ailleurs, les interventions chirurgicales et les actes d'endoscopie sont identifiés dans quelques études cas-témoins comme potentiellement à risque de transmission, souvent du fait d'un déficit d'application des règles d'hygiène universelles. Quant à la transmission par le chirurgien lui-même, elle reste un événement rare, dont la fréquence ne peut être estimée que par des modélisations. Même si la transmission nosocomiale est bien réelle, il est difficile d'imputer une infection à un acte lorsqu'il n'y a pas de traçabilité. En pareil cas, la recherche d'imputabilité implique de prendre en considération de nombreux paramètres souvent difficiles à renseigner.

En France, les données de prévalence des anticorps anti-VHC sur une population représentative datent de 1994. Elles indiquaient une prévalence de 1,15 %, équivalente à celle retrouvée depuis dans des enquêtes locales. Même si l'incidence de l'infection semble avoir fortement diminué depuis le début des années 1990, les effets de cette diminution sont encore peu visibles sur la prévalence. Parmi les 300 000 à 600 000 personnes ayant une infection chronique, certaines sont déjà à un stade avancé et d'autres sont à risque de le devenir, sans qu'on connaisse précisément le nombre de personnes aux différents stades de l'infection. La modélisation mathématique est une approche utile pour appréhender la dynamique de l'épidémie et prédire ses conséquences futures. Ainsi, il apparaît que morbidité et mortalité tendraient à augmenter dans les années à venir, mais cette tendance pourrait être atténuée par l'efficacité des traitements.

À l'issue de l'analyse et de la synthèse des données disponibles, le groupe d'experts propose plusieurs axes de recommandations. Concernant le risque nosocomial, le groupe d'experts constate que, malgré le renforcement des mesures de sécurité pour les procédures de stérilisation et de désinfection des dispositifs médicaux depuis 2001, des poches de contamination persistent. C'est le cas en particulier dans certaines unités d'hémodialyse. Il est nécessaire de mieux connaître le risque nosocomial dans les centres de soins pour le réduire au maximum. La formation des personnels soignants apparaît comme une composante essentielle dans cette lutte. Il est également capital de

s'intéresser à des secteurs encore peu pris en considération (anesthésie, dentisterie...) ou à certaines pratiques non médicales (piercing, tatouage...) qui sont à risque de contamination. La diversité des possibilités de contamination rend difficile la recherche, chez une personne donnée, de l'imputabilité d'une contamination à un acte médical ou chirurgical.

Concernant l'état de santé lié à l'infection par le VHC, le groupe d'experts recommande d'adapter la prise en charge des patients selon le stade de leur maladie, mais également de personnaliser cette prise en charge. La qualité de vie des patients est par exemple une dimension qui devrait être évaluée de façon plus systématique par l'utilisation d'outils spécifiques. Ces différentes recommandations ne peuvent se concevoir que dans le cadre d'une meilleure efficacité des systèmes de prise en charge.

En termes de recherche, le groupe d'experts souligne la nécessité de conduire des études de cohortes de patients à différents stades de la maladie afin d'identifier les facteurs influençant la progression de l'affection. La mise au point d'indicateurs simples pour évaluer le risque d'évolution vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire (CHC) serait une avancée importante. Le devenir des personnes atteintes est un déterminant essentiel des actions de santé publique. Il doit être étudié par des modèles établis à partir de connaissances régulièrement mises à jour et intégrant une évaluation médico-socio-économique. Prévoir l'évolution de l'épidémie est indispensable pour éclairer la décision publique.

