HAL
open science

Hépatite C : transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteintes

Jean-Pierre Bronowicki, Jean-Pierre Daurès, Sylvie Deuffic-Burban, Daniel Dhumeaux, Jacques Izopet, Alain Leplège, Sandrine Loubière, Stanislas Pol, André-Jean Rémy, Françoise Roudot-Thoraval, et al.

▶ To cite this version:

Jean-Pierre Bronowicki, Jean-Pierre Daurès, Sylvie Deuffic-Burban, Daniel Dhumeaux, Jacques Izopet, et al.. Hépatite C : transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteintes. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2003, 257 p., tableaux, graphiques. hal-01570662

HAL Id: hal-01570662

https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570662

Submitted on 31 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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

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

DANGER
LE PHOTOCOPILLAGE TUE LE LIVRE

Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1er 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).

Couverture : conception graphique © am bourgeois

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'hépato-gastro-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, Creteil

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'hépato-gastro-entérologie, centre hospitalier de Perpignan, Perpignan

Françoise ROUDOT-THORAVAL, 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'hépato-gastro-entérologie, hôpital Jean Verdier, Bondy

Yazdan YAZDANPANAH, 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 réplication 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 Bréchot
Directeur général de l'Inserm

Note de lecture

L'expertise collective de l'Inserm consacrée à l'hépatite C est une initiative qui doit être saluée au moins à deux titres : la pertinence des objectifs et le moment choisi pour la mener à bien.

Les informations recueillies bénéficient en effet des acquis du premier Programme national de lutte contre l'hépatite C lancé par Bernard Kouchner et parviennent au tout début du nouveau plan, en temps utile pour en influencer les étapes futures.

Cette « commande » de la DGS à l'Inserm s'inscrit dans la continuité des récentes conférences de consensus française et américaine et, permet d'en combler certains manques, mais aussi, et c'est louable, de répondre aux préoccupations des patients eux-mêmes.

Les coïncidences du calendrier renforcent encore cette opportunité puisque des décisions politiques récentes viennent, à l'occasion du renouvellement de l'ANRS, d'élargir les missions de cette agence en lui confiant la responsabilité de toute la recherche sur les hépatites virales B et C. Or, il s'agit d'un moment historique puisqu'il survient, précisément, alors que l'on a désormais acquis la certitude que l'hépatite C peut être curable et que sa première complication, la cirrhose, est en partie réversible si traitée à temps. Ce qui, au moins indirectement, fait espérer réduire le risque de carcinome hépatocellulaire, puisque la survenue de celui-ci est elle-même générée par la cirrhose.

Enfin et surtout, c'est actuellement que les nouvelles molécules antivirales (antiprotéases, hélicases, polymérases) confirment leur efficacité, annonçant une révolution thérapeutique susceptible de guérir ou de stabiliser la plupart des malades en quelques années.

En ciblant la transmission nosocomiale, l'histoire naturelle de la maladie et le devenir des patients, cette mise au point cherche à répondre en fait à plusieurs problématiques de nature bien différente :

- Les unes ont une dimension juridique : imputabilité de l'hépatite C à une transfusion méconnue du malade, risque nosocomial, impliquant l'hôpital ou le chirurgien s'il est lui-même infecté.
- Les autres sont de nature médico-économique, telle que la difficulté extrême de modéliser la probabilité de progression et les conséquences pour le système de soins d'une maladie protéiforme, multifactorielle, de pathogénie mal comprise, et dont le traitement peut modifier radicalement le devenir en fonction du stade évolutif auquel il sera prescrit.

Les réponses à ces questions sont indispensables aux décideurs politiques et de santé, afin de pouvoir, dès maintenant, réorienter au besoin les stratégies

concernant le dépistage, la prise en charge, la recherche et les incontournables programmations budgétaires.

La méthodologie scientifique retenue a été à la hauteur des enjeux. Un groupe multidisciplinaire, sous l'égide de l'Inserm, s'est astreint à une étude critique des bases de données et de la littérature.

Ce travail aboutit à un précieux thésaurus, dont la synthèse, au-delà de la réserve et de la prudence scientifique, est très riche d'enseignement.

Quelques « morceaux choisis » suffiront à illustrer la pertinence de l'analyse et des recommandations : le risque nosocomial est omniprésent, sous-estimé, difficile à cerner et encore plus à contrôler. La situation de l'hémodialyse par son ampleur et la survenue d'épidémies récurrentes, en France et dans le monde, impose de toute urgence un programme spécifique en cours de mise en œuvre.

L'imputabilité de l'hépatite C à un acte de soins, y compris à une transfusion, est reconnue comme « généralement difficile » et nécessite une procédure adaptée. Très sobrement le rapport conclut que l'étude des données confirme que la morbidité et la mortalité liées aux complications de la cirrhose, en particulier au carcinome hépatocellulaire, vont continuer d'augmenter en France jusqu'en 2020 (de 50 % au moins). En effet il est admis que l'impact des pratiques actuelles – minorité de patients traités et potentiels de malades évolutifs non dépistés – n'est pas suffisant pour influencer cette évolution.

Il serait nécessaire pour ce faire de traiter au moins 50 % des malades dont l'état s'aggrave. C'est reconnaître explicitement qu'on est encore loin des 80 % de malades traités que visait le premier programme de lutte contre l'hépatite C.

Et pourtant, le traitement est coût-efficace et se compare avantageusement à d'autres mesures prioritaires de santé publique, telles que la chimiothérapie anticancéreuse et antirétrovirale.

Les axes de recherche soulignent l'importance d'études de cohortes de patients évolués et/ou non répondeurs et le besoin d'indicateurs pertinents de progression vers la cirrhose et le cancer, car il faut impérativement permettre à plus de 100 000 malades concernés de bénéficier des progrès thérapeutiques imminents.

Il ne reste plus qu'à mettre en œuvre les priorités ainsi définies en précisant comment, dans le contexte actuel, on peut, de façon réaliste, atteindre quels objectifs, avec quels acteurs et quels moyens. C'est là bien sûr qu'est le défi, et le temps presse.

Professeur Christian Trépo
Chef du service d'hépato-gastro-entérologie
Hôpital de l'Hôtel Dieu, Lyon
Responsable du pôle de référence Hépatite C de Lyon

Note de lecture

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) touche plus d'un pour cent de la population française. Source d'une morbidité et d'une mortalité importantes, cette maladie, probablement présente en France depuis plusieurs siècles, a fait l'objet de progrès scientifiques spectaculaires au cours des quinze dernières années : identification du virus responsable en 1989 ; mesures de prévention de la transmission transfusionnelle, constamment renforcées au fil des années, jusqu'à l'adoption récente du diagnostic génomique viral qui a virtuellement supprimé ce mode d'infection ; optimisation des traitements antiviraux, avec aujourd'hui des taux de guérison de l'infection de l'ordre de 40 % pour le VHC de génotype 1 et 80 % pour les VHC de génotypes 2 et 3, tout au moins dans les grandes études cliniques d'enregistrement.

Ces progrès sont à l'origine du discours optimiste en vogue : « L'hépatite C est une maladie curable, les traitements n'ont cessé de progresser et de très nombreuses molécules antivirales sont en cours de développement, dont certaines en développement clinique précoce ; l'hépatite C n'en a plus pour très longtemps, nous la vaincrons ! » Comme souvent, la réalité pourrait être moins favorable. Les mécanismes expliquant l'efficacité des traitements antiviraux actuels ne sont pas connus. Le génotype viral le plus répandu en France (génotype 1) est associé aux taux de réponse les plus faibles. Les malades qui, aujourd'hui, n'éliminent pas l'infection virale au cours d'un traitement prolongé par l'interféron alpha pégylé et la ribavirine (traitement combinant un effet antiviral puissant et une stimulation de la clairance des cellules infectées par la réponse immune) pourraient, demain, se trouver à nouveau en situation d'échec thérapeutique avec un traitement purement antiviral. Et encore faudrait-il que quelques-unes des molécules actuellement en développement parviennent au stade de la commercialisation… Le contrôle de l'infection et de la maladie reste donc un élément fondamental du combat contre l'hépatite C. L'hypothèse – vraisemblable – que ce combat durera encore de nombreuses années donne toute sa valeur à l'expertise collective de l'Inserm sur la transmission nosocomiale du VHC, l'histoire de l'infection et le devenir des personnes atteintes.

La transmission nosocomiale de l'hépatite C reste sans doute fréquente. À une transmission « médicalisée » s'ajoute la transmission lors de pratiques non médicales, telles que le piercing, les tatouages… Les experts ont disséqué les différents aspects de la transmission nosocomiale de l'hépatite C, mais n'ont pu établir avec certitude son incidence actuelle. Faut-il s'en étonner ? Le propre de la transmission nosocomiale, dans un pays sensibilisé à ce problème depuis de nombreuses années et dans lequel des règles de prévention efficaces sont édictées et généralement suivies, est de survenir accidentellement et de

façon totalement imprévisible. La cause en est souvent une erreur d'application des mesures élémentaires de prévention, fait accidentel ou répété d'un soignant ou d'un groupe de soignants. Le résultat se traduit généralement par la survenue d'une épidémie localisée, telle que celles régulièrement rapportées au sein d'unités d'hémodialyse, où un malade source infecte un certain nombre de sujets pendant un temps donné, jusqu'à ce que l'épidémie soit découverte ou cesse spontanément. L'accumulation à l'échelle nationale de ce type d'accidents est sans doute responsable, chaque année, d'un grand nombre de nouveaux cas d'hépatite C, mais leur incidence globale reste très difficile à mesurer. On comprend la préoccupation des autorités sanitaires d'identifier le risque et d'améliorer la recherche d'imputabilité dans une société qui ne tolère plus la transmission d'une infection virale au cours des soins. La transmission nosocomiale de l'hépatite C ne doit cependant pas être l'arbre qui cache la forêt. Si elle doit être recherchée, prévenue, et à terme supprimée, la première cause d'hépatite C en France reste aujourd'hui l'usage de drogues par voie veineuse, et tous les efforts doivent être entrepris pour éviter la transmission dans cette population d'accès difficile, car c'est principalement là que réside la clé du contrôle de l'épidémie.

Connaître l'histoire naturelle de l'infection par le VHC est indispensable. C'est principalement sur la prédiction de l'évolution de l'infection chez une personne donnée que repose la décision thérapeutique. Améliorer la qualité de vie des malades est une préoccupation évidente : c'est l'objectif de la médecine depuis toujours. On peut d'ailleurs s'étonner qu'on ait dû attendre la fin du vingtième siècle pour affirmer cette évidence (ou lui trouver un nom…). Le groupe d'experts a fourni, à l'issue d'un travail considérable, une somme importante de connaissances et des recommandations larges, allant de la prise en charge individuelle aux recherches qui devraient être menées. Il est surprenant de constater à quel point on connaît mal encore l'histoire naturelle de la maladie virale C. Surprenante aussi notre incapacité à prévoir son évolution à l'échelon individuel. Qui a ou n'a pas besoin d'être traité ? Le traitement doit-il être administré rapidement ou peut-il être différé ? Les données objectives manquent pour répondre à ces questions, en dépit d'une abondante littérature. La simple évaluation de la gravité de la maladie est aujourd'hui insuffisante pour prendre une décision thérapeutique. L'évaluation doit être plus large et tenir compte à la fois du pronostic naturel de l'infection et du pronostic du traitement. La décision thérapeutique ne peut être la même chez deux malades ayant la même maladie hépatique, mais une probabilité de guérir après traitement de 80 % pour l'un (génotype 2 ou 3) et de 40 % pour l'autre (génotype 1).

Que retenir de cette expertise collective ? De nombreuses recommandations, justes, raisonnables, argumentées, qui devront être suivies d'effets si l'on veut réellement améliorer la qualité de vie de la population en lui évitant l'infection ou en la prenant en charge avec un objectif qui dépasse la simple

éradication virale. Que lui ajouter ? Deux points, principalement. Premièrement, l'importance de l'effort de recherche qui doit être poursuivi. L'hépatite C est une maladie fréquente, grave. C'est une priorité de santé publique. La France est un des trois pays de tête en matière de recherches sur l'hépatite C. L'effort national doit être poursuivi, amplifié, tant en recherche fondamentale qu'en recherche clinique, et ce, par tous les moyens. Cela passe par les attributions en moyens financiers et humains nécessaires aux organismes en charge de cette recherche, et par la volonté politique (à tous les niveaux) de la promouvoir. La France a un rôle à jouer en ce domaine et les premiers bénéficiaires en seront les malades. Deuxièmement, la France doit s'inscrire dans la lutte au niveau mondial. L'hépatite C touche environ 3 % de la population mondiale, soit 170 millions d'individus, dont une part importante vit dans les pays en développement. Si l'hépatite C n'apparaît pas en première ligne dans ces régions de forte mortalité liée au sida, au paludisme, à la tuberculose ou à l'hépatite B, elle n'en constitue pas moins une comorbidité importante, responsable de surmortalité. Nous pouvons croiser les bras et attendre que l'industrie pharmaceutique fournisse aux pays riches des médicaments chers et efficaces qui guériront un nombre important de malades. Nous pouvons également retrousser nos manches et investir dans l'épidémiologie, la prévention, la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie, le développement vaccinal et celui d'alternatives thérapeutiques accessibles et bon marché, et espérer voir le jour où, enfin, cette maladie qui aura occupé une grande partie de notre vie professionnelle aura disparu de la planète. Cette perspective est enthousiasmante, elle demandera de la volonté et des moyens.

Professeur Jean-Michel Pawlotsky
Chef du laboratoire de Virologie,
Urgences et Qualification virologiques (EA 3489)
Hôpital Henri Mondor, Université Paris XII, Créteil
Co-coordonnateur du Réseau national hépatites

Sommaire

Avant-Propos XIX

Analyse

Transmission nosocomiale 1
1. Différents modes de transmission et leur évolution 3
2. Transmission nosocomiale en hémodialyse 15
3. Transmission liée aux actes médicaux et chirurgicaux 39
4. Modélisation des risques de transmission nosocomiale 55
5. Approche du problème de l'imputabilité 71

Histoire de l'infection et devenir des personnes atteintes ... 83
6. Incidence, prévalence et leur évolution 85
7. Histoire naturelle de l'infection 95
8. Facteurs associés à la progression de la fibrose 117
9. Manifestations extra-hépatiques 137
10. Évaluation de la qualité de vie 151
11. Modélisation prévisionnelle de l'épidémie 167
12. Aspects médico-économiques du dépistage et du traitement 191

Synthèse 217

Recommandations 247

Avant-propos

Environ 1 % de la population adulte française (soit de 500 000 à 650 000 personnes) aurait des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC) dans le sérum. Comparée aux pays de l'Union européenne, où la prévalence du VHC varie entre 0,5 et 2 %, la France occupe une position intermédiaire. L'infection par le VHC se caractérise par un passage à l'état chronique dans 55 à 90 % des cas. Les complications les plus sévères sont la cirrhose (0,5 à 30 % des hépatites chroniques selon les populations étudiées) et le cancer hépatocellulaire (5 à 15 % des cirrhoses à 5 ans). En France, l'hépatite C est devenue la première cause de transplantation du foie. En 2002, le nombre de décès liés au VHC est estimé entre 2 000 et 4 400.

Déterminer l'incidence des nouvelles contaminations par le VHC et identifier les facteurs impliqués dans ces contaminations est indispensable afin d'améliorer les stratégies de prévention. Toutes les mesures prises successivement de 1985 à 2001 pour sécuriser le don du sang ont permis de réduire considérablement le risque résiduel en transfusion sanguine. En 2002, ce risque était estimé à une hépatite pour 6,65 millions de dons (données de l'Institut de veille sanitaire – InVS –). En revanche, un risque important de transmission persiste chez les usagers de drogue du fait du partage du matériel d'injection et de préparation. On estime de 2 700 à 4 400 le nombre annuel de nouveaux cas de contamination par le VHC chez les usagers de drogue injecteurs. Le plus souvent associée à un déficit d'application des règles d'hygiène, la transmission en milieu de soins constitue une préoccupation majeure des pouvoirs publics.

Les conséquences à long terme de l'infection par le VHC sont encore mal connues. Si certaines études ont montré que l'infection chronique peut évoluer dans 30 % des cas vers la cirrhose en moins de vingt ans, en l'absence de traitement, d'autres indiquent que l'impact clinique à long terme pourrait être moins sévère. Ces différences pourraient être liées à des facteurs connus pour influencer la vitesse de progression de la maladie, parmi lesquels l'âge (élevé) au moment de la contamination, le sexe masculin et la consommation excessive d'alcool.

Les modélisations qui permettent des projections pour les années à venir de l'incidence du VHC et de la morbidité et mortalité liées à l'évolution de l'hépatite C sont très utiles pour aider les décideurs dans les actions à mener. L'impact socio-économique de l'infection par le VHC en termes de qualité de vie des personnes atteintes est encore peu pris en considération.

La Direction générale de la santé (DGS), dans le cadre du plan national 1999-2002 de lutte contre l'hépatite C, a souhaité interroger l'Inserm à travers

la procédure d'expertise collective sur deux questions majeures : (a) l'état des connaissances concernant le risque attribuable à une transmission nosocomiale afin d'aider à la recherche d'imputabilité d'une infection à des produits sanguins ou à un acte médical invasif et (b) l'évolution de l'épidémie et l'état de santé, la qualité de vie et le devenir des personnes atteintes.

Pour répondre à la demande de la DGS, l'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire d'experts composé de médecins et de chercheurs en hépatologie, virologie, épidémiologie et biostatistique, économie et santé publique. Le groupe d'experts a travaillé à partir de la grille de questions suivante :

- Quelles sont les données sur les facteurs de contamination de l'infection par le VHC et la part de la contamination nosocomiale ? Quelles évolutions sont rapportées en fonction des mesures qui ont été prises ?
- Quelles sont les données d'estimation des risques de contamination au cours de différents actes invasifs médicaux et chirurgicaux (hémodialyse, endoscopie, anesthésie...) ?
- Quelles sont les données sur les transmissions patients-personnels soignants et inversement ? Quel est l'apport d'une modélisation ?
- Quelles sont les données nécessaires pour rapporter l'imputabilité d'une infection par le VHC à un acte médical ou chirurgical ?
- Quelles sont les évolutions constatées, en termes d'incidence et de prévalence de l'infection, des maladies hépatiques et de la mortalité par carcinome hépatocellulaire ?
- Comment caractériser les différents stades de la maladie hépatique ? Quels sont les facteurs liés au virus, à l'hôte et à son comportement qui influencent l'évolution de la maladie ?
- Quelles manifestations extra-hépatiques apparaissent aux différents stades et avant, pendant et après le traitement ?
- Quelles sont les répercussions de la maladie et de son traitement sur la qualité de vie du patient ? Quels sont les outils disponibles pour mesurer la qualité de vie ?
- Quelles sont, d'après les modélisations, les prévisions épidémiologiques pour la France ?
- Quel est le coût social de la maladie et de sa prise en charge ? Quels sont les éléments d'évaluation économique disponibles ?

L'interrogation des bases bibliographiques a conduit à sélectionner environ 600 articles. Le groupe d'experts a également appuyé sa réflexion sur les travaux menés sous l'égide des agences et instituts tels que l'ANRS, l'Anaes, l'Afssaps et l'InVS.

Au cours de séances de travail organisées entre les mois de septembre 2002 et avril 2003, les experts ont présenté, selon leur champ de compétence, l'analyse critique et la synthèse des travaux sur les différents thèmes. Ont ensuite été élaborés un document de synthèse et des recommandations dont la validation a été collective.

I

Transmission nosocomiale

1

Différents modes de transmission et leur évolution

Depuis l'introduction des tests de dépistage du virus de l'hépatite C (VHC), la surveillance de l'infection a permis d'observer l'évolution des caractéristiques des nouveaux cas diagnostiqués et les modifications de l'épidémiologie liées notamment aux mesures prises pour combattre l'infection. Ainsi, les modes de contamination par le VHC jouent un rôle différent dans le développement et la persistance de l'épidémie, influant sur l'évolution des caractéristiques des patients diagnostiqués.

Modes de contamination par le VHC

La transmission du VHC est essentiellement parentérale et résulte de la mise en contact direct du sang d'un sujet indemne avec le sang d'un sujet infecté.

Transfusion de produits sanguins

Elle a été la première cause reconnue de contamination et a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection jusqu'en 1990 (Alter et coll., 1989 ; Lefrère, 1997). Le nombre de sujets infectés par voie transfusionnelle en France au cours des dernières décennies a été estimé entre 100 000 et 400 000 ; les produits en cause étaient aussi bien des produits labiles (provenant le plus souvent d'un seul donneur) que des produits stables (médicaments dérivés du sang, préparés par fractionnement de pools plasmatiques provenant de donneurs multiples). Le risque de contamination transfusionnelle a été lié à plusieurs facteurs : la prévalence de l'infection virale C chez les donneurs de sang, la date de transfusion, le nombre et le type de produits transfusés, rendant compte de la fréquence de l'infection dans certains groupes comme les hémophiles ou les thalassémiques polytransfusés.

Ces quinze dernières années ont été marquées par une diminution progressive du risque d'hépatite post-transfusionnelle en rapport avec différentes mesures :

- l'introduction d'étapes d'inactivation virale (solvant-détergent) dans la préparation des fractions coagulantes (1987), puis dans la préparation des poches de plasma frais congelé (1992) ;

• un ensemble de mesures prises pour l'éviction des donneurs de sang à risque : élimination des unités de sang provenant de sujets ayant une valeur d'alanine aminotransférase (ALAT) supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale et contenant des anticorps anti-HBc (1988), élimination des unités de sang contenant des anticorps anti-VHC par les tests de première génération (mars 1990) puis de deuxième génération (mars 1991), éviction des donneurs dont la valeur d'ALAT est strictement supérieure à la limite supérieure de la normale (1992), utilisation des tests anti-VHC de troisième génération (1993) et sélection clinique stricte des donneurs, allant jusqu'à éliminer du don du sang tout sujet ayant des antécédents transfusionnels ou ayant eu une endoscopie dans les six mois précédant le don du sang (1997) (tableau 1.I).

Tableau 1.I : Calendrier des mesures concernant l'hépatite

Années	Mesures prises
1988	Élimination des unités de sang provenant de sujets ayant une valeur d'alanine aminotransférase (ALAT) supérieure à deux fois la limite haute de la normale et contenant des anticorps anti-HBc
1990	Dépistage obligatoire des donneurs par recherche des anticorps anti-VHC ; tests de 1re génération
1991-1993	Utilisation de tests anti-VHC de 2e puis 3e génération
1992	Eviction des donneurs dont la valeur d'ALAT est strictement supérieure à la limite haute de la normale
1993	Renforcement de la sélection clinique des donneurs
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
2001	Mise en place du dépistage génomique viral systématique chez les donneurs

Toutes ces mesures ont permis de considérablement réduire le risque. Ainsi, le taux de dons positifs est passé de 13,46/10 000 en 1991 à 1,52/10 000 en 2000. Pour les produits labiles, le risque résiduel est lié à la transfusion d'un sang qui aurait été prélevé pendant la période de silence sérologique précédant la séroconversion. Ce risque résiduel de transmission du VHC était estimé en France à la fin de 2000 à 1 pour 860 000 dons (IC 95 % = 1/430 000 à 1/3 300 000) (Pillonel et coll., 2001), correspondant à la survenue d'environ cinq hépatites post-transfusionnelles par an.

La mise en place, le 1er juillet 2001, du dépistage génomique viral systématique pour tout don du sang devrait encore réduire le risque résiduel de transmission par transfusion du VHC, en raison de la diminution de la durée

de la fenêtre sérologique, qui passe de 66 jours en moyenne avec les tests Elisa de 3e génération à 13 jours avec la recherche d'ARN du VHC. Le risque résiduel attendu est d'une hépatite post-transfusionnelle pour cinq millions de dons, soit moins d'une hépatite par an. La recherche de l'antigène de capside du VHC, qui n'a pas été retenue dans le dépistage des donneurs à risque, permettait quant à elle de diminuer la fenêtre sérologique de 66 à 14 jours en moyenne, donnant ainsi une estimation similaire du risque résiduel.

Usage de drogue intraveineux

Ce mode de contamination s'est développé à la fin des années 1960 dans une population jeune à prédominance masculine. Le partage des seringues était très fréquent avant l'épidémie de VIH, expliquant la forte séroprévalence du VHC chez les anciens usagers de drogue intraveineux (UDIV), estimée entre 50 et 80 % (Lucidarme et coll., 1994). Malgré la prise de conscience du risque viral lié à l'épidémie de VIH et l'autorisation de vente libre des seringues en pharmacie dès 1987, le risque de contamination par le VHC du fait de la toxicomanie n'a pas diminué aussi vite que le risque d'infection par le VIH. Cette persistance pourrait être liée au partage de seringues lors des premières injections ou au cours d'une incarcération (Roudot-Thoraval, 1998), ou au partage du petit matériel nécessaire aux injections (filtre, cuillère) (Hagan et coll., 2001). La plus forte contagiosité du VHC que du VIH et sa résistance en dehors du milieu biologique peuvent expliquer cette importante contamination résiduelle chez les toxicomanes. La mise à disposition récente de kits Stéribox comportant également un petit matériel de préparation stérile pourrait permettre une diminution de la transmission entre utilisateurs, à condition que les comportements à risque tendent véritablement à disparaître dans la population des UDIV. Différentes enquêtes montraient en 1998 une prévalence variant de 40 à 60 % selon les régions (Emmanuelli, 2000). Les résultats préliminaires d'une étude effectuée dans des centres de prise en charge ambulatoires de toxicomanes dans les régions Nord et Est montrent un taux de séroconversion de 10 % par an, et ce malgré l'information répétée sur les comportements à risque (Lucidarme et coll., 2001 ; Lucidarme, 2003). En 2002, une enquête de prévalence effectuée à Marseille (Emmanuelli, 2002) montre des taux élevés : 73 % chez les utilisateurs actuels, avec notamment chez les jeunes de 20 ans 43 % de séropositivité (anticorps anti-VHC). La mise sur le marché de produits de substitution depuis 1996 a fait diminuer progressivement la proportion d'usagers injecteurs, ce qui réduit le réservoir de sujets potentiellement contaminants. Ainsi, les estimations récentes chiffrent entre 170 000 et 190 000 les usagers de drogue et entre 80 000 à 100 000 le nombre d'injecteurs actifs, parmi lesquels 48 000 à 70 000 seraient positifs pour les anticorps anti-VHC. À côté de l'usage intraveineux, la diffusion du VHC semble également possible chez les usagers de drogue utilisant la voie intranasale. Le partage de la paille utilisée pour « sniffer », associé à des lésions

de la muqueuse nasale, pourrait expliquer ce mode de contamination (Conry-Cantilena et coll., 1996). Suite à l'enquête pilote conduite sur Marseille (Emmanuelli, 2002), une enquête nationale de prévalence est prévue. On peut espérer qu'elle montrera une réduction de l'infection virale C chez les UDIV, grâce à la politique de réduction des risques développée depuis plusieurs années et à la diffusion des nouveaux Stéribox.

Contamination nosocomiale ou iatrogène

Le rôle joué par la contamination nosocomiale est difficile à évaluer. L'existence d'antécédents d'actes chirurgicaux ou médicaux invasifs ne signifie pas obligatoirement qu'une infection virale C est d'origine nosocomiale. À l'inverse, la transfusion de sang ou autres produits sanguins peut être inconnue des malades, qu'il s'agisse de transfusions per-opératoires ou de perfusions de plasma en réanimation. La transplantation d'organe ou de tissu a pu être une source fréquente d'infection virale C avant 1996, date à laquelle la sélection de donneurs indemnes d'anticorps anti-VHC a été mise en place. En dehors des transfusions ou des transplantations d'organes et de tissus, la contamination nosocomiale relève essentiellement de l'utilisation de matériel mal désinfecté.

Le risque de transmission de malade à malade, par l'intermédiaire d'objets souillés ou par un mode manuporté, a été bien démontré dans les centres d'hémodialyse chez des malades non transfusés (Pol et coll., 1993 ; Simon et coll., 1994). Il a été évoqué (Andrieu et coll., 1995), puis démontré récemment (Bronowicki et coll., 1997), pour les endoscopies digestives avec biopsie. L'ARN du VHC a pu être détecté dans le canal opérateur d'endoscopes ou sur les pinces à biopsie avant désinfection, mais dans aucun cas après nettoyage et désinfection du matériel selon les recommandations (Bécheur et coll., 2000) ; cependant, il n'est pas exclu qu'une contamination constatée après un acte endoscopique ou chirurgical soit liée non à l'acte lui-même, mais au temps anesthésique, par exemple par utilisation abusive d'un même flacon d'anesthésique pour plusieurs malades. La fréquence de ce type de pratique est impossible à établir. Le risque nosocomial a aussi été démontré à l'occasion de l'utilisation inadéquate d'auto-piqueurs pour dosage de la glycémie (Desenclos et coll., 1998). Le mode de contamination nosocomial a pu être très fréquent entre 1950 et 1970, à une époque où les injections ou les actes chirurgicaux se faisaient avec du matériel non jetable et seulement stérilisé par chauffage et où les vaccinations pouvaient être faites « à la chaîne ». Une possible contamination après exposition nosocomiale est habituellement notée chez environ 20 % des malades pris en charge en milieu spécialisé (Roudot-Thoraval et coll., 1997). Il est intéressant de noter que les malades chez lesquels un risque nosocomial d'infection a été identifié ou dont le mode de contamination est inconnu ont des caractéristiques démographiques, cliniques et virologiques similaires à celles des malades contaminés à la même époque par transfusion (Pawlotsky et coll., 1995). Des études cas-témoins effectuées dans plusieurs

régions de France en population générale montrent le rôle possible des contaminations nosocomiales. Elles rapportent ainsi une fréquence plus grande d'antécédents de certains actes médicaux ou chirurgicaux chez les sujets positifs pour le VHC que chez les témoins (Galindo-Migeot et coll., 1997 ; Merle et coll., 1999), tels que des endoscopies digestives, la chirurgie urologique, des fausses couches spontanées et des interruptions volontaires de grossesse... Aujourd'hui, un meilleur respect des règles d'hygiène universelles et des recommandations de désinfection du matériel médical non jetable, ainsi que le développement du matériel à usage unique, devraient permettre à terme une quasi-disparition de ce type de risque nosocomial. Ainsi, le taux de séroconversion observé dans les centres d'hémodialyse dans lesquels la prévalence pouvait atteindre en moyenne 30 % au début des années 1990 est estimé actuellement à 0,35 % par an selon une étude multicentrique française (Izopet et coll., 2001). À côté de la transmission de malade à malade, de rares cas de transmission de médecin à malade ont été rapportés, à l'occasion d'interventions chirurgicales sanglantes, cardio-thoraciques ou gynécologiques (Esteban et coll., 1996, Ross et coll., 2002). Ce risque reste exceptionnel, estimé à 0,04 % à partir de l'étude sérologique des 2 286 femmes opérées sur une période de 7 ans par un gynécologue qui avait contaminé une de ces patientes ; parmi les sept autres femmes dépistées positives, aucune ne s'est avérée contaminée par le gynécologue après séquençage des génomes viraux (Ross et coll., 2002).

À côté de la contamination nosocomiale, la contamination iatrogène, difficile à prouver, ne peut être éliminée. En France, des enquêtes menées dans les centres pratiquant le tatouage et/ou le piercing, rendent compte de nombreuses déviations aux règles de précaution universelles (Luminet et coll., 2002), potentiellement à l'origine de risques sanitaires non évalués dans cette étude.

Autres modes de transmission

Les personnels de santé sont exposés aux contaminations par le VHC lors d'accidents d'exposition au sang et liquides biologiques. De nombreuses règles ont été établies pour augmenter la qualité de leur protection. Il est plus difficile d'en établir au sein de la famille lorsqu'un des membres est contaminé.

Exposition professionnelle

Elle est liée à une blessure accidentelle avec du matériel souillé ; c'est un mode de transmission mineur du VHC. Estimé à 2,1 % selon les résultats d'une analyse regroupant neuf études, le risque de contamination après accident avec exposition au sang pourrait atteindre 10 % quand le sujet source a une virémie élevée. Cependant, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les

professionnels de santé n'est pas différente de celle de la population générale. La surveillance des accidents d'exposition au sang (AES) chez le personnel de santé en France a permis d'observer une diminution du nombre de contaminations par le VHC dans les dix dernières années (Lot et coll., 2002).

Transmission familiale

La transmission familiale du VHC correspond à trois modes mineurs de contamination.

- La transmission entre partenaires sexuels a été initialement évoquée devant la constatation d'une séroprévalence plus élevée chez les partenaires de sujets séropositifs que dans la population des donneurs de sang. Cette transmission, très faible, est favorisée par une coinfection VIH (3 % *versus* 0 % chez les conjointes d'hémophiles co- et monoinfectés respectivement). Les études de séroprévalence transversales ne permettent pas d'affirmer que la transmission du VHC est réellement sexuelle, par l'intermédiaire des sécrétions biologiques. En effet, si l'ARN du VHC a été mis en évidence dans le sang menstruel des femmes infectées, il n'a pas été trouvé dans les sécrétions vaginales et sa présence dans le sperme est inconstante ; quand le virus y est retrouvé, c'est à des concentrations 10 à 100 fois plus faibles que dans le plasma. Au-delà de l'interrogation sur la contamination sexuelle ou survenant au cours d'actes sexuels, la séropositivité des partenaires pourrait être le fait d'un facteur de risque commun au couple ou du partage d'objets de toilette contaminés (Zylberberg et coll., 1999).
- La transmission entre sujets vivant sous le même toit pourrait être également liée au partage d'objets de toilette responsables de petites plaies. Elle pourrait être favorisée par une promiscuité forte et des conditions d'hygiène défectueuses.
- La transmission mère-enfant a été bien démontrée. Sur l'ensemble des séries européennes publiées, le risque de transmission est faible. Il a été estimé à 5 % en l'absence de coinfection par le VIH. Le risque est beaucoup plus élevé (15 à 20 %) quand les mères sont coinfectées par le VIH. La transmission du VHC dans ce cas est indépendante de celle du VIH. La contamination du nouveau-né semble survenir le plus souvent au moment de la naissance et son risque pourrait dépendre de l'importance de la charge virale chez la mère. Elle pourrait être favorisée par l'utilisation de forceps au cours des accouchements longs et difficiles ou par une rupture prolongée des membranes (Poiraud et coll., 2001) et diminuée en cas de césarienne programmée (Gibb et coll., 2000), mais les études sont encore insuffisantes pour recommander la pratique systématique d'une césarienne. L'allaitement n'apparaît pas comme un risque supplémentaire de transmission du VHC et n'est donc pas contre-indiqué. Le risque lié aux procédures d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez les couples dont au moins un des membres est infecté par le VHC est en cours d'évaluation en France. Les résultats préliminaires ne paraissent pas montrer d'excès de risque de transmission mère-enfant du VHC après AMP.

Modes de transmission non identifiés

Dans 10 à 30 % des cas en France selon les séries, le mécanisme de la transmission du VHC demeure inconnu. Plusieurs hypothèses peuvent être émises :

- un facteur de risque dissimulé par le malade (usage de drogue) ;
- un facteur de risque méconnu ou oublié (transfusion) ;
- une transmission percutanée méconnue, qu'il s'agisse de soins médicaux ou dentaires anciens, de pratiques telles que les vaccinations de masse ou les scarifications rituelles dans les pays à forte prévalence du VHC, ou d'autres modes anecdotiques (barbier, rixe, dopage, tatouage et piercing). Ces modes de transmission inconnus posent problème pour l'élaboration d'un plan de dépistage de l'infection virale C.

Modes résiduels de transmission du VHC

Les modes de contamination ont fortement évolué depuis l'introduction des tests de dépistage du VHC (tableau 1.II).

Tableau 1.II : Évolution des principaux modes de contamination

Avant 1970	Transfusion de produits sanguins Soins médicaux et chirurgicaux
1970-1990	Transfusion de produits sanguins ++ Actes invasifs Toxicomanie
Après 1990	Toxicomanie +++

Les hépatites post-transfusionnelles sont devenues exceptionnelles. Depuis longtemps, le développement du matériel à usage unique et une meilleure connaissance des modalités de stérilisation du matériel médicochirurgical ont contribué à fortement réduire le risque nosocomial, bien qu'on ne puisse exclure la persistance de fautes de désinfection. La transmission mère-enfant ne représente que quelques centaines de nouveaux cas par an. À l'inverse, la contamination en rapport avec l'utilisation intraveineuse de drogues a probablement peu diminué.