Connaître et réduire le risque nosocomial

PROMOUVOIR ET PÉRENNISER UN DISPOSITIF DE RECUEIL DE DONNÉES CONCERNANT LE RISQUE NOSOCOMIAL

L'importance du risque nosocomial actuel est difficile à évaluer. L'étude récente des séroconversions chez les donneurs de sang révèle une exposition nosocomiale chez 33 % des sujets, sans que l'on puisse être sûr que ces cas sont véritablement liés à ce type d'exposition. L'obligation faite à tous les établissements de soins depuis juillet 2001 de signaler les infections nosocomiales par le VHC à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) et au Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) devrait permettre de préciser le risque résiduel nosocomial, d'analyser ses modalités de survenue et d'aider ainsi à cibler l'information pour le respect des règles d'hygiène. Le groupe d'experts recommande de renforcer ce dispositif d'information. Par ailleurs, il recommande des enquêtes de pratiques dans certains secteurs à risque (anesthésie), mais également en dentisterie et dans le cadre de certains actes, tels que le tatouage et le piercing.

Les contaminations nosocomiales dans le secteur de l'hémodialyse peuvent s'effectuer de patient à patient, soit par l'intermédiaire du personnel de soins,

soit à partir du matériel médical. L'utilisation d'algorithmes de surveillance biologique doit permettre une meilleure identification des nouveaux cas et la réalisation d'enquêtes virologiques et épidémiologiques afin de mettre en œuvre des mesures correctives. Le groupe d'experts recommande de renforcer les systèmes de traçabilité de tous les actes invasifs, ce qui suppose des moyens.

APPORTER UN SOUTIEN INSTITUTIONNEL AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ POUR LA RÉDUCTION DU RISQUE NOSOCOMIAL

Le strict respect des règles d'hygiène universelles constitue la base des stratégies de prévention. Ces règles ont prouvé leur efficacité. Elles ont permis de réduire l'incidence des infections nosocomiales et sont notamment efficaces pour éliminer les infections en rapport avec la transfusion de sang ou de produits dérivés du sang. Le groupe d'experts recommande de faire un effort permanent pour le respect des précautions universelles et préconise une information répétée sur les règles définies. Il recommande de renforcer les programmes de formation du personnel soignant en particulier dans le secteur de l'hémodialyse. Mais de telles formations doivent être envisagées dans tous les secteurs à risque de transmission.

FORMER LES ACTEURS DU SECTEUR SOCIAL, SANITAIRE ET JURIDIQUE IMPLIQUÉS DANS L'ANALYSE DES DOSSIERS DE PATIENTS POTENTIELLEMENT VICTIMES D'UNE CONTAMINATION NOSOCOMIALE

L'imputabilité de l'infection virale C à un acte de soins chez un individu donné est simple lorsque l'infection est observée après un acte unique chez un patient ayant une sérologie négative avant l'acte et que l'on retrouve la cause précise de la contamination après enquête. En l'absence d'arguments virologiques directs, l'application pratique de la formulation de l'imputabilité nécessite de : définir toutes les causes possibles de transmission du virus pour lesquelles le raisonnement serait applicable ; définir quels types d'information sont pertinents pour différencier les infections imputables ou non à ces causes ; obtenir les probabilités correspondant à ces informations pertinentes ; disposer de ces informations pour tous les patients pour lesquels le problème de l'imputabilité est posé.

Le groupe d'experts recommande de développer une formation approfondie des acteurs impliqués dans la recherche d'une imputabilité. Il recommande de tenir compte des éléments suivants pour définir l'imputabilité d'une contamination à des produits sanguins ou à des actes médicaux :

- caractéristiques du patient (âge, maladie sous-jacente...) ;
- possibilité d'obtenir la preuve de l'origine de la contamination (disponibilité d'outils ou d'enquêtes virologiques et de moyens d'investigation) ;
- nature de l'acte à mettre en relation avec une causalité connue ; existence de cas documentés de contamination à partir d'un tel acte ;

- date présumée de l'acte suspecté de contamination à mettre en relation avec le calendrier des mesures ;
- lieu de l'acte (hospitalisation, ambulatoire) ;
- fréquence de l'acte ;
- estimation du risque de contamination associé à l'acte : résultats à mettre en relation avec la date présumée de la contamination ;
- présence d'autres facteurs de risque.

Prendre en charge les patients

DÉFINIR L'ÉTAT DE SANTÉ À PARTIR DU STADE DE LA MALADIE D'UNE PERSONNE INFECTÉE PAR LE VHC

L'infection par le VHC est à l'origine d'une hépatite chronique chez 55 à 90 % des personnes ayant rencontré le virus. La gravité de cette hépatite est liée au risque d'évolution vers la cirrhose, dont les complications sont les causes principales de décès. Le développement d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose est lent et inconstant. Le groupe d'experts recommande d'évaluer tout sujet ayant une sérologie positive et de positionner le sujet dans l'un des quatre groupes suivants :

- sujets guéris, ayant une sérologie VHC positive et une absence confirmée d'ARN du VHC dans le sérum ;
- sujets ayant une infection chronique et des lésions hépatiques minimales sans facteur favorisant la progression de ces lésions vers la cirrhose ;
- sujets ayant des lésions hépatiques significatives sans cirrhose constituée ou des facteurs de risque d'aggravation des lésions ;
- sujets ayant une cirrhose constituée, menacés à court terme de complications graves et de décès ou se présentant avec ces complications.

ADAPTER LA PRISE EN CHARGE ET LE SUIVI DU PATIENT SELON LE STADE DE SA MALADIE

Les sujets ayant une sérologie VHC positive et pas d'ARN du VHC dans le sérum n'ont pas de lésions histologiques hépatiques significatives et sont probablement guéris. Pour ces sujets, le groupe d'experts recommande de confirmer la réalité de l'éradication virale complète et la stabilité de cette situation à long terme. Des protocoles prospectifs de suivi sont recommandés.

Les sujets ayant une infection chronique et des lésions hépatiques minimales sans facteur favorisant la progression de ces dernières sont souvent des sujets jeunes ayant des transaminases sériques normales (ou peu élevées) de façon permanente. Le pronostic favorable doit être tempéré par la possibilité d'une accélération de la progression des lésions avec l'âge (après l'âge de 50 ans ?).

Le groupe d'experts recommande un suivi régulier de ces malades. Cependant, la périodicité et les modalités des examens de surveillance destinés à détecter l'aggravation des lésions doivent être précisées par des études complémentaires. Du fait de l'origine probablement réactionnelle des troubles psychologiques, le groupe d'experts recommande d'informer les malades sur ce pronostic favorable de leur affection.

Les sujets ayant des lésions hépatiques significatives sans cirrhose constituée ou des facteurs de risque d'aggravation des lésions doivent être pris en charge afin de tenter de limiter la constitution de lésions hépatiques graves – surtout une cirrhose. Ces malades représentent actuellement l'indication privilégiée du traitement, l'éradication virale permettant d'obtenir la stabilisation, voire la régression, des lésions hépatiques. Le groupe d'experts recommande de lutter contre les facteurs incriminés dans l'aggravation des lésions en particulier la consommation excessive d'alcool et l'excès de poids.

Les sujets ayant une cirrhose constituée sont menacés à court ou moyen terme de complications graves et de décès. Le risque est cependant variable d'un malade à l'autre. Le groupe d'experts recommande une prise en charge fondée sur des mesures communes à tous les malades atteints de cirrhose, quelle qu'en soit la cause : arrêt de toute consommation d'alcool, traitement préventif des ruptures de varices œsophagiennes, dépistage et traitement précoce du CHC. S'il parvient à éradiquer l'infection virale ou à réduire l'activité de la maladie, le traitement pourrait diminuer l'incidence de ces complications. Il est possible également que l'interféron joue un rôle propre par un effet antifibrosant. Ces effets doivent être mieux évalués et de nouveaux protocoles de traitement des patients cirrhotiques doivent être rapidement mis en place.

Le groupe d'experts recommande de permettre aux malades les plus gravement atteints un accès plus large et surtout plus rapide à la transplantation hépatique, seul traitement permettant d'obtenir une survie à long terme en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou de CHC.