L'évolution progressive des modes de contamination a pu être observée sur les caractéristiques des malades nouvellement pris en charge avec, en 10 ans, une diminution des hépatites en rapport avec la transfusion (figure 1.1) et une augmentation des cas en rapport avec l'UDIV (tableau 1.III), cette évolution étant d'autant plus nette chez les hommes (figure 1.2).

L'étude de Pillonel et Laperche sur 112 donneurs de sang récemment infectés (séroconversion entre deux dons), sur la période 1994-2000, est indicatrice de

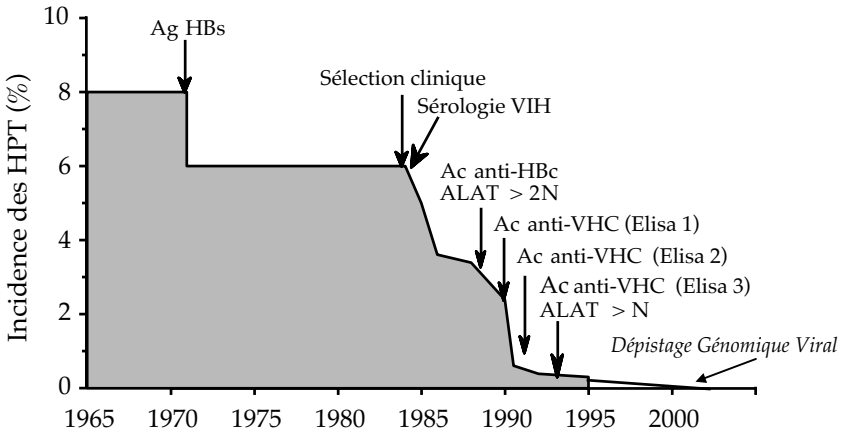


Figure 1.1 : Incidence des hépatites post-transfusionnelles (HPT) en fonction des mesures d'éviction des dons à risque

Tableau 1.III : 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)

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

certains facteurs de risque potentiels (Pillonel et Laperche, 2001). Cependant, les donneurs de sang, très sélectionnés, ne sont pas représentatifs de la population à risque et les facteurs de risque mentionnés mériteraient d'être authentifiés par l'étude d'un groupe témoin de donneurs de sang appariés et non infectés par le VHC (tableau 1.IV).

Relation entre la source présumée d'infection et le génotype du VHC

Il est bien établi que les six principaux génotypes du VHC ont une répartition géographique qui leur est propre. Ainsi, en Europe de l'Ouest et notamment en France, le génotype le plus fréquent est le génotype 1 (1b et 1a), suivi du

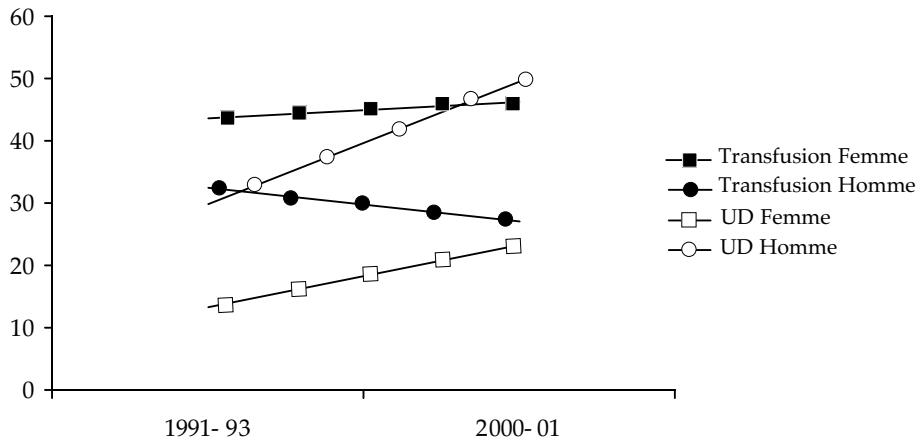


Figure 1.2 : Évolution du mode de contamination selon le sexe (d'après Roudot-Thoraval et coll., 1997 et Delarocque-Astagneau et coll., 2002 et 2003)
UD : usager de drogue

Tableau 1.IV : Facteurs de risque chez des donneurs de sang ayant présenté une séroconversion VHC entre 1994 et 2000 (d'après Pillonel et Laperche, 2001 ; 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

génotype 3 et du génotype 2. Une forte relation entre le mode présumé de contamination et les génotypes a également été montrée (Pawlotsky et coll., 1995, Martinot-Peignoux et coll., 1999). Le génotype 3, et dans une moindre mesure le génotype 1a, sont plus fréquents chez les sujets contaminés par usage de drogues, tandis que le génotype 1b, et dans une moindre mesure les génotypes 1a et 2 sont observés chez les malades transfusés exposés à un risque nosocomial. L'étude des génotypes nous permet également de suivre l'épidémie virale C et la répartition des modes de contamination au cours du temps. On observe ainsi chez les malades contaminés plus récemment une diminution des génotypes 1b et 2, au profit des génotypes 3 et 1a et plus récemment encore du génotype 4, lié à l'immigration africaine et qui se diffuse

dans des groupes d'usagers de drogues. Parallèlement au mode de contamination, il existe une forte relation entre l'âge des sujets infectés et la répartition des génotypes, montrant que 80 % des malades de plus de 60 ans sont de génotype 1 tandis que 40 % des malades de moins de 40 ans sont de génotype non 1. L'étude des génotypes constitue ainsi un moyen de surveillance des populations et aide à prévoir le type de malades qui seront à charge dans les années à venir ainsi que la probabilité de réponse au traitement antiviral dont nous disposons actuellement. En complément de certaines études épidémiologiques, l'étude plus précise des souches virales et de leurs liens phylogéniques permet d'établir des preuves moléculaires de transmission, notamment nosocomiale.

En conclusion, les différentes mesures prises depuis la reconnaissance de l'infection virale C ont permis de réduire l'incidence de l'infection, et sont notamment efficaces pour éliminer les infections en rapport avec la transfusion de sang ou de produits dérivés du sang. Les recommandations existent pour éviter les contaminations nosocomiales de malade à malade, soit par l'intermédiaire du personnel de soins, soit à partir du matériel médical et chirurgical. Un effort permanent pour respecter les précautions universelles et une information répétée sont toutefois nécessaires. Une recherche doit également être effectuée pour améliorer les techniques de désinfection et les rendre plus compatibles avec l'exercice médical quotidien. L'obligation faite à tous les établissements de soins, depuis juillet 2001, de signaler à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) et au Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) les infections nosocomiales à VHC devrait permettre d'estimer le risque nosocomial résiduel, d'analyser ses modalités de survenue et d'aider ainsi à cibler l'information pour le respect des règles d'hygiène.

Bibliographie

ALTER HJ, PURCELL RH, SHIH JW. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989, **321** : 1494-1500

ANDRIEU J, BARNY S, COLARDELLE P, MAISONNEUVE P, GIRAUD V et coll. Prévalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalière en gastro-entérologie. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : 340-345

BÉCHEUR H, HARZIC M, COLARDELLE P, DENY P, COSTE T et coll. Contamination des endoscopes et des pinces à biopsies par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2000, **24** : 906-910

BRONOWICKI JP, VÉNARD V, BOTTÉ C, MONHOVEN N, GASTIN I et coll. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997, **337** : 237-240

CONRY-CANTILENA C, VANRADEN M, GIBBLE J, MELPOLDER J, SHAKIL AO et coll. Route of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996, **26** : 1691-1696

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, CAMPESE C, ROUDOT-THORAVAL F, MIGUET JP, HILLON P et coll. Mise en place du système de surveillance de l'hépatite C à partir des pôles de référence en 2000-2001. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : 766

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, CAMPESE C, BRONOWICKI JP, COUZIGOU P, GORIA O et coll. Surveillance de l'hépatite C à l'échelon national à partir des pôles de référence volontaires, 2000-2001. *BEH* 2003, **16-17** : 90-93

DESENCLOS JC, BOURDIOL RAZÈS M, ROLIN B, GARANDEAU P, CHAU P et coll. Transmission nosocomiale du VHC documentée lors de l'investigation d'une épidémie hospitalière. *BEH* 1998, **7** : 25-27

EMMANUELLI J. Présentation des données et des indicateurs de mise en œuvre de la politique de RDR par le biais de SIAMOIS. *In* : Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques SIAMOIS. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice 2000 : 15-36

EMMANUELLI J. Epidémiologie du VHC et des infections transmissibles associées chez les usagers de drogue. Dépistage et prise en charge globale des personnes atteintes d'hépatite C. Rencontre nationale des acteurs de santé du 10 octobre 2002

ESTEBAN JL, GOMEZ J, MARTELL M, CABOT B, QUER J et coll. Transmission of hepatitis C by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996, **334** : 555-560

GALINDO-MIGEOT V, LAUWERS-CANCES V, PAYEN JL, PASCAL JP, POUS J. Facteurs de risques associés aux marqueurs sérologiques de l'hépatite C chez les sujets ne présentant pas de contamination connue : une étude cas-témoins en Midi-Pyrénées. *Bull Info Epidemiol* 1997, **47** : 1-3

GIBB DM, GOODALL RL, DUNN DT, HEALY M, NEAVE P et coll. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus : evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000, **356** : 904-907

HAGAN H, THIEDE H, WEISS NS, HOPKINS SG, DUCHIN J et coll. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health* 2001, **91** : 42-46

IZOPET J, SAUNE K, SALAMA G, PASQUIER C, PUEL J et coll. Infections nosocomiales à VHC en hémodialyse. *Ann Biol Clin* 2001, **59** : 7-8

LEFRÈRE JJ. Descriptive epidemiology of hepatitis C virus infection in France in 1996. *Transfus Clin Biol* 1997, **4** : 299-319

LOT F, MIGUERES B, YAZDANPANAH Y, TARANTOLA A, ABITEBOUL D et coll. Séroconversions professionnelles par le VIH et le VHC chez le personnel de santé en France, le point au 30 juin 2001. *BEH* 2002, **12** : 49-51

LUCIDARME D, FOUTREIN P, CREUSY C, FOIZY G, FOUTREIN-COMES MC et coll. Prevalence of hepatitis C, B and D markers and histopathological aspects in a group of intravenous drug addicts. *Gastroenterol Clin Biol* 1994, **18** : 964-968

LUCIDARME D, ILEF D, HARBONNIER J, JACOB C, DECOSTER A et coll. Étude prospective multicentrique de l'incidence et des facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un groupe de toxicomanes du Nord-Est de la France : méthodologie, résultats intermédiaires (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 629

LUCIDARME D. Étude de l'incidence et des facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les toxicomanes injecteurs du Nord et de l'Est de la France. Rapport de fin d'étude, janvier 2003

LUMINET B, GUYONNET JP. Sécurité sanitaire, tatouage et piercing, des pratiques professionnelles à risques. *BEH* 2002, **4** : 15-17

MARTINOT-PEIGNOUX M, ROUDOT-THORAVAL F, MENDEL I, COSTE J, IZOPET J et coll. Hepatitis C virus genotypes in France : relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. *J Viral Hepatitis* 1999, **6** : 435-443

MERLE V, GORIA O, GOURIER-FERY C, BENGUIGUI C, MICHEL P et coll. Facteurs de risque de contamination par le virus de l'hépatite C. Étude cas-témoins en population générale. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 439-446

PAWLOTSKY JM, TSAKIRIS L, ROUDOT-THORAVAL F, PELLET C, STUYVER L et coll. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995, **171** : 1607-1610

PILLONEL J, LAPERCHE S. Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France de 1991 à 2000. *BEH* 2001, **46** : 207-209

POIRAUD S, COHEN J, AMIOT X, BERKANE N, FLAHAULT A et coll. Etude cas-témoin des facteurs de risque de transmission materno-infantile du virus de l'hépatite C (VHC) (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : A96

POL S, ROMEO R, ZINS B, DRISS F, LEBKIRI B et coll. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients : significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993, **44** : 1097-1100

ROSS RS, VIAZOV S, THORMÄHLEN M, BARTZ L, TAMM J et coll. Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients. *Arch Intern Med* 2002, **162** : 805-810

ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease : a French survey of 6,664 patients. The study group for the prevalence and the epidemiology of hepatitis C virus. *Hepatology* 1997, **26** : 485-490

ROUDOT-THORAVAL F. L'hépatite C en milieu carcéral : faut-il dépister ? *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : 41-42

SIMON N, COUROUCÉ AM, LEMARREC N, TRÉPO C, DUCAMP S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994, **46** : 504-511

ZYLBERBERG H, THIERS V, LAGORCE D, SQUADRITO G, LEONE F et coll. Epidemiological and virological analysis of couples infected with hepatitis C virus. *Gut* 1999, **45** : 112-116

2

Transmission nosocomiale en hémodialyse

Les patients hémodialysés constituent une population à haut risque d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Malgré une diminution globale des chiffres de prévalence et d'incidence au cours de ces dix dernières années, les infections *de novo* persistent. Ces infections sont d'origine nosocomiale non transfusionnelle. L'imputabilité, difficile à établir sur des études épidémiologiques à grande échelle, bénéficie aujourd'hui de la disponibilité d'outils virologiques permettant de tracer l'origine des infections et de préciser le mécanisme de transmission. Après avoir décrit l'intérêt mais aussi les limites de ces outils, seront abordés les tendances épidémiologiques de l'infection à VHC en hémodialyse, les mécanismes de transmission du virus, les conséquences de l'infection chez les sujets infectés et les stratégies actuelles de prévention.

Outils virologiques

Bien qu'ayant certaines limites, la détection et la caractérisation de l'ARN viral présentent un très grand intérêt diagnostique.

Virus de l'hépatite C

Le VHC est un virus à ARN monocaténaire linéaire à polarité positive, enveloppé, dont le diamètre est d'environ 50 nm. Six génotypes majeurs 1-6 ont été identifiés (Simmonds, 1999). La comparaison des séquences nucléotidiques virales des individus infectés indique une variabilité génétique d'environ 30 % entre génotypes, 20 % entre sous-types au sein d'un même génotype et 10 % entre souches au sein d'un même sous-type. À l'échelle individuelle, le VHC existe sous la forme d'une population hétérogène de variants génétiquement proches constituant la quasi-espèce virale.

Tests de diagnostic

Les tests indirects permettent la mise en évidence des anticorps anti-VHC. Les tests utilisés pour le dépistage sont aujourd'hui des tests immunoenzymatiques de 3e génération (Pawlotsky, 2002 ; Richter, 2002). Certains tests sérologiques permettent également la détermination du génotype.

Les tests directs permettent la mise en évidence de l'ARN VHC ou de l'antigène de capside du virus (Pawlotsky, 2002 ; Richter, 2002). Si l'ARN VHC et l'antigène de capside sont des paramètres de détection et de quantification du virus, seul l'ARN permet la caractérisation virale. Celle-ci consiste à identifier le génotype par différentes techniques d'hybridation moléculaire ou à déterminer la séquence nucléotidique de différentes régions génomiques.

Intérêts

La recherche des anticorps anti-VHC est une méthode de dépistage, mais la mise en évidence de l'infection repose sur la recherche de l'ARN viral. La caractérisation génomique permet de tracer l'origine d'une infection.

Élaboration d'algorithmes diagnostiques performants

Les anticorps anti-VHC sont des marqueurs d'exposition au virus, et non des marqueurs d'infection. Les tests sérologiques de 3e génération présentent des performances excellentes en termes de sensibilité et de spécificité (Dalekos et coll., 1998). Cependant, en cas d'infection aiguë, la mise en évidence des anticorps s'effectue habituellement 1 à 12 semaines après l'élévation de l'activité des alanine aminotransférases (ALAT). L'identification d'une infection à VHC repose sur la mise en évidence de l'ARN VHC ou de l'antigène de capside ; les tests vis-à-vis de ce dernier ont une sensibilité moindre que ceux ciblés sur l'ARN VHC. Les tests de mise en évidence de l'ARN sont aujourd'hui standardisés. La limite de détection des différents tests commercialisés est parfaitement établie grâce à des standards internationaux. Les contrôles de qualité réalisés dans les laboratoires au cours de ces trois dernières années ont montré leur fiabilité.

Chez un individu immunocompétent, une infection aiguë se caractérise par une élévation des ALAT, l'absence d'anticorps anti-VHC et la présence d'ARN VHC. Une infection chronique se caractérise par la présence d'anticorps anti-VHC et d'ARN VHC, une infection ancienne et guérie par la présence d'anticorps anti-VHC et l'absence d'ARN VHC. Ces données s'appliquent aux patients hémodialysés pour lesquels l'immunodépression n'altère pas de manière significative la fréquence de détection des anticorps anti-VHC avec les tests actuels (Salama et coll., 2000).

Bien que les hémodialysés présentent des valeurs d'ALAT plus faibles que les sujets à fonction rénale normale (Guh et coll., 1995 ; Yasuda et coll., 1995 ;

Caramelo et coll., 1996 ; Fabrizi et coll., 1997), la mesure longitudinale de ce paramètre constitue un excellent indicateur d'infection aiguë. Ainsi, une élévation des ALAT au-delà du taux de base à l'échelle individuelle doit inciter, en l'absence d'autre étiologie évidente, à rechercher l'ARN VHC (Fabrizi et coll., 1998 ; Salama et coll., 2000).

Détermination de l'origine d'une infection : lien de causalité

La connaissance du génotype du VHC peut dans certains cas être utile pour écarter l'origine d'une infection, lorsque le sujet nouvellement infecté et le sujet source potentiel ne sont pas porteurs du même génotype. Lorsque les génotypes des virus des sujets nouvellement infectés et des sujets sources potentiels sont identiques, il est nécessaire de déterminer la séquence de régions génomiques variables telles que la région hypervariable HVR-1 du gène E2 ou la région NS5B. Les séquences virales obtenues ainsi que des séquences contrôles permettent ensuite la réalisation d'analyses phylogénétiques par différentes méthodes (Whelan et coll., 2001). La robustesse des liens génétiques objectivés par ces méthodes doit ensuite être testée par une méthode statistique de ré-échantillonnage (Whelan et coll., 2001). En règle générale, plusieurs régions génomiques sont analysées avec différentes méthodes et différents panels de séquences. Il est ainsi souvent possible d'établir la cause d'une infection.

Limites

Les conclusions les plus intéressantes sont obtenues lorsque les analyses phylogénétiques sont orientées par le contexte épidémiologique. Les liens génétiques entre les souches virales doivent être étudiés idéalement au moment de l'événement de transmission. En effet, après l'événement de transmission, les populations virales évoluent chez le sujet nouvellement infecté et chez les sujets sources potentiels. La reconstruction de la chaîne de transmission devient alors beaucoup plus difficile et la région génomique la plus pertinente dans ces circonstances n'a pas été clairement établie (Allain et coll., 2000 ; Cochrane et coll., 2002 ; Salemi et coll., 2002). De plus, des évolutions génétiques avec convergence virale ont été décrites. En pratique, il est souhaitable d'étudier au moins 2 régions génomiques soumises à des pressions sélectives différentes (par exemple, HVR-1 et NS5B).

D'autres difficultés sont liées à l'obtention de valeurs faibles inférieures à 70 % lors de la méthode de ré-échantillonnage ou à des discordances dans les liens génétiques observés selon les régions génomiques étudiées. Il est alors nécessaire de cloner le virus et de séquencer un nombre suffisamment élevé de clones (en règle générale supérieur à 20) afin d'identifier le ou les variants ayant été à l'origine de l'infection.

Enfin, les études moléculaires ne permettent pas de déterminer le sens de la transmission virale (individu A → individu B ou individu B → individu A).

Elles ne permettent pas non plus d'établir le caractère direct ou indirect de la transmission (individu A → individu B ou individu A → X ? → individu B).

Prévalence et incidence

Depuis la maîtrise de la contamination par transfusion sanguine, la transmission nosocomiale non transfusionnelle représente la source majeure de transmission du VHC en hémodialyse.

Virus transmissibles par le sang

Le véhicule de la transmission du VHC en hémodialyse est le sang. Il en est de même pour d'autres virus hépatotropes comme le virus de l'hépatite B (VHB) et celui de l'hépatite D (VHD), pour les rétrovirus VIH et HTLV, et pour des virus fréquents dans la population générale mais dénués de pouvoir pathogène (virus de l'hépatite G – GBV-C ou VHG – et *transfusion transmitted virus* – TTV –).

Historiquement, les hémodialysés ont été fréquemment infectés par le VHC à l'occasion de transfusions sanguines, lors de l'administration de produits sanguins ou lors de transplantations (Zeldis et coll., 1990 ; Chan et coll., 1993 ; Pereira et Levey, 1997). Ces modes de transmission ont aujourd'hui disparu en raison du dépistage sérologique des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang et d'organes depuis 1990 et du moindre recours à la transfusion grâce à l'utilisation d'érythropoïétine pour traiter l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale. L'introduction du dépistage génomique en 2001 chez les donneurs de sang a encore réduit le risque de transmission du virus par transfusion (Pillonel et coll., 2002). La toxicomanie par voie injectable ou intranasale ne constitue qu'un mode mineur de transmission chez les hémodialysés (Zeldis et coll., 1990 ; Pereira et Levey, 1997). Le mode essentiel de transmission est aujourd'hui la transmission nosocomiale non transfusionnelle probablement liée aux accès vasculaires répétés constituant à la fois une porte d'entrée pour les infections et une source de dissémination lors de saignements.

Prévalence

Quel que soit le pays, la prévalence des anticorps anti-VHC en hémodialyse est plus élevée que dans la population générale. Elle est de 20 % en Europe du Sud (Morales et coll., 2000 ; Petrosillo et coll., 2001), 15 à 42 % en France (Pol et coll., 1993 ; Couroucé et coll., 1995 ; Dussol et coll., 1995 ; Olmer et coll., 1997 ; Salama et coll., 2000), moins de 5 % en Europe du Nord (Morales et coll., 2000 ; Schneeberger et coll., 2000) et 10 à 50 % aux États-Unis (Roth, 1995 ; Pereira et Levey, 1997 ; Natov et coll., 1998 ; Stehman-Breen et

coll., 1998). Il importe de noter qu'à l'intérieur d'un même pays, la prévalence varie d'un centre à l'autre (Natov et coll., 2000 ; Salama et coll., 2000). Au cours de la dernière décennie, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les hémodialysés tend à diminuer mais elle reste toujours à des niveaux élevés (Jadoul et coll., 1993 et 1998). De plus, cette tendance reste à confirmer en raison des variations au cours du temps dans les tests utilisés et dans les stratégies de dépistage. Les études les plus récentes conduites à grande échelle avec des tests sérologiques de 3e génération et des tests standardisés pour la mise en évidence de l'ARN VHC montrent que la prévalence de l'ARN VHC chez les sujets porteurs d'anticorps anti-VHC est d'environ 70 % (Salama et coll., 2000 ; Schneeberger et coll., 2000). Ce chiffre est similaire à celui observé chez des individus à fonction rénale normale (Tong et coll., 1995 ; Hoofnagle, 2002).

Incidence

Des études prospectives monocentriques (Simon et coll., 1994 ; Forns et coll., 1997 ; Iwasaki et coll., 2000 ; Vladutiu et coll., 2000) ou multicentriques (Jadoul et coll., 1993 ; Fabrizi et coll., 1998 ; Jadoul et coll., 1998 ; Kobayashi et coll., 1998 ; Schneeberger et coll., 2000 ; Petrosillo et coll., 2001) ont permis d'établir l'incidence de l'infection à VHC en hémodialyse. L'incidence annuelle varie selon les études entre 0 % et plus de 10 % (tableau 2.I).

Tableau 2.I : Incidence de l'infection à 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

Plusieurs études ont montré une diminution des chiffres d'incidence au cours des dernières années (Simon et coll., 1994 ; Jadoul et coll., 1998) mais pas toutes (dos Santos et coll., 1996 ; Natov et coll., 1998 ; Lombardi et coll., 1999 ; Schneeberger et coll., 2000 ; Vladutiu et coll., 2000). La diminution

globale de l'incidence est vraisemblablement liée à la réduction de la transmission du virus par transfusion après 1990 mais également à un meilleur respect des règles d'hygiène universelles (Jadoul et coll., 1998).

Un autre indicateur d'incidence est la fréquence des individus chez lesquels l'ARN VHC est détectable alors que les anticorps anti-VHC ne sont pas détectés avec des tests de 3e génération. Un chiffre de 5/1 077 (0,5 %) a été déterminé dans une étude multicentrique française (Salama et coll., 2000). Ce résultat est parfaitement cohérent avec l'incidence annuelle de 0,4 % obtenu dans la même population suivie pendant 3 ans (Izopet et coll., 2001). Dans une étude multicentrique néerlandaise, la fréquence des hémodialysés anti-VHC (–)/ARN VHC (+) était de 0,23 % (Schneeberger et coll., 1998).

Mécanismes de transmission

Les données disponibles montrent que l'infection virale C peut trouver un milieu propice à sa diffusion dans les unités de dialyse.

Éléments en faveur d'une transmission nosocomiale non transfusionnelle

La comparaison de la population générale et de la population des hémodialysés indique une prévalence élevée de l'infection chez ces derniers. Plusieurs éléments sont en faveur d'une transmission nosocomiale non transfusionnelle du VHC.

Données épidémiologiques

Il a été montré que la prévalence des anticorps anti-VHC chez les hémodialysés était liée à la durée de dialyse indépendamment du nombre de transfusions sanguines (Pereira et Levey, 1997 ; Salama et coll., 2000). La prévalence de l'infection à VHC est plus élevée en centre qu'en autodialyse ou en dialyse péritonéale (Chan et coll., 1991 ; Dussol et coll., 1995 ; Morales et coll., 2000 ; Natov et coll., 2000 ; Salama et coll., 2000). Une incidence élevée de l'infection à VHC a également été observée dans des unités où la prévalence de l'infection était élevée (dos Santos et coll., 1996 ; Pujol et coll., 1996 ; Kobayashi et coll., 1998). Enfin, il a été observé dans de nombreuses études des infections *de novo* à VHC chez des hémodialysés non toxicomanes n'ayant jamais été transfusés (Jadoul et coll., 1993 ; Simon et coll., 1994 ; Salama et coll., 2000 ; Schneeberger et coll., 2000).

Études moléculaires

Les analyses moléculaires ayant permis de confirmer la transmission nosocomiale non transfusionnelle en hémodialyse peuvent être classées en deux catégories selon qu'elles ont été réalisées à titre systématique ou dans un

contexte épidémique (tableau 2.II). Les régions génomiques étudiées sont le plus souvent la région HVR-1 de E2 ou la région NS5B.

Tableau 2.II : Études moléculaires visant à documenter la transmission nosocomiale non transfusionnelle du VHC en hémodialyse

Auteur, année	Pays	Type d'étude	Région analysée	Génotype (nb de nouveaux cas)
Sampietro, 1995	Italie	systématique	5'NC	4
Zeuzem, 1996	Allemagne	systématique	5'NC et NS5	non précisé
De Lamballerie, 1996	France	systématique	E2-HVR1	1b
Munro, 1996	Grande-Bretagne	systématique	NS5A	1a
Mizuno, 1996	Japon	systématique	E2-HVR1	1b
Irish, 1999	Grande-Bretagne	systématique	NS5B	2
Hosokawa, 2000	Japon	systématique	E2-HVR1	1b
Abacioglu, 2000	Turquie	systématique	NS5B	2a
Allander, 1994	Suède	contexte épidémique	E2-HVR1	1b (4)
Stuyer, 1996	Belgique	contexte épidémique	C	1b (23)
Le Pogam, 1998	France	contexte épidémique	NS5B	4 (4)
Izopet, 1999	France	contexte épidémique	E2-HVR1	1b (6), 1a (4)
Katsoulidou, 1999	Grèce	contexte épidémique	NS5B	4 (5)
Grethe, 1999	Allemagne	contexte épidémique	E2-HVR1	1a (14)
Halfon, 2002	France	contexte épidémique	E2-HVR1	1a (2)
Koluko, 2002	Japon	contexte épidémique	E1	1b (11)

Les études réalisées en dehors de tout contexte épidémique retrouvent parfois chez les patients hémodialysés un génotype très rarement observé dans la population générale (Sampietro et coll., 1995 ; Abacioglu et coll., 2000). Il a été montré une homogénéité des variants VHC chez les patients hémodialysés infectés d'une même unité comparés à l'hétérogénéité des variants de patients infectés issus de la population générale (Sampietro et coll., 1995).

Toutes les analyses phylogénétiques réalisées (Sampietro et coll., 1995 ; de Lamballerie et coll., 1996 ; Munro et coll., 1996 ; Mizonu et coll., 1998 ; Irish et coll., 1999 ; Abacioglu et coll., 2000 ; Hosokawa et coll., 2000), sauf une (Zeuzem et coll., 1996), montrent chez les patients dialysés dans le même centre des groupements génétiques des souches VHC circulantes.

Les études réalisées dans un contexte épidémique en raison de la survenue de cas groupés d'infections observés dans un même centre sur une courte période de temps sont plus informatives car elles permettent en général de déterminer le ou les cas index ayant transmis le virus (Allander et coll., 1994 ; Stuyver et coll., 1996 ; Le Pogam et coll., 1998 ; Izopet et coll., 1999 ; Katsoulidou et coll., 1999 ; Grethe et coll., 2000 ; Halfon et coll., 2002 ; Kokubo et coll., 2002).

Mécanismes de transmission nosocomiale non transfusionnelle

Trois principaux mécanismes peuvent théoriquement contribuer à la transmission nosocomiale du VHC chez les patients hémodialysés :
- par le personnel soignant infecté par le VHC ;
- par les générateurs de dialyse contaminés ;
- la transmission croisée lors des soins.

La transmission du VHC au personnel soignant lors d'un accident d'exposition au sang a été décrite en hémodialyse (Abiteboul et coll., 2002 ; Cariani et coll., 1991 ; Lombardi et coll., 1999), mais elle sort du cadre de cette revue.

Personnel soignant

La transmission du virus par le personnel soignant infecté par le VHC a été décrite dans différentes situations cliniques : chirurgien (Esteban et coll., 1996 ; Brown, 1999 ; Duckworth et coll., 1999 ; Ross et coll., 2002) ou infirmier-anesthésiste (Ross et coll., 2000). Ce mécanisme de transmission n'a pas été décrit en hémodialyse. La plupart des études publiées ne rapportent pas le statut VHC du personnel soignant. Lorsque cela est réalisé, le personnel ne possède pas d'anticorps anti-VHC.

Générateurs de dialyse

Dans certains pays comme les États-Unis, les dialyseurs peuvent être réutilisés après décontamination (CDC, 2001). Il a été montré dans une étude portugaise que l'incidence de l'infection à VHC en hémodialyse était la plus élevée dans des unités où les dialyseurs étaient systématiquement réutilisés quel que soit le statut VHC (dos Santos et coll., 1996). Une étude à Taïwan a également montré que la prévalence des anticorps anti-VHC était plus élevée chez les sujets pour lesquels les dialyseurs étaient réutilisés (Hung et coll., 1995). Cependant, cette association n'a pas été retrouvée dans d'autres études (Lin et coll., 1991 ; Jadoul et coll., 1993).

Dans les pays où les dialyseurs sont à usage unique, comme en France, la transmission du virus par l'intermédiaire des générateurs a été évoquée à de multiples reprises, mais elle n'a jamais été prouvée (Simon et coll., 1994 ; Le Pogam et coll., 1998 ; Delarocque-Astagneau et coll., 2002). La transmission du VHC pourrait avoir été liée à l'absence de stérilisation des générateurs entre les séances (Le Pogam et coll., 1998). Dans d'autres études, l'absence de désinfection des générateurs entre deux séances consécutives n'était pas associée à un risque accru d'infections (Jadoul et coll., 1993 et 1998).

Une contamination interne des générateurs pourrait être liée au passage de particules virales dans le dialysat, notamment avec des membranes à haute perméabilité lorsque la pression transmembranaire élevée conduit à des microruptures du filtre (Noiri et coll., 2001). La présence de l'ARN VHC dans le dialysat a été montrée dans plusieurs études (Sampietro et coll., 1994 ; Lombardi et coll., 1995 ; Valtuille et coll., 1998 ; Noiri et coll., 2001).

Cependant, la fréquence de détection est faible (environ 13 %) et les résultats restent controversés (Caramelo et coll., 1994 ; Hubmann et coll., 1995 ; Manzini et coll., 1996). Il importe de noter que la transmission du virus par le générateur suppose une résistance à la désinfection réalisée entre les séances et un retour de virus infectieux du dialysat vers le sang ce qui confère à ce mécanisme une probabilité très faible. Enfin, il a été rapporté que l'inondation de capteurs de pression veineuse ou artérielle pourrait en l'absence de maintenance spécifique conduire à une contamination du circuit interne du générateur (CDC, 2001 ; Delarocque-Astagneau et coll., 2002).

Transmission croisée

Le mode principal de transmission du VHC en hémodialyse est la transmission croisée de patient à patient lors des soins du fait de brèches dans l'application des règles d'hygiène universelles. Un sous-effectif en personnel a été identifié comme un facteur de risque majeur (Petrosillo et coll., 2001). La mise en évidence d'ARN VHC sur les mains du personnel souligne le risque de transmission manuportée (Alfurayh et coll., 2000). L'absence d'utilisation systématique de gants ou l'absence de changement de gants entre deux patients a été constatée dans de nombreuses études (Jadoul et coll., 1993 ; Okuda et coll., 1995 ; Schneeberger et coll., 1998). La transmission pourrait également être liée à la dispersion de sang contaminé dans l'environnement direct du patient (Jayasekera, 2001) ou au partage de différents dispositifs tels que des flacons multidoses (Kokubo et coll., 2002).

Plusieurs études moléculaires indiquent que les individus nouvellement infectés sont porteurs de virus génétiquement proches de ceux présents chez des sujets dialysés le même jour et lors de la même séance (Allander et coll., 1994 ; de Lamballerie et coll., 1996 ; McLaughlin et coll., 1997 ; Izopet et coll., 1999 ; Savey et coll., 2003). Dans ces circonstances, il est clair que la transmission du VHC n'implique pas les générateurs de dialyse, puisque ceux-ci ne sont pas partagés. D'ailleurs, la constatation d'un lien génétique entre les virus d'un sujet nouvellement infecté et d'un autre sujet infecté ayant été dialysé sur le même générateur lors de la séance précédente ne démontre pas la transmission par le circuit interne du générateur, le virus pouvant avoir été transmis par l'environnement extérieur au générateur. Enfin, une étude reposant sur la confrontation d'analyses moléculaires par clonage et séquençage de la région HVR-1 et d'analyses sérologiques, et sur un audit des pratiques a conclu à une transmission croisée de patient à patient plutôt qu'à une transmission liée au partage de générateurs (Mizuno et coll., 1998).

Caractéristiques de l'infection à VHC en hémodialyse

L'infection à VHC en hémodialyse est, comme en population générale, souvent asymptomatique en phase aiguë. L'infection chronique conduit habituellement à des hépatopathies modérées.

Infection aiguë

Comme dans la population générale, l'infection aiguë à VHC est très souvent asymptomatique (Okuda et coll., 1998 ; Espinosa et coll., 2002). Il n'a pas été décrit d'hépatites fulminantes. Une élévation des ALAT au-delà du taux de base des patients est régulièrement observée (Espinosa et coll., 2000 ; Salama et coll., 2000). La mise en évidence de l'ARN VHC, possible dès la première semaine après la contamination, précède la détection des anticorps anti-VHC. Dans une étude comportant 19 cas d'infection aiguë, 75 % des patients ont présenté une séroconversion après 1 mois, 93 % après 2 mois et 100 % après 3 mois (Espinosa et coll., 2002). Le passage à une infection chronique a été observé chez 79 % des patients (Espinosa et coll., 2002) et chez 92 % dans une autre étude (Okuda et coll., 1998).

Infection chronique

La concentration sérique de l'ARN VHC est plus faible chez les hémodialysés que chez des patients infectés à fonction rénale normale (Rampino et coll., 1999). Il a été suggéré que cela pourrait être lié à l'adsorption des particules virales sur les membranes de dialyse (Okuda et coll., 1996).