PERSONNALISER LA PRISE EN CHARGE POUR CHAQUE PATIENT : CONSEILS DE VIE, PRISE EN COMPTE DES MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES, TRAITEMENT ANTIVIRAL

Le contrôle des cofacteurs d'aggravation de la fibrose est très important dans la prise en charge de chaque patient : arrêt de la consommation d'alcool, normalisation de l'indice de masse corporelle et correction des anomalies dysmétaboliques associées au surpoids, contrôle d'une coinfection virale par les traitements antiviraux adaptés. Le groupe d'experts recommande de prendre en compte pour chaque patient ces différents paramètres.

L'amélioration des modèles actuels permettra de mieux prédire l'évolution de la maladie hépatique. Cependant, pour un patient donné, l'ensemble des composantes est difficile à modéliser, d'autant que les simulations sont fondées sur des hypothèses issues de données fragmentaires reposant le plus souvent sur

une seule biopsie hépatique. Le groupe d'experts recommande de poursuivre les évaluations incluant des biopsies séquentielles au cours de la surveillance notamment dans les situations d'atteinte minimale et pour apprécier les bénéfices apportés par le traitement antiviral.

L'évaluation de la qualité de vie peut contribuer à la décision thérapeutique, aux côtés de données plus classiques comme la gravité de l'hépatite, les buts du traitement, les facteurs objectifs de réussite, la gestion des effets indésirables. Le groupe d'experts recommande de prendre en compte la qualité de vie dans la prise de décision thérapeutique et le suivi du patient.

Les sujets qui ne présentent plus d'infection ne nécessitent aucune mesure spécifique (sous réserve de s'assurer de la stabilité de cet état). Chez les malades ayant une hépatite minimale, les mesures de prévention secondaire sont fondamentales pour réduire la morbidité et la mortalité en rapport avec l'infection par le VHC. Elles seront d'autant mieux appliquées que les malades seront diagnostiqués précocement et pris en charge de façon optimale : conseils de vie, prise en compte du stade et des manifestations extra-hépatiques, traitement antiviral si nécessaire. Cette prise en charge peut être effectuée par les soignants du secteur libéral. Le groupe d'experts recommande de former ces soignants à la prise en charge, notamment thérapeutique, des patients, et au suivi des patients guéris.

FAVORISER L'APPROPRIATION PAR LES ACTEURS DE SANTÉ DES OUTILS DE MESURE DE QUALITÉ DE VIE

L'impact des manifestations hépatiques et extra-hépatiques sur la qualité de vie est appréciée par le médecin plus souvent de manière intuitive que par l'utilisation d'indicateurs standardisés de qualité de vie. Il existe cependant de nombreux instruments (questionnaires génériques ou questionnaires spécifiques) qui permettent des évaluations objectives prenant en compte le point de vue des patients. Des échelles visuelles analogiques peuvent être recommandées, notamment pour le suivi de l'asthénie. Par ailleurs, de nombreux questionnaires permettent de quantifier les variables classiques de la psychologie médicale : l'anxiété, le stress, la capacité à faire face... Le groupe d'experts recommande l'appropriation par les médecins et les investigateurs en charge des patients de tels instruments d'évaluation de la qualité de vie.

La qualité de vie d'une personne ayant une hépatite chronique est fonction du stade de sa maladie, des manifestations extra-hépatiques et, le cas échéant, d'une mise sous traitement antiviral. Le groupe d'experts recommande de tenir compte des éléments suivants pour définir la qualité de vie d'une personne atteinte : point de vue du patient, recueilli grâce à l'utilisation de questionnaires de qualité de vie ; état général et comorbidités ; asthénie ; expression clinique des manifestations extra-hépatiques ; traitement antiviral ; âge actuel, sexe, humeur, facteurs sociodémographiques, niveau d'éducation.