Les hémodialysés chroniquement infectés par le VHC présentent une activité normale des ALAT dans plus de 70 % des cas (Pol et coll., 1993 ; Pereira et Levey, 1997 ; Salama et coll., 2000). Il importe toutefois de noter que l'activité des ALAT est significativement plus élevée chez les hémodialysés infectés par VHC que chez les sujets anti-VHC (+)/ARN VHC (–) ou anti-VHC (–) (Salama et coll., 2000 ; Espinosa et coll., 2002).

Sur le plan histologique, plusieurs études ont montré que les hémodialysés infectés par le VHC présentaient des hépatopathies modérées (Rampino et coll., 1999 ; Alric et coll., 2002). D'autres études ont montré néanmoins des stades avancés de fibrose ou de cirrhose chez plus de 22 % des patients (Sterling et coll., 1999 ; Martin et coll., 2000). En fait, l'histoire naturelle de l'infection à VHC chez l'hémodialysé est difficile à apprécier, compte tenu d'un taux plus élevé de morbidité et de mortalité par rapport à la population générale. Deux études ont montré un risque accru d'hépatocarcinome chez les hémodialysés infectés par le VHC (Maisonneuve et coll., 1999 ; Nakayama et coll., 2000) et plusieurs études ont montré que la mortalité des patients hémodialysés anti-VHC (+) était supérieure à celle des patients hémodialysés anti-VHC (–) (Pereira et coll., 1998 ; Stehman-Breen et coll., 1998 ; Espinosa et coll., 2001a).

Après transplantation rénale, il a été observé une élévation de la concentration sérique de l'ARN VHC et une évolution plus sévère de l'hépatopathie (Rostaing et coll., 1998 ; Campistol et coll., 2002 ; Fabrizi et coll., 2002 ; Pol et coll., 2002). Une étude longitudinale a montré que la progression de la fibrose après transplantation rénale n'était pas liée à l'élévation de la virémie ou au génotype VHC mais à une faible diversification des populations virales

(Izopet et coll., 2000). Il importe de noter toutefois que la survie des transplantés rénaux anti-VHC (+) est supérieure à celle des patients hémodialysés anti-VHC (+) (Knoll et coll., 1997 ; Wolfe et coll., 1999).

Stratégies de prévention

Une meilleure connaissance des mécanismes de transmission du VHC en hémodialyse et la disponibilité d'outils virologiques performants permettent aujourd'hui de proposer des stratégies rationnelles de prévention.

Respect des règles d'hygiène

Tous les auteurs considèrent cette mesure comme prioritaire. Il a été pendant longtemps proposé que le strict respect des règles d'hygiène universelles permettait de prévenir la transmission du VHC en hémodialyse : utilisation systématique de gants, lavage fréquent des mains, nettoyage et désinfection des surfaces, instruments et machines, absence de partage d'objets entre patients (Jadoul et coll., 1998 ; Kellerman et coll., 1999 ; CDC, 1998 ; Department of health, 2002). La persistance de la transmission du VHC dans les unités d'hémodialyse, y compris dans les pays à haut niveau d'hygiène, a conduit à introduire récemment des recommandations spécifiques à l'hémodialyse, avec en particulier des programmes de formation et de surveillance (CDC, 2001 ; *European renal association*, 2002).

Malheureusement, il a été noté à plusieurs reprises un écart considérable entre la théorie et la pratique (Arenas Jimenez et coll., 1999). Les raisons évoquées pour expliquer les brèches dans le respect des règles d'hygiène ont été : une prise en compte prioritaire de la protection individuelle du personnel soignant (Sepkowitz, 1998), l'absence d'évaluation de l'impact des mesures de sensibilisation à l'hygiène (Arenas Jimenez et coll., 1999), le faible intervalle de temps entre les séances de dialyse et la nécessité de respecter les plannings.

Surveillance biologique

Il n'existe pas à ce jour de recommandations précises concernant l'utilisation des tests biologiques dans les centres d'hémodialyse. Il a été montré que le dépistage des infections à VHC par les tests sérologiques de 3e génération était plus efficace que le dépistage par mesure de l'activité des ALAT (Saab et coll., 2001). Un algorithme basé sur la mesure mensuelle de l'activité des ALAT et la recherche systématique de l'ARN VHC par PCR, uniquement en cas d'élévation de cette dernière au-delà de l'activité de base du patient, a été récemment proposé (Salama et coll., 2000).

En pratique, le statut VHC doit être déterminé à l'entrée dans une unité d'hémodialyse par des tests sérologiques de 3e génération et la recherche de

l'ARN VHC. Les sujets anti-VHC (–)/ARN (–) ou anti-VHC (+)/ARN (–) bénéficient ensuite d'une recherche de l'ARN VHC en cas d'élévation de l'activité des ALAT, surtout si aucun nouveau médicament n'a été administré. Cette stratégie, qui évite la réalisation de tests virologiques systématiques, pourrait être coût-efficace. En cas de suspicion de transmission nosocomiale, le génotype VHC doit être déterminé et si nécessaire une caractérisation par séquençage permettra de confirmer le mode de transmission.

Dispositif de signalement

Il existe dans certains pays un dispositif de signalement en cas d'infection aiguë afin de mettre en œuvre rapidement une enquête épidémiologique et interrompre la chaîne de transmission. En France, la réglementation prévoit un signalement des nouveaux cas d'infection à VHC aux CCLIN (Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales) et à la DDASS (Direction départementale des affaires sanitaires et sociales).

Réduction du réservoir viral

Le diagnostic d'une infection aiguë à VHC en hémodialyse doit faire discuter la mise en œuvre d'un traitement antiviral par interféron alpha (IFN alpha) avec un double objectif : éliminer le virus et limiter le risque de transmission à d'autres patients. Le taux d'éradication virale chez un patient hémodialysé traité au stade aigu de l'infection semble aussi élevé que celui observé chez des sujets non dialysés mais il existe très peu d'études sur cette question, et ces dernières portent sur un faible nombre des patients (Gursoy et coll., 2001 ; Izopet et coll., 2001 ; Espinosa et coll., 2002). Ce taux d'éradication était de 85 % après un traitement de 4-12 mois à 3 millions d'unités administrées 3 fois par semaine (3 MU × 3/semaine) (Izopet et coll., 2001), mais il n'était que de 26 % et 50 % après un traitement de 3 mois respectivement à 3 MU × 3/semaine et à 6-10 MU × 3/semaine (Gursoy et coll., 2001). Un taux d'éradication spontanée de 75 % a également été rapporté (Espinosa et coll., 2002).

Au stade chronique de l'infection, plusieurs études réalisées au cours de ces dix dernières années ont montré que l'interféron alpha présentait chez les hémodialysés une efficacité au moins égale, voire supérieure, à celle observée chez des sujets non dialysés (Koenig et coll., 1994 ; Pol et coll., 1995 ; Raptopoulou-Gigi et coll., 1995 ; Casanovas Taltavull et coll., 1995 ; Chan et coll., 1997 ; Izopet et coll., 1997 ; Campistol et coll., 1999 ; Huraib et coll., 1999 ; Pol et coll., 1999 ; Degos et coll., 2001 ; Espinosa et coll., 2001b ; Hanrotel et coll., 2001). Les taux d'éradication virale allaient de 16 % à 64 %, pour des posologies de 1,5 à 3 MU × 3/semaine pendant 6 à 12 mois. Plusieurs auteurs ont rapporté des observations de transplantés rénaux VHC (+) qui avaient éradiqué l'ARN viral après un traitement par IFN alpha en cours de dialyse, et n'avaient pas rechuté malgré la mise en route du traitement

immunosuppresseur (Izopet et coll., 1997 ; Campistol et coll., 1999 ; Huraib et coll., 1999).

La tolérance de l'IFN alpha est moindre par rapport aux patients non dialysés avec 15 à 60 % d'interruptions thérapeutiques. Les principaux effets secondaires observés sont : des symptômes généraux (syndrome pseudo-grippal, asthénie, perte de poids, malaise, myalgies...), des manifestations cardiovasculaires, des troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie), des manifestations neurologiques (confusion, épilepsie, démence, troubles visuels, leucoencéphalopathies postérieures...) et des manifestations digestives (anorexie, diarrhée) (Koenig et coll., 1994 ; Casanovas Taltavull et coll., 1995 ; Pol et coll., 1995 ; Raptopoulou-Gigi et coll., 1995 ; Chan et coll., 1997 ; Izopet et coll., 1997 ; Campistol et coll., 1999 ; Huraib et coll., 1999 ; Degos et coll., 2001 ; Espinosa et coll., 2001b ; Hanrotel et coll., 2001 ; Kamar et coll., 2001).

L'efficacité supérieure de l'IFN alpha chez l'hémodialysé chronique par rapport à la population générale mais aussi la tolérance médiocre au traitement sont liées à des différences de pharmacocinétique. Il a été montré qu'après la première injection sous-cutanée de 3 MU d'IFN alpha, la concentration maximale (Cmax), le temps nécessaire pour atteindre la Cmax, l'aire sous la courbe de la concentration d'IFN alpha et la demi-vie de l'IFN alpha étaient significativement plus élevés chez dix patients hémodialysés chroniques VHC (+) que chez dix autres patients VHC (+) mais ayant une fonction rénale normale (Rostaing et coll., 1998 ; Chatelut et coll., 1999).

L'utilisation de l'interféron pégylé est contre-indiquée chez les hémodialysés chroniques. En effet, la pégylation de l'interféron diminue sa clairance rénale, augmente sa demi-vie et augmente sa concentration plasmatique. De ce fait, le risque d'effets indésirables est majeur dans cette population. L'utilisation de la ribavirine est aussi contre-indiquée chez les hémodialysés chroniques en raison du risque élevé d'anémie hémolytique (Bruchfeld et coll., 2001).

En France, le schéma recommandé par la Conférence de consensus de février 2002 est de 3 MU × 3/semaine pendant 6 à 12 mois (Anaes, 2002). Ce traitement est discuté en priorité pour les hémodialysés VHC (+) en attente de greffe rénale en fonction de l'âge et de l'état général. En effet, après la transplantation l'interféron alpha est contre-indiqué en raison de la survenue d'un nombre élevé de rejets aigus. D'autre part, la morbidité et la mortalité sont accrues chez les sujets infectés par le VHC par comparaison aux sujets non infectés. L'examen histologique du foie est indispensable car il permet de proposer après traitement une transplantation combinée foie-rein en cas de cirrhose.

Isolement

Cette mesure très controversée consiste à tenir compte du statut VHC dans l'organisation des soins par hémodialyse au sein d'un même centre. Il importe

de noter que l'éventuelle mise en œuvre de cette mesure doit s'appuyer sur la présence ou l'absence d'ARN VHC chez les sujets dialysés, et non sur la présence ou l'absence d'anticorps anti-VHC. En effet, les sujets ARN VHC (–)/anti-VHC (+) ne sont pas susceptibles de transmettre le virus ; en revanche, ils peuvent être réinfectés, car les anticorps anti-VHC ne sont pas protecteurs. Le tableau 2.III synthétise les arguments en faveur de cette mesure et ceux s'opposant à sa mise en œuvre.

Tableau 2.III : Arguments contre l'isolement, arguments pour l'isolement

Arguments contre	Arguments pour
Infectiosité limitée du VHC	Efficacité prouvée pour VHB
Manque de performances des tests VHC	Vaccin VHC non disponible
Risque de surinfection Coût	Différentes stratégies possibles selon les centres : - isolement complet par secteur - séances dédiées

L'infectiosité limitée du virus, le manque de performance des tests pour le diagnostic d'une infection à VHC, le risque accru de surinfection et le coût sont les principaux arguments contre l'isolement (Jadoul, 1995 ; Widell et coll., 1995 ; Jadoul, 1996 ; Natov et coll., 1998). De plus, il a été montré que le seul renforcement de l'application des règles d'hygiène universelles constituait un moyen efficace de prévention (Niu et coll., 1992 ; Gilli et coll., 1995 ; Jadoul et coll., 1998). Cependant, on sait à présent que l'infectiosité du VHC en hémodialyse est loin d'être négligeable, les tests actuels ont prouvé leur fiabilité et aucune étude n'a montré une sévérité accrue de l'hépatopathie après surinfection. D'ailleurs, admettre un risque accru de surinfection en cas de regroupements de sujets porteurs du virus consiste implicitement à admettre un risque accru d'infection chez des sujets non infectés dialysés à proximité de sujets infectés.

La stratégie d'isolement associée à l'amélioration de l'hygiène a prouvé son efficacité pour limiter la transmission du virus de l'hépatite B dans les centres d'hémodialyse avant l'introduction de la vaccination anti-VHB (Tokars et coll., 1998). Cette mesure reste recommandée aujourd'hui pour les patients infectés par le VHB (CDC, 2001). Malgré des recommandations d'isolement par différents groupes selon le statut VHC, aucune étude n'a réellement montré l'efficacité d'une stratégie d'isolement dans la transmission du VHC en hémodialyse. En effet, cette mesure a toujours été accompagnée d'un renforcement du respect des règles d'hygiène (Calabrese et coll., 1991 ; Muller et coll., 1992 ; Pol et coll., 1993). En l'absence de vaccin disponible contre le VHC, des stratégies plus rationnelles d'isolement peuvent être discutées aujourd'hui grâce à une meilleure connaissance des mécanismes de transmission du virus. Un isolement complet par secteur (patients/générateurs/personnel) a permis de réduire des chaînes de transmission mais il pose à

l'évidence des problèmes économiques et logistiques. L'utilisation de générateurs dédiés pourrait être envisagée si la contamination interne des générateurs était un mécanisme fréquent de transmission, ce qui n'est pas le cas. En revanche, l'organisation de séances de dialyse dédiées en fonction du statut VHC pourrait en théorie réduire la transmission croisée de patient à patient, mécanisme essentiel de la transmission nosocomiale. Une stratégie d'isolement dans les centres à prévalence élevée d'infection à VHC a été récemment proposée à l'échelon européen (*European renal association*, 2002).

En conclusion, malgré les recommandations d'application stricte des règles d'hygiène universelles, la transmission nosocomiale du VHC en hémodialyse persiste, avec une incidence annuelle estimée à 0,5 %. Les infections surviennent sous la forme de cas groupés d'allure épidémique ou de cas sporadiques. Le mécanisme principal est une transmission croisée favorisée par la proximité physique entre un patient infecté et un patient non infecté.

Le strict respect des règles d'hygiène universelles constitue la base des stratégies de prévention. Cependant, dans un environnement médical où le risque d'exposition au sang est constant et la prévalence de l'infection à VHC parfois très élevée, des mesures complémentaires pourraient également renforcer la prévention, en particulier dans des situations d'urgence ou d'activité intense.

De nouveaux algorithmes de surveillance biologique permettent l'identification des nouveaux cas, la mise en œuvre d'analyses phylogénétiques afin d'établir la causalité, le signalement des cas aux autorités sanitaires et la proposition d'un traitement antiviral. Le traitement des patients chroniquement infectés en attente de greffe rénale présente non seulement un intérêt individuel mais également un intérêt collectif car il contribue à réduire le réservoir viral. Enfin, l'organisation de séances de dialyse dédiées selon que les patients sont porteurs ou non du virus est envisageable lorsque la prévalence de l'infection dans le centre est élevée.

Bibliographie

ABACIOGLU YH, BACAKSIZ F, BAHAR IH, SIMMONDS P. Molecular evidence of nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, **19** : 182-186

ABITEBOUL D, LAMONTAGNE I, LOLOM I, TARANTOLA A, DESCAMPS J et coll. Incidence des accidents exposant au sang chez le personnel infirmier en France métropolitaine, 1999-2000 : résultats d'une enquête multicentrique dans 32 hôpitaux. *BEH* 2002, **51** : 256

ALFURAYH O, SABEEL A, AL AHDAL MN, ALMESHARI K, KESSIE G et coll. Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000, **20** : 103-106

ALLAIN JP, DONG Y, VANDAMME AM, MOULTON V, SALEMI M. Evolutionary rate and genetic drift of hepatitis C virus are not correlated with the host immune response : studies of infected donor- recipient clusters. *J Virol* 2000, **74** : 2541-2549

ALLANDER T, MEDIN C, JACOBSON SH, GRILLNER L, PERSSON MA. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit : molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994, **43** : 415-419

ALRIC L, DI-MARTINO V, SELVES J, CACOUB P, CHARLOTTE F et coll. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002, **123** : 823-825

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

ARENAS JIMENEZ MD, SANCHEZ-PAYA J, ARENAS JIMENEZ D. Standard precautions in haemodialysis--the gap between theory and practice. *Nephrol Dial Transplant* 1999, **14** : 823-825

BROWN P. Surgeon infects patient with hepatitis C. *BMJ* 1999, **319** : 1219

BRUCHFELD A, STAHLE L, ANDERSSON J, SCHVARCZ R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection – a pilot study. *J Viral Hepat* 2001, **8** : 287-292

CALABRESE G, VAGELLI G, GUASCHINO R, GONELLA M. Transmission of anti-HCV within the household of haemodialysis patients. *Lancet* 1991, **338** : 1466

CAMPISTOL JM, ESFORZADO N, MARTINEZ J, ROSELLO L, VECIANA L et coll. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999, **14** : 2704-2709

CAMPISTOL JM, ESFORZADO N, MORALES JM. Hepatitis C virus-positive patients on the waiting list for transplantation. *Semin Nephrol* 2002, **22** : 361-364

CARAMELO C, NAVAS S, ALBEROLA ML, BERMEJILLO T, REYERO A et coll. Evidence against transmission of hepatitis C virus through hemodialysis ultrafiltrate and peritoneal fluid. *Nephron* 1994, **66** : 470-473

CARAMELO C, BARTOLOME J, ALBALATE M, DE SEQUERA P, NAVAS S et coll. Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialysis patients : value of HCV RNA and liver enzyme levels. *Kidney Int* 1996, **50** : 2027-2031

CARIANI E, ZONARO A, PRIMI D, MAGNI E, INCARBONE C et coll. Detection of HCV RNA and antibodies to HCV after needlestick injury. *Lancet* 1991, **337** : 850

CASANOVAS TALTAVULL T, BALIELLAS C, SESE E, IBORRA MJ, BENASCO C et coll. Interferon may be useful in hemodialysis patients with hepatitis C virus chronic infection who are candidates for kidney transplant. *Transplant Proc* 1995, **27** : 2229-2230

CDC (Centers for disease control and prevention). Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998, **47** (RR-19) : 1-39
Consultable à l'adresse : http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4719.pdf

CDC (Centers for disease control and prevention). Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 2001, **50** (RR-5) : 1-43
Consultable à l'adresse : http ://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5005.pdf

CHAN TM, LOK AS, CHENG IK. Hepatitis C infection among dialysis patients : a comparison between patients on maintenance haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991, **6** : 944-947

CHAN TM, LOK AS, CHENG IK, CHAN RT. A prospective study of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients. *Gastroenterology* 1993, **104** : 862-868

CHAN TM, WU PC, LAU JY, LOK AS, LAI CL et coll. Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 1414-1419

CHATELUT E, ROSTAING L, GREGOIRE N, PAYEN JL, PUJOL A et coll. A pharmacokinetic model for alpha interferon administered subcutaneously. *Br J Clin Pharmacol* 1999, **47** : 365-371

COCHRANE A, SEARLE B, HARDIE A, ROBERTSON R, DELAHOOKE T et coll. A genetic analysis of hepatitis C virus transmission between injection drug users. *J Infect Dis* 2002, **186** : 1212-1221

COUROUCÉ AM, BOUCHARDEAU F, CHAUVEAU P, LE MARREC N, GIRAULT A et coll. Hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysed patients : HCV-RNA and anti-HCV antibodies (third-generation assays). *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 234-239

DALEKOS GN, BOUMBA DS, KATOPODIS K, ZERVOU E, SFEROPOULOS G et coll. Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998, **13** : 1804-1806

DEGOS F, POL S, CHAIX ML, LAFFITTE V, BUFFET C et coll. The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection : a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001, **16** : 1017-1023

DE LAMBALLERIE X, OLMER M, BOUCHOUAREB D, ZANDOTTI C, DE MICCO P. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *J Med Virol* 1996, **49** : 296-302

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, BAFFOY N, THIERS V, SIMON N, DE VALK H et coll. Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit : potential transmission by the hemodialysis machine ? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, **23** : 328-334

DEPARTMENT OF HEALTH (London). Good practice guidelines for renal dialysis/transplantation units. Prevention and control of blood-borne viruses infection. 2002 : 72 p.
Consultable à l'adresse : http ://www.doh.gov.uk/cmo/renalguide/dialtransplant.pdf

DOS SANTOS JP, LOUREIRO A, CENDOROGLO NETO M, PEREIRA BJ. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 1996, **11** : 2017-2022

DUCKWORTH GJ, HEPTONSTALL J, AITKEN C. Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. The Incident Control Team. *Commun Dis Public Health* 1999, **2** : 188-192

DUSSOL B, BERTHEZENE P, BRUNET P, ROUBICEK C, BERLAND Y. Hepatitis C virus infection among chronic dialysis patients in the south of France : a collaborative study. *Am J Kidney Dis* 1995, **25** : 399-404

ESPINOSA M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ DE LARA MA, SORIANO S, ALJAMA P. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 2000, **54** : 151-156

ESPINOSA M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ DE LARA MA, ALJAMA P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001a, **16** : 1669-1674

ESPINOSA M, RODRIGUEZ M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ DE LARA MA, GONZALEZ R et coll. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection induces a high rate of long-term sustained virological and biochemical response. *Clin Nephrol* 2001b, **55** : 220-226

ESPINOSA M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ DE LARA MA, GONZALEZ R, RODRIGUEZ M et coll. Natural history of acute HCV infection in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002, **58** : 143-150

ESTEBAN JI, GOMEZ J, MARTELL M, CABOT B, QUER J et coll. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996, **334** : 555-560

EUROPEAN RENAL ASSOCIATION. European best practice guidelines for haemodialysis (Part 1). Section VI. Haemodialysis-associated infection. VI.6 Prevention and mangement of HBV, HCV and HIV in HD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002, **17** (Suppl. 7) : 78-81

FABRIZI F, LUNGHI G, ANDRULLI S, PAGLIARI B, MANGANO S et coll. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 1394-1398

FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, BREZINA M, COLE MJ et coll. Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients : a prospective study by branched DNA signal amplification assay. *Am J Kidney Dis* 1998, **31** : 647-654

FABRIZI F, POORDAD FF, MARTIN P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002, **36** : 3-10

FORNS X, FERNANDEZ-LLAMA P, PONS M, COSTA J, AMPURDANES S et coll. Incidence and risk factors of hepatitis C virus infection in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 736-740

GILLI P, SOFFRITTI S, DE PAOLI VITALI E, BEDANI PL. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. *Nephron* 1995, **70** : 301-306

GRETHE S, GEMSA F, MONAZAHIAN M, BOHME I, UY A et coll. Molecular epidemiology of an outbreak of HCV in a hemodialysis unit : direct sequencing of HCV-HVR1 as an appropriate tool for phylogenetic analysis. *J Med Virol* 2000, **60** : 152-158

GUH J, LAI Y, YANG C, CHEN S, CHUANG W et coll. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995, **69** : 459-465

GURSOY M, GUR G, ARSLAN H, OZDEMIR N, BOYACIOGLU S. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat* 2001, **8** : 70-77

HALFON P, ROUBICEK C, GEROLAMI V, QUENTIN Y, KHIRI H et coll. Use of phylogenetic analysis of hepatitis C virus (HCV) hypervariable region 1 sequences to trace an outbreak of HCV in an autodialysis unit. *J Clin Microbiol* 2002, **40** : 1541-1545

HANROTEL C, TOUPANCE O, LAVAUD S, THIEFIN G, BRODARD V et coll. Virological and histological responses to one year alpha-interferon-2a in hemodialyzed patients with chronic hepatitis C. *Nephron* 2001, **88** : 120-126

HOOFNAGLE JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S21-29

HOSOKAWA N, ESUMI M, IWASAKI Y, YANAI M, ENOMOTO A et coll. Phylogenetic evidence, by multiple clone analysis of hypervariable region 1, for the transmission of hepatitis C virus to chronic haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2000, **7** : 276-282

HUBMANN R, ZAZGORNIK J, GABRIEL C, GARBEIS B, BLAUHUT B. Hepatitis C virus – does it penetrate the haemodialysis membrane ? PCR analysis of haemodialysis ultrafiltrate and whole blood. *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 541-542

HUNG KY, TSAI TJ, YEN CJ, YEN TS. Infection associated with double lumen catheterization for temporary haemodialysis : experience of 168 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 247-251

HURAIB S, TANIMU D, ROMEH SA, QUADRI K, AL GHAMDI G et coll. Interferon-alpha in chronic hepatitis C infection in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999, **34** : 55-60

IRISH DN, BLAKE C, CHRISTOPHERS J, CRASKE JE, BURNAPP L et coll. Identification of hepatitis C virus seroconversion resulting from nosocomial transmission on a haemodialysis unit : implications for infection control and laboratory screening. *J Med Virol* 1999, **59** : 135-140

IWASAKI Y, ESUMI M, HOSOKAWA N, YANAI M, KAWANO K. Occasional infection of hepatitis C virus occurring in haemodialysis units identified by serial monitoring of the virus infection. *J Hosp Infect* 2000, **45** : 54-61

IZOPET J, ROSTAING L, MOUSSION F, ALRIC L, DUBOIS M et coll. High rate of hepatitis C virus clearance in hemodialysis patients after interferon-alpha therapy. *J Infect Dis* 1997, **176** : 1614-1617

IZOPET J, PASQUIER C, SANDRES K, PUEL J, ROSTAING L. Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Med Virol* 1999, **58** : 139-144

IZOPET J, ROSTAING L, SANDRES K, CISTERNE JM, PASQUIER C et coll. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2000, **181** : 852-858

IZOPET J, SANDRES-SAUNE K, SALAMA G, PASQUIER C, PUEL J et coll. Infections nosocomiales à HCV en hémodialyse. *Annales de Biologie Clinique* 2001, **59** : 7-8

JADOUL M. Hepatitis C virus. *Lancet* 1995, **345** : 189-190

JADOUL M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996, **11** : 36-38

JADOUL M, CORNU C, VAN YPERSELE DE STRIHOU C. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis : a prospective study. The UCL Collaborative Group. *Kidney Int* 1993, **44** : 1322-1326

JADOUL M, CORNU C, VAN YPERSELE DE STRIHOU C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission : a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998, **53** : 1022-1025

JAYASEKERA H. Hepatitis C virus : overview of clinical and technical perspectives. *Edtna Erca J* 2001, **27** : 125-128

KAMAR N, KANY M, BORIES P, RIBES D, IZOPET J et coll. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in hepatitis C virus- positive long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001, **37** : E29

KATSOULIDOU A, PARASKEVIS D, KALAPOTHAKI V, ARVANITIS D, KARAYIANNIS P et coll. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit. Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1999, **14** : 1188-1194

KELLERMAN S AND ALTER MJ. Preventing hepatitis B and hepatitis C virus infections in end-stage renal disease patients : back to basics. *Hepatology* 1999, **29** : 291-293

KNOLL GA, TANKERSLEY MR, LEE JY, JULIAN BA, CURTIS JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997, **29** : 608-614

KOBAYASHI M, TANAKA E, OGUCHI H, HORA K, KIYOSAWA K. Prospective follow-up study of hepatitis C virus infection in patients undergoing maintenance haemodialysis : comparison among haemodialysis units. *J Gastroenterol Hepatol* 1998, **13** : 604-609

KOENIG P, VOGEL W, UMLAUFT F, WEYRER K, PROMMEGGER R et coll. Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994, **45** : 1507-1509

KOKUBO S, HORII T, YONEKAWA O, OZAWA N, MUKAIDE M. A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat* 2002, **9** : 450-454

LE POGAM S, LE CHAPOIS D, CHRISTEN R, DUBOIS F, BARIN F et coll. Hepatitis C in a hemodialysis unit : molecular evidence for nosocomial transmission. *J Clin Microbiol* 1998, **36** : 3040-3043

LIN HH, HUANG CC, SHEEN IS, LIN DY, LIAW YF. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *Am J Nephrol* 1991, **11** : 192-194

LOMBARDI M, CERRAI T, DATTOLO P, PIZZARELLI F, MICHELASSI S et coll. Is the dialysis membrane a safe barrier against HCV infection ? *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 578-579

LOMBARDI M, CERRAI T, GEATTI S, NEGRONI S, PERTUSINI L et coll. Results of a national epidemiological investigation on HCV infection among dialysis patients. (Survey by the Italian Branch of EDTNA/ERCA). *J Nephrol* 1999, **12** : 322-327

MAISONNEUVE P, AGODOA L, GELLERT R, STEWART JH, BUCCIANTI G et coll. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease : an international collaborative study. *Lancet* 1999, **354** : 93-99

MANZINI P, AMORE A, BRUNETTO MR, MARTINA G, VERME G et coll. Is hepatitis C virus RNA detectable in dialysis ultrafiltrate ? *Nephron* 1996, **72** : 102-103

MARTIN P, CARTER D, FABRIZI F, DIXIT V, CONRAD AJ et coll. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates [see comment]. *Transplantation* 2000, **69** : 1479-1484

MCLAUGHLIN KJ, CAMERON SO, GOOD T, MCCRUDEN E, FERGUSON JC et coll. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis centre. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 304-309

MIZUNO M, HIGUCHI T, KANMATSUSE K, ESUMI M. Genetic and serological evidence for multiple instances of unrecognized transmission of hepatitis C virus in hemodialysis units. *J Clin Microbiol* 1998, **36** : 2926-2931

MORALES JM, CAMPISTOL JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000, **11** : 1343-1353

MULLER GY, ZABALETA ME, ARMINIO A, COLMENARES CJ, CAPRILES FI et coll. Risk factors for dialysis-associated hepatitis C in Venezuela. *Kidney Int* 1992, **41** : 1055-1058

MUNRO J, BRIGGS JD, MCCRUDEN EA. Detection of a cluster of hepatitis C infections in a renal transplant unit by analysis of sequence variation of the NS5a gene. *J Infect Dis* 1996, **174** : 177-180

NAKAYAMA E, AKIBA T, MARUMO F, SATO C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000, **11** : 1896-1902

NATOV SN, LAU JY, BOUTHOT BA, MURTHY BV, RUTHAZER R et coll. Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates. New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Am J Kidney Dis* 1998, **31** : 920-927

NATOV SN, PEREIRA BJ. Routine serologic testing for hepatitis C virus infection should be instituted among dialysis patients. *Semin Dial* 2000, **13** : 393-398

NIU MT, ALTER MJ, KRISTENSEN C, MARGOLIS HS. Outbreak of hemodialysis-associated non-A, non-B hepatitis and correlation with antibody to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1992, **19** : 345-352

NOIRI E, NAKAO A, OYA A, FUJITA T, KIMURA S. Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001, **37** : 38-42

OKUDA K, HAYASHI H, KOBAYASHI S, IRIE Y. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 1995, **23** : 28-31

OKUDA K, HAYASHI H, YOKOZEKI K, IRIE Y. Destruction of hepatitis C virus particles by haemodialysis. *Lancet* 1996, **347** : 909-910

OKUDA K, HAYASHI H, YOKOZEKI K, KOBAYASHI S, KASHIMA T et coll. Acute hepatitis C among renal failure patients on chronic haemodialysis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998, **13** : 62-67

OLMER M, BOUCHOUAREB D, ZANDOTTI C, DE MICCO P, DE LAMBALLERIE X. Transmission of the hepatitis C virus in an hemodialysis unit : evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol* 1997, **47** : 263-270

PAWLOTSKY JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S65-73

PEREIRA BJ, LEVEY AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997, **51** : 981-999

PEREIRA BJ, NATOV SN, BOUTHOT BA, MURTHY BV, RUTHAZER R et coll. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998, **53** : 1374-1381

PETROSILLO N, GILLI P, SERRAINO D, DENTICO P, MELE A et coll. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001, **37** : 1004-1010

PILLONEL J, LAPERCHE S, SAURA C, DESENCLOS JC, COUROUCÉ AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002, **42** : 980-988

POL S, ROMEO R, ZINS B, DRISS F, LEBKIRI B et coll. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients : significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993, **44** : 1097-1100

POL S, THIERS V, CARNOT F, ZINS B, ROMEO R et coll. Efficacy and tolerance of alpha-2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1995, **47** : 1412-1418

POL S, ZYLBERBERG H, FONTAINE H, BRÉCHOT C. Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J Hepatol* 1999, **31** : 205-209

POL S, VALLET-PICHARD A, FONTAINE H, LEBRAY P. HCV infection and hemodialysis. *Semin Nephrol* 2002, **22** : 331-339

PUJOL FH, PONCE JG, LEMA MG, CAPRILES F, DEVESA M et coll. High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in units with high prevalence. *J Clin Microbiol* 1996, **34** : 1633-1636

RAMPINO T, ARBUSTINI E, GREGORINI M, GUALLINI P, LIBETTA C et coll. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus : role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 1999, **56** : 2286-2291

RAPTOPOULOU-GIGI M, SPAIA S, GARIFALLOS A, XENOU P, ORPHANOU H et coll. Interferon-alpha 2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 1834-1837

RICHTER SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2002, **40** : 4407-4412

ROSS RS, VIAZOV S, GROSS T, HOFMANN F, SEIPP HM et coll. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med* 2000, **343** : 1851-1854

ROSS RS, VIAZOV S, ROGGENDORF M. Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *J Med Virol* 2002, **66** : 461-467

ROSTAING L, IZOPET J, CISTERNE JM, ARNAUD C, DUFFAUT M et coll. Impact of hepatitis C virus duration and hepatitis C virus genotypes on renal transplant patients : correlation with clinicopathological features. *Transplantation* 1998, **65** : 930-936

ROTH D. Hepatitis C virus : the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1995, **25** : 3-16

SAAB S, BREZINA M, GITNICK G, MARTIN P, YEE HF Jr. Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001, **38** : 91-97

SALAMA G, ROSTAING L, SANDRES K, IZOPET J. Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units : a multicenter study. *J Med Virol* 2000, **61** : 44-51

SALEMI M, VANDAMME AM. Hepatitis C virus evolutionary patterns studied through analysis of full-genome sequences. *J Mol Evol* 2002, **54** : 62-70

SAMPIETRO M, GRAZIANI G, BADALAMENTI S, SALVADORI S, CALDARELLI R et coll. Detection of hepatitis C virus in dialysate and in blood ultrafiltrate of HCV-positive patients. *Nephron* 1994, **68** : 140

SAMPIETRO M, BADALAMENTI S, SALVADORI S, CORBETTA N, GRAZIANI G et coll. High prevalence of a rare hepatitis C virus in patients treated in the same hemodialysis unit : evidence for nosocomial transmission of HCV. *Kidney Int* 1995, **47** : 911-917

SAVEY A, SIMON F, LEPOUTRE A, IZOPET J, DESENCLOS JC, FABRY J. Investigation de 22 cas de contamination par le virus de l'hépatite C dans un centre d'hémodialyse, Béziers, 2001-2002. *BEH* 2003, **16-17** : 104-107

SCHNEEBERGER PM, TOONEN N, KEUR I, VAN HAMERSVELT HW. Infection control of hepatitis C in Dutch dialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* 1998, **13** : 3037-3040

SCHNEEBERGER PM, KEUR I, VAN LOON AM, MORTIER D, DE COUL KO et coll. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands : a nationwide prospective study. *J Infect Dis* 2000, **182** : 1291-1299

SEPKOWITZ KA. How safe is safe enough ? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998, **19** : 386-387

SIMMONDS P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999, **31** : 54-60

SIMON N, COUROUCÉ AM, LEMARREC N, TRÉPO C, DUCAMP S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994, **46** : 504-511

STEHMAN-BREEN CO, EMERSON S, GRETCH D, JOHNSON RJ. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998, **32** : 629-634

STERLING RK, SANYAL AJ, LUKETIC VA, STRAVITZ RT, KING AL et coll. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease : characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999, **94** : 3576-3582

STUYVER L, CLAEYS H, WYSEUR A, VAN ARNHEM W, DE BEENHOUWER H et coll. Hepatitis C virus in a hemodialysis unit : molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int* 1996, **49** : 889-895

TOKARS JI, MILLER ER, ALTER MJ, ARDUINO MJ. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *Asaio J* 1998, **44** : 98-107

TONG MJ, EL-FARRA NS, REIKES AR, CO RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995, **332** : 1463-1466

VALTUILLE R, FERNANDEZ JL, BERRIDI J, MORETTO H, DEL PINO N et coll. Evidence of hepatitis C virus passage across dialysis membrane. *Nephron* 1998, **80** : 194-196

VLADUTIU DS, COSA A, NEAMTU A, STATE D, BRAILA M et coll. Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries : yellow spots on a blank map ? *J Viral Hepat* 2000, **7** : 313-319

WHELAN S, LIO P, GOLDMAN N. Molecular phylogenetics : state-of-the-art methods for looking into the past. *Trends Genet* 2001, **17** : 262-272

WIDELL A, MANSSON S, PERSSON NH, THYSELL H, HERMODSSON S et coll. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995, **60** : 642-647

WOLFE RA, ASHBY VB, MILFORD EL, OJO AO, ETTENGER RE et coll. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1725-1730

YASUDA K, OKUDA K, ENDO N, ISHIWATARI Y, IKEDA R et coll. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis : clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995, **109** : 1295-1300

ZELDIS JB, DEPNER TA, KURAMOTO IK, GISH RG, HOLLAND PV. The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1990, **112** : 958-960

ZEUZEM S, SCHEUERMANN EH, WASCHK D, LEE JH, BLASER C et coll. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996, **49** : 896-902

3

Transmission liée aux actes médicaux et chirurgicaux

L'existence d'une transmission nosocomiale du virus de l'hépatite C (VHC) est fortement suspectée. Cependant les données de la littérature sont peu nombreuses et ne permettent pas de quantifier avec exactitude le risque passé et le risque résiduel d'infection par le VHC liés aux actes médicaux « invasifs ». Les dernières études réalisées sur les facteurs de risque chez les patients ayant une hépatite aiguë C ou une séroconversion récente trouvent un antécédent récent d'acte médical « invasif » dans environ 30 % des cas. Bien que les conditions d'hygiène et d'asepsie se soient considérablement améliorées en 30 ans avec notamment la généralisation de l'usage unique et un respect plus strict des règles universelles d'hygiène, il est possible que la proportion des infections d'origine nosocomiale soit relativement stable alors que le nombre absolu de cas s'est effondré. Ce paradoxe s'explique par le fait que dans les années 1970-80, ce mode de contamination était peut-être relativement fréquent mais largement dominé par le risque lié à la transfusion alors qu'actuellement le nombre absolu de contaminations nosocomiales est probablement très faible mais le risque transfusionnel a quasiment disparu.