TENIR COMPTE DU STADE DE LA MALADIE ET DE CERTAINS COFACTEURS POUR DÉFINIR LE DEVENIR D'UNE PERSONNE ATTEINTE

Certains facteurs ont été clairement identifiés comme associés à un risque d'évolution de la maladie hépatique et d'autres comme protecteurs. Pour évaluer le devenir d'une personne atteinte, le groupe d'experts recommande de tenir compte des facteurs suivants :

- facteurs liés à l'hôte : âge actuel, âge au moment de la contamination, sexe, surpoids, syndromes dysmétaboliques (diabète, hyperlipidémie...), activité biochimique et histologique, importance de la fibrose, surcharge en fer ;
- facteurs liés à l'environnement : consommation d'alcool et de tabac, co-infections (VHB, VIH), immunodépression ;
- facteurs liés au virus : génotype, virémie.

Développer des recherches**PERFECTIONNER LES TECHNIQUES DE DÉSINFECTION**

L'infection nosocomiale peut se faire par l'intermédiaire d'un matériel mal décontaminé. Les endoscopes sont des instruments complexes et fragiles qui ne peuvent pas être stérilisés entre deux patients. Des procédures de désinfection ont été publiées, qui lorsqu'elles sont correctement appliquées sont totalement efficaces. Elles nécessitent plusieurs étapes : écouvillonnage, brosse des canaux internes, nettoyage avec un détergent, rinçage et incubation pendant 20 minutes dans une solution de glutaraldéhyde à 2 % suivie d'un rinçage. Depuis septembre 2001, les pinces utilisées lors des endoscopies doivent être à usage unique. Le groupe d'experts recommande d'effectuer des recherches qui permettraient de disposer de techniques de désinfection efficaces avec un protocole plus court.

ÉVALUER L'INCIDENCE DE L'INFECTION AIGUË PAR LE VHC EN HÉMODIALYSE

Malgré une diminution globale des chiffres de prévalence et d'incidence au cours des dix dernières années dans le secteur de l'hémodialyse, les infections *de novo* persistent. Ces infections nosocomiales non transfusionnelles surviennent sous la forme de cas groupés ou de cas sporadiques avec une incidence annuelle estimée actuellement à 0,5 % dans les pays industrialisés. Le mécanisme principal est une transmission croisée favorisée par la proximité physique entre un patient infecté et un patient non infecté.

Le groupe d'experts recommande d'évaluer l'incidence actuelle des hépatites aiguës chez les patients suivant des séances d'hémodialyse. Il recommande également d'évaluer l'efficacité d'un traitement au stade aigu de la maladie.

ÉVALUER À L'AIDE DE MODÈLES MATHÉMATIQUES L'IMPACT DES STRATÉGIES VISANT À DIMINUER LE RISQUE DE TRANSMISSION NOSOCOMIALE AU COURS DES SÉANCES D'HÉMODIALYSE

L'hémodialyse constitue un environnement médical où le risque d'exposition au sang est constant. Le risque semble persister malgré le respect des règles d'hygiène universelles. Le groupe d'experts recommande d'utiliser des modèles pour, entre autres, évaluer l'impact d'éventuelles stratégies visant à diminuer le risque de transmission. Cette modélisation peut être réalisée à partir des données disponibles dans la littérature sur la prévalence du VHC dans les unités d'hémodialyse et sur l'incidence du VHC chez les patients qui ont fréquenté des unités d'hémodialyse sur une période donnée.

L'organisation de séances d'hémodialyse effectuées séparément selon que les patients sont porteurs ou non du virus pourrait être une mesure coût-efficace pour les centres ayant une prévalence élevée de l'infection ou tout au moins pour rompre une chaîne de transmission. Le groupe d'experts recommande d'étudier de telles mesures de renforcement de la prévention en particulier dans des situations d'urgence ou d'activité intense.