Les données de la littérature peuvent être classées en trois groupes :

- les études portant sur les facteurs de risque chez les patients ayant une hépatite C aiguë ou ayant fait une séroconversion récente. Ces études n'ont en général pas de grande valeur sur le plan épidémiologique car les données ne sont pas confrontées à celles d'une population témoin ;
- les études cas-témoins basées sur un questionnaire plus ou moins complet portant sur les antécédents. Elles comparent un groupe de malades infectés à un ou plusieurs groupes de témoins non infectés. Aucune de ces études n'est parfaite mais elles permettent la mise en évidence d'un risque de transmission du VHC associé à la pratique de certains actes médicaux ou chirurgicaux réalisés dans les années 1970-80. Ces études ne sont en général pas pertinentes pour évaluer le risque nosocomial résiduel. Par ailleurs, elles ne permettent pas de définir exactement les modes de contamination (acte lui-même, transfusion ignorée, matériel mal décontaminé, anesthésie, éventuellement transmission par le soignant…) ;
- les observations de transmissions de malade à malade ou de médecin à malade. La transmission est prouvée par l'analyse phylogénétique des

séquences d'ARN du VHC 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 définir des pratiques à risque et donc de corriger des erreurs et de sensibiliser les personnels aux règles universelles d'hygiène.

Évaluation du risque nosocomial chez les patients ayant une hépatite C aiguë ou ayant fait une séroconversion récente

Ces études sont peu nombreuses et le nombre de malades inclus est en général faible. Un antécédent de geste médical « invasif » est retrouvé dans 23 à 45 % des cas.

Dans une étude belge réalisée de 1994 à 1997, il s'agissait de cystoscopie avec ou sans biopsie, d'urographie intraveineuse, de lithotripsie extracorporelle, de cholécystectomie par voie coelioscopique, de coloscopie et de gastroscopie avec biopsie (Delwaide et coll., 1998).

Dans une étude allemande réalisée de 1998 à 2001, cela concernait essentiellement des interventions chirurgicales (dentaire, cardiaque, gynécologique, digestive, ORL, vasculaire et dermatologique) (Jaeckel et coll., 2001).

Une étude française a recherché les facteurs de risque chez des donneurs de sang ayant fait une séroconversion entre deux dons. Entre le 1er janvier 1994 et le 31 décembre 2000, 159 donneurs de sang ont présenté une séroconversion anti-VHC. Le nombre de séroconversions a diminué au cours du temps avec 30 cas par an environ entre 1994 et 1996 et 14 cas par an entre 1999 et 2000. Parmi ces sujets, 112 ont pu être interrogés sur leurs facteurs de risque. L'exposition nosocomiale était le facteur de risque identifié le plus fréquemment (33 %), 18 % des patients présentaient un antécédent de geste médical « invasif » (endoscopie, arthroscopie...) et 15 % une intervention chirurgicale sans transfusion. Par ailleurs, aucun facteur de risque n'a pu être retrouvé chez 30 % des sujets interrogés (Pillonel et Laperche, 2001). Les résultats de cette étude semblent confirmer la persistance d'un risque nosocomial en France entre 1994 et 2000. Cependant, le nombre de nouveaux cas d'infection a diminué de moitié pendant cette période. Il est impossible à partir de ces données d'extrapoler sur le plan national le nombre absolu et le pourcentage de cas incidents car il s'agit d'une population présélectionnée par un interrogatoire dont le but est d'éliminer du don de sang les populations à risque d'infection par le VHC (toxicomanes entre autres). Ceci peut augmenter artificiellement la part relative liée au risque nosocomial par rapport au risque lié à la toxicomanie. D'autre part, l'absence de groupe contrôle ne permet pas de tirer des conclusions formelles sur le lien entre l'infection et un antécédent médicochirurgical plus ou moins récent.

Évaluation du risque nosocomial à partir d'études cas-témoins

Sur six études cas-témoins publiées, quatre ont été réalisées en France (Andrieu et coll., 1995 ; Galindo-Migeot et coll., 1997 ; Merle et coll., 1999 ; Raguin et coll., 2002) et deux en Italie (Mele et coll., 1994 et 2001). Pour des raisons de pertinence, nous avons analysé toutes les études françaises et une seule étude italienne, qui a porté sur les facteurs de risque chez un grand nombre de sujets ayant une hépatite C aiguë (Mele et coll., 2001). Les quatre études françaises ont recherché les facteurs de risque chez des malades ayant une infection chronique par le VHC : dans deux d'entre elles (Andrieu et coll., 1995 ; Merle et coll., 1999), tous les cas connus étaient inclus, quels que soient les antécédents, alors que dans les deux autres, les malades avec des antécédents de transfusion, de toxicomanie intraveineuse, d'exposition professionnelle ou de contacts sexuels étaient exclus.

Une première étude a porté sur une population de 2 607 sujets hospitalisés en 1991 dans les services d'hépato-gastroentérologie de la région parisienne (Andrieu et coll., 1995). Parmi ces patients, 147 étaient anti-VHC positifs (prévalence 5,6 %) et ont été comparés aux 2 460 patients anti-VHC négatifs. Les cas n'étaient pas sélectionnés en fonction des facteurs de risque.

Une étude cas-témoins en population générale a été réalisée à Toulouse entre 1990 et 1996 (Galindo-Migeot et coll., 1997). Les individus anti-VHC positifs ont été sélectionnés car ils n'avaient pas de facteur de risque reconnu. Ils ont été appariés sur l'âge et sur la période d'exposition à deux types de témoins séronégatifs : un issu de l'entourage familial du cas et un donneur de sang. Au total : 411 sujets ont été interrogés dont 164 cas, 103 témoins familiaux et 144 témoins donneurs de sang, ces deux groupes de témoins ont été regroupés pour l'étude analytique.

La troisième étude cas-témoins a été menée à Fécamp en population générale entre avril 1994 et septembre 1996 (Merle et coll., 1999). Il y avait 178 cas anti-VHC positifs, non sélectionnés, inclus et appariés à deux témoins. Le premier témoin était recruté par le médecin généraliste, il s'agissait du premier sujet consultant vu après le cas correspondant aux critères d'inclusion et donnant son accord écrit, le deuxième était tiré au sort sur le registre électoral de la commune de Fécamp par le centre coordinateur.

Une étude cas-témoins multicentrique française plus récente (Raguin et coll., 2002) a inclus, en 1997, 450 cas n'ayant aucun antécédent de transfusion ou de prise de drogue et les a comparé à 750 contrôles tirés au sort dans l'annuaire.

Toutes ces études ont utilisé des questionnaires préétablis plus ou moins complets et plus ou moins précis sur les antécédents médicaux et chirurgicaux.

Dans l'étude d'Andrieu et coll., un antécédent de biopsie per-endoscopique (endoscopie digestive, bronchique, urologique ou autre) était un facteur de

risque indépendant de contamination uniquement chez les sujets de plus de 45 ans (OR 2,7 ; IC 95 % : 1,4-5,4). Sur l'ensemble de la population et après exclusion des sujets ayant un antécédent de toxicomanie ou d'hépatopathie chronique, la biopsie per-endoscopique ressortait comme facteur indépendant de risque uniquement en analyse univariée (OR 5,2 ; IC 95 % : 1,6-16,5).

Dans l'étude de Galindo-Migeot et coll., la gastroscopie sans biopsie (OR 3,1 ; IC 99 % : 1,1-9,3) ou avec biopsie (OR 3,8 ; IC 99 % : 0,7-20,1), la coloscopie avec biopsie (OR 8,5 ; IC 99 % : 0,7-97,8) et la chirurgie de l'appareil génito-urinaire (OR 2,7 ; IC 99 % : 1,1-7,0) étaient les seuls facteurs indépendamment associés aux marqueurs sérologiques de l'hépatite. Aucune association significative n'était retrouvée pour les autres endoscopies (arthroscopie, bronchoscopie), ni pour les autres gestes chirurgicaux.

L'étude de Merle et coll. trouvait comme facteurs de risque indépendants un antécédent d'intervention chirurgicale (OR 2,5 ; IC 95 % : 1,00-6,36), de soins médicaux après un accident (OR 1,51 ; IC 95 % : 1,00-2,29) ou de soins nécessitant des injections (infiltrations, mésothérapie...) (OR 2,24 ; IC 95 % : 0,98-5,11). En revanche, un antécédent d'endoscopie digestive ne sortait pas comme facteur de risque indépendant.

Dans l'étude de Raguin et coll., de nombreux facteurs de risque indépendants d'infection par VHC étaient retrouvés. Cette étude confirmait le rôle possible de l'endoscopie digestive avec ou sans biopsie (OR 1,9 ; IC 95 % : 1,4-2,7). Un antécédent d'hospitalisation en chirurgie (OR 1,7 ; IC 95 % : 1,2-2,4) ou en médecine (OR 2,1 ; IC 95 % : 1,5-2,9) était également un facteur de risque indépendant. Les autres facteurs de risque indépendants étaient : une interruption volontaire de grossesse, des scléroses de varices des membres inférieurs, des traitements par électrocoagulation, des soins d'ulcères cutanés, l'acupuncture, des injections IM ou IV, des injections d'immunoglobulines anti-tétaniques.

Ces études montrent qu'un certain nombre d'hépatites C ont pu être dues à des contaminations nosocomiales, survenues dans la très grande majorité des cas largement avant 1990. Ainsi, dans l'étude de Galindo-Migeot et coll., 78 % des endoscopies ont été réalisées avant 1991. Les dates de la chirurgie génito-urologique étaient antérieures à 1985 pour 86 % des cas et 91 % des témoins. Ces études ne permettent donc pas véritablement de tirer des conclusions sur le risque nosocomial résiduel après 1990. Il est également à noter que les OR sont souvent peu importants et que l'intervalle de confiance inclut parfois 1, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions formelles sur le risque d'infection par le VHC associé à certains actes.

Le risque résiduel a peut-être été mieux appréhendé dans une étude cas-témoins italienne qui s'est basée sur le registre italien des hépatites virales aiguës (SEIEVA) (Mele et coll., 2001). Le SEIEVA a été établi en 1985 et couvre 40 à 57 % de la population italienne. Entre 1994 et 1999, 1 023 cas avec un tableau clinique et biologique compatible avec une hépatite aiguë C

ont été comparés à 7 158 témoins ayant une hépatite aiguë A. Un questionnaire standardisé portant entre autre sur l'exposition à un risque parentéral dans les six mois précédant l'hépatite aiguë a été utilisé. Parmi les patients qui présentaient une hépatite aiguë C, 25 % (261/1 023) avaient eu au moins une procédure médicale « invasive » dans les six mois qui ont précédé la maladie contre seulement 4,9 % chez les patients ayant une hépatite aiguë A. Parmi les patients qui ont eu des endoscopies avec biopsie, 40 % (19/47) ont eu une biopsie endoscopique gastro-intestinale. L'analyse multivariée montrait que les hépatites C aiguës étaient associées avec différents types d'intervention chirurgicale, l'association la plus forte était retrouvée avec des interventions chirurgicales gynéco-obstétricales, digestives, cardiovasculaires et ophtalmologiques. Cette étude confirme le risque d'infection par le VHC en cas d'antécédents chirurgicaux et d'endoscopies avec biopsie. C'est la seule étude trouvant comme facteur indépendant de risque d'infection par le VHC les antécédents de chirurgie dentaire.

Les tableaux 3.Ia, 3.Ib et 3.Ic résument les résultats des analyses multivariées sur les facteurs de risque nosocomiaux d'infection par le VHC dans les différentes études.

Tableau 3.Ia : Résultats[$] des analyses multivariées pour la chirurgie dans les différentes études cas-témoins

	Galindo-Migeot 1997, France	Merle 1999, France	Raguin 2002, France	Mele 2001, Italie
Période de recrutement	1990-1996	1994-1996	1997-2001	1994-1999
Nb de cas/nb de témoins	164/247	178/319	450/757	1 023/7 158
Antécédents chirurgicaux	NS	2,5 (1,00-6,36)*	1,7 (1,2-2,4)*, [1]	
Chir. uro-génitale	2,7 (1,1-7,0)*	1,36 (0,87-2,13)		12,1 (5,6-26,3)*, [2]
Chir. abdominale	NS	1,39 (0,66-2,92)		7,0 (3,2-14,9)*
Chir. ophtalmologique				5,2 (1,1-23,2)*
Chir. cardiovasculaire				4,4 (1,4-11,9)*
Chir. orthopédique	NS			3,5 (1,6-7,5)*
Chir. cervico-faciale	NS			
Soins après accident/ petite chirurgie		1,51 (1,00-2,29)*		3,0 (1,5-6,5)*

[$] 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 %).
NS : non significatif en analyse univariée ; * : significatif en analyse multivariée ; [1] : excepté chirurgie obstétricale ; [2] : chirurgie gynéco-obstétrique pour les femmes uniquement

Tableau 3.Ib : Résultats[$] des analyses multivariées pour l'endoscopie dans les différentes études cas-témoins

	Andrieu 1995, France	Galindo-Migeot 1997, France	Merle 1999, France	Raguin 2002, France	Mele 2001, Italie
Période de recrutement	1991	1990-1996	1994-1996	1997-2001	1994-1999
Nb de cas/nb de témoins	147/2 460	164/247	178/319	450/757	1 023/7 158
Endoscopie (digestive, bronchique…)	NS				
Endoscopie ± biopsie			1,23 (0,79-1,92)	1,9 (1,4-2,7)*	2,1 (1,2-3,6)*
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)*			
Bronchoscopie		NS	NS	NS	
Biopsie (tout organe) per-endoscopique	2,7 (1,4-5,4)*, [1]		1,49 (0,85-2,63)	NS	

[$] 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 %).
NS : non significatif en analyse univariée ; * : significatif en analyse multivariée ; [1] : uniquement chez les sujets de plus de 45 ans

Observations de transmissions nosocomiales du VHC

Différents articles ont relaté des transmissions nosocomiales du VHC en milieu hospitalier, de patient à patient, et aussi de personnel soignant à patient.

Transmissions de médecin à malade

Deux articles ont rapporté des cas de transmission du VHC de chirurgiens à leurs patients. Un chirurgien cardiovasculaire espagnol a contaminé 5 malades parmi les 222 qu'il avait opérés entre 1988 et 1994. L'analyse phylogénétique a confirmé l'existence des mêmes souches virales chez le chirurgien et ses patients. Le risque cumulé de contamination sur la période était de 2,2 % (Esteban et coll., 1996).

Un patient anglais a fait en 1994 une hépatite C aiguë après une chirurgie cardiovasculaire. L'enquête a montré qu'il avait probablement été contaminé par un de ses chirurgiens, qui était infecté par un génotype 4 comme lui (aucune enquête phylogénétique n'a été réalisée). Les 278 autres patients opérés par le même chirurgien ont pu être testés pour le VHC. Seul le patient index a, semble-t-il, été contaminé. Il a été estimé que le risque de transmission était de 0,36 % (IC 95 % : 0,0061 %-1,98 %) (Duckworth et coll., 1999).

Tableau 3.1c : Résultats[$] des analyses multivariées pour les facteurs de risque nosocomiaux (hors chirurgie et endoscopie) dans les différentes études cas-témoins

	Andrieu 1995, France	Galindo-Migeot 1997, France	Merle 1999, France	Raguin 2002, France	Mele 2001, Italie
Période de recrutement	1991	1990-1996	1994-1996	1997-2001	1994-1999
Nb de cas/nb de témoins	147/2 460	164/247	178/319	450/757	1 023/7 158
Hospitalisation en médecine		NS	NS	2,1 (1,5-2,9)*	
Soins dentaires	NS	NS	NS	NS	2,8 (1,4-5,7)*
Proctologie	NS			NS	
Arthroscopie		NS		NS	
Mésothérapie, infiltrations		NS	2,24 (0,98-5,1)*, [1]	NS	
Immunoglobulines anti-tétaniques				1,7 (1,1-2,6)*	
Injections IM				1,4 (1,0-1,9)*	
Injections IV				1,7 (1,1-2,7)*	
Séances de désensibilisation		NS		NS	
Acupuncture	NS	NS	1,4 (0,87-2,27)	1,6 (1,1-2,2)*	
Liposuccion		NS			
Artériographie, coronographie			NS	NS	
Pédicure	NS	NS		1,8 (1,2-2,6)*	
Ponction lombaire, ponction pleurale			1,63 (0,77-3,44)	NS	
Soins dermatologiques			NS	NS	1,5 (0,5-4,7)
Sclérose de varice				1,7 (1,0-2,6)*	
Electrocoagulation				3,0 (1,2-7,7)*	
Soins d'ulcères				10,0 (2,4-42)*	
IVG			NS	1,8 (1,1-2,9)*	
Fausse couche			NS	NS	
Accouchement			NS	NS	

[$] 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 %).
NS : non significatif en analyse univariée ; * : significatif en analyse multivariée ; [1] : antécédent de mésothérapie, d'infiltrations ou d'injections

Une vaste enquête rétrospective a été menée en Allemagne auprès de 2 286 patientes opérées entre 1993 et 2000 par le même gynécologue après que ce dernier avait contaminé une de ses patientes lors d'une césarienne. Le dépistage sérologique a trouvé sept autres patientes anti-VHC positives. Cependant, l'analyse phylogénétique n'a pas retrouvé d'homologie entre les séquences d'ARN viral du chirurgien et des patientes, en dehors de la patiente index. Le risque de transmission cumulé était donc de 0,04 % (1/2 286, IC 95 % : 0,008 %-0,25 %) (Ross et coll., 2002).

Entre mai et juin 1998, une infection par le VHC a été constatée chez 5 patients qui venaient d'être opérés dans un hôpital allemand. L'enquête indépendante qui a été réalisée a permis de montrer que ces patients avaient probablement été contaminés par un infirmier anesthésiste qui était en phase d'infection aiguë. L'enquête virologique phylogénétique a montré que ce dernier avait été contaminé par une patiente en avril 1998. Cet infirmier préparait les seringues d'anesthésiques, mettait en place les cathéters veineux et artériels et intubait les malades. Il ne portait jamais de gants et il s'était blessé à un doigt au début du mois d'avril en ouvrant un flacon. Malgré le fait que la blessure n'était pas cicatrisée, il avait enlevé son bandage au bout de 4 jours. Il avait participé à 39 interventions chirurgicales entre le 28 avril 1998 (jour de sa contamination probable) et le 9 juin 1998 (date de la contamination du dernier patient) et par la suite, il a fait un tableau d'hépatite C aiguë ictérique entraînant un arrêt de travail. L'enquête faite auprès de l'ensemble du personnel a révélé plusieurs erreurs d'hygiène dans cet hôpital, notamment l'absence fréquente du port de gants par le personnel, l'utilisation et la réutilisation de flacons multidoses d'héparine, d'anesthésiques, de solutions salines avec changement de ces flacons tous les deux jours... (Ross et coll., 2000).

Transmissions de patient à patient

Des cas de transmission de patient à patient ont été rapportés, soit sous forme de mini-épidémie, soit sous forme d'observation individuelle après la découverte d'une hépatite aiguë chez un sujet.

Entre 1990 et 1993, 37 malades hospitalisés dans une unité d'hématologie en Suède ont été contaminés par le VHC (Allander et coll., 1995). Une analyse des souches virales par séquençage de la région hypervariable du gène E2 a retrouvé cinq souches virales, chez respectivement 2, 3, 4, 6 et 15 malades. L'enquête virologique a permis d'éliminer une contamination par l'intermédiaire des transfusions ou par l'équipe médicale. Bien qu'aucune erreur méthodologique n'ait pu être mise en évidence, l'analyse phylogénétique a prouvé la transmission entre différents malades et donc une probable transmission nosocomiale.

Une autre épidémie survenue entre 1990 et 1993, a également été décrite, dans une unité d'oncologie pédiatrique suédoise (Widell et coll., 1999).

L'analyse phylogénétique des souches virales chez les dix patients ayant une infection a permis d'affirmer la transmission de malade à malade. Dans cette épidémie, la transfusion et le personnel médical ont pu être mis hors de cause. Bien qu'aucune preuve formelle n'ait pu être apportée, les auteurs de l'article ont suspecté une transmission par le biais de la réutilisation de mêmes flacons d'héparine d'un malade à un autre. La réutilisation d'un flacon multidoses d'héparine a également été fortement suspectée comme la cause d'une épidémie d'hépatite aiguë C survenue en Italie en 1995 chez quinze volontaires sains ayant participé à des études de pharmacocinétique. L'analyse phylogénétique a permis de démontrer qu'il y a probablement eu transmission du virus d'un sujet à tous les autres (Larghi et coll., 2002).

Une enquête épidémiologique et phylogénétique française a montré que 34 enfants sur 108 (31 %) atteints de mucoviscidose ou de diabète, hospitalisés dans le même établissement de soins entre 1983 et 1991, ont été contaminés par le VHC, probablement par l'intermédiaire d'un auto-piqueur pour la mesure de la glycémie capillaire (Desenclos et coll., 2001).

Un cas de transmission de malade à malade a été rapporté lors d'interventions chirurgicales orthopédiques au Danemark. L'analyse phylogénétique a confirmé qu'il existait la même souche virale chez les deux patients. Les auteurs suggèrent que la contamination aurait pu se faire *via* certains composants réutilisables du système de ventilation per-opératoire (Heinsen et coll., 2000).

La transmission par l'intermédiaire du système de ventilation per-opératoire avait également été suspectée dans la contamination de 5 patients australiens ayant été opérés le même jour, dans le même bloc opératoire, en 1993. Les experts avaient noté qu'aucun filtre n'était utilisé sur ce système de ventilation (Bowden et coll., 1997). Cependant, dans la mesure où il paraît peu probable que le VHC soit présent dans l'air expiré, cette voie de contamination a été remise en cause par plusieurs experts en hygiène (Raag, 1994).

Seuls 2 cas de transmission du VHC lors d'endoscopie digestive ont fait l'objet d'une publication. Le premier est survenu après un cathétérisme rétrograde des voies biliaires. Il n'y a pas eu d'analyse phylogénétique des souches virales mais la chronologie des événements cliniques et biologiques était compatible avec une contamination lors de cette procédure. Les auteurs de l'article ont incriminé une désinfection insuffisante de l'endoscope avec l'utilisation de glutaraldéhyde à 0,7 % au lieu de 2 % (Tennenbaum et coll., 1993).

Plus récemment, Bronowicki et coll. (1997) ont décrit la survenue en 1995 d'une hépatite aiguë C chez un couple six semaines après qu'ils avaient tous les deux passé une coloscopie. L'enquête a montré que le patient qui les avait précédés avait une hépatite chronique C. L'analyse phylogénétique des souches virales a mis en évidence une homologie des séquences, confirmant la

transmission d'un patient aux deux autres. L'analyse des procédures de désinfection des endoscopes a révélé des erreurs, avec notamment un défaut d'écouvillonnage des canaux opérateurs et peut-être un défaut de décontamination des pinces à biopsie. L'enquête a également révélé qu'il y avait peut-être eu un non respect des règles universelles d'hygiène, puisqu'il arrivait à l'anesthésiste de réutiliser la même seringue d'anesthésique d'un malade à l'autre. Il n'est donc pas certain que ce soit le matériel endoscopique qui ait été la source de la contamination.

Règles de bonnes pratiques pour éviter la transmission nosocomiale du VHC

Les études montrent que la transmission nosocomiale du VHC est ou a été possible lors d'interventions chirurgicales ou d'actes endoscopiques, notamment digestifs. Cependant, mettre en évidence une augmentation du risque d'infection par le VHC en cas d'antécédent d'acte médicochirurgical particulier ne veut pas forcément dire que la contamination s'est faite par l'acte lui-même. Ainsi, la plupart des études cas-témoins ont tenu compte d'antécédents bien antérieurs à 1990. Il est donc possible qu'une partie des contaminations post-chirurgicales soient dues à des transfusions méconnues par le patient à une période où cette pratique était extrêmement répandue et à haut risque de transmission du VHC.

L'analyse des observations récentes d'infections nosocomiales indique qu'il existe souvent un non respect des règles universelles d'hygiène, notamment la réutilisation d'un même flacon multidoses d'un malade à un autre par l'anesthésiste. Or, une étude de pratiques réalisée dans les départements d'anesthésie des hôpitaux universitaires de Pittsburgh et du Michigan aux États-Unis en 1988 a signalé que cette pratique était très courante. Un questionnaire anonyme a été rempli par 48 anesthésistes seniors, 48 infirmières, 31 internes et 12 élèves infirmières en anesthésie. Les personnes interrogées avouaient réutiliser la même seringue d'anesthésique d'un malade à un autre : tout le temps pour 31 % d'entre elles, fréquemment pour 42 %, rarement pour 17 %. Seules 10 % des personnes interrogées ne réutilisaient jamais la même seringue. Par ailleurs, 98 % des personnes interrogées disaient utiliser un flacon multidoses ouvert par une autre personne inconnue et 75 % remplissaient des seringues usagées à partir d'un flacon multidoses (Kempen, 1989).

L'infection nosocomiale peut également se faire par l'intermédiaire d'un matériel mal décontaminé. Par exemple, les endoscopes sont des instruments complexes et extrêmement fragiles qui ne peuvent pas être stérilisés entre deux malades. Des mesures modernes et efficaces de désinfection des endoscopes ont été publiées dès 1988 par les sociétés savantes anglo-saxonnes d'endoscopie digestive (Anonyme, 1988a et b). Malgré une diffusion de ces

recommandations en France, une enquête de pratiques réalisée dans 23 services d'endoscopie digestive publics et privés de Gironde en 1988 a montré que seuls 6 centres respectaient des procédures de désinfection complètes. Dans 12 centres, les canaux opérateurs de l'endoscope n'étaient pas nettoyés entre deux malades et dans 8 centres, les endoscopes n'étaient pas désinfectés avec du glutaraldéhyde après chaque utilisation (Raymond et coll., 1990). Ceci a conduit à la publication de la circulaire DGS/DH n° 236 du 2 avril 1996, qui rappelait les recommandations pour la désinfection des endoscopes. Une procédure de désinfection correcte doit comprendre un écouvillonnage et un brossage des canaux internes, un nettoyage avec un détergent, un rinçage et une désinfection pendant 20 minutes avec une solution de glutaraldéhyde à 2 %, suivie d'un rinçage. Plusieurs études ont montré que ces procédures étaient efficaces contre le VHC *in vivo* et également après contamination expérimentale des canaux avec du sérum infecté (tableau 3.II).

Tableau 3.II : Études évaluant l'efficacité* des procédures de désinfection des endoscopes digestifs

Auteur	Examen	Matériel	Recherches d'ARN du VHC positives		
			T1	T2	T3
Rey, 1995	Gastroscopie + biopsie	Canal opérateur	2/39 (5 %)	0/39	0/39
Allemand, 1995	Gastroscopie ± biopsie	Canal opérateur	0/19	-	0/19
Luu Duc, 1998	Contamination *in vitro*	Canal opérateur	10/10 (100 %)	0/10	0/10
Deflandre, 2001	Gastroscopie + geste	Canal opérateur	10/19 (53 %)	0/19	0/19
Bécheur, 2000	Gastroscopie + biopsie	Canal opérateur Pince	13/48 (27 %) 3/48 (6 %)	1/48 (2 %) 0/48	0/48 0/48
Rémy, 1999	Gastroscopie + biopsie Contamination *in vitro*	Pince Pince	18/25 (72 %) 19/20 (95 %)	- -	0/25 0/25
El Ray, 2001	Gastroscopie – Sclérose varices œsophagiennes	Aiguille	2/20 (10 %)	Non fait	2/20

* L'efficacité était évaluée par la recherche de l'ARN du VHC par PCR après gastroscopie chez des sujets infectés ou après contamination des endoscopes directement avec du sérum de malades.
T1 : après examen ; T2 : après lavage avec un détergent ; T3 : après désinfection avec du glutaraldéhyde

Ces procédures semblaient également efficaces pour la désinfection du matériel annexe (pinces...). En 1994, le principe de la non-réutilisation des dispositifs médicaux à usage unique avait été rappelé (circulaire DGS/SQ3, DGS/PH2-DH/EM 1 n° 51 du 29 décembre 1994). Par ailleurs, depuis septembre 2001, les pinces utilisées lors d'endoscopies digestives doivent obligatoirement être à usage unique (décision du 18 juin 2001, JO n° 150 du 30 juin 2001).

Deux études françaises récentes ont montré que le respect des procédures de désinfection éliminait le risque d'infection par le VHC lors d'endoscopies digestives. Ainsi, 1 981 sujets devant bénéficier d'une endoscopie digestive au

CHU de Lyon entre 1995 et 1998 ont été divisés en deux groupes. Le premier groupe (n = 1 063) n'avait pas d'antécédent d'endoscopie et le deuxième groupe avait un antécédent d'endoscopie (n = 918 ; 3,3 endoscopies en moyenne). La prévalence des anticorps anti-VHC était similaire dans les deux groupes (2 %) (Gaudin et coll., 2000). L'absence de risque de contamination par VHC était confirmée chez 97 sujets ayant un antécédent de coloscopie : aucun n'était anti-VHC positif (Karsenti et coll., 1999).

Il apparaît donc que la transmission du VHC lors d'actes médicaux « invasifs » est le plus souvent due à des erreurs d'hygiène ou de désinfection et on peut donc penser qu'elle peut être largement évitée.

En conclusion, la transmission nosocomiale du VHC est ou a été possible, notamment lors d'interventions chirurgicales, d'endoscopies digestives avec ou sans biopsie et lors de traitements par injections ou infiltrations. Il n'est cependant pas possible de quantifier l'importance de ce risque par rapport aux autres modes de contamination, notamment pour la période actuelle. La transmission du VHC lors de ces actes « invasifs » était le plus souvent due au non respect des règles universelles d'hygiène – notamment l'usage unique pour les substances injectables et/ou pour le matériel consommable – et au non respect des procédures de désinfection ou de stérilisation du matériel telles qu'elles ont été définies par les sociétés savantes ou par les circulaires du ministère de la Santé et dont l'efficacité a été prouvée. Le risque nosocomial résiduel sera peut-être mieux appréhendé par l'étude cas-témoins qui est menée actuellement par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et qui porte sur des cas ayant présenté une séroconversion anti-VHC récente. En termes de santé publique, l'objectif est d'atteindre le risque nosocomial viral zéro. Cela passe peut-être :

- par la prise de conscience par tous de l'existence de ce risque et de l'efficacité des règles universelles d'hygiène pour le diminuer ;
- par la multiplication des enquêtes de pratiques pour détecter les erreurs d'hygiène connues ou moins connues pouvant être source de transmission virale ;
- par la diffusion par le ministère de la Santé des conclusions de ces enquêtes et des enquêtes d'hygiène menées par les CCLIN (Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales) ou l'InVS lors de la découverte de cas d'infections nosocomiales par le VHC, directement auprès des professionnels de santé médicaux et paramédicaux. Cela permettrait une réflexion sur la pratique quotidienne de chacun et peut-être une prise de conscience des erreurs commises ;
- par « l'officialisation » des règles d'hygiène édictées par les sociétés savantes et par la publication de circulaires ministérielles rappelant ces règles ;
- par une prise en compte, dans la cotation des actes et dans la nomenclature, des investissements que doivent faire les professionnels de santé pour respecter

dans de bonnes conditions les règles d'hygiène et l'usage unique de certains matériels.

BIBLIOGRAPHIE

ANONYME. Infection control during gastrointestinal endoscopy. Guidelines for clinical application. American Society for Gastrointestinal Endoscopy, 1988a

ANONYME. Cleaning and disinfection of equipment for gastrointestinal flexible endoscopy : interim recommendations of a Working Party of the British Society of Gastroenterology. *Gut* 1988b, **29** : 1134-1151

ALLANDER T, GRUBER A, NAGHAVI M, BEYENE A, SÖDERSTRÖM T et coll. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet* 1995, **345** : 603-607

ALLEMAND I, PERREARD M, NICOLAS DE LAMBALLERIE X, MONGES D, MARCHETTI B et coll. Absence d'argument en faveur d'une transmission du virus de l'hépatite C au cours des endoscopies digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : A14

ANDRIEU J, BARNY S, COLARDELLE P, MAISONNEUVE P, GIRAUD V et coll. Prévalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalisée en gastroentérologie. Rôle des biopsies per-endoscopiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : 340-345

BÉCHEUR H, HARZIC M, COLARDELLE P, DENY P, COSTE T et coll. Contamination des endoscopes et des pinces à biopsies par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2000, **24** : 906-910

BOWDEN S, MCCAW R, LOCARNINI S et coll. Evidence for patient-to-patient transmission of hepatitis C. First Australasian Conference on hepatitis C, Sydney, 16-18 March 1997 : 294

BRONOWICKI JP, VENARD V, BOTTÉ C, MONHOVEN N, GASTIN I et coll. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997, **337** : 237-240

DEFLANDRE J, CAJOT O, BRIXKO C, CRINE M, LABALUE J, SENTERRE JM. Risque de contamination par le virus de l'hépatite C des endoscopes utilisés dans un service hospitalier de gastroentérologie. *Rev Med Liège* 2001, **56** : 696-698

DELWAIDE J, GERARD C, VAIRA D, MAGGIPINTO G, RENTIER B, BELAÏCHE J. Transmission du virus C par des examens médicaux invasifs. *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : A172

DESENCLOS JC, BOURDIOL-RAZES M, ROLIN B, GARANDEAU P, DUCOS J et coll. Hepatitis C in a ward for cystic fibrosis and diabetic patients : possible transmission by spring-loaded finger-stick devices for self-monitoring of capillary blood glucose. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001, **22** : 701-707

DUCKWORTH GJ, HEPTONSTALL J, AITKEN C. Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. *Commun Dis Public Health* 1999, **2** : 188-192

EL RAY A, ROMEIH M, SABER M. Reuse of disposable variceal injection sclerotherapy needles and risk of hepatitis C virus transmission. *Endoscopy* 2001, **33** : 816-817

ESTEBAN JI, GOMEZ J, MARTELL M, CABOT B, QUER J et coll. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996, **334** : 555-560

GALINDO-MIGEOT V, LAUWERS-CANCÈS V, PAYEN JL, PASCAL JP, PONS J. Facteurs de risques associés aux marqueurs sérologiques de l'hépatite C chez les sujets ne présentant pas de mode de contamination connu : une étude cas-témoins en Midi-Pyrénées. *Bull Info Epidemiol* 1997, **47** : 1-3

GAUDIN JL, DUMONT O, LAGARRIGUE JP, BOBICHON R. L'éventualité de la transmission du virus de l'hépatite C (VHC) par endoscopie digestive (ED) est-elle une réalité ? *Gastroenterol Clin Biol* 2000, **24** : A1

HEINSEN A, BENDTSEN F, FOMSGAARD A. A phylogenetic analysis elucidating a case of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during surgery. *J Hosp Infect* 2000, **46** : 309-313

JAECKEL E, CORNBERG M, WEDEMEYER H, SANTANTONIO T, MAYER J et coll. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001, **345** : 1452-1457

KARSENTI D, METMAN EH, VIGUIER J, BLANC P, DOUMERC S et coll. Transmission par coloscopie du virus de l'hépatite C : à propos d'un groupe de 97 malades à « risque présumé ». *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 985-986

KEMPEN P. Contamination of syringes. *Can J Anaesth* 1989, **36** : 730-731

LARGHI A, ZUIN M, CROSIGNANI A, RIBERO ML, PIPIA C et coll. Outcome of an outbreak of acute hepatitis C among healthy volunteers participating in pharmacokinetics studies. *Hepatology* 2002, **36** : 993-1000

LUU DUC D, CHANZY B, ROUSSET B, FAUCONNIER J, MALLARET MR et coll. Évaluation d'une procédure manuelle de désinfection des canaux des endoscopes digestifs expérimentalement contaminés par le virus de l'hépatite C (VHC). *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : A76

MELE A, SAGLIOCCA L, MANZILLO G, CONVERTI F, AMOROSO P et coll. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis and their relationship to antibodies for hepatitis C virus : a case-control study. *Am J Public Health* 1994, **84** : 1640-1643

MELE A, SPADA E, SAGLIOCCA L, RAGNI P, TOSTI ME et coll. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures : results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001, **35** : 284-289

MERLE V, GORIA O, GOURIER-FRERY C, BENGUIGUI C, MICHEL P et coll. Facteurs de risque de contamination par le virus de l'hépatite C. Étude cas-témoins en population générale. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 439-446

PILLONEL J, LAPERCHE S. Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France de 1991 à 2000. *BEH* 2001, **46** : 207-209

RAAG M. Transmission of hepatitis C via anaesthetic tubing. *Lancet* 1994, **343** : 1419

RAGUIN G, CARRAT F, KARMOCHKINE M, DOS SANTOS O, CACOUB P. The EPIC Study. A national multicenter case-control study of risk factors for community-acquired hepatitis C. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002 : A1921

RAYMOND JM, LABADIE JC, FAYON E, BUI F, BALIT C et coll. Évaluation des procédures de décontamination utilisées dans les centres d'endoscopie digestive de Gironde. *Gastroenterol Clin Biol* 1990, **14** : 134-139

REMY AJ, DESPREZ D, DUCOS J, BLANC P, LARREY D. Étude du risque de transmission de l'hépatite C par les pinces à biopsies au cours des endoscopies digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 1260-1261

REY JF, HALFON P, FERYN JM, KHIRI H, MASSEYEFF MF, OUZAN D. Risque de transmission du virus de l'hépatite C par l'endoscopie digestive. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : 346-349

ROSS RS, VIAZOV S, GROSS T, HOFMANN F, SEIPP HM, ROGGENDORF M. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med* 2000, **343** : 1851-1854

ROSS RS, VIAZOV S, THORMÂHLEN M, BARTZ L, TAMMM J et coll. Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients. Results of a 7-year retrospective investigation. *Arch Intern Med* 2002, **162** : 805-810

TENNENBAUM R, COLARDELLE P, CHOCHON M, MAISONNEUVE P, JEAN F, ANDREU J. Hépatite C après cholangiographie rétrograde. *Gastroenterol Clin Biol* 1993, **17** : 763-764

WIDELL A, CHRISTENSSON B, WIEBE T, SCHALEN C, HANSSON HB et coll. Epidemiologic and molecular investigation of outbreaks of hepatitis C virus infection on a pediatric oncology service. *Ann Intern Med* 1999, **130** : 130-134

4

Modélisation des risques de transmission nosocomiale

Des cas et des séries de cas ont été rapportés dans la littérature médicale faisant état de la transmission du virus de l'hépatite C (VHC) à un patient au cours d'actes invasifs diagnostiques ou thérapeutiques (Esteban et coll., 1996 ; Bronowicki et coll., 1997 ; Brown et coll., 1999 ; Duckworth et coll., 1999 ; Irish et coll., 1999 ; Izopet et coll., 1999 ; Delarocque-Astagneau et coll., 2002). Les principaux actes invasifs incriminés sont l'hémodialyse, l'endoscopie digestive et la chirurgie. Des études épidémiologiques étiologiques ont par la suite comparé des groupes de sujets pour mettre en évidence une association entre chacun des actes invasifs et la transmission du VHC. Des enquêtes transversales ont comparé, à un instant donné, la prévalence du VHC dans une population exposée à un acte invasif à la prévalence du virus dans des populations témoins. Les enquêtes cas-témoins ont comparé la fréquence d'une exposition antérieure à un acte invasif chez des sujets infectés par le VHC (les cas) et chez les sujets non infectés par le virus pris comme témoins (Comandini et coll., 1998 ; Gaeta et coll., 1999 ; Merle et coll., 1999 ; Mele et coll., 2001).

Ces études épidémiologiques ne permettent pas d'estimer le risque ou la probabilité de contamination au cours d'un acte. Cette probabilité ne peut être estimée qu'à partir d'une enquête de cohorte. Les sujets seraient alors inclus dans l'étude au moment de leur exposition à un acte invasif et seraient suivis au cours du temps pour recueillir l'information concernant la survenue d'une séroconversion au virus de l'hépatite C. Ce type d'enquête est toutefois difficile à réaliser. En effet, 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, pour que le nombre de transmissions et la puissance de l'étude soient suffisants. Le risque de transmission du VHC peut être plus facilement estimé à partir d'une modélisation mathématique.

Les modèles mathématiques utilisent des données établies et en l'absence de celles-ci, ils se basent sur un certain nombre d'hypothèses et de scénarios pour modéliser la transmission d'un agent pathogène. La robustesse des hypothèses est par la suite testée en utilisant une analyse de sensibilité. En matière de transmission des agents pathogènes, une telle modélisation permet d'estimer d'une part le risque de transmission et d'autre part l'efficacité et l'impact

potentiels des procédures mises en place pour diminuer ce risque. De plus, ces modèles, qui peuvent également intégrer des données de coûts, permettent d'évaluer l'impact de procédures mises en place en termes de coût et de coût-efficacité.

Dans la littérature médicale, la transmission du VHC aux patients au cours des actes invasifs n'a été modélisée que dans un seul article (Ross et coll., 2000). Il s'agit d'un travail sur le risque de transmission du VHC au cours de l'acte chirurgical, des chirurgiens aux patients. La transmission par l'hémodialyse, l'endoscopie digestive et les soins dentaires n'a jamais été modélisée. En revanche, 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 (Couroucé et Pillonel, 1996a et b ; Schreiber et coll., 1996 ; Laperche et coll., 1998 ; Lopez-Plaza et coll., 1999 ; Kleinman et coll., 2000 ; Pereira et Sanz, 2000 ; Weusten et coll., 2001 ; Pillonel et coll., 2002), et aux personnels soignants lors de la survenue d'un accident d'exposition au sang (Pietrabissa et coll., 1997 ; Kuo et coll., 1999 ; Yazdanpanah et coll., 1999).

Seront d'abord exposés les modèles qui ont permis de décrire ces modes de transmission. Cela permettra de présenter les méthodes utilisées pour développer des modèles, les limites de ces modèles et leur impact sur la prise de décision. Ensuite, nous reviendrons sur la modélisation de la transmission au cours des actes invasifs avec le modèle utilisé dans l'article sur la transmission du VHC des chirurgiens aux patients au cours de l'acte chirurgical (Ross et coll., 2000), en insistant sur les modifications à y apporter pour l'actualiser et l'adapter au contexte français. Puis la manière dont le risque de la transmission du VHC des autres personnels soignants aux patients peut être modélisé sera déterminée. Enfin, nous livrerons quelques réflexions sur la modélisation du risque de transmission au cours des autres actes invasifs comme l'hémodialyse et l'endoscopie.

Transmission du virus de l'hépatite C par la transfusion de produits sanguins labiles

Depuis 1994, la Société française de transfusion sanguine estime le risque de transmission du virus de l'hépatite C par voie transfusionnelle à partir d'un modèle mathématique (Couroucé et Pillonel, 1996a ; Laperche, 1998 ; Pillonel et coll., 2002). Ce risque est essentiellement lié à la survenue d'un don en provenance d'un individu récemment contaminé et potentiellement infectieux mais n'ayant pas encore développé de marqueurs dépistés : donneur en période de « fenêtre sérologique ». Le modèle utilisé par la Société française de transfusion sanguine est un modèle proposé par Schreiber et coll. (1996) qui estime le risque de transmission liée à cette fenêtre sérologique en se basant sur :

• le taux d'incidence de séroconversion entre deux dons de sang chez les donneurs réguliers, estimé à partir des données issues de la surveillance épidémiologique des donneurs de sang ;
• la durée moyenne de la fenêtre sérologique, estimée à partir des données de la littérature.

En France, ce modèle a tout d'abord permis d'estimer le risque de transmission du virus de l'hépatite C sur la période allant de 1992 à 1994 : 1/217 000 (IC 95 %, 1/714 000-1/83 000) (Couroucé et Pillonel, 1996b). Puis il a évalué l'impact des mesures mises en place au cours du temps : renforcement de la sélection des donneurs et amélioration de la sensibilité des tests sérologiques. Cette analyse a montré une baisse du taux de transmission de 1/217 000 à 1/860 000 entre 1994 et 2000 (p = 0,01) (tableau 4.I) (Pillonel et coll., 2002). Enfin, ce modèle a estimé l'impact d'une éventuelle mise en place d'un dépistage des génomes viraux, qui détecte le virus présent dans le sang plus tôt que les tests sérologiques et permet ainsi de réduire la « fenêtre sérologique ». Il a montré que ces tests diminueraient le risque résiduel de la transmission du virus de l'hépatite C à 1/8 300 000 (Pillonel et coll., 2002).

Tableau 4.I : Risque de transmission du virus de l'hépatite C par voie transfusionnelle en France en 1993-2000 (Pillonel et coll., 2002)

Années	Risque résiduel par 1 000 000 dons (IC 95 %)	Chi-2 de tendance
1993-1994	4,60 (1,39-12,11)	p = 0,01
1993-1995	4,48 (1,64-9,94)	
1994-1996	4,86 (1,85-10,37)	
1995-1997	3,61 (1,34-7,93)	
1996-1998	2,68 (0,94-6,16)	
1997-1999	1,94 (0,62-4,86)	
1998-2000	1,16 (0,33-2,25)	

Des modèles mathématiques ont également évalué l'impact de l'adjonction systématique des tests génomiques pour le dépistage de l'hépatite C dans les dons du sang en termes de coût et de coût-efficacité. Un travail français a ainsi comparé deux stratégies de dépistage basées sur des tests génomiques à une stratégie basée sur des tests sérologiques (Loubière et coll., 2001) :
• recherche de l'ARN génomique du virus de l'hépatite C par *Polymerase chain reaction* (PCR) réalisée systématiquement sur chaque don et test sérologique *Enzyme linked immunosorbent assay* (Elisa) de 3e génération ;
• recherche de l'ARN génomique du virus de l'hépatite C par PCR sur des pools de 50 dons de sang et test sérologique Elisa ;
• test sérologique Elisa seul.

Ce travail était basé sur un modèle qui prenait en compte les risques résiduels de contamination par le virus de l'hépatite C avec les tests sérologiques et

virologiques, l'histoire naturelle de la maladie et l'efficacité des traitements par interféron et ribavirine. Il démontre que, comparée à la stratégie test sérologique Elisa, l'adjonction de la PCR sur pools éviterait moins d'une maladie sévère hépatique associée au VHC sur un suivi de 10 ans et augmenterait le coût annuel du dépistage de plus de 17 millions d'euros. Ce coût serait de 190 millions d'euros pour un dépistage par PCR sur des dons unitaires. De plus, il apparaît que l'adjonction d'une PCR entraînerait un coût additionnel par année de vie gagnée d'environ 85 millions d'euros si la PCR était réalisée sur des pools de dons, et d'environ 891 millions d'euros si la PCR était réalisée sur des dons unitaires. Les résultats de cette étude vont dans le sens des autres travaux publiés dans la littérature médicale, qui montrent des ratios coût-efficacité très élevés sur les stratégies de dépistage utilisant des tests génomiques viraux (*versus* les stratégies qui utilisent des tests sérologiques). Une autre étude française évalue par exemple à 79 millions d'euros par séroconversion évitée le ratio coût-efficacité de l'adjonction d'une PCR (Saura et coll., 1999).

Ainsi, dans l'exemple de la transfusion sanguine, la modélisation a servi d'outil de « surveillance » du risque de transmission dans le temps. De plus, elle a très probablement eu un impact sur l'évolution des pratiques. L'introduction, au deuxième semestre 2001, de tests génomiques pour le dépistage de l'hépatite C dans les dons du sang en France était justifiée par les estimations des modèles montrant l'apport de ces tests par rapport aux tests sérologiques même si l'apport est infiniment faible. En revanche, les modèles intégrant les paramètres de coûts et de coût-efficacité qui montraient des ratios coût-efficacité très élevés associés à ces stratégies n'ont pas eu d'impact sur la prise de décision. La décision d'adjoindre les tests génomiques dans les dons de sang semble avoir relevé d'une application du « principe de précaution » indépendamment de toute considération économique d'allocation optimale des ressources.

Transmission du virus de l'hépatite C au personnel soignant lors de la survenue d'un accident d'exposition au sang

Des modèles mathématiques ont également été utilisés pour évaluer la probabilité de transmission du virus l'hépatite C aux personnels soignants au cours des actes invasifs. Deux études ont été menées en France (Kuo et coll., 1999 ; Yazdanpanah et coll., 1999).

Un premier travail (Yazdanpanah et coll., 1999) a évalué le risque de transmission du virus aux infirmiers et aux chirurgiens au cours de leur pratique professionnelle. Ce risque a été estimé en se basant sur trois probabilités :

- la probabilité de survenue d'un accident exposant au sang (= P_1) ;
- la probabilité que le patient source soit infecté par le virus de l'hépatite C (= P_2) ;
- la probabilité de transmission du virus de l'hépatite C lors de cet accident sachant que le patient source est porteur du virus de l'hépatite C (= P_3).

La probabilité de survenue de l'accident d'exposition au sang a été estimée à partir des études de cohorte prospectives menées par le Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux (GERES) auprès des infirmiers (P_1 = 0,014 %) et chirurgiens (P_1 = 2,0 %) respectivement (Abiteboul et coll., 1992 ; Johanet et coll., 1995). La probabilité que le patient source soit infecté par le virus de l'hépatite C a été estimée à partir des données disponibles sur la prévalence du virus dans la population générale en France (P_2 = 1,2 %) (Dubois et coll., 1997). Cette probabilité a toutefois été variée sur une étendue de un à dix car, comparée à la prévalence dans la population générale, la prévalence de l'infection est probablement plus élevée chez les patients qui fréquentent les structures de soins. La probabilité de transmission du virus de l'hépatite C lors d'un accident a été estimée à partir des données de la littérature (P_3 = 2,1 %) (Puro et coll., 1995). Les auteurs ont toutefois considéré que le risque de transmission du virus est diminué par 10 chez les chirurgiens. Cette hypothèse était basée sur des études *in vitro* qui montrent une diminution par un facteur 10 de l'inoculum viral lorsque :

- l'aiguille qui est à l'origine de l'accident est une aiguille pleine ;
- le personnel soignant victime de l'accident porte des gants (Mast et coll., 1993).

Ce travail a permis d'estimer de 1/10 000 à 1/1 000 la probabilité annuelle de transmission du virus de l'hépatite C à un chirurgien, et de 1/18 700 à 1/1 900 la probabilité annuelle de transmission à un infirmier. À partir de ces estimations, le modèle a par la suite estimé le nombre annuel de contaminations professionnelles liées au virus de l'hépatite C dans ces deux populations. En l'absence de données de surveillance sur les contaminations professionnelles par le virus de l'hépatite C en France, ces résultats ne pouvaient être validés. En revanche, des données de surveillance existent pour les contaminations professionnelles par le VIH. Afin de valider leurs résultats, les auteurs ont donc modélisé la transmission professionnelle du VIH, en utilisant le même modèle que pour le virus de l'hépatite C. Puis ils ont confronté les estimations du modèle et les données observées. Le nombre observé de contaminations était compris dans la fourchette estimée par le modèle, attestant ainsi la validité des résultats et donc du modèle.

Un deuxième travail français a estimé la probabilité de contamination professionnelle des chirurgiens cardiaques par le virus de l'hépatite C (Kuo et coll., 1999). Ce risque a été estimé en se basant sur les mêmes probabilités que dans l'étude citée ci-dessus. Toutefois, les auteurs n'ont pas utilisé les mêmes sources pour estimer ces probabilités. La probabilité que le patient source soit infecté par le virus de l'hépatite C a été estimée à partir d'une cohorte de patients opérés dans un service de chirurgie cardiovasculaire entre 1994 et 1998 (P_2 = 4,2 %). Par ailleurs, la probabilité de transmission du virus de l'hépatite C lors d'un accident a été estimée à partir des données d'une étude à 4,0 % (P_3) soit deux fois la valeur de la probabilité utilisée dans la première étude

(Kiyosawa et coll., 1991). De plus, les auteurs n'ont pas considéré la diminution par un facteur 10 du risque de transmission du virus chez les chirurgiens. Basée sur leurs hypothèses, la probabilité annuelle de transmission du virus de l'hépatite C à un chirurgien cardiovasculaire a été estimée de 1/384 à 1/53 en fonction de la probabilité des accidents d'exposition au sang.

Ces deux études ont permis d'estimer le risque de transmission du virus de l'hépatite C dans le sens patient-personnel soignant. On observe une discordance entre les résultats obtenus qui est une conséquence des hypothèses différentes posées a priori (tableau 4.II).

Tableau 4.II : Risque de contamination des chirurgiens par le virus de l'hépatite C 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 virus de l'hépatite C chez le patient source ; Pr (Trans VHC) : probabilité de transmission du virus lors de l'accident

L'étude Kuo et coll. se place dans des conditions où le risque de transmission du virus à un chirurgien est maximal : patient source plus souvent infecté et surtout un risque supérieur de transmission en cas de survenue d'un accident (20 fois plus que dans la première étude). Pour éviter ces discordances, en l'absence de données disponibles sur les paramètres utilisés dans le modèle, il est important de considérer toutes les situations et pas seulement des situations extrêmes. D'autre part, il est nécessaire, quand cela est possible, de confronter les valeurs obtenues avec les valeurs observées comme cela a été fait dans la première étude.

Contrairement aux modèles développés dans le domaine de la transfusion, ces modèles n'ont pour l'instant pas évalué l'impact de l'évolution des pratiques. Pour cela, il faut d'autres analyses, qui reposent sur des données actualisées. À titre d'exemple, il faut reconsidérer les probabilités de survenue d'un accident d'exposition de sang. Les récentes enquêtes du GERES mettent en évidence une diminution du risque de survenue de ces accidents chez le personnel soignant (Abiteboul et coll., 2002). D'autre part, plutôt que le statut sérologique, il faut considérer le statut virologique des patients sources. En effet, la probabilité de transmission du virus de l'hépatite C est liée au caractère virémique ou non de l'infection chez le patient source. Tous les patients qui sont séropositifs pour le virus de l'hépatite C ne sont pas virémiques. De plus, ceux qui sont virémiques peuvent maintenant bénéficier d'un traitement antiviral qui peut permettre à près de 50 % d'entre eux d'avoir une charge virale indétectable (Zeuzem et col., 2000 ; Fried et coll., 2002). Il est donc probable

que ces traitements aient eu un impact sur le risque de la transmission du virus de l'hépatite C, impact qui peut être évalué par une modélisation.

Transmission du virus de l'hépatite C aux patients par le personnel soignant

Une seule étude basée sur une modélisation mathématique a évalué le risque de contamination par le virus de l'hépatite C des patients par un chirurgien au cours d'un acte chirurgical (Ross et coll., 2000). 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 virus de l'hépatite C (= P_1) ;
- la probabilité de survenue d'un accident exposant au sang (= P_2) ;
- la probabilité d'un contact entre le sang du chirurgien et le sang du patient (= P_3) ;
- la probabilité de transmission du virus de l'hépatite C lors de cet accident (= P_4).

La probabilité que le chirurgien soit infecté par le virus de l'hépatite C a été estimée à partir des données d'une méta-analyse évaluant la prévalence du virus de l'hépatite C chez les personnels soignants. Cette méta-analyse estime à 1,8 % cette prévalence en se basant sur la détection des anticorps anti-VHC. La prévalence des sujets virémiques, qui sont ceux qui peuvent transmettre la maladie, a été secondairement évaluée à 1,3 % en considérant qu'ils représenteraient 70 % de l'ensemble des personnels soignants (P_1 = 1,3 %). La probabilité de survenue d'un accident exposant au sang a été estimée en se basant sur deux études américaines menées au début des années 1990 (P_2 = 2,3 %) (Panilo et coll., 1991 ; Tokars et coll., 1992). La probabilité d'un contact entre le sang du chirurgien et le sang du patient et la probabilité de transmission du virus de l'hépatite C lors de cet accident ont été estimées à partir des données disponibles dans la littérature (P_3 = 27 %, P_4 = 2,2 %) (Bell et coll., 1995). La probabilité de la transmission lors de l'accident était variée sur une étendue allant de 1 % à 9,2 %. En considérant qu'un chirurgien effectue 500 actes par an, ce travail a permis d'estimer de 1/2 500 à 1/270 la probabilité annuelle de transmission du virus de l'hépatite C d'un chirurgien à un patient si le statut sérologique du chirurgien pour ce virus était inconnu (P_1 = 1,3 %) (tableau 4.III). Cette probabilité allait de 1/32 à 1/4 si le chirurgien était infecté par le virus de l'hépatite C (P_1 = 100,0 %).

Ce modèle peut être utilisé pour estimer le risque de transmission du virus de l'hépatite C aux patients en France. Toutefois, il faut d'abord l'alimenter avec des données actualisées, de préférence françaises, notamment sur le risque de survenue d'un accident d'exposition au sang. D'autre part, il faut prendre en compte le type d'intervention chirurgicale dans le modèle. En effet, des études cas-témoins ayant mis en évidence une association entre la chirurgie et la

Tableau 4.III : Probabilité de contamination par le virus de l'hépatite C 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 (P)	Probabilité de contamination (%) en fonction du nombre d'actes réalisés (IC 95 %)		
	N = 1	N = 500 1 an	N = 15 000 30 ans
P = 1 %	$0,8 \times 10^{-4}$ ($0,7\text{-}0,9 \times 10^{-4}$)	0,04 (0,035-0,045)	1,2 (1,0-1,4)
P = 2,2 %	$1,8 \times 10^{-4}$ ($1,6\text{-}2,0 \times 10^{-4}$)	0,09 (0,08-0,1)	2,6 (2,3-2,6)
P = 9,2 %	$7,4 \times 10^{-4}$ ($4,1\text{-}10,7 \times 10^{-4}$)	0,37 (0,20-0,54)	10,5 (6,0-15,0)

Statut virologique du chirurgien considéré comme inconnu

transmission du VHC montrent que le risque de transmission varie en fonction du type de chirurgie (interventions gynéco-obstétricales : *odds ratio* – OR –, 12,1 ; IC 95 %, 5,6-12,3 ; intervention ophtalmologiques : OR, 5,2 ; IC 95 %, 1,1-23,2) (Mele et coll., 2001). La probabilité de survenue d'un accident d'exposition au sang et la probabilité de contact avec le sang du patient sont plus élevées dans un certain nombre d'interventions chirurgicales comme les interventions gynéco-obstétricales, ce qui explique des probabilités plus élevées de contamination lors de ces interventions. Enfin, il faut introduire dans le modèle la notion du traitement antiviral. En effet, un chirurgien virémique peut bénéficier d'un traitement antiviral, avoir une réponse prolongée et ne plus être susceptible de transmettre la maladie.

Le même type de modèle peut être utilisé pour évaluer le risque de transmission du virus de l'hépatite C des autres personnels soignants aux patients. Dans ce cas, il faut bien entendu alimenter le modèle par les données relatives à cette population et aux actes réalisés par cette population : probabilité de survenue d'un accident d'exposition au sang dans cette population, probabilité de contact entre le sang du personnel soignant et le sang du patient au cours des actes réalisés par cette population.

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 de 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.

Apport de la modélisation dans l'évaluation du risque de transmission du virus de l'hépatite C par l'hémodialyse et l'endoscopie

Les modélisations mathématiques peuvent être utilisées pour estimer le risque de transmission d'un agent pathogène et également pour évaluer l'efficacité et l'impact potentiels des procédures mises en place pour diminuer ce risque.

Hémodialyse

En matière d'hémodialyse, des études d'incidence ont été menées et ont déterminé la probabilité de séroconversion chez les patients qui ont fréquenté les unités d'hémodialyse sur une période donnée. Ces enquêtes d'incidence sont coûteuses et ne peuvent pas être multipliées dans le temps. Elles ne permettent donc pas d'apprécier l'impact des mesures prises. Seul un modèle mathématique peut permettre de mener ce type d'analyse. Or, la transmission du VHC au cours des séances d'hémodialyse n'a jamais été modélisée.

La transmission du virus de l'hépatite C au cours des séances d'hémodialyse est surtout liée à une transmission croisée d'un patient infecté à un patient non infecté. Un modèle mathématique doit donc prendre en compte d'une part la probabilité de la présence d'un patient infecté par le VHC dans l'unité d'hémodialyse à un instant donné (P_1), et d'autre part la probabilité de transmission du virus de ce patient à un patient non infecté (P_2). La probabilité que le patient non infecté soit contaminé par le virus de l'hépatite C au cours d'une séance d'hémodialyse est alors égale au produit de P_1 et de P_2. La probabilité de séroconversion sur une période donnée sera égale à $1 - (1 - P_1 * P_2)^n$ où n est le nombre de séances d'hémodialyse effectuées par le patient durant cette période. La probabilité P_1 correspond à la prévalence du VHC dans les unités d'hémodialyse. Cette donnée est disponible dans la littérature : 15 à 42 % en France (Pol et coll., 1993 ; Couroucé et coll., 1995 ; Dussol et coll., 1995 ; Olmer et coll., 1997 ; Salama et coll., 2000). La probabilité P_2 est quant à elle plus difficile à déterminer. Toutefois, la probabilité de séroconversion sur une période donnée ($1 - (1 - P_1 * P_2)^n$) peut être estimée à partir des données d'incidence qui ont été rapportées dans le passé (Jadoul et coll., 1993 ; Simon et coll., 1994 ; Forns et coll., 1997 ; Fabrizi et coll., 1998 ; Jadoul et coll., 1998 ; Kobayashi et coll., 1998 ; Iwasaki et coll., 2000 ; Schneeberger et coll., 2000 ; Vladutiu et coll., 2000 ; Petrosillo et coll., 2001). Si ces études qui estiment l'incidence du virus de l'hépatite C dans une unité d'hémodialyse rapportaient la prévalence de l'hépatite C dans ces unités (P_1) et le nombre moyen de séances d'hémodialyse par patient pendant la durée de l'étude (n), on pourrait alors estimer P_2.

Ce type de modèle peut notamment évaluer l'impact des stratégies visant à renforcer la prévention de la transmission du VHC en hémodialyse ; par exemple : détection des patients infectés par le VHC (sérologie Elisa ou sérologie Elisa et test génomique viral) puis organisation de séances de dialyses dédiées selon le statut infecté ou non infecté des patients.

Endoscopie

La contamination par le virus de l'hépatite C au décours d'une endoscopie digestive est liée à la transmission indirecte du virus par le matériel d'endoscopie et/ou d'anesthésie d'un patient infecté à un patient non infecté. Un modèle mathématique pour cette transmission doit donc prendre en compte :

- la probabilité qu'un patient contaminé par le VHC bénéficie d'une endoscopie (P_1) ;
- la probabilité que le matériel d'endoscopie se contamine au cours de cet examen (P_2) ;
- la probabilité que la désinfection réglementaire des endoscopes ne soit pas efficace (P_3) ;
- la probabilité que l'utilisation de l'endoscope contaminé transmette le VHC à un patient non infecté (P_4).

La probabilité P_1 correspondant à la prévalence du VHC chez les patients qui bénéficient d'une endoscopie est disponible dans la littérature (Gaudin et coll., 2000). La probabilité P_2 a déjà été rapportée dans la littérature. Une étude a notamment recherché l'ARN du VHC dans le canal opérateur des endoscopes, après gastroscopie avec biopsies systématiques, chez 39 sujets ayant des anticorps anti-VHC et étant en phase de réplication virale (Rey et coll., 1995). À deux reprises, l'ARN du VHC a pu être mis en évidence dans le liquide du lavage effectué immédiatement après l'endoscopie. Des études ont également été réalisées sur les endoscopes et les pinces à biopsie pour rechercher la présence de particules virales C et tester l'efficacité des recommandations et procédures de désinfection pour éliminer ces particules virales (P_3) (Luu Duc et coll., 1998 ; Bécheur et coll., 2000 ; El Ray et coll., 2001 ; Deflandre et coll., 2001). Elles montrent qu'une désinfection bien menée annule probablement le risque d'infection par le VHC au cours d'une endoscopie digestive. Toutefois, la désinfection des endoscopes peut être imparfaite et ce risque n'a pas été rapporté dans la littérature. La probabilité que l'endoscope contaminé transmette le VHC à un patient non infecté (P_4) est également difficile à déterminer.

Ainsi, toutes les probabilités utilisées pour modéliser la transmission du VHC au cours d'une endoscopie ne peuvent pas être estimées à partir des données de la littérature. Ces probabilités peuvent être déterminées par avis d'experts, puis plusieurs scénarios peuvent être testés. Cela permettrait d'établir une probabilité de transmission du VHC par l'endoscopie digestive. Il faut toutefois garder à l'esprit que, dans ce domaine, l'application rigoureuse des procédures de désinfection recommandées par les sociétés médicales et rappelées par la circulaire DGS/DH n° 236 et le respect des règles d'hygiènes universelles au cours de l'anesthésie préviennent très vraisemblablement le risque de contamination.

En conclusion, les modèles mathématiques permettent d'estimer d'une part le risque de transmission d'un agent pathogène et d'autre part l'efficacité et l'impact potentiels des procédures mises en place pour diminuer ce risque. Ces estimations ne doivent pas être utilisées de façon mécanique compte tenu des limites des modèles mathématiques et de l'incertitude sur certains paramètres utilisés dans ces modèles. En revanche, ces derniers doivent stimuler la réflexion. Ils peuvent notamment éclairer et avoir un impact sur les prises de

décision dans les domaines où les données sont insuffisantes. À titre d'exemple, en transfusion sanguine, la modélisation a probablement eu un impact sur l'évolution des pratiques en matière de dépistage des agents transmissibles. La transmission du VHC aux patients au cours des actes invasifs n'a été que rarement modélisée. L'apport potentiel des modèles dans ce champ et notamment dans les domaines comme l'hémodialyse paraît évident pour, entre autres, évaluer l'impact d'éventuelles stratégies visant à diminuer le risque de transmission. Leur développement est donc nécessaire mais ne peut être réalisé qu'au terme d'une réflexion multidiscipinaire.