EXPLOITER LES SOURCES DE DONNÉES DISPONIBLES POUR FAVORISER DES DÉMARCHES EXPLICITES D'IMPUTABILITÉ

La formalisation de la démarche d'imputabilité a permis de définir quelles informations épidémiologiques seraient pertinentes. La disponibilité de ces informations est peu envisageable rétrospectivement. Le groupe d'experts recommande qu'une analyse systématique des sources d'information disponibles (systèmes d'information hospitaliers et de traçabilité, synthèse critique de la littérature...) soit menée et éventuellement complétée par des approches formelles de consensus d'experts pour fournir des estimations des paramètres pertinents pour une démarche d'imputabilité.

METTRE EN PLACE DES COHORTES DE PATIENTS À DIFFÉRENTS STADES DE LA MALADIE

Les études de cohortes concernant l'évolution des malades atteints d'hépatite chronique sont très hétérogènes. Le premier facteur expliquant ces discordances est le mode de sélection des patients. Dans les études de cohortes de patients pour lesquels la date de contamination est connue avec précision (généralement il s'agit de personnes jeunes), on observe un faible risque d'évolution vers la cirrhose et donc peu d'événements cliniques en rapport avec la maladie hépatique. Cependant, le suivi après la contamination est sans doute encore trop court pour voir survenir des lésions graves. Il est possible que la progression des lésions s'accélère après l'âge de 50 ans. Les études issues des centres spécialisés dans le traitement des maladies du foie concernent des

populations de patients ayant des caractéristiques différentes (date de contamination souvent inconnue ; patients plus âgés ; présence d'anomalies cliniques ou biologiques, lésions hépatiques plus fréquemment graves ; incidence des complications et mortalité en rapport avec la maladie du foie plus élevées). Ces études surestiment probablement l'impact global des complications cliniques et de la mortalité par rapport à l'ensemble de la population contaminée par le VHC. Il existe par ailleurs des différences individuelles importantes dans la vitesse de progression des lésions hépatiques. Les facteurs influençant cette progression sont nombreux. Le groupe d'experts recommande de mettre en place des cohortes de malades atteints de lésions histologiques hépatiques à différents stades afin de pouvoir étudier les facteurs prédictifs de progression de la maladie, de même que leurs interactions.

METTRE AU POINT DES INDICATEURS SIMPLES PERMETTANT D'ÉVALUER LE RISQUE D'ÉVOLUTION VERS LA DÉCOMPENSATION DE LA CIRRHOSE OU VERS LE CHC

Le diagnostic de cirrhose est actuellement fondé sur l'histologie hépatique. Cette dernière a néanmoins des limites : elle nécessite un acte invasif (la ponction biopsique hépatique) et une hospitalisation ; le pourcentage de faux négatifs pour le diagnostic de cirrhose est de 15 % ; les scores histologiques n'évoluent pas de manière linéaire. Des travaux sont conduits actuellement pour mettre au point des méthodes non invasives permettant d'évaluer le degré de fibrose : utilisation de marqueurs sériques (acide hyaluronique, propeptide N-terminal du collagène 3 – PIIINP...), utilisation de scores associant plusieurs données biochimiques (score d'Oberti, Fibrotest, score de Forns...), imagerie. Le groupe d'experts recommande une évaluation prospective de ces tests par des équipes indépendantes de celles qui les ont proposés avant leur éventuelle utilisation à large échelle. Ces évaluations doivent porter sur les aspects de fiabilité et de validité notamment par comparaison avec l'histologie hépatique.

RECHERCHER LES RELATIONS POSSIBLES ENTRE L'INFECTION PAR LE VHC ET LES MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES

De nombreuses manifestations extra-hépatiques ont été décrites dans l'hépatite chronique virale C (asthénie, cryoglobulinémie, manifestations rénales, articulaires, cutanées, psychiatriques, neurologiques...). Des modèles physiopathologiques ont été proposés pour expliquer le lien entre le VHC et les manifestations extra-hépatiques mais l'absence de spécificité de nombreux symptômes rend le lien de cause à effet difficile à prouver. Toutefois, la qualité de vie résultant de l'expression de la maladie hépatique et extra-hépatique est parfois fortement altérée. Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches sur les relations causales possibles entre le virus et les manifestations extra-hépatiques.