BIBLIOGRAPHIE

ABITEBOUL D, ANTONA D, FOURRIER A, BRUCKER G, DESCAMPS JM et coll. Occupational risk of exposure to blood in nurses. Results of a one-year monitoring of the risk for nurses in 17 hospitals. *Pathol Biol (Paris)* 1992, **40** : 983-989

ABITEBOUL D, LAMONTAGNE F, LOLOM I, TARANTOLA A, DESCAMPS JM et coll. Incidence des accidents exposant au sang chez le personnel infirmier en France métropolitaine, 1999-2000 : résultats d'une enquête multicentrique dans 32 hôpitaux. *BEH* 2002, **51** : 256-259

ANDRIEU J, BARNY S, COLARDELLE P, MAISONNEUVE P, GIRAUD V et coll. Prévalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalisée en gastroentérologie. Rôle des biopsies per-endoscopiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : 340-345

BECHEUR H, HARZIC M, COLARDELLE P, DENY P, COSTE T et coll. Contamination des endoscopes et des pinces à biopsies par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2000, **24** : 906-910

BELL DM, SHAPIRO CN, CIESIELSKI CA, CHAMBERLAND ME. Preventing bloodborne pathogen transmission from health-care workers to patients. The CDC perspective. *Surg Clin North Am* 1995, **75** : 1189-1203

BRONOWICKI JP, VENARD V, BOTTE C, MONHOVEN N, GASTIN et coll. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997, **337** : 237-240

BROWN P. Surgeon infects patient with hepatitis C. *BMJ* 1999, **319** : 1219

COMANDINI UV, TOSSINI G, LONGO MA, FERRI F, CUZZI G et coll. Sporadic hepatitis C virus infection : a case-control study of transmission routes in a selected hospital sample of the general population in Italy. *Scand J Infect Dis* 1998, **30** : 11-15

COUROUCÉ AM, BOUCHARDEAU F, CHAUVEAU P, LE MARREC N, GIRAULT A et coll. Hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysed patients : HCV-RNA and anti-HCV antibodies (third-generation assays). *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 234-239

COUROUCÉ AM, PILLONEL J. Transfusion-transmitted viral infections. Retrovirus and Viral Hepatitis Working Groups of the French Society of Blood Transfusion. *N Engl J Med* 1996a, **335** : 1609-1610

COUROUCÉ AM, PILLONEL J. Estimation of risk of virus transmission in hepatitis B and C and human retrovirus via transfusion of labile blood derivatives. *Transfus Clin Biol* 1996b, **3** : 13-18

DEFLANDRE J, CAJOT O, BRIXKO C, CRINE M, LABALUE J, SENTERRE JM. Risque de contamination par le virus de l'hépatite C des endoscopes utilisés dans un service hospitalier de gastroentérologie. *Rev Med Liège* 2001, **56** : 696-698

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, BAFFOY N, THIERS V, SIMON N, DE VALK H et coll. Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit : potential transmission by the hemodialysis machine ? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, **23** : 328-334

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

DUCKWORTH GJ, HEPTONSTALL J, AITKEN C. Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. The Incident Control Team. *Commun Dis Public Health* 1999, **2** : 188-192

DUSSOL B, BERTHEZENE P, BRUNET P, ROUBICEK C, BERLAND Y. Hepatitis C virus infection among chronic dialysis patients in the south of France : a collaborative study. *Am J Kidney Dis* 1995, **25** : 399-404

EL RAY A, ROMEIH M, SABER M. Reuse of disposable variceal injection sclerotherapy needles and risk of hepatitis C virus transmission. *Endoscopy* 2001, **33** : 816-817

ESTEBAN JI, GOMEZ J, MARTELL M, CABOT B, QUER J et coll. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996, **334** : 555-560

FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, BREZINA M, COLE MJ et coll. Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients : a prospective study by branched DNA signal amplification assay. *Am J Kidney Dis* 1998, **31** : 647-654

FORNS X, FERNANDEZ-LLAMA P, PONS M, COSTA J, AMPURDANES S et coll. Incidence and risk factors of hepatitis C virus infection in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 736-740

FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY KR, SMITH C, MARINOS G et coll. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002, **347** : 975-982

GAETA GB, STROFFOLINI T, TALIANI G, IPPOLITO FM, GIUSTI G, DE BAC C. Surgical procedures as a major risk factor for chronic hepatitis C virus infection in Italy : evidence from a case-control study. *Int J Infect Dis* 1999, **3** : 207-210

GALINDO-MIGEOT V, LAUWERS-CANCES V, PAYEN JL, PASCAL JP. Facteurs de risques associés aux marqueurs sérologiques de l'hépatite C chez les sujets ne présentant pas de mode de contamination connu : une étude cas-témoins en Midi-Pyrénées. *Bull Info Epidemiol* 1997, **47** : 1-3

IRISH DN, BLAKE C, CHRISTOPHERS J, CRASKE JE, BURNAPP L et coll. Identification of hepatitis C virus seroconversion resulting from nosocomial transmission on a haemodialysis unit : implications for infection control and laboratory screening. *J Med Virol* 1999, **59** : 135-140

IWASAKI Y, ESUMI M, HOSOKAWA N, YANAI M, KAWANO K. Occasional infection of hepatitis C virus occurring in haemodialysis units identified by serial monitoring of the virus infection. *J Hosp Infect* 2000, **45** : 54-61

IZOPET J, PASQUIER C, SANDRES K, PUEL J, ROSTAING L. Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Med Virol* 1999, **58** : 139-144

JADOUL M, CORNU C, VAN YPERSELE DE STRIHOU C. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis : a prospective study. The UCL Collaborative Group. *Kidney Int* 1993, **44** : 1322-1326

JADOUL M, CORNU C, VAN YPERSELE DE STRIHOU C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission : a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998, **53** : 1022-1025

JOHANET H, ANTONA D, BOUVET E. [Risks of accidental exposure to blood in the operating room. Results of a multicenter prospective study. Groupe d'étude sur les risques d'exposition au sang]. *Ann Chir* 1995, **49** : 403-410

KIYOSAWA K, SODEYAMA T, TANAKA E, NAKANO Y, FURUTA S et coll. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 1991, **115** : 367-369

KLEINMAN SH, BUSCH MP. The risks of transfusion-transmitted infection : direct estimation and mathematical modelling. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000, **13** : 631-649

KOBAYASHI M, TANAKA E, OGUCHI H, HORA K, KIYOSAWA K. Prospective follow-up study of hepatitis C virus infection in patients undergoing maintenance haemodialysis : comparison among haemodialysis units. *J Gastroenterol Hepatol* 1998, **13** : 604-609

KUO YH, FABIANI JN, MOHAMED AS, COUETIL JP, LEVY M et coll. Decreasing occupational risk related to blood-borne viruses in cardiovascular surgery in Paris, France. *Ann Thorac Surg* 1999, **68** : 2267-2272

LAPERCHE S. [Practical repercussions of 3 years of experience of national hemovigilance on the subject of viral complications]. *Transfus Clin Biol* 1998, **5** : 211-218

LOPEZ-PLAZA I, WEISSFELD J, TRIULZI DJ. The cost-effectiveness of reducing donor exposures with single-donor versus pooled random-donor platelets. *Transfusion* 1999, **39** : 925-932

LOUBIÈRE S, ROTILY M, DURAND-ZALESKI I, COSTAGLIOLA D. Including polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations is not cost-effective. *Vox Sang* 2001, **80** : 199-204

LUU DUC D, CHANZY B, ROUSSET B, FAUCONNIER J, MALLARET MR et coll. Évaluation d'une procédure manuelle de désinfection des canaux des endoscopes digestifs expérimentalement contaminés par le virus de l'hépatite C (VHC). *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : A76

MAST ST, WOOLWINE JD, GERBERDING JL. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. *J Infect Dis* 1993, **168** : 1589-1592

MELE A, SPADA E, SAGLIOCCA L, RAGNI P, TOSTI ME et coll. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures : results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001, **35** : 284-289

MERLE V, GORIA O, GOURIER-FRERY C, BENGUIGUI C, MICHEL P et coll. Risk factors of contamination by hepatitis C virus. Case-control study in the general population. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 439-446

OLMER M, BOUCHOUAREB D, ZANDOTTI C, DE MICCO P, DE LAMBALLERIE X. Transmission of the hepatitis C virus in an hemodialysis unit : evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol* 1997, **47** : 263-270

PANLILIO AL, FOY DR, EDWARDS JR, BELL DM, WELCH BA et coll. Blood contacts during surgical procedures. *JAMA* 1991, **265** : 1533-1537

PEREIRA A, SANZ C. A model of the health and economic impact of posttransfusion hepatitis C : application to cost-effectiveness analysis of further expansion of HCV screening protocols. *Transfusion* 2000, **40** : 1182-1191

PETROSILLO N, GILLI P, SERRAINO D, DENTICO P, MELE A et coll. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001, **37** : 1004-1010

PIETRABISSA A, MERIGLIANO S, MONTORSI M, POGGIOLI G, STELLA M et coll. Reducing the occupational risk of infections for the surgeon : multicentric national survey on more than 15 000 surgical procedures. *World J Surg* 1997, **21** : 573-538

PILLONEL J, LAPERCHE S, SAURA C, DESENCLOS JC, COUROUCÉ AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002, **42** : 980-988

POL S, ROMEO R, ZINS B, DRISS F, LEBKIRI B et coll. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients : significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993, **44** : 1097-100

PURO V, PETROSILLO N, IPPOLITO G, JAGGER J. Update on occupational HCV infection incidence studies : litterature review. *In* : 1er colloque international sur les infections transmissibles par le sang, risques professionnels et prévention. Paris 1995

REY JF, HALFON P, FERYN JM, KHIRI H, MASSEYEFF MF et coll. Risk of transmission of hepatitis C virus by digestive endoscopy. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : 436-439

ROSS RS, VIAZOV S, ROGGENDORF M. Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients : model-based calculations for surgical settings. *Arch Intern Med* 2000, **160** : 2313-2316

SALAMA G, ROSTAING L, SANDRES K, IZOPET J. Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units : a multicenter study. *J Med Virol* 2000, **61** : 44-51

SAURA C, COUROUCÉ AM, PILLONEL J, COSTAGLIOLA D, FLAN B et coll. Risk-benefit analysis of nucleic acid testing : the French experience. *Biologicals* 1999, **27** : 343-348

SCHNEEBERGER PM, KEUR I, VAN LOON AM, MORTIER D, DE COUL KO et coll. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands : a nationwide prospective study. *J Infect Dis* 2000, **182** : 1291-1299

SCHREIBER GB, BUSCH MP, KLEINMAN SH, KORELITZ JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus epidemiology donor study. *N Engl J Med* 1996, **334** : 1685-1690

SIMON N, COUROUCÉ AM, LEMARREC N, TRÉPO C, DUCAMP S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994, **46** : 504-511

TOKARS JI, BELL DM, CULVER DH, MARCUS R, MENDELSON MH et coll. Percutaneous injuries during surgical procedures. *JAMA* 1992, **267** : 2899-2904

VLADUTIU DS, COSA A, NEAMTU A, STATE D, BRAILA M et coll. Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries : yellow spots on a blank map ? *J Viral Hepat* 2000, **7** : 313-319

WEUSTEN JJ, VAN DRIMMELEN HA, LELIE PN. Mathematic modeling of the risk of HBV, HCV, and HIV transmission by window-phase donations not detected by NAT. *Transfusion* 2002, **42** : 537-548

YAZDANPANAH Y, BOELLE PY, CARRAT F, GUIGUET M, ABITEBOUL D, VALLERON AJ. Risk of hepatitis C virus transmission to surgeons and nurses from infected patients : model-based estimates in France. *J Hepatol* 1999, **30** : 765-769

ZEUZEM S, FEINMAN SV, RASENACK J, HEATHCOTE EJ, LAI MY et coll. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000, **343** : 1666-1672

5

Approche du problème de l'imputabilité

De nombreuses causes iatrogènes de transmission des infections virales C ont été documentées dans la littérature. La démonstration d'une causalité repose sur les approches épidémiologiques classiques qui ont permis de confirmer l'existence de transmissions liées à la transfusion sanguine, à la dialyse et à de nombreux autres types de soins. Les connaissances épidémiologiques concernant ces causes démontrées sont résumées dans les autres chapitres. La mise en évidence de ces causes possibles, par ces approches épidémiologiques, ne résout cependant pas toutes les questions pertinentes concernant le risque iatrogène de contamination par le virus de l'hépatite C.

Une question fondamentale est celle de la reconnaissance d'une relation de cause à effet pour un individu donné. Cette reconnaissance est importante dans la mesure où elle implique une indemnisation de l'individu. Dans le contexte français actuel, la réponse à cette question de l'imputation d'une infection à une cause iatrogène donnée repose essentiellement sur les avis d'experts, sans qu'une méthode formelle ait été imposée ou proposée. De nombreuses sources de variabilité (spécialité de l'expert, familiarité avec les données épidémiologiques, pression médiatique, nature de l'acte potentiellement iatrogène...) peuvent influencer le jugement d'un expert et expliquent les discordances possibles entre experts.

Dans ce chapitre, nous proposons d'analyser le problème de l'imputabilité de manière formelle. Dans une première section, nous montrons que l'imputabilité peut être formalisée comme un problème particulier de diagnostic. Cette formalisation permet de définir quels types de données seraient utiles à recueillir systématiquement pour documenter un cas d'infection virale C. Chaque fois qu'une notion théorique nécessitait une illustration, nous avons utilisé l'exemple de la transfusion sanguine comme source possible de contamination.

Définition de l'imputabilité

La notion d'imputabilité est difficile à concevoir parce qu'elle est souvent confondue avec la causalité. Un parallèle avec le diagnostic permet de proposer une formulation de ce problème.

Lien entre imputabilité et 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'infection virale C (Evans, 1993). La question à laquelle répondent les études épidémiologiques est : « Cet acte de soins (ou cette profession de santé) peut-il être la cause (ou un mode de transmission) d'une infection par le virus de l'hépatite C ? ». Bien que la conduite des études épidémiologiques adéquates ne soit pas facile, la formalisation du problème de la causalité est relativement simple. Un acte de soins ne peut être le mode de transmission de l'infection que s'il existe une association statistique entre présence de l'acte et présence de l'infection[1]. La mesure de l'association est d'ailleurs au cœur de l'analyse d'une étude épidémiologique et peut être résumée par le tableau 5.I :

Tableau 5.I : Présentation habituelle des résultats d'une étude épidémiologique analysant l'association entre un acte de soins et l'infection par le virus de l'hépatite C

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

Quel que soit le type d'étude épidémiologique, l'analyse de données consiste toujours à comparer deux groupes (Bouyer et coll., 1993), soit d'exposés et de non exposés (étude de cohorte), soit de malades et de non malades (étude cas-témoins). La comparaison repose sur l'estimation d'une mesure d'association, soit directement un risque relatif (estimé par $RR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ dans le tableau 5.I), soit indirectement par un rapport de cotes (ou *odds ratio* : $RC = a \times d / b \times c$).

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 (Hutchinson et Lane, 1989 ; Salmi et coll., 2000). La question à laquelle doit répondre l'expert est : « Cet acte de soins est-il la cause de l'infection par le virus de l'hépatite C chez cet individu ? ».

1. Remarque fondamentale : si la causalité ne peut se concevoir sans association statistique entre cause potentielle et survenue de la maladie, l'existence d'une association ne signe pas obligatoirement une relation de cause à effet ; le raisonnement de causalité, beaucoup plus complexe, doit aussi s'appuyer sur d'autres critères qui ne sont pas évoqués ici. Le lecteur intéressé peut se référer, par exemple, à Evans, 1993.

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 malades (individus *a* du tableau 5.I). Un parallèle avec une autre question clinique, celle du diagnostic, permet cependant de proposer une formulation de ce problème.

Lien entre imputabilité et diagnostic

Dans le cas d'une infection virale, il est essentiel de différencier deux situations contrastées : celle où l'information disponible apporte des arguments directs en faveur de la contamination, et celle où seulement des arguments indirects sont disponibles. La première situation est celle d'un patient pour lequel on a la notion :

- d'un acte de soins unique, par exemple une transfusion unique de produits sanguins labiles ;
- d'une sérologie virale négative avant l'acte, et
- d'une concordance parfaite entre les virus trouvés ultérieurement chez le patient et, à la suite d'une enquête ascendante ou descendante, chez le donneur du sang à l'origine du produit.

En dehors de cette situation de démonstration directe de la contamination, l'expert à qui est posée la question de l'imputabilité doit avoir une démarche similaire à celle du diagnostic.

Un praticien appuie son raisonnement diagnostique sur l'utilisation d'un ou plusieurs test(s) dont la valeur informative permet d'aboutir à la confirmation ou à l'exclusion de la maladie (Sackett et coll., 1985). Pour le problème de l'imputabilité, l'expert doit utiliser une ou plusieurs sources d'information (caractéristiques du patient, de l'acte de soins, période et lieu présumés de la contamination...)[2], dont la valeur informative doit permettre d'aboutir à la confirmation ou à l'exclusion de la mise en cause de l'acte de soins dans la contamination par le virus.

Dans les problèmes diagnostiques habituels, la valeur informative d'un test est caractérisée par la sensibilité (proportion de malades qui ont un test positif) et par la spécificité (proportion des non malades qui ont un test négatif). La valeur de la conclusion du praticien dépend cependant de deux autres paramètres, la valeur prédictive d'un résultat positif (*VPP*, définie comme la proportion de malades parmi les individus ayant un résultat positif) et la valeur prédictive d'un résultat négatif (*VPN*, définie comme la proportion de non malades parmi les individus ayant un résultat négatif). Les valeurs prédictives varient en fonction des valeurs de la sensibilité et de la spécificité mais aussi de la prévalence de la maladie (proportion des malades parmi les individus testés). La relation entre ces différents paramètres peut être formalisée en termes de probabilités.

2. La définition du type d'information utile fait l'objet d'une section ultérieure de ce chapitre.

Définition des paramètres pertinents dans un problème diagnostique

	Maladie		
Test	Oui	Non	Total
Positif	T^+ et M^+	T^+ et M^-	T^+
Négatif	T^- et M^+	T^- et M^-	T^-
Total	M^+	M^-	N

N est le nombre de sujets testés, M^+ désigne les malades et M^- les non malades, T^+ désigne les tests positifs et T^- les tests négatifs

La sensibilité est la probabilité d'être positif quand on est malade : $\Pr(T^+|M^+)$, où la barre | signifie « étant donné que » ; $T^+|M^+$ signifie donc « test positif étant donné que l'individu est malade » et $\Pr(T^+|M^+)$ est égale à $\Pr(T^+ \text{et } M^+)/\Pr(M^+)$. La spécificité est la probabilité d'être négatif quand on n'est pas malade : $\Pr(T^-|M^-)$; la valeur prédictive d'un résultat positif est la probabilité d'être malade quand on est positif : $\Pr(M^+|T^+)$ et la valeur prédictive d'un résultat négatif est la probabilité de ne pas être malade quand on est négatif : $\Pr(M^-|T^-)$.

Les valeurs prédictives d'un résultat positif ou négatif peuvent être exprimées en fonction de la sensibilité, de la spécificité et de la prévalence de la maladie :

$$\Pr(M^+|T^+) = \frac{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+)}{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+) + [1 - \Pr(T^-|M^-)] \times [1 - \Pr(M^+)]}, \text{ et}$$

$$\Pr(M^-|T^-) = \frac{\Pr(T^-|M^-) \times [1 - \Pr(M^+)]}{\Pr(T^-|M^-) \times [1 - \Pr(M^+)] + [1 - \Pr(T^+|M^+)] \times \Pr(M^+)}$$

Le degré de confiance que le praticien peut avoir en un résultat de test peut aussi être exprimé en comparant, pour un résultat donné, la probabilité de bien conclure à la probabilité de faire une erreur. On peut ainsi comparer, pour un test positif, la probabilité de bien conclure que la maladie est présente 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 de maladie a posteriori[3]. L'intérêt d'utiliser la cote de maladie a posteriori plutôt que la *VPP* est triple :

3. De manière similaire, on peut comparer la probabilité de bien conclure, devant un test négatif, que la maladie est absente, à la probabilité que le résultat soit faussement négatif. Ce deuxième rapport, moins souvent utilisé, est appelé la cote d'absence de maladie et se calcule en divisant la *VPN* par (1 – *VPN*).

- la comparaison des deux probabilités – d'avoir raison et de faire une erreur – reflète bien la réalité de la pratique clinique, dans laquelle les décisions se font en acceptant un risque d'erreur ;
- la formulation de la relation entre cote a posteriori, sensibilité, spécificité et prévalence de la maladie est plus simple que celle de la valeur prédictive ;
- cette formulation exprime mieux comment une information nouvelle, notamment le résultat d'un test, représente un gain plus ou moins important en information.

Un test sera considéré d'autant plus informatif que la cote de maladie a posteriori sera différente de la cote de maladie a priori, c'est-à-dire quand la probabilité relative d'être malade est nettement plus élevée chez les sujets ayant un test positif que dans la population à laquelle on applique le test. Ce gain en information sera d'autant plus élevé que le test 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.

Formulation d'un problème diagnostique en termes de cotes de maladie

La valeur prédictive d'un résultat positif (*VPP*) peut être définie comme la probabilité d'avoir raison quand on affirme, devant un résultat positif, que la maladie est présente. On peut aussi définir la probabilité complémentaire de se tromper, c'est-à-dire la probabilité qu'un individu ayant un résultat positif n'ait pas la maladie. Cette probabilité de résultat faussement positif est égale à 1 – *VPP*, soit :

$$\Pr(M^-|T^+) = 1 - \frac{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+)}{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+) + [1 - \Pr(T^-|M^-)] \times [1 - \Pr(M^+)]}$$

$$= \frac{[1 - \Pr(T^-|M^-)] \times [1 - \Pr(M^+)]}{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+) + [1 - \Pr(T^-|M^-)] \times [1 - \Pr(M^+)]}$$

Pour comparer la probabilité d'avoir raison à la probabilité de se tromper, devant un résultat positif, il suffit de diviser *VPP* par 1 – *VPP*. Le dénominateur étant le même, la relation se simplifie et devient :

$$\frac{\Pr(M^+|T^+)}{\Pr(M^-|T^+)} = \frac{\Pr(T^+|M^+) \times \Pr(M^+)}{[1 - \Pr(T^-|M^-)] \times [1 - \Pr(M^+)]}$$

que l'on peut aussi exprimer sous la forme :

$$\frac{\Pr(M^+|T^+)}{\Pr(M^-|T^+)} = \frac{\Pr(T^+|M^+)}{1 - \Pr(T^-|M^-)} \times \frac{\Pr(M^+)}{1 - \Pr(M^+)}, \text{ ou}$$

$$\frac{\Pr(M^+|T^+)}{\Pr(M^-|T^+)} = \frac{\Pr(T^+|M^+)}{\Pr(T^+|M^-)} \times \frac{\Pr(M^+)}{\Pr(M^-)}$$

Dans cette formulation, $\Pr(M^+|T^+)/\Pr(M^-|T^+)$ est la cote de maladie a posteriori, c'est-à-dire la probabilité relative d'être malade, étant donné un résultat positif ; cette cote a posteriori (Cm_{post}) dépend donc de $\Pr(M^+)/\Pr(M^-)$, la cote de maladie a priori ($Cm_{pré}$), c'est-à-dire la probabilité relative d'être malade, avant d'avoir le résultat du test, et du paramètre $\Pr(T^+|M^+)/\Pr(T^+|M^-)$. Ce paramètre, égal au rapport de la sensibilité sur 1 – spécificité, est appelé le rapport de vraisemblance d'un résultat positif (RV^+). On a donc finalement la relation suivante :

$$Cm_{post} = Cm_{pré} \times RV^+$$

Le même raisonnement peut être mené pour la *VPN* et son complément 1 – *VPN*, pour obtenir la relation suivante :

$$Cnm_{post} = Cnm_{pré} \times RV^-$$

où Cnm_{post} est la cote de non maladie a posteriori, c'est-à-dire la probabilité relative de ne pas être malade, étant donné un résultat négatif, $Cnm_{pré}$ est la cote de non maladie a priori et RV^- est le rapport de vraisemblance d'un test négatif, égal au rapport de la spécificité sur 1 – sensibilité.

Formulation diagnostique du problème de l'imputabilité

Les éléments d'un problème diagnostique peuvent être reformulés dans le contexte de la démarche de l'imputabilité. La démarche de l'expert vise à différencier, parmi les *a* individus du tableau 5.I, quels sont ceux dont l'infection est imputable à l'acte de soins. La démarche ne concerne donc, par définition, que les individus infectés par le virus de l'hépatite C chez qui on a la notion d'un acte particulier dont on sait, par les études épidémiologiques, qu'il peut être la source de contamination par le virus[4]. Par exemple, chez les individus infectés par le virus de l'hépatite C, dont on a la notion qu'ils ont été transfusés, il s'agit de différencier ceux chez qui la transfusion est la source de contamination de ceux dont la contamination n'est pas liée à la transfusion. La transfusion étant une cause possible de contamination, la question peut être formulée en termes de probabilités.

Le problème peut être résumé par le tableau 5.II, où *a* est le nombre de dossiers analysés pour lesquels l'acte de soins a été réalisé (sujets *a* du tableau 5.I), C^+ désigne les infections imputables à cet acte et C^- les infections imputables à une autre cause ; I^+ désigne le fait que l'information est documentée et positive dans le dossier et I^- le fait que l'information est documentée et négative.

Si, par exemple, l'acte de soins est une transfusion sanguine, *a* représente l'ensemble des patients ayant une infection virale C, ayant été transfusés et pour lesquels la transfusion est mise en cause comme source de la contamination. La démarche d'imputabilité pourrait, par exemple, analyser l'apport

4. La question ne se pose bien sûr que pour les individus pour lesquels une mise en cause de l'acte est évoquée.

Tableau 5.II : Présentation du problème de l'imputabilité de l'infection par le virus de l'hépatite C à un acte de soins, en fonction de la présence d'une information particulière dans le dossier d'un patient

	Infection imputable à l'acte		
Information	Oui	Non	Total
Positive	I^+ et C^+	I^+ et C^-	I^+
Négative	I^- et C^+	I^- et C^-	I^-
Total	C^+	C^-	a

d'une information particulière telle que le fait que le patient ait reçu plus de 50 poches de concentrés de globules rouges (CGR) ; I^+ désignerait l'information « > 50 CGR » et I^- « ≤ 50 CGR ». Le problème est donc de quantifier l'apport en information de la quantité de produits reçu, c'est-à-dire d'estimer à quel point les cas imputables à la transfusion sont plus à même d'avoir reçu cette quantité que les cas non imputables.

Ce problème d'imputabilité peut être formulé, en utilisant les notions de cotes et de rapport de vraisemblance, par :

$$\frac{\Pr(C^+|I^+)}{\Pr(C^-|I^+)} = \frac{\Pr(I^+|C^+)}{\Pr(I^+|C^-)} \times \frac{\Pr(C^+)}{\Pr(C^-)}$$

où $\Pr(C^+|I^+)/\Pr(C^-|I^+)$ est la probabilité relative que l'infection soit causée par l'acte de soins plutôt que par une autre cause, étant donné que l'information est positive (cote d'imputabilité a posteriori), $\Pr(I^+|C^+)$ est la proportion des cas dus à l'acte de soins chez qui l'information est positive, $\Pr(I^+|C^-)$ est la proportion des cas non dus à l'acte de soins chez qui l'information est positive, et $\Pr(C^+)/\Pr(C^-)$ est la proportion relative, sur l'ensemble des cas, que l'infection soit causée par l'acte de soins plutôt que par une autre cause (cote d'imputabilité a priori). $\Pr(I^+|C^+)/\Pr(I^+|C^-)$ est le rapport de vraisemblance d'une information positive.

On peut enfin démontrer que l'accumulation de plusieurs informations indépendantes, susceptibles de différencier cas dus et cas non dus à l'acte de soins, permet de calculer une cote d'imputabilité a posteriori égale à :

$$\frac{\Pr(C^+|I_1^+, I_2^+, ..., I_k^+)}{\Pr(C^-|I_1^+, I_2^+, ..., I_k^+)} = \frac{\Pr(I_1^+|C^+)}{\Pr(I_1^+|C^-)} \times \frac{\Pr(I_2^+|C^+)}{\Pr(I_2^+|C^-)} \times \cdots \times \frac{\Pr(I_k^+|C^+)}{\Pr(I_k^+|C^-)} \times \frac{\Pr(C^+)}{\Pr(C^-)}$$

où $\Pr(C^+|I_1^+, I_2^+, ..., I_k^+)/\Pr(C^-|I_1^+, I_2^+, ..., I_k^+)$ est la probabilité relative que l'infection soit causée par l'acte de soins plutôt que par une autre cause, étant

donné que toutes les informations 1 à k sont positives, $\Pr(I_k^+|C^+)$, est la proportion des cas dus à l'acte de soins chez qui l'information k est présente et $\Pr(I_k^+|C^-)$ est la proportion des cas non dus à l'acte de soins chez qui l'information k est positive. Dans l'exemple évoqué ci-dessus, la cote d'imputabilité a priori serait la probabilité relative d'avoir été contaminé par le sang plutôt que par une autre cause et les rapports de vraisemblance pourraient être utilisés pour diverses informations telles que la quantité de CGR transfusée, la période pendant laquelle le patient a été transfusé (par exemple, avant 1985 plutôt qu'à partir de 1985), ou le type d'intervention pendant laquelle le patient a été transfusé.

L'analyse des dossiers d'infection aboutira d'autant plus facilement à une conclusion d'imputabilité que la cote d'imputabilité a posteriori sera différente de la cote d'imputabilité a priori. Ce gain en information, reflété par le produit des rapports de vraisemblance des différentes informations disponibles, sera d'autant plus élevé que l'accumulation des informations générera plus de vrais positifs que de faux positifs.

Définition des informations nécessaires

La définition de l'imputabilité comme problème diagnostique permet de distinguer deux types d'information nécessaire (tableau 5.III) : d'une part, la proportion des cas dont l'acte de soins est la cause, nécessaire pour calculer la cote d'imputabilité a priori ; d'autre part, la fréquence relative d'observation d'une information chez les cas dus et non dus à l'acte de soins, nécessaire pour calculer le rapport de vraisemblance de cette information.

La proportion relative des cas dont l'acte de soins est la cause est un paramètre en partie dérivable des études épidémiologiques ayant mis en évidence que l'acte de soins peut être une cause de l'infection. En effet, cette proportion relative peut être définie à partir de la fraction étiologique du risque (FER_p) liée à cet acte de soins. Cette FER_p est définie comme la proportion de toutes les infections par le virus de l'hépatite C qui est due à l'acte de soins. Cette proportion peut être exprimée de deux manières :

$$FER_p = \frac{\Pr(\text{Acte}) \times (RR - 1)}{[\Pr(\text{Acte}) \times (RR - 1)] + 1}, \text{ ou}$$

$$FER_p = \Pr(\text{Acte}|\text{Infection}) \times \frac{RR - 1}{RR}$$

Son estimation nécessite donc deux types de données : premièrement, une estimation directe ou indirecte du risque relatif, mesure d'association entre

Tableau 5.III : Définition des données nécessaires à la démarche d'imputabilité d'une infection par le virus de l'hépatite C 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 deux paramètres suivants
Risque relatif d'infection lié à l'acte	Mesure de l'association entre exposition à l'acte et risque de contamination	Études épidémiologiques (étude de cohorte ou cas-témoins)
Fréquence de l'exposition à l'acte	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	Non mesurables en l'absence de test de certitude de l'imputabilité ; peuvent être estimées à partir des deux paramètres suivants
	proportion des infections non dues à l'acte chez qui l'information* est positive	
Fréquence d'observation d'une information* chez les non malades	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	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

exposition à l'acte et risque de contamination ; deuxièmement, une estimation de la probabilité d'exposition à l'acte, soit dans la population générale [Pr(Acte)] soit chez les patients infectés [Pr(Acte|Infection)].

La fréquence d'observation d'une information chez les cas dus et non dus à l'acte de soins est plus difficile à obtenir. Il faut en effet d'abord définir quels types de données peuvent être informatifs pour l'imputabilité. Intuitivement, on peut concevoir qu'une source d'information sera d'autant plus utile qu'une information positive sera plus fortement associée à un risque élevé de contamination. Par exemple, il est logique que la transfusion d'une quantité plus importante de produit sanguin labile soit associée à un risque plus élevé de contamination, donc soit plus fréquente chez les cas imputables à la transfusion que chez les cas non imputables. Par extension, on peut penser 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.

Notamment, les caractéristiques du patient (âge, sexe, maladie sous-jacente...), les caractéristiques de l'acte lui-même (toute expression quantitative de la nature de l'acte : dose, fréquence, nombre d'actes...) et les facteurs externes de variation du risque de transmission iatrogène (évolution dans le temps, variations selon le type d'établissement de santé ou de service...) peuvent être envisagées comme des informations potentiellement utiles pour la démarche d'imputabilité. Néanmoins, en l'absence d'un test de référence apportant des éléments définitifs sur l'imputabilité, l'existence d'une association forte entre une caractéristique de l'exposition ou du patient et le risque de contamination ne permet pas de quantifier directement le rapport de vraisemblance ou les deux probabilités qui le constituent.

Pour résoudre le problème de l'obtention des données nécessaires pour le calcul du rapport de vraisemblance, nous posons deux hypothèses :

- les causes de contamination par le virus de l'hépatite C sont indépendantes, c'est-à-dire que le virus retrouvé chez un patient n'a qu'une source, soit iatrogène soit d'autre nature ;
- 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, que celles des sujets non infectés par le virus de l'hépatite C.

Par exemple, ces hypothèses signifient que les sujets contaminés par transfusion sanguine n'ont, par définition, pas été contaminés par un autre mode et que les sujets dont la source de contamination n'est pas la transfusion sanguine ont la même probabilité d'avoir été transfusés que les sujets non infectés par le virus.

Sous ces hypothèses, il a été montré, dans un autre domaine (Vandentorren et coll., 2003), que l'on peut estimer $\Pr(I^+|C^-)$ par $\Pr(I^+|M^-)$ et $\Pr(I^+|C^+)$ par $[\Pr(I^+|M^-) \times RR_{I^+/I^-}] / \{[\Pr(I^+|M^-) \times (RR_{I^+/I^-} - 1)] + 1\}$, où M^- indique les individus qui n'ont pas la maladie (individus non infectés par le virus C). $\Pr(I^+|M^-)$, la fréquence d'une caractéristique chez les non infectés, peut être obtenue à partir des séries de témoins dans les études cas-témoins et RR_{I^+/I^-}, le risque relatif comparant le risque de transmission chez les sujets ayant la caractéristique I et chez les sujets n'ayant pas cette caractéristique, peut être recalculé à partir de certaines études épidémiologiques.

Application en pratique

L'application pratique de cette formulation de l'imputabilité comme problème diagnostique se heurte à de nombreuses difficultés. Premièrement, il s'agit de définir quelles sont les causes possibles de transmission du virus pour lesquelles le raisonnement serait applicable. Deuxièmement, il faut définir quels types

d'information sont pertinents pour différencier les infections imputables ou non à ces causes. Troisièmement, il s'agit d'obtenir les probabilités correspondant à ces informations pertinentes. Enfin, il faut disposer de ces informations pour tous les patients pour lesquels le problème de l'imputabilité est posé.

La définition des causes possibles de transmission du virus nécessite de lister tous les actes de soins pour lesquels on dispose, d'une part, d'études épidémiologiques fiables fournissant une estimation du risque relatif et, d'autre part, pour lesquels les arguments de causalité sont robustes. Ces causes iatrogènes possibles, évoquées dans les autres chapitres, sont la transfusion de produits sanguins labiles, la transfusion de produits sanguins stables avant août 1986, la greffe d'organes et de tissus, l'hémodialyse, l'endoscopie digestive et l'utilisation de matériel contaminé. Théoriquement, tout acte comportant un contact possible avec du sang contenant le virus peut faire l'objet d'un raisonnement d'imputabilité, mais les risques relatifs spécifiques ne sont pas disponibles pour tous les actes.

La définition des informations pertinentes doit considérer toutes les caractéristiques qui peuvent faire varier, d'une part le risque de contamination par le virus et, d'autre part, la fréquence d'exposition à des actes de soins définis ci-dessus. Il peut s'agir de caractéristiques du patient (âge, sexe, maladie sous-jacente...), de caractéristiques de l'acte lui-même (toute expression quantitative de la nature de l'acte est potentiellement pertinente : dose, fréquence, nombre d'actes...) et de facteurs externes de variation de la fréquence d'acte (évolution dans le temps, variations selon le type d'établissement de santé ou de service...). Idéalement, il faudrait pouvoir documenter toutes les caractéristiques qui peuvent faire varier :

- la probabilité d'avoir un acte chez une personne déjà infectée (prévalence de l'infection chez les donneurs ou patients sources),
- la probabilité des pratiques normales ou déviantes permettant la persistance du virus sur les mains d'un professionnel de santé ou sur du matériel,
- la probabilité de contact ultérieur avec les mains ou le matériel porteurs du virus,
- la probabilité de transmission du virus chez le patient après un contact potentiellement contaminant.

L'obtention des probabilités correspondantes ne peut être envisagée que si la fréquence des actes et les caractéristiques des patients sont disponibles dans des systèmes d'information ou des études *ad hoc*. Pour les périodes les plus anciennes, la disponibilité de systèmes d'information est douteuse. Certaines probabilités pourraient être extraites d'études épidémiologiques publiées. Pour des périodes plus récentes, il faut envisager l'utilisation du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour certains actes et certaines caractéristiques des patients ; des systèmes d'information spécifiques à certains produits, par exemple la traçabilité des produits sanguins labiles, sont d'autres sources à explorer. Pour certains actes spécifiques, des études de pratiques représentatives existent pour la transfusion sanguine et l'anesthésie.

En conclusion, la disponibilité des informations pertinentes pour tous les patients pour lesquels le problème de l'imputabilité est posé est peu envisageable rétrospectivement. La traçabilité complète de tous les actes n'est pas encore entrée dans les pratiques universelles de toutes les structures ni chez tous les professionnels de santé. Les caractéristiques du patient devraient être plus facilement accessibles, à condition de disposer de dossiers de soins bien documentés.

BIBLIOGRAPHIE

BOUYER J, HÉMON D, CORDIER S, DERRIENNIC F, STÜCKER I et coll. Épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives. Les Éditions Inserm, Paris 1993 : 498 p

EVANS AS. Causation and disease : a chronological journey. Plenum publishing corporation, New York 1993 : 238 p

HUTCHINSON TA, LANE DA. Assessing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 1989, **42** : 5-16

SACKETT DL, HAYNES RB, TUGWELL P. Clinical epidemiology : a basic science for clinical medicine. Little, Brown and Company, Boston 1985 : 370 p

SALMI LR, MATHOULIN-PÉLISSIER S, BALDI I. Démarche d'imputabilité des cancers à des expositions professionnelles. *In* : Les cancers professionnels. Tome I. PAIRON JC, BROCHARD P, LE BOURGEOIS JP, RUFFIE P eds. Éditions Margaux Orange, Paris 2000 : 349-358

VANDENTORREN S, SALMI LR, MATHOULIN-PÉLISSIER S, BALDI I, BROCHARD P et coll. Imputation of individual cancer cases to occupational causes. (soumis 2003)

II

Histoire de l'infection et devenir des personnes atteintes

6

Incidence, prévalence et leur évolution

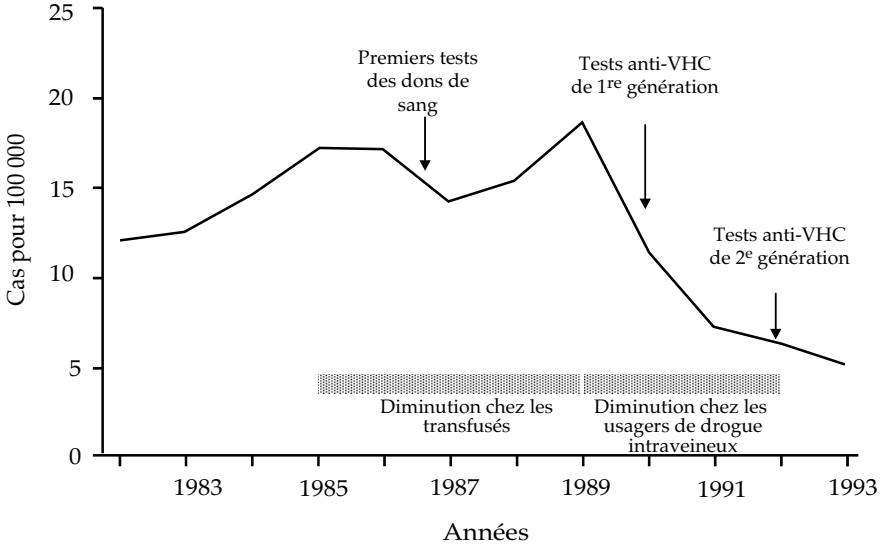
Depuis l'introduction des tests de dépistage du virus de l'hépatite C (VHC), un grand nombre de données sur l'épidémiologie des infections liées à ce virus ont été acquises. Cependant, le caractère souvent asymptomatique de l'infection, tant au stade aigu qu'au stade chronique, mais aussi l'imperfection de son dépistage, rendent compte de la difficulté d'estimer l'incidence et la prévalence de l'infection virale C.

Incidence de l'infection virale C

Aux États-Unis l'incidence annuelle de l'hépatite C a été estimée à partir du nombre d'hépatites aiguës déclarées aux CDC (*Centers for disease control*) d'Atlanta par le réseau de comtés sentinelles ; elle fluctuait autour de 15/100 000 habitants au cours des années 1980 (Bonkovsky et Mehta, 2001). Une chute importante a été observée dès le début des années 1990 après la mise en place des mesures visant à maîtriser le risque transfusionnel et les programmes d'échanges de seringues pour les usagers de drogue, faisant passer le nombre de nouveaux cas annuel de 180 000 dans les années 1980 à 28 000 en 1995 (Alter, 1997) (figure 6.1).

En France, la seule estimation de l'incidence des hépatites aiguës C a été faite à partir d'un réseau de laboratoires biologiques de la région lyonnaise. Parmi les nouveaux cas diagnostiqués (25 à 27/100 000), qui comprenaient aussi bien les nouvelles infections que des infections chroniques, il a été estimé que l'incidence des nouvelles infections était de 6/100 000 en 1994 (Sepetjan, 1994) et de 3,3/100 000 en 1996 (Sepetjan, 1996). Par ailleurs, un modèle de calcul rétrograde (Deuffic et coll., 1999) basé sur des données épidémiologiques mesurées, a permis d'établir que le plateau d'incidence au cours des décennies 1970 et 1980 devait se situer à environ 25 000 ± 5 000 nouveaux cas par an, avant de diminuer de 40 % au début des années 1990.

La baisse de l'incidence est en majeure partie liée à la diminution des infections nosocomiales, et principalement celles secondaires à la transfusion de sang et de produits dérivés du sang. Par ailleurs, la diffusion du matériel à usage



Source : *CDC Sentinel counties Study of Acute Viral Hepatitis*

Figure 6.1 : Incidence de l'hépatite C aiguë aux États-Unis entre 1982 et 1993 (d'après Alter, 1997)

unique et les recommandations de désinfection efficace du matériel médico-chirurgical ont très sûrement conduit à une diminution (non chiffrée) des infections nosocomiales de malade à malade par l'intermédiaire de matériel contaminé.

Prévalence de l'infection virale C

Malgré la diminution du nombre de nouveaux cas ces douze dernières années, la prévalence semble encore peu affectée, en raison de l'incidence cumulée des formes chroniques. Elle a probablement augmenté de façon considérable pendant plusieurs décennies et commence seulement à amorcer un ralentissement de croissance, voire un plateau, depuis les années 1990. En effet, la dynamique de la prévalence de l'infection est la résultante de deux flux opposés (Desenclos, 2000) : d'un côté, le nombre de nouveaux cas d'infection, dont on a vu qu'il est en baisse depuis une douzaine d'années ; de l'autre, une « disparition » de malades infectés, soit par décès (le taux de mortalité en France est supérieur à 1 % au-delà de 65 ans et le taux de mortalité à 5 ans après transfusion est supérieur à 20 %), soit par guérison de l'infection. Toutefois, les traitements antiviraux, qui sont actuellement responsables d'une éradication virale dans 50 % des cas, ne concernent jusqu'à présent qu'une faible proportion de malades dépistés.

La prévalence des anticorps anti-VHC est différente selon les pays et selon les populations dans lesquelles elle est mesurée. Ainsi, elle varie globalement de 0,01 % à 5,6 % chez les donneurs de sang volontaires, de 0 % à 16,9 % dans la population générale, mais peut atteindre plus de 20 % en Égypte (Memon et coll., 2002) ou dans certaines régions d'Italie (Osella et coll., 2000). En Europe, il existe un gradient nord-sud de la prévalence des anticorps anti-VHC, allant de 0,5 % dans les pays du Nord à près de 2 %, en moyenne, dans les pays du pourtour méditerranéen.

La France se situe à des taux intermédiaires. La prévalence y a été estimée à 1,1 % à partir de différentes sources de données obtenues en 1994 : échantillon d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé dans la région Centre (Dubois et coll., 1996), échantillon de femmes ayant terminé une grossesse dans les régions Île-de-France et Provence-Alpes-Côte-d'Azur (Couturier et coll., 1996), échantillon de sujets candidats à une transfusion autologue (Desenclos et coll., 1996). Ainsi, il a été communément admis que 500 000 à 650 000 individus adultes résidant en France avaient des anticorps anti-VHC, parmi lesquels 81 % étaient virémiques (Dubois et coll., 1997). À cette époque, moins de 20 % des sujets connaissaient leur statut sérologique, les 80 % restants constituant les sujets à dépister.

En 1997, une enquête de prévalence en médecine générale a été conduite en région lyonnaise (Pradat et coll., 2001). Le dépistage systématique de 6 876 patients consentants a permis d'estimer la prévalence des anticorps anti-VHC à 1,3 %. Parmi ceux-ci, 66 % connaissaient leur statut, mais il faut préciser que les médecins ayant participé à l'étude n'étaient pas issus d'un tirage au sort mais d'une participation volontaire de médecins généralistes intéressés au dépistage de l'hépatite C (appartenant souvent au réseau hépatite créé autour d'un pôle de référence).

Aucune étude nationale n'a été menée depuis 1994 et, compte tenu du caractère dynamique de l'infection, il est aujourd'hui difficile d'estimer le nombre de malades infectés par le VHC (prévalence de l'infection), la proportion de sujets connaissant leur statut sérologique et ceux restant à dépister, ainsi que la proportion de malades réellement pris en charge pour leur infection.

Évolution de l'épidémiologie des infections liées au VHC en France

Dans les premières années qui suivirent la mise à disposition des tests de détection des anticorps anti-VHC (1989), le diagnostic d'hépatite C a été porté prioritairement chez des malades symptomatiques ou ayant des taux de transaminases élevés et moins souvent à l'occasion d'un don du sang. À partir de 1996, les incitations au dépistage émanant de la Direction générale de la santé ont conduit à une modification de la connaissance de l'épidémiologie des

infections à VHC. Dans les différentes régions de France où des données sont disponibles, le diagnostic d'infection à VHC se fait de plus en plus fréquemment en médecine de ville, par un dépistage orienté sur l'existence de facteurs de risque. Il concerne aujourd'hui des sujets plus souvent asymptomatiques, chez lesquels les fréquences relatives des différents facteurs de risque de contamination sont probablement plus représentatives de la réalité. On observe en effet une diminution des hépatites post-transfusionnelles nouvellement prises en charge (actuellement 34 %), et une augmentation des hépatites secondaires à l'usage de drogues, qui représente maintenant le mode principal de contamination (48 % des nouvelles prises en charge), surtout chez les hommes (63 %) (Delarocque-Astagneau et coll., 2002). Il est également important de noter que les lésions hépatiques au moment de la prise en charge apparaissent moins sévères, comme en témoigne la diminution de la fréquence des cirrhoses, qui est d'environ 10 % aujourd'hui parmi les malades biopsiés (Delarocque-Astagneau et coll., 2002) contre 20 % au début des années 1990 (Roudot-Thoraval et coll., 1997). La fréquence moindre des cirrhoses est liée au recrutement de malades moins sévères, mais sans que cela soit dû 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.

D'après les résultats de l'enquête nationale « une semaine donnée » (Thélot et Rufat, 1998), le nombre de nouveaux malades diagnostiqués (et pris en charge en milieu hospitalier) peut être estimé entre 17 000 et 19 000 par an. Ces résultats sont concordants avec les extrapolations que l'on peut faire à partir des données des registres d'hépatite C (Bourgogne, Franche-Comté). Elles montrent qu'il existe environ 27 nouveaux cas diagnostiqués par an pour 100 000 habitants (Minello et coll., 1998). Pourtant, l'analyse des nouveaux cas diagnostiqués dans le cadre de ces registres indique qu'il existe une déperdition de malades à différentes étapes de la prise en charge : prise en charge médicale (84 %), biopsie hépatique (35 %), traitement (21 %) (Roudot-Thoraval, 2002).

Il est probable que la population dépistée et prise en charge dans les régions de ces registres n'est pas représentative de l'ensemble de la France, et notamment qu'elle est très différente des populations des régions urbaines comme l'Île-de-France ou la région Provence-Côte-d'Azur (où la structure de la population, la prévalence de l'infection et la prise en charge de l'hépatite sont différentes). Un observatoire national des malades dépistés avec une étude des diverses filières de soins et leurs déterminants serait utile pour mieux suivre l'épidémiologie de l'infection virale C.

Incidence résiduelle de l'infection par le VHC

L'incidence réelle de l'infection par le VHC ne doit pas être confondue avec celle des nouveaux cas diagnostiqués. Elle correspond aux nouvelles contaminations, authentifiées par la mise en évidence d'une séroconversion. En

dehors des usagers de drogue suivis en centres spécialisés et régulièrement testés pour le VHC, le diagnostic au stade d'hépatite aiguë reste exceptionnel et le délai entre la contamination et la reconnaissance de l'infection est le plus souvent de plusieurs années.

Actuellement, le mode de contamination le plus important est la toxicomanie. À partir de l'estimation du nombre d'usagers de drogue injecteurs actifs (80 à 100 000), du nombre de sujets encore à risque d'infection (24 000 à 40 000 sujets séronégatifs) et de l'incidence annuelle de séroconversion, il pourrait y avoir entre 2 700 et 4 400 nouveaux cas annuels d'hépatite C en rapport avec la toxicomanie (Emmanuelli, 2002).

Les contaminations d'origine nosocomiale restent possibles, mais elles sont très difficiles à quantifier. Peuvent s'observer également quelques cas de contamination après accident avec exposition au sang.

L'incidence actuelle de l'infection en dehors de la toxicomanie n'est donc pas connue avec précision. Une approche de cette incidence a été réalisée à partir des séroconversions observées chez des donneurs de sang réguliers. Son estimation selon des données de 1994-2000 serait d'au minimum 1 000 nouveaux cas pour 3 ans (environ 350 cas par an) dans la population des 20-64 ans (Pillonel et coll., 2001). Ainsi, l'incidence de l'hépatite C en France pourrait être actuellement d'environ 5 000 cas par an, dont plus de 70 % chez des usagers de drogue. Ces hypothèses sont difficiles à vérifier en l'absence de données disponibles, même fragmentaires.

Perspectives

L'infection virale C est une infection chronique et évolutive dont la morbidité et la mortalité sont, de fait, décalées par rapport à la date de contamination. Ainsi, bien que l'incidence de l'infection ait fortement diminué depuis 1990, une répercussion significative sur la baisse de la prévalence demandera plusieurs décennies, temps correspondant à l'espérance de vie moyenne des malades après contamination. La confrontation des données d'incidence et des données de prévalence a permis à Armstrong et coll. (2000) de proposer une modélisation de la prévalence de l'infection virale C aux États-Unis. Cette modélisation montre que, si le pic de prévalence a probablement été atteint entre 1995 et 2000, la baisse sera lente jusqu'à 2030. De façon plus intéressante, elle montre que le nombre de malades caractérisés par une durée d'infection supérieure à 20 ans va continuer à augmenter jusqu'en 2010-2020, principalement du fait de l'âge plus jeune des sujets contaminés plus récemment par toxicomanie. C'est justement chez ces sujets infectés de longue date que le risque de complications (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) est le plus élevé, en l'absence de traitement efficace. La figure 6.2 présente une adaptation du modèle d'Armstrong aux données françaises.

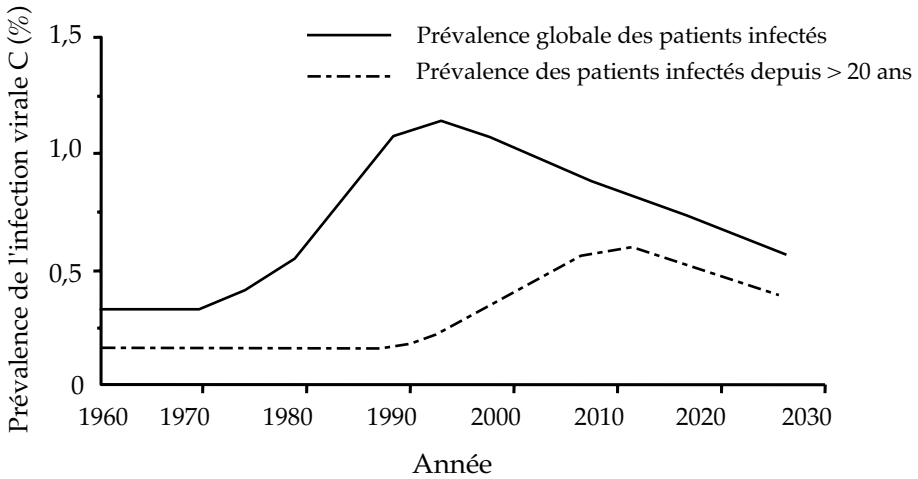


Figure 6.2 : Évolution de la prévalence de l'infection par le VHC (adaptation pour la France du modèle de Armstrong et coll., 2000)

À partir de données françaises, Deuffic et coll. ont modélisé la mortalité par cancer du foie lié au VHC (Deuffic et coll., 1999) et ont montré un risque d'augmentation important jusqu'en 2015, notamment chez l'homme où la mortalité par cancer serait multipliée par 2 entre 1990 et 2015.

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. Plus globalement, le rôle actuel du VHC dans la mortalité, toutes causes confondues (cirrhose, cancer...) est résumé, en fonction de l'âge et du sexe, sur la figure 6.3. En 1997, le nombre de décès liés à l'hépatite C était de 1 837 (IC 95 %, 1 740-1 930) dont deux tiers après l'âge de 65 ans.

Ces différentes modélisations ne prennent toutefois pas en compte un paramètre important : le traitement de l'infection virale C. L'efficacité des stratégies thérapeutiques récentes peut en effet inverser les tendances prédites grâce à :

- l'éradication du virus chez environ 50 % des malades naïfs traités, diminuant ainsi la prévalence de l'infection ;
- un possible ralentissement de l'évolution histologique chez les malades non répondeurs virologiques, diminuant le risque de cirrhose, donc de cancer ;
- un possible effet anticancéreux de l'interféron chez les malades cirrhotiques.

L'effet positif du traitement sur la morbidité attendue sera d'autant plus important que le dépistage sera plus efficace et qu'il sera associé à une prise en charge optimale des malades diagnostiqués. Les modélisations mathématiques devront donc en permanence s'adapter aux avancées dans les connaissances épidémiologiques et les progrès thérapeutiques.

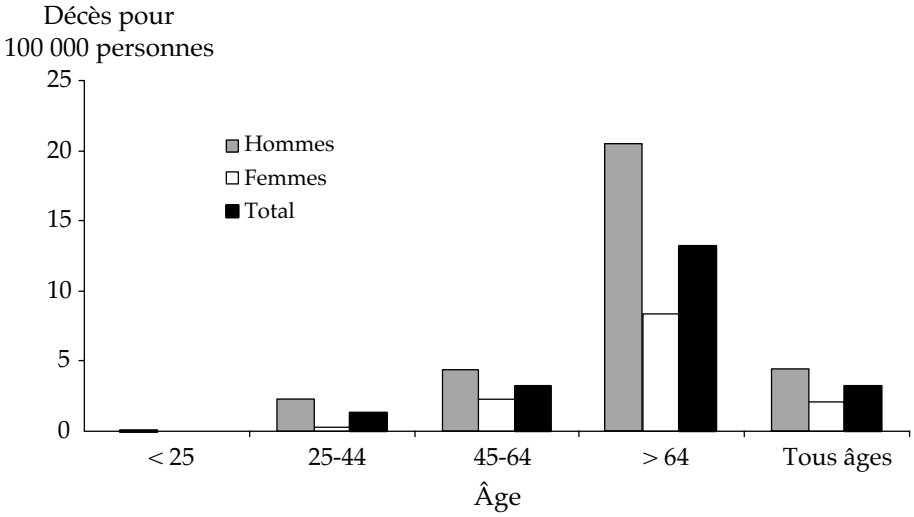


Figure 6.3 : Taux de décès associés à l'infection par le VHC selon l'âge et le sexe en France en 1997 (données du CépiDc-Inserm*)
* Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

En conclusion, la prévention de l'hépatite C passe par l'établissement de véritables programmes de prévention au niveau national. Pour réduire l'incidence de l'infection, des mesures de prévention primaire sont nécessaires. Elles existent depuis plusieurs années et sont efficaces pour les infections en rapport avec la transfusion de sang ou produits dérivés du sang. Les recommandations existent pour éviter les contaminations nosocomiales de malade à malade, soit par l'intermédiaire du personnel de soins, soit à partir du matériel médical et chirurgical. Pour réduire la morbidité et la mortalité en rapport avec l'infection, il s'agit de mesures de prévention secondaire. Elles seront appliquées au mieux si les malades sont mieux dépistés et mieux pris en charge : conseils de vie, prise en compte des manifestations extra-hépatiques, traitement antiviral si nécessaire. Ces différentes mesures devront être évaluées et la surveillance de l'épidémie paraît indispensable.

BIBLIOGRAPHIE

ALTER M. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997, **26 :** 62S-65S

ARMSTRONG GL, ALTER MJ, MCQUILLAN GM, MARGOLIS HS. The past incidence of hepatitis C virus infection : implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000, **31** : 777-782

BONKOVSKY HL, MEHTA S. Hepatitis C : a review and update. *Disease-a-Month* 2001, **12** : 610-647

COUTURIER E, BROSSARD Y, ROTILY M, OBADIA Y, REY D et coll. Séroprévalence des anticorps anti-VHC dans un échantillon exhaustif de femmes ayant terminé une grossesse en régions Ile-de-France, Alpes-Côte-d'Azur. *BEH* 1996, **5** : 19-20

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, CAMPESE C, ROUDOT-THORAVAL F, MIGUET JP, HILLON P et coll. Mise en place du système de surveillance de l'hépatite C à partir des pôles de références en 2000-2001. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : 766

DESENCLOS JC. Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France, 1994-1995. *BEH* 1996, **5 :** 22-23

DESENCLOS JC. Epidemiology of hepatitis C. *Rev Prat* 2000, **50** : 1066-1070

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

DUBOIS F, DESENCLOS JC, MARIOTTE N, GOUDEAU A et le groupe d'étude. Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un échantillon national d'assurés volontaires à un examen de santé de la sécurité sociale. *BEH* 1996, **5** : 17-19

DUBOIS F, DESENCLOS JC, MARIOTTE N, GOUDEAU A and the collaborative study group. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994 : seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. *Hepatology* 1997, **25 :** 1490-1496

EMMANUELLI J. Épidémiologie du VHC et des infections transmissibles associées chez les usagers de drogue. Rencontre nationale des acteurs de santé du 10 octobre 2002

MEMON MI, MEMON MA. Hepatitis C : an epidemiological review. *J Viral Hepatitis* 2002, **9** : 84-100

MINELLO A, BOSCHI F, HARB M, MILAN C, FAIVRE J et coll. Mise en place d'un registre des hépatites virales B et C dans le département de la Côte-d'Or. Méthodologie, premiers résultats. *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : 766-771

OSELLA AR, MISCIAGNA G, GUERRA VM, CHILOIRO M, CUPPONE R et coll Hepatitis C virus (HCV) infection and liver-related mortality : a population-based cohort study in southern Italy. The Association for the Study of Liver Disease in Puglia. *Int J Epidemiol* 2000, **29** : 922-927

PILLONEL J, LAPERCHE S. Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France de 1991 à 2000. *BEH* 2001, **46** : 207-209

PRADAT P, CAILLAT-VALLET E, SAHAJIAN F, BAILLY F, EXCLER G et coll. Prevalence of hepatitis C infection among general pratice patients in the Lyon area, France. *Eur J Epidemiol* 2001, **17 :** 47-51

ROUDOT-THORAVAL F. Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** (S2) **:** B138-143

ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease : a French survey of 6,664 patients. The study group for the prevalence and the epidemiology of hepatitis C virus. *Hepatology* 1997, **26** : 485-490

SEPETJAN M. Hépatites virales, année 1994. Rapport du Laboratoire de médecine préventive, santé publique et hygiène, Faculté de médecine Lyon-Nord

SEPETJAN M. Hépatites virales, année 1996. Rapport du Laboratoire de médecine préventive, santé publique et hygiène, Faculté de médecine Lyon-Nord

THÉLOT B, RUFAT P. Enquête une semaine donnée VHC du 30 mars au 5 avril 1998. L'infection par le virus de l'hépatite C. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Direction de la politique médicale, septembre 1998

7

Histoire naturelle de l'infection

Les étapes successives de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) sont bien connues (Lauer et Walker, 2001 ; Hoofnagle, 2002 ; Marcellin et coll., 2002 ; Seeff, 2002 ; Trinchet, 2002) :

- la contamination par le VHC entraîne une hépatite aiguë, le plus souvent inapparente ;
- la majorité des sujets infectés restent porteurs chroniques du virus ;
- la persistance de l'infection virale entraîne l'apparition de lésions d'hépatite chronique et le développement d'une fibrose, pouvant aboutir à la cirrhose généralement plusieurs décennies après la contamination ;
- les complications cliniques, notamment le carcinome hépatocellulaire (CHC), surviennent presque exclusivement au stade de cirrhose et sont responsables de la mortalité de l'affection.

De nombreuses incertitudes demeurent néanmoins. La principale controverse concerne la proportion réelle de sujets infectés développant des lésions hépatiques sévères. En effet, à côté des malades évoluant vers la cirrhose, dont la vie est menacée à court ou moyen terme, il existe une population importante de sujets dont les lésions hépatiques sont minimes, même plusieurs décennies après la contamination, et semblent peu évolutives (Hirsch et Wright, 2000). L'intervention de facteurs associés, indépendants de l'infection virale C et modulant l'évolution des lésions hépatiques, a donc été évoquée.

En théorie, l'histoire naturelle de l'infection virale C devrait être décrite à partir de cohortes de malades suivis sans traitement depuis la contamination jusqu'au décès, ayant régulièrement une PBH pour évaluer l'évolution des lésions hépatiques. Ce type d'étude, quasiment impossible à réaliser en pratique, n'est pas disponible :

- chez un malade donné, la date de contamination est souvent imprécise : l'infection aiguë est le plus souvent inapparente ;
- les malades ayant une infection chronique sont généralement asymptomatiques : les complications cliniques surviennent plusieurs décennies après la contamination et la durée de suivi est encore trop courte dans beaucoup d'études ;
- la répétition de la PBH est difficile pour des raisons éthiques et pratiques ;
- enfin, un nombre croissant de malades sont traités par les antiviraux.

Ce chapitre sera limité aux lésions hépatiques de l'infection virale C, les atteintes extra-hépatiques faisant l'objet d'un autre chapitre. En particulier,

les déterminants responsables du lymphotropisme (une cryoglobulinémie est observée chez 40 % des patients mais n'entraîne que rarement une vascularite, et encore plus rarement un lymphome) restent inconnus et ne seront pas discutés (Negro, 2002).

Infection aiguë

L'infection aiguë par le VHC est cliniquement inapparente dans la plupart des cas (Alberti et coll., 1999 ; Marcellin, 1999 ; Poynard et coll., 2000 ; Orland et coll., 2001). Son histoire naturelle est donc surtout connue dans les formes symptomatiques, ou en cas de suivi systématique après transfusion de sang ou de produits dérivés.

Le déroulement de l'infection aiguë peut être résumé comme suit (Alberti et coll., 1999 ; Marcellin, 1999 ; Orland et coll., 2001) :
- l'ARN du VHC est le premier marqueur détectable dans le sérum, il apparaît 7 à 21 jours après la contamination ;
- l'augmentation des transaminases sériques, dont le taux devient souvent supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale (mais moins important qu'en cas d'hépatite aiguë A ou B), survient au-delà du 15e jour, souvent au-delà de 4 semaines, après la contamination ;
- les symptômes cliniques, en particulier l'ictère, ne sont observés que dans 10 % des cas, 2 à 12 semaines après la contamination, et disparaissent rapidement ;
- les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination et sont donc souvent absents au moment de l'élévation des transaminases sériques ; l'apparition de ces anticorps est cependant l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë, la positivité de l'ARN viral sérique ne permettant pas à elle seule de distinguer une infection aiguë d'une infection chronique. L'hépatite aiguë C n'est jamais fulminante en l'absence de cofacteurs ; sa survenue pourrait être favorisée par l'existence d'un portage chronique de l'AgHBs (Chu et coll., 1999).

La guérison de l'infection aiguë est définie par l'absence constante d'ARN du VHC détectable dans le sérum. Dans l'étude de Villano et coll. (1999), 6 des 43 malades (14 %) atteints d'infection aiguë (attestée par l'apparition des anticorps anti-VHC dans le sérum) ont guéri. Chez 5 d'entre eux (la virémie n'ayant jamais été positive chez le sixième), l'ARN du VHC est devenue indétectable dans le sérum dans un délai médian de 19 mois (extrêmes : 15 à 45 mois) et l'est demeurée ultérieurement. Chez les 41 malades de l'étude de Martinot-Peignoux et coll. (2001) ayant une sérologie positive et une absence d'ARN viral dans le sérum, les transaminases sériques étaient normales et la PBH (réalisée dans 51 % des cas) ne montrait pas de lésion significative ; après un suivi de plusieurs années, aucune augmentation des transaminases n'était observée et l'ARN du VHC restait constamment indétectable dans le sérum.

La négativité persistante de la recherche d'ARN du VHC dans le sérum serait associée à l'absence d'ARN du VHC dans le foie, ce qui traduirait l'élimination complète du virus (Barrett et coll., 2001a ; Martinot-Peignoux et coll., 2001), même si ce point reste controversé (Haydon et coll., 1998 ; Dries et coll., 1999). La guérison serait plus fréquente chez les sujets ayant eu un ictère (Villano et coll., 1999 ; Barrett et coll., 2001b). à l'inverse, la positivité persistante de l'ARN viral dans le sérum traduit l'évolution vers un état d'infection chronique (Villano et coll., 1999 ; Barrett et coll., 2001a). Chez certains malades, l'ARN du VHC devient transitoirement indétectable dans le sérum avant de réapparaître de façon permanente (Poynard et coll., 2000). La normalisation des transaminases sériques est fréquente malgré la persistance de l'infection, de l'ordre de 15 %, et ne permet donc pas de conclure seule à la guérison (Villano et coll., 1999). Les mécanismes déterminant le passage ou non de l'infection virale à la chronicité sont mal connus. Ils concernent aussi bien la réponse immunitaire de l'hôte que la capacité d'échappement du virus à cette réponse.

On considère habituellement que le pourcentage de guérison ne dépasse pas 15 à 20 % des sujets infectés (Alberti et coll., 1999 ; Marcellin, 1999 ; Orland et coll., 2001). Néanmoins, ce pourcentage a été déterminé d'après des études effectuées chez des sujets contaminés par transfusion sanguine, et pourrait être plus élevé dans d'autres populations. Dans les études réalisées chez des femmes contaminées par des préparations d'Ig anti-D (Kenny-Walsh, 1999 ; Barrett et coll., 2001b) ou chez des sujets toxicomanes (Rodger et coll., 2000), la proportion de guérison était d'environ 45 %. Le pourcentage global de guérison pourrait aussi être sous-estimé du fait de l'existence de sujets contaminés séronégatifs, et par conséquent non identifiables par la sérologie. En effet, certains sujets en contact répété avec de faibles quantités de virus (attesté par l'existence d'une immunité cellulaire) pourraient ne pas développer ou perdre rapidement les anticorps (Orland et coll., 2001). Enfin, la sérologie VHC peut devenir négative chez certains sujets guéris, même si les anticorps persistent généralement très longtemps : 7 des 44 sujets guéris de l'étude de Rodger et coll. (2000) avaient des anticorps anti-VHC indétectables dans le sérum 25 ans après une contamination transfusionnelle.

Infection chronique

En pratique, les sujets infectés sont identifiés longtemps après l'infection aiguë par la détection d'anticorps sériques anti-VHC. L'infection chronique est attestée par la présence d'ARN du VHC dans le sérum. L'ARN du VHC reste constamment détectable tout au long de l'évolution de l'infection chronique (Gordon et coll., 1998 ; Pontisso et coll., 1999 ; Yokosuka et coll., 1999 ; Fanning et coll., 2000 ; Yeo et coll., 2001), bien que certains malades puissent avoir ponctuellement une virémie négative (Kuramoto et coll., 2002). La

charge virale paraît globalement stable (Gordon et coll., 1998 ; Fanning et coll., 2000), mais pourrait diminuer fortement, voire devenir indétectable, en cas de cirrhose très sévère (Duvoux et coll., 1999a) ou de CHC (Yokosuka et coll., 1999). Cette évolution pourrait être la conséquence de la réduction de la masse hépatocytaire.

Évaluation des lésions hépatiques – Sujets « à transaminases normales »

Les malades ayant l'ARN du VHC présent dans le sérum et une augmentation des transaminases ont généralement des lésions d'hépatite chronique. Du fait de l'absence de corrélation entre le degré d'augmentation des transaminases et la sévérité des lésions histologiques (Saadeh et coll., 2001), la réalisation d'une PBH est recommandée (EASL *International consensus conference on hepatitis* C, 1999).

Vingt-cinq à 40 % des sujets ayant une sérologie VHC positive ont des transaminases sériques normales de façon répétée (Mathurin et coll., 1998 ; Jamal et coll., 1999 ; Martinot-Peignoux et coll., 2001). La situation de ces sujets reste controversée. En effet, la définition de la normalité « persistante » des transaminases sériques est imprécise. Dans l'étude d'Inglesby et coll. (1999) réalisée chez 647 sujets ayant des transaminases sériques initialement normales, 49 % avaient au moins un résultat anormal dans les 25 mois qui suivaient. Dans les études de Persico et coll. (2000) et de Martinot-Peignoux et coll. (2001), 20 % environ des malades avaient au moins un résultat anormal pendant un suivi de 3 à 4 ans. Il existe un consensus concernant la nécessité de disposer de plusieurs résultats normaux successifs avant de conclure que le malade appartient au groupe « à transaminases normales ». Cependant, le nombre et l'intervalle de réalisation des dosages restent imprécis. La plupart des études requièrent l'obtention d'au moins 3 à 4 résultats normaux sur une période de 6 à 12 mois (Mathurin et coll., 1998 ; Persico et coll., 2000 ; Martinot-Peignoux et coll., 2001).

Lorsqu'une PBH est réalisée chez les malades virémiques « à transaminases normales », les lésions histologiques observées sont habituellement discrètes : 25 % des malades n'ont pas de lésion ou présentent des anomalies non spécifiques, 50 à 55 % ont une hépatite chronique minime, 20 % ont des lésions d'hépatite chronique modérée et une cirrhose est présente dans moins de 1 % des cas (Marcellin, 1999 ; Pradat et coll., 2002). Des études récentes ont évalué l'évolution des lésions entre deux PBH successives : les malades ayant des lésions initialement minimes n'avaient aucune progression significative (Persico et coll., 2000 ; Cividini et coll., 2001 ; Martinot-Peignoux et coll., 2001). Cependant, l'intervalle entre les deux biopsies ne dépassait pas 7 ans et l'on ne peut exclure une progression des lésions à plus long terme. Dans l'étude de Mathurin et coll. (1998), la progression de la fibrose, évaluée sur une seule biopsie à l'aide d'un modèle théorique, paraissait très faible, en

tout cas très inférieure à celle des sujets ayant une augmentation des transaminases ; dans cette étude, les trois malades qui avaient une cirrhose avaient une consommation excessive d'alcool.

Bien que le terme « porteurs sains » soit déconseillé (Marcellin, 1999), la plupart des sujets virémiques « à transaminases normales » n'ont pas de lésions hépatiques ou ont des lésions minimes qui semblent peu évolutives. De ce fait, la réalisation systématique d'une PBH, préconisée par certaines équipes (Poynard et coll., 2000), a été déconseillée par la conférence de consensus européenne de 1999 (EASL *International consensus conference on hepatitis C*, 1999) et par la conférence française récente (Conférence de consensus, 2002). Si l'on veut néanmoins identifier les rares malades ayant des lésions sévères, le critère « transaminases normales » n'est pas le seul à prendre en compte pour l'indication de la PBH. Outre une définition stricte de la normalité des transaminases, cette indication dépend aussi de la coexistence d'autres causes d'atteinte hépatique (alcoolisation chronique, surpoids, coinfection virale) ou de la présence de signes cliniques, échographiques ou biologiques suggérant l'existence d'une maladie chronique du foie évoluée.

Manifestations cliniques de l'hépatite chronique

En l'absence de maladie hépatique évoluée, les sujets atteints d'hépatite chronique C sont habituellement asymptomatiques. En fait, de nombreux malades se plaignent spontanément d'asthénie et de troubles somatiques variés, notamment de douleurs articulaires ou musculaires (Poynard et coll., 2000). La prévalence élevée des troubles psychologiques, notamment la dépression et l'anxiété, a également été soulignée (Foster, 1999). Plusieurs études récentes, utilisant de façon prospective des questionnaires standardisés, ont confirmé ces faits. Dans l'étude de Barrett et coll. (2001b), la prévalence de la dépression était de 23 %, celle de l'anxiété était de 43 %, et 77 % des malades étaient considérés comme ayant une souffrance psychologique. Dans l'étude de Fontana et coll. (2002), 35 % des 220 malades étudiés consécutivement avaient une souffrance émotionnelle contre 10 % dans la population témoin. Ces troubles sont souvent associés à une altération de la qualité de la vie, parfois très importante (Bonkovsky et Woolley, 1999 ; Foster, 1999 ; Koff, 1999 ; Ware et coll., 1999 ; Fontana et coll., 2002).

L'origine de ces troubles reste imprécise (Koff, 1999). Les toxicomanes ont souvent des troubles psychologiques en l'absence de toute infection virale (Foster, 1999). Néanmoins, ces troubles semblent plus fréquents chez les toxicomanes infectés par le VHC que chez ceux qui ne le sont pas (Foster, 1999). De plus, la prévalence des troubles psychologiques est aussi augmentée chez les sujets non toxicomanes en comparaison avec une population témoin (Foster, 1999). Beaucoup d'arguments plaident en faveur de l'origine réactionnelle de ces troubles, résultant de la connaissance par le malade du risque potentiel de complications et de l'incertitude sur l'avenir qui en découle, en particulier chez les sujets jeunes. Dans l'étude de Barrett et coll. (2001b) chez

des femmes contaminées par des Ig anti-D, l'intensité des troubles psychologiques dépendait de la « publicité médiatique » entourant l'hépatite C : les femmes évaluées après les campagnes d'information étaient significativement plus anxieuses que celles dont l'évaluation avait été réalisée auparavant. Dans cette même étude, les femmes guéries avaient même davantage de symptômes non spécifiques que celles ayant une infection chronique. Dans l'étude de Rodger et coll. (1999), les sujets qui connaissaient la positivité de la sérologie du VHC au moment de l'évaluation avaient un score de qualité de vie inférieur à celui des sujets qui l'ignoraient. Dans l'étude de Fontana et coll. (2002), les malades qui pensaient mourir rapidement de l'hépatite C avaient le score de souffrance psychologique le plus élevé. Enfin, l'intensité de ces troubles ne paraît pas corrélée à celle des lésions hépatiques (Bonkovsky et Woolley, 1999 ; Foster, 1999 ; Fontana et coll., 2002).