AMÉLIORER LES PROTOCOLES ET LES OUTILS D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS

La littérature retrouve une altération constante de la qualité de vie des patients ayant une hépatite chronique virale C, altération accentuée pendant le traitement antiviral. Selon les séries, la fréquence des symptômes, cliniques ou biologiques, peut varier de 2 à 80 %. Ces résultats mettent en évidence l'intérêt de mesurer la qualité de vie des sujets infectés par le VHC. Cependant, les études sont souvent effectuées sur de petits effectifs (manque de puissance) et présentent des biais de recrutement alors que les instruments utilisés sont eux-mêmes de bons instruments. Le groupe d'experts recommande de conduire des études reposant sur des effectifs suffisants et représentatifs de la population. Il recommande également de mener des études qualitatives complémentaires afin de pouvoir confronter les problèmes exprimés spontanément par les patients aux données de la littérature et au contenu des instruments de mesure.

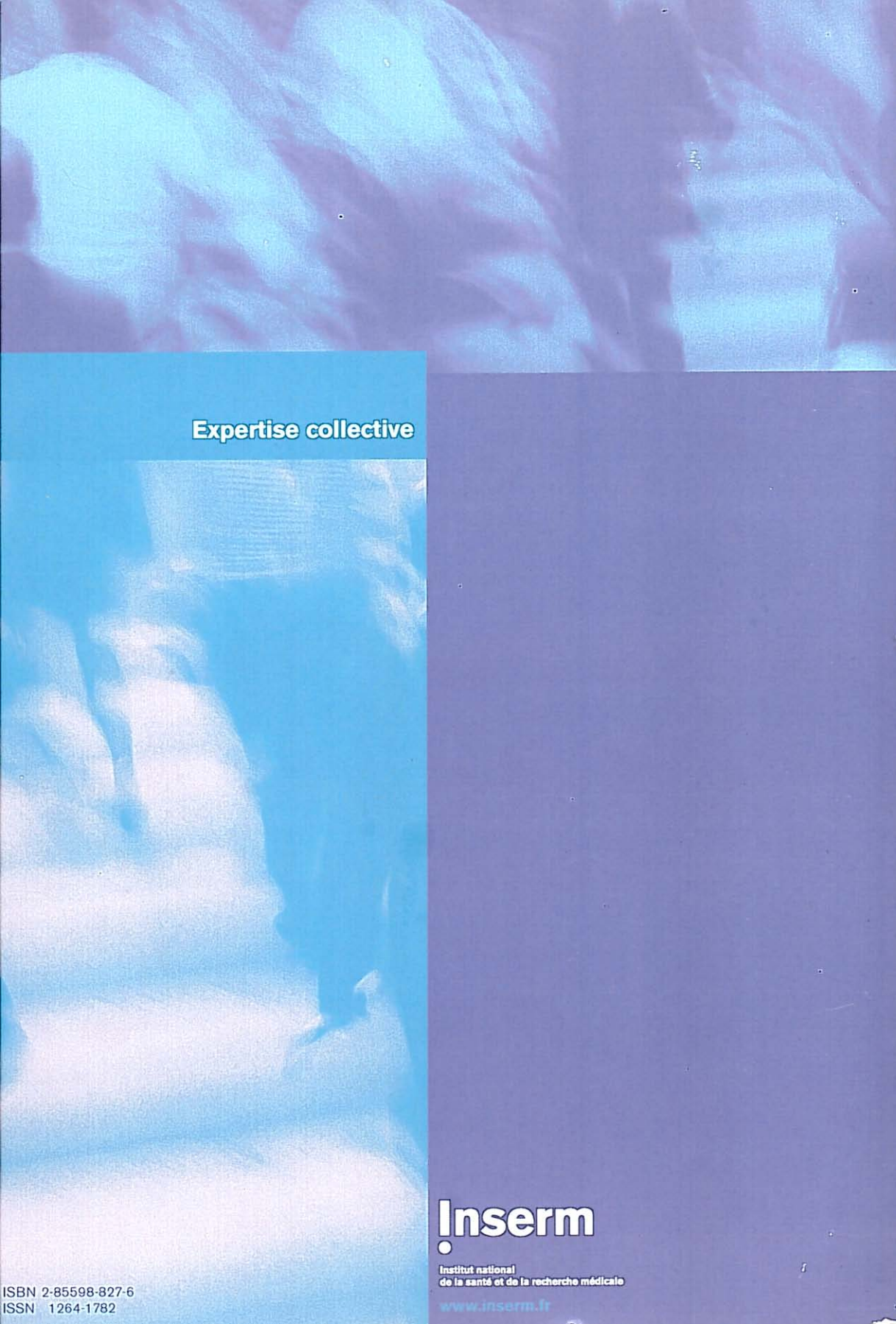
ÉVALUER LES ASPECTS MÉDICO-ÉCONOMIQUES DES NOUVELLES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN TENANT COMPTE DES COÛTS INDIRECTS, DE LA QUALITÉ DE VIE ET DES DISPOSITIONS À PAYER

Les résultats des évaluations françaises du traitement par interféron alpha de l'infection par le VHC convergent pour suggérer que la prise en charge thérapeutique de cette infection est coût-efficace, comparée d'une part à l'absence de traitement et d'autre part à des stratégies couramment proposées pour d'autres maladies. La prise en charge a considérablement évolué au cours de la dernière décennie, tant sur le plan de l'efficacité que du coût. Aujourd'hui, les traitements combinant l'interféron pégylé et la ribavirine offrent une meilleure perspective de réponses prolongées. L'arrivée de nouveaux marqueurs non histologiques de la fibrose devrait modifier la prise en charge des patients infectés par le VHC mais implique au préalable une évaluation rigoureuse. Le groupe d'experts recommande d'évaluer les aspects médico-économiques des nouvelles modalités de prise en charge thérapeutique et de suivi des patients infectés par le VHC. Il recommande d'intégrer dans les évaluations la qualité de vie, les coûts indirects et la disposition à payer individuelle et collective.

DÉVELOPPER DES MODÈLES MATHÉMATIQUES PRÉVISIONNELS DE L'ÉPIDÉMIE INTÉGRANT LES DONNÉES AU FUR ET À MESURE DE LEUR DISPONIBILITÉ

La modélisation mathématique est une approche utile lorsque les données disponibles sont insuffisantes. Elle permet de rassembler l'ensemble des connaissances et de formuler des hypothèses pour, par exemple, appréhender la dynamique de l'épidémie d'hépatite C et pour en estimer les conséquences futures.

Le modèle mis au point en France montre que les pratiques thérapeutiques actuelles dans le cas de l'infection par le VHC sont insuffisantes pour avoir un impact sur la morbidité et la mortalité dans les vingt prochaines années. En effet, le traitement ne concerne qu'une minorité de patients, car tous ne sont pas candidats au traitement et beaucoup de sujets potentiellement à traiter ne sont pas diagnostiqués. De plus, les nouveaux traitements efficaces sont encore trop récents pour avoir un impact significatif sur le devenir de la population infectée jusqu'en 1998. En revanche, les simulations montrent qu'un traitement efficace couvrant 50 % de la population au stade d'hépatite chronique et un traitement couvrant tous les nouveaux patients atteints de cirrhose auraient chacun un impact significatif sur la morbidité et la mortalité attendues de ces populations. Le groupe d'experts recommande la mise à jour des modèles au fur et à mesure qu'apparaissent de nouvelles données.



Expertise collective

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

www.inserm.fr