On ne peut cependant exclure une origine au moins en partie somatique pour expliquer ces troubles. L'asthénie pourrait résulter de la production de cytokines (ou d'autres substances) liée à l'infection virale chronique ou aux lésions inflammatoires hépatiques (Gershon et coll., 2000). L'étude de Piche et coll. (2000) a montré l'existence d'une augmentation de la dépense énergétique basale, qui disparaissait après traitement antiviral efficace. Les sujets infectés par le VHC pourraient avoir des anomalies cérébrales (Forton et coll., 2001 et 2002). Dans certaines études, les troubles psychologiques s'amélioraient après traitement antiviral efficace (Bonkovsky et Woolley, 1999 ; Foster, 1999 ; Ware et coll., 1999). Cet effet pourrait cependant résulter des conséquences psychologiques favorables de l'efficacité du traitement.

Évolution de l'hépatite chronique

Les résultats hétérogènes des études concernant l'évolution des malades atteints d'hépatite chronique C ont généré une controverse. Maladie bénigne, sans impact détectable sur la survie dans certaines études, l'hépatite C est au contraire considérée dans d'autres comme une maladie grave, un « tueur silencieux » (Hirsch et Wright, 2000) responsable d'une mortalité élevée à court ou moyen terme. En effet, au moment du diagnostic, souvent fait 10 à 20 ans après la contamination, la première PBH montre des lésions très variables d'un patient à l'autre. La majorité des malades ont des lésions histologiques minimes, une minorité ont des lésions modérées et les lésions sévères sont rares. Le premier facteur identifié expliquant ces discordances concerne le mode de sélection des malades dans les études de cohortes (Kenny-Walsh, 1999 ; Rodger et coll., 2000 ; Barrett et coll., 2001b).

Tout d'abord, les cohortes de malades pour lesquels la date de contamination est connue avec précision rapportent dans l'ensemble un faible risque d'évolution vers la cirrhose, et donc un nombre très faible d'événements cliniques en rapport avec la maladie hépatique (Datz et coll., 1999 ; Kenny-Walsh, 1999 ; Rodger et coll., 2000 ; Wiese et coll., 2000 ; Barrett et coll., 2001b ; Franchini et coll., 2001 ; Seeff et coll., 2001 ; Harris et coll., 2002) (tableau 7.I).

Tableau 7.I : Évolution à long terme (≥ 15 ans) de l'infection par le VHC chez des malades dont la date de contamination est connue

Référence	Mode de contamination	Nb de patients	Âge lors de la contamination[a]	Suivi depuis la contamination[a]	Infection chronique[b]	Cirrhose	Décompensation	Carcinome hépatocellulaire	Décès
Datz et coll., 1999	matériel de plasmaphérèse	20[c]	24 ans	18 ans	18 (90 %)[d]	4 (20 %)	2[e]	0	0
Kenny-Walsh, 1999	Ig anti-D	-	28 ans	17 ans	376[f]	7 (2 %)	0	0	0
Rodger et coll., 2000	toxicomanie intraveineuse	95	19 ans	25 ans	51 (54 %)	6 (6 %)	1	0	nd
Wiese et coll., 2000	Ig anti-D	917	16-38 ans	20 ans	500 (55 %)	4 (0,4 %)	2	0	2
Barrett et coll., 2001b[g]	Ig anti-D	145	28 ans	22 ans	87 (60 %)	0	0	0	0
Seeff et coll., 2001	transfusion	90[h]	nd	25 ans	69 (77 %)	15 (17 %)	4	1	nd
Franchini et coll., 2001	dérivés sanguins	102[i]	20 ans	25 ans	88 (86 %)	6 (7 %)	4	2	3[j]

[a] : âge et durée de suivi exprimés en moyenne ou médiane ; [b] : définie par une recherche positive de l'ARN du VHC dans le sérum à plusieurs reprises ; [c] : il y avait 10 autres sujets contaminés : un est décédé pour une cause extra-hépatique et 9 ont été perdus de vue ; [d] : un malade atteint de cirrhose n'avait pas d'ARN viral détectable dans le sérum ; [e] : les deux malades ont eu une transplantation hépatique ; [f] : sous-groupe des 376 malades ayant une infection chronique, représentant 55 % des femmes initialement infectées ; [g] : sous-groupe représentatif de la cohorte de femmes irlandaises contaminées par les Ig anti-D (Kenny-Walsh, 1999) ; [h] : issus d'un groupe de 129 personnes vivantes ayant eu une hépatite aiguë ; [i] : tous les sujets étaient indemnes d'infection par le VIH ; [j] : en rapport avec la maladie hépatique
nd : non déterminé ; Ig : immunoglobulines

Dans ces études, les sujets étaient habituellement jeunes lors de la contamination. La population totale infectée est souvent identifiée, permettant de déterminer la proportion des sujets ayant spontanément guéri. Les cohortes de femmes contaminées par des Ig anti-D à la fin des années 1970 en Irlande (Kenny-Walsh, 1999 ; Barrett et coll., 2001b) et en Allemagne (Wiese et coll., 2000) en sont un exemple démonstratif. Par exemple, près de 20 ans après la contamination, les femmes irlandaises ayant une infection chronique (55 % des sujets initialement contaminés) avaient des lésions inflammatoires minimes ou modérées dans respectivement 41 % et 52 % des cas ; une fibrose minime ou modérée était observée dans 51 % des cas, mais seules 2 % des malades avaient une cirrhose (Kenny-Walsh, 1999). Un résultat similaire a été observé dans l'étude réalisée en Allemagne (Wiese et coll., 2000). Dans ces études, les complications cliniques étaient très rares (Wiese et coll., 2000) ou absentes (Kenny-Walsh, 1999) (tableau 7.I). Dans une autre étude, réalisée après 45 ans de suivi chez 17 jeunes recrues de l'armée américaine identifiées *a posteriori* comme ayant une sérologie C positive (Seeff et coll., 2000), un seul des 7 décès observés était lié à la maladie hépatique. Ces études, bien que globalement rassurantes, ont cependant des limites :

- le jeune âge des sujets au moment de la contamination est probablement un facteur important de faible progression des lésions (voir ci-dessous) ;
- le suivi après la contamination est probablement encore trop court pour voir survenir les lésions sévères ;
- les sujets avaient moins de 50 ans au moment de leur évaluation, et il est possible que la progression des lésions s'accélère à partir de cet âge (voir ci-dessous). De ce fait, la poursuite de la surveillance de ces cohortes paraît indispensable.

Dans d'autres études, la mortalité globale est plus élevée mais paraît surtout en rapport avec l'évolution d'affections extra-hépatiques indépendantes de l'infection virale C. Dans l'étude de Seeff et coll. (2001), réalisée chez 222 malades ayant fait une hépatite aiguë post-transfusionnelle dans les années 1970, la mortalité globale après 25 ans de suivi était élevée (67 %), supérieure à celle de la population générale, mais non différente de celle d'une population témoin transfusée n'ayant pas fait d'hépatite (65 %) ; le pourcentage de décès en rapport avec la maladie hépatique était très faible (4,1 %) mais néanmoins significativement supérieur à celui de la population témoin transfusée (1,3 %, $p = 0,05$). Dans une étude de Rodger et coll. (2000) concernant 98 toxicomanes ayant fait une hépatite aiguë, seuls 8 % des sujets ayant une infection chronique avaient une cirrhose après 25 ans d'évolution ; le risque de décès par surdose ou suicide était 8 fois supérieur à celui lié à la maladie du foie.

Les résultats des études issues de centres spécialisés dans le traitement des maladies du foie contrastent fortement, et concernent clairement des populations de malades ayant des caractéristiques différentes (Tong et coll., 1995 ;

Ikeda et coll., 1998 ; Niederau et coll., 1998 ; Yoshida et coll., 1999 ; Khan et coll., 2000 ; Forns et coll., 2001) (tableau 7.II).

La date de la contamination est souvent inconnue. Les malades sont plus âgés au moment du diagnostic de l'infection (tableau 7.II) et ont été souvent adressés au centre spécialisé en raison d'anomalies cliniques ou biologiques évocatrices de maladie chronique du foie. De ce fait, la prévalence au moment du diagnostic de lésions hépatiques évoluées, notamment cirrhose, est nettement plus élevée (tableau 7.II). Malgré un suivi ne dépassant pas quelques années, l'incidence des complications et de la mortalité en rapport avec la maladie hépatique est plus élevée que dans les cohortes précédentes (tableau 7.II). Dans l'étude de Tong et coll. (1995) plus de la moitié des malades avaient une cirrhose au moment de l'inclusion ; à la fin du suivi de 4 ans en moyenne, 8 % des malades avaient eu une décompensation de la cirrhose, 10 % un CHC, et 15 % étaient décédés, principalement du fait de la maladie hépatique. Dans les études qui ont exclu les malades ayant initialement une cirrhose (Ikeda et coll., 1998 ; Forns et coll., 2001), la mortalité était encore notablement influencée par les affections extra-hépatiques associées, mais la part revenant directement à la maladie hépatique était déjà significative. Il est donc très probable que les études provenant des centres spécialisés sélectionnent des malades ayant une maladie hépatique déjà évoluée, et de ce fait surestiment l'impact global des complications cliniques et la mortalité par rapport à l'ensemble de la population contaminée par le VHC.

Néanmoins, les différences concernant le mode de recrutement des malades ne suffisent pas à expliquer les différences individuelles : à durée d'infection égale, les lésions hépatiques et la vitesse de progression vers la cirrhose sont très variables d'un malade à l'autre (Freeman et coll., 2001). Les facteurs influençant la progression de la fibrose et les principaux modèles prédictifs sont envisagés dans la seconde partie de ce chapitre.

Cirrhose

C'est presque exclusivement à ce stade que surviennent les complications responsables de la morbidité et de la mortalité de la maladie, la décompensation de la cirrhose et le CHC (Niederau et coll., 1998). En France, l'hépatite chronique C est la deuxième cause de cirrhose et de CHC, après la consommation excessive d'alcool, ces deux causes étant assez souvent associées (Chevret et coll., 1999).

Décompensation et carcinome hépatocellulaire

Un malade atteint de cirrhose peut être longtemps asymptomatique (cirrhose « compensée »). Il est néanmoins menacé par la décompensation de la

Tableau 7.II : Évolution de malades atteints d'hépatite chronique C recrutés et suivis dans des centres spécialisés

Référence	Nb de patients	Âge lors du diagnostic[a]	Cirrhose lors du diagnostic	Suivi depuis le diagnostic[a]	Décompensation	Carcinome hépatocellulaire	Transplantation	Décès
Tong et coll., 1995	131	57 ans	67 (51 %)	3,9 ans	≥ 11 (8,4 %)	14 (10 %)[b]	4 (3 %)	20 (15 %)
Ikeda et coll., 1998	1 500	49 ans	0[c]	4,1 ans	nd	64 (4 %) 15 ans : 26 %	nd	15 ans : 10 %
Niederau et coll., 1998	838	49 ans	130 (16 %)	4,2 ans	nd	17 (2 %)	12 (1,4 %)	62 (8 %)[d]
Yoshida et coll., 1999	490[e]	54 ans	107 (22 %)	4,3 ans	nd	59 (12 %) incid/an : 3,2 %	nd	nd
Khan et coll., 2000	455	37 ans	91 (20 %)	4,7 ans	44 (10 %)[f]	15 (3 %)	4 (0,9 %)	28 (6 %)[g]
Forns et coll., 2001	116	43 ans	0[h]	> 21 ans	12 (10 %) 20 ans : 20 %	7 (6 %)	nd	25 (22 %)[i]

[a] : âge et durée de suivi exprimés en moyenne ou médiane ; [b] : 7 cas au moment du diagnostic et 7 cas survenus au cours du suivi ; [c] : 35,3 % des malades avaient une fibrose mutilante (F3) ; [d] : 31 décès en rapport avec la maladie hépatique ; [e] : groupe non traité par l'interféron ; [f] : toutes complications d'origine hépatique confondues ; [g] : 17 décès en rapport avec la maladie hépatique ; [h] : 11,3 % des malades avaient une fibrose mutilante (F3) ; [i] : 7 décès en rapport avec la maladie hépatique
nd : non déterminé ; incid/an : incidence annuelle

cirrhose et la survenue d'un CHC. La décompensation (traduite cliniquement par une ascite, un ictère, ou une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes) résulte de la détérioration de la fonction hépatique et de l'aggravation de l'hypertension portale, du fait de la persistance et de l'aggravation des lésions d'hépatite chronique. Le développement du CHC résulte principalement des altérations précancéreuses du parenchyme cirrhotique. En effet, ce parenchyme présente fréquemment des altérations génétiques (Thorgeirsson et Grisham, 2002), et le caractère monoclonal de la moitié environ des micronodules (Paradis et coll., 2001) et macronodules (Paradis et coll., 1998) de régénération d'aspect bénin suggère fortement que la cirrhose est une maladie pré-néoplasique. Le rôle carcinogène direct du VHC est resté longtemps controversé, en raison notamment de l'absence d'intégration de son génome dans celui de la cellule hôte (Colombo, 1999). Cependant, certaines protéines virales pourraient intervenir dans les mécanismes de carcinogenèse, en particulier la protéine de capside (Lai, 2002).

L'incidence de survenue des complications de la cirrhose a été évaluée dans plusieurs études réalisées chez des malades atteints de cirrhose C compensée (Benvegnu et coll., 1997 ; Bruno et coll., 1997 ; Fattovich et coll., 1997 ; Romeo et coll., 1997 ; Serfaty et coll., 1998 ; Hu et Tong, 1999 ; Valla et coll., 1999 ; Degos et coll., 2000 ; Gramenzi et coll., 2001 ; Nishiguchi et coll., 2001) (tableau 7.III).

L'évaluation de l'histoire naturelle de la cirrhose C est gênée par l'hétérogénéité du suivi d'une étude à l'autre, et par le fait qu'une proportion notable de malades a été traitée par l'interféron, ce qui pourrait modifier l'incidence du CHC (Nishiguchi et coll., 2001). Au moins pendant les 5 premières années d'évolution, l'incidence annuelle de survenue de la décompensation est de l'ordre de 3 à 5 %, et celle du CHC de 2 à 4 % (tableau 7.III). Le risque de survenue d'un CHC n'est cependant pas identique d'un malade à l'autre. Les facteurs principaux indépendamment associés sont l'âge supérieur à 55-60 ans (Bruno et coll., 1997 ; Romeo et coll., 1997 ; Degos et coll., 2000 ; Hamada et coll., 2002), le sexe masculin (Bruno et coll., 1997 ; Romeo et coll., 1997 ; Degos et coll., 2000), la présence de varices œsophagiennes (Degos et coll., 2000 ; Gramenzi et coll., 2001), un nombre de plaquettes bas (Degos et coll., 2000), une bilirubinémie augmentée (Degos et coll., 2000) et une augmentation de la concentration de l'alpha-fœtoprotéine dans le sérum (Romeo et coll., 1997 ; Gramenzi et coll., 2001). Le rôle carcinogène additionnel de l'alcool est controversé (Degos, 1999). L'existence fréquente d'une coinfection occulte par le VHB (Cacciola et coll., 1999 ; Kazemi-Shirazi et coll., 2000), si elle est confirmée, pourrait également favoriser le développement du CHC.

Survie – Transplantation hépatique

Globalement, le risque annuel de décès chez les malades atteints de cirrhose C est de l'ordre de 2 à 5 % (tableau 7.III). à la différence de ce qui est observé

Tableau 7.III : Évolution de malades atteints de cirrhose virale C compensée

Référence	Nb de patients	Traitement antiviral (%)	Durée de suivi (mois)[a]	Décompensation	Carcinome hépatocellulaire	Transplantation	Décès
Benvegnu et coll., 1997	109	nd	67	21 (19 %)	23 (21 %)	5 (4,5 %)	24 (22 %)
Fattovich et coll., 1997	384	207 (54 %)	60	65 (18 %) 5 ans : 18 % 10 ans : 29 % incid/an : 3,9 %	29 (8 %) 5 ans : 7 % 10 ans : 14 % incid/an : 1,4 %	6 (1,6 %)	51 (13 %) 5 ans : 9 % 10 ans : 21 % incid/an : 1,9 %
Bruno et coll., 1997	163	83 (51 %)	68	nd	22 (13,5 %) incid/an : 2,5 %	nd	nd
Romeo et coll., 1997	246	nd	120	nd	56 (%) incid/an : 3,1 %	nd	nd
Serfaty et coll., 1998	103	59 (57 %)	40	19 (18 %) 4 ans : 20 %	11 (11 %) 4 ans : 11,5 % incid/an : 3,3 %	3 (3 %)	16 (16 %) 4 ans : 16 % incid/an : 5,5 %[b]
Hu et coll., 1999	112	49 (44 %)	54	24 (21,1 %) 5 ans : 22,2 % incid/an : 4,4 %	9 (8 %) 5 ans : 10,1 % incid/an : 2,0 %	3 (2,7 %)	15 (13 %) 5 ans : 17,2 %[b] incid/an : 3,4 %[b]
Valla et coll., 1999	49	10 (20 %)[c]	36	5 (10 %)	9 (18 %)	nd	7 (14 %)
Degos et coll., 2000	416	223 (54 %)	68	29 (7 %)	60 (14 %) 5 ans : 13,4 %	nd	83 (20 %)[d] 5 ans : 15,3 %
Gramenzia et coll., 2001	72	0[e]	55	13 (18 %)	19 (26 %) 5 ans : 27 %	2 (2,8 %)	9 (12,5 %)
Nishiguchi et coll., 2001	45	0[f]	98	25 (56 %)	33 (73 %)	nd	26 (58 %)

[a] : durée de suivi exprimée en moyenne ou médiane ; [b] : en comptant les malades ayant eu une transplantation hépatique ; [c] : groupe témoin d'un essai randomisé, traité par l'interféron après la fin de l'essai ; [d] : décès ou transplantation ; [e] : groupe non traité par l'interféron d'un essai contrôlé ; [f] : groupe non traité par l'interféron d'un essai randomisé
nd : non déterminé ; incid/an : incidence annuelle

dans les cohortes de malades atteints d'hépatite chronique sans cirrhose (tableau 7.II), la plupart de ces décès sont en rapport avec la maladie hépatique, qu'il s'agisse d'un CHC ou d'une insuffisance hépatocellulaire terminale. Les facteurs prédictifs indépendants du décès ne sont pas spécifiques de la cirrhose C. Il s'agit principalement de l'âge supérieur à 55 ans (Degos et coll., 2000) et du sexe masculin (Nishiguchi et coll., 2001), ainsi que de facteurs reflétant le caractère évolué de la cirrhose : la bilirubinémie (Fattovich et coll., 1997 ; Gramenzi et coll., 2001), le nombre de plaquettes (Fattovich et coll., 1997 ; Degos et coll., 2000), l'albuminémie (Serfaty et coll., 1998 ; Hu et Tong, 1999 ; Degos et coll., 2000 ; Gramenzi et coll., 2001 ; Nishiguchi et coll., 2001), le taux de prothrombine (Gramenzi et coll., 2001) et la présence de varices œsophagiennes (Degos et coll., 2000).

Après la survenue de la première décompensation de la cirrhose, le risque de décès augmente de façon importante. L'incidence annuelle du décès est alors de l'ordre de 10 % (Fattovich et coll., 1997 ; Hu et Tong, 1999 ; Gramenzi et coll., 2001). L'espérance de vie à 5 ans est donc inférieure à 50 % en l'absence de transplantation hépatique. Cette dernière est envisagée principalement en cas de décompensation clinique de la cirrhose (ascite réfractaire, infection spontanée du liquide d'ascite), d'un risque non contrôlé d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, ou en cas de survenue d'un CHC (Berenguer et Wright, 1999).

La cirrhose C est actuellement la première indication de transplantation hépatique en Europe et aux États-Unis (Berenguer et Wright, 1999 ; Duvoux et coll., 1999b). Entre 1988 et 1998, elle a représenté 19 % des indications en Europe (Duvoux et coll., 1999b). En France, c'est la deuxième cause de transplantation après la cirrhose alcoolique : 17 % des cas de transplantation (*versus* 27 % pour la cirrhose alcoolique) en 1998 (Duvoux et coll., 1999b). Si l'on rajoute les cas de CHC liés au VHC transplantés, la cirrhose C représente donc environ 20 % des 700 à 800 transplantations hépatiques réalisées chaque année dans notre pays. En 2000, 144 malades atteints de cirrhose C ont été inscrits en France sur une liste de transplantation (14 % de la totalité des malades inscrits) (Établissement français des greffes, 2000).

La figure 7.1 représente schématiquement les différents stades de la maladie hépatique.

En conclusion, l'amélioration de la connaissance de l'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHC, même si elle est encore imparfaite, permet schématiquement d'identifier 4 groupes principaux de malades.

Les sujets ayant une sérologie VHC positive et un ARN du VHC indétectable dans le sérum n'ont généralement pas de lésions histologiques hépatiques significatives et sont probablement guéris. Néanmoins, la réalité de l'éradication virale complète et la stabilité de cette situation à long terme doivent encore être confirmées.

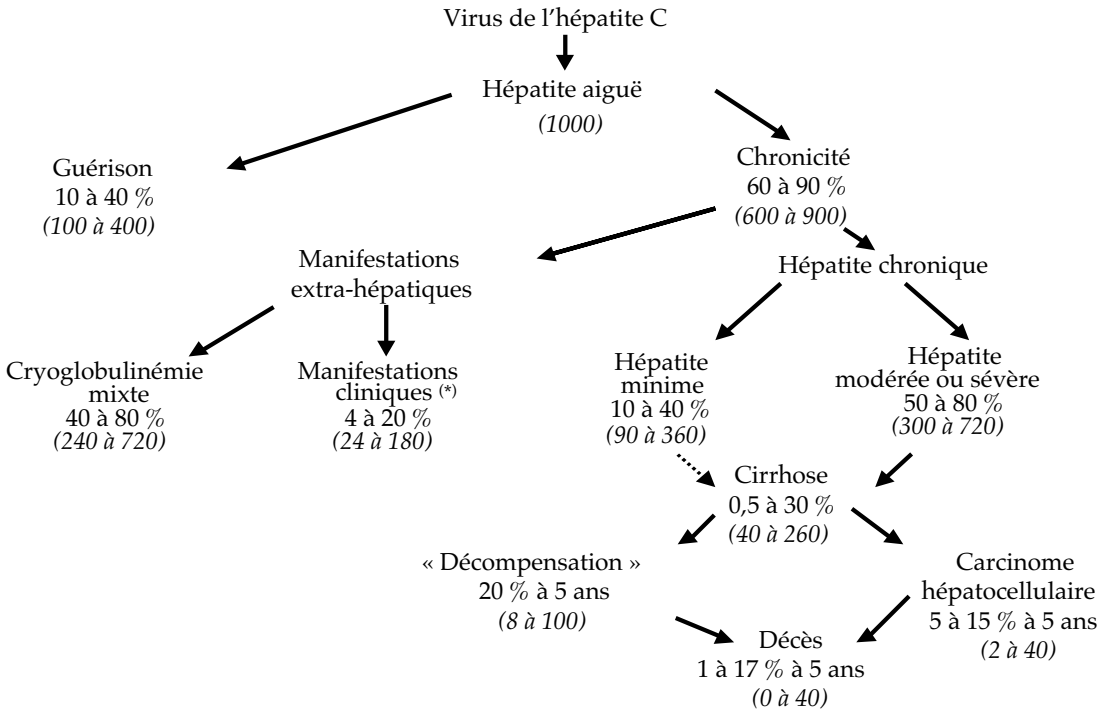


Figure 7.1 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C (d'après de Lédinghen, 2002)

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.

Les sujets ayant une infection chronique, des lésions hépatiques minimes et une absence de facteurs favorisant la progression de la cirrhose sont souvent des sujets jeunes ayant 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. Ce pronostic favorable doit néanmoins être tempéré par la possibilité d'une accélération de la progression des lésions à partir d'un certain âge (après l'âge de 50 ans ?).

Les sujets ayant des lésions hépatiques significatives sans cirrhose constituée et/ou des facteurs de risque d'aggravation des lésions doivent être pris en charge afin d'éviter la constitution de lésions hépatiques sévères, surtout une cirrhose. Ces malades correspondent actuellement à l'indication privilégiée du traitement, l'éradication virale permettant d'obtenir la stabilisation, voire même la régression, des lésions hépatiques.

Les sujets ayant une cirrhose constituée sont menacés à court terme de complications graves et de décès. Le risque est cependant variable d'un malade à l'autre. La prise en charge des malades est 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 (Gebo et coll., 2002). De plus, s'il parvient à éradiquer l'infection virale, le traitement pourrait réduire l'incidence de ces complications (Castera et coll., 2001 ; Bronowicki, 2002). Il est possible également que l'interféron joue un rôle propre par un effet anti-fibrosant. Enfin, il est urgent de permettre aux malades les plus sévères 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 terminale ou de CHC.

Bibliographie

ALBERTI A, CHEMELLO L, BENVEGNU L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999, **31** : 17-24

BARRETT S, KIERAN N, RYAN E, O'KEANE JC, CROWE J. Intrahepatic hepatitis C viral RNA status of serum polymerase chain reaction-negative individuals with histological changes on liver biopsy. *Hepatology* 2001a, **33** : 1496-1502

BARRETT S, GOH J, COUGHLAN B, RYAN E, STEWART S et coll. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort : spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut* 2001b, **49** : 423-430

BENVEGNU L, PONTISSO P, CAVALLETTO D, NOVENTA F, CHEMELLO L et coll. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997, **25** : 211-215

BERENGUER M, WRIGHT TL. Hepatitis C and liver transplantation. *Gut* 1999, **45** : 159-163

BONKOVSKY HL, WOOLLEY JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999, **29** : 264-270

BRONOWICKI JP. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** Spec No 2 : B220-224

BRUNO S, SILINI E, CROSIGNANI A, BORZIO F, LEANDRO G et coll. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a prospective study. *Hepatology* 1997, **25** : 754-758

CACCIOLA I, POLLICINO T, SQUADRITO G, CERENZIA G, ORLANDO ME et coll. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999, **341** : 22-26

CASTERA L, ROULOT D, TRINCHET JC, BEAUGRAND M. Faut-il traiter par les antiviraux les malades atteints de cirrhose virale C ? *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 509-513

CHEVRET S, TRINCHET JC, MATHIEU D, RACHED AA, BEAUGRAND M et coll. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999, **31** : 133-141

CHU CM, YEH CT, LIAW YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C : increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999, **45** : 613-617

CIVIDINI A, REBUCCI C, SILINI E, MONDELLI MU. Is the natural history of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase really benign ? (letter). *Gastroenterology* 2001, **121** : 1526-1527

COLOMBO M. Natural history and pathogenesis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999, **31** : 25-30

CONFÉRENCE DE CONSENSUS. Consensus conference. Treatment of hepatits C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** Spec. No 2 : B303-320

DATZ C, CRAMP M, HAAS T, DIETZE O, NITSCHKO H et coll. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre. *Gut* 1999, **44** : 563-567

DEGOS F. Hepatitis C and alcohol. *J Hepatol* 1999, **31** : 113-118

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

DE LÉDINGHEN V. Natural history of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B9-B22

DRIES V, VON BOTH I, MULLER M, GERKEN G, SCHIRMACHER P et coll. Detection of hepatitis C virus in paraffin-embedded liver biopsies of patients negative for viral RNA in serum. *Hepatology* 1999, **29** : 223-229

DUVOUX C, PAWLOTSKY JM, BASTIE A, CHERQUI D, SOUSSY CJ et coll. Low HCV replication levels in end-stage hepatitis C virus-related liver disease. *J Hepatol* 1999a, **31** : 593-597

DUVOUX C, MALASSAGNE B, METREAU JM, HEZODE C, CHERQUI D. Transplantation hépatique de l'adulte : indications, résultats et suivi post-opératoire. *Gastroenterol Clin Biol* 1999b, **24** : 557-566

EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999, **31** Suppl. : 3-8

ETABLISSEMENT FRANÇAIS DES GREFFES. Rapport d'activité, 2000

FANNING L, KENNY-WALSH E, LEVIS J, CHOUDHURY KR, CANNON B et coll. Natural fluctuations of hepatitis C viral load in a homogeneous patient population : a prospective study. *Hepatology* 2000, **31** : 225-229

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

FONTANA RJ, LOK AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S57-64

FONTANA RJ, HUSSAIN KB, SCHWARTZ SM, MOYER CA, SU GL et coll. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol* 2002, **36** : 401-407

FORNS X, AMPURDANES S, SANCHEZ-TAPIAS JM, GUILERA M, SANS M et coll. Long-term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center. *J Hepatol* 2001, **35** : 265-271

FORTON DM, ALLSOP JM, MAIN J, FOSTER GR, THOMAS HC et coll. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001, **358** : 38-39

FORTON DM, THOMAS HC, MURPHY CA, ALLSOP JM, FOSTER GR et coll. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002, **35** : 433-439

FOSTER GR. Hepatitis C virus infection : quality of life and side effects of treatment. *J Hepatol* 1999, **31** : 250-254

FRANCHINI M, ROSSETTI G, TAGLIAFERRI A, CAPRA F, DE MARIA E et coll. The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV-negative Italian patients with hereditary bleeding disorders. *Blood* 2001, **98** : 1836-1841

FREEMAN AJ, DORE GJ, LAW MG, THORPE M, VON OVERBECK J et coll. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001, **34** : 809-816

GEBO KA, CHANDER G, JENCKES MW, GHANEM KG, HERLONG HF et coll. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C : a systematic review. *Hepatology* 2002, **36** : S84-92

GERSHON AS, MARGULIES M, GORCZYNSKI RM, HEATHCOTE EJ. Serum cytokine values and fatigue in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2000, **7** : 397-402

GORDON SC, DAILEY PJ, SILVERMAN AL, KHAN BA, KODALI VP et coll. Sequential serum hepatitis C viral RNA levels longitudinally assessed by branched DNA signal amplification. *Hepatology* 1998, **28** : 1702-1706

GRAMENZI A, ANDREONE P, FIORINO S, CAMMA C, GIUNTA M et coll. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut* 2001, **48** : 843-848

HAMADA H, YATSUHASHI H, YANO K, DAIKOKU M, ARISAWA K et coll. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 2002, **95** : 331-339

HARRIS HE, RAMSAY ME, ANDREWS N, ELDRIDGE KP. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection : cohort study. *Br Med J* 2002, **324** : 450-453

HAYDON GH, JARVIS LM, BLAIR CS, SIMMONDS P, HARRISON DJ et coll. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection. *Gut* 1998, **42** : 570-575

HIRSCH KR, WRIGHT TL. « Silent killer » or benign disease ? The dilemma of hepatitis C virus outcomes. *Hepatology* 2000, **31** : 536-537

HOOFNAGLE JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S21-29

HU KQ, TONG MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999, **29** : 1311-1316

IKEDA K, SAITOH S, SUZUKI Y, KOBAYASHI M, TSUBOTA A et coll. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis : a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 1998, **28** : 930-938

INGLESBY TV, RAI R, ASTEMBORSKI J, GRUSKIN L, NELSON KE et coll. A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology* 1999, **29** : 590-596

JAMAL MM, SONI A, QUINN PG, WHEELER DE, ARORA S et coll. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States. *Hepatology* 1999, **30** : 1307-1311

KAZEMI-SHIRAZI L, PETERMANN D, MULLER C. Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000, **33** : 785-790

KENNY-WALSH E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999, **340** : 1228-1233

KHAN MH, FARRELL GC, BYTH K, LIN R, WELTMAN M et coll. Which patients with hepatitis C develop liver complications ? *Hepatology* 2000, **31** : 513-520

KOFF RS. Impaired health-related quality of life in chronic hepatitis C : the how, but not the why. *Hepatology* 1999, **29** : 277-279

KURAMOTO IK, MORIYA T, SCHOENING V, HOLLAND PV. Fluctuation of serum HCV-RNA levels in untreated blood donors with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2002, **9** : 36-42

LAI MM. Hepatitis C virus proteins : direct link to hepatic oxidative stress, steatosis, carcinogenesis and more. *Gastroenterology* 2002, **122** : 568-571

LAUER GM, WALKER BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001, **345** : 41-52

MARCELLIN P. Hepatitis C : the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999, **31** : 9-16

MARCELLIN P, ASSELAH T, BOYER N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S47-56

MARTINOT-PEIGNOUX M, BOYER N, CAZALS-HATEM D, PHAM BN, GERVAIS A et coll. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001, **34** : 1000-1005

MATHURIN P, MOUSSALLI J, CADRANEL JF, THIBAULT V, CHARLOTTE F et coll. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998, **27** : 868-872

NEGRO F. Hepatitis C virus and lymphomagenesis : Another piece of evidence. *Hepatology* 2002, **36** : 1539-1542

NIEDERAU C, LANGE S, HEINTGES T, ERHARDT A, BUSCHKAMP M et coll. Prognosis of chronic hepatitis C : results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998, **28** : 1687-1695

NISHIGUCHI S, SHIOMI S, NAKATANI S, TAKEDA T, FUKUDA K et coll. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001, **357** : 196-197

ORLAND JR, WRIGHT TL, COOPER S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001, **33** : 321-327

PARADIS V, LAURENDEAU I, VIDAUD M, BEDOSSA P. Clonal analysis of macronodules in cirrhosis. *Hepatology* 1998, **28** : 953-958

PARADIS V, DARGERE D, BONVOUST F, RUBBIA-BRANDT L, BIOULAC-SAGE P et coll. La cirrhose est une maladie néoplasique : étude de la clonalité des micronodules cirrhotiques (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** Suppl 1 : A17

PERSICO M, PERSICO E, SUOZZO R, CONTE S, DE SETA M et coll. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000, **118** : 760-764

PICHE T, SCHNEIDER SM, TRAN A, BENZAKEN S, RAMPAL P et coll. Resting energy expenditure in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000, **33** : 623-627

PONTISSO P, BELLATI G, BRUNETTO M, CHEMELLO L, COLLOREDO G et coll. Hepatitis C virus RNA profiles in chronically infected individuals : do they relate to disease activity ? *Hepatology* 1999, **29** : 585-589

POYNARD T, RATZIU V, BENHAMOU Y, OPOLON P, CACOUB P, BEDOSSA P. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000, **14** : 211-228

POYNARD T, IMBERT-BISMUT F, RATZIU V, CHEVRET S, JARDEL C et coll. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus : longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002, **9** : 128-133

PRADAT P, ALBERTI A, POYNARD T, ESTEBAN JI, WEILAND O et coll. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C : a European collaborative study. *Hepatology* 2002, **36** (4 Pt 1) : 973-977

RODGER AJ, ROBERTS S, LANIGAN A, BOWDEN S, BROWN T et coll. Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. *Hepatology* 2000, **32** : 582-587

ROMEO R, RUMI MG, DELNINNO E, COLOMBO M. Hepatitis C virus genotype 1b and risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997, **26** : 1077

SAADEH S, CAMMELL G, CAREY WD, YOUNOSSI Z, BARNES D et coll. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001, **33** : 196-200

SEEFF LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S35-46

SEEFF LB, MILLER RN, RABKIN CS, BUSKELL-BALES Z, STRALEY-EASON KD et coll. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000, **132** : 105-111

SEEFF LB, HOLLINGER FB, ALTER HJ, WRIGHT EC, CAIN CM et coll. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis : A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001, **33** : 455-463

SERFATY L, AUMAITRE H, CHAZOUILLERES O, BONNAND AM, ROSMORDUC O et coll. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998, **27** : 1435-1440

THORBURN D, CURRY G, SPOONER R, SPENCE E, OIEN K et coll. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C. *Gut* 2002, **50** : 248-252

THORGEIRSSON SS, GRISHAM JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002, **31** : 339-346

TONG MJ, ELFARRA NS, REIKES AR, CO RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995, **332** : 1463-1466

TRINCHET JC. [Natural history of HCV infection]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** Spec No 2 : B144-153

VALLA DC, CHEVALLIER M, MARCELLIN P, PAYEN JL, TRÉPO C, et coll. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis : a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999, **29** : 1870-1875

VILLANO SA, VLAHOV D, NELSON KE, COHN S, THOMAS DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999, **29** : 908-914

WARE JE Jr, BAYLISS MS, MANNOCCHIA M, DAVIS GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C : impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999, **30** : 550-555

WIESE M, BERR F, LAFRENZ M, PORST H, OESEN U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany : a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000, **32** : 91-96

YEO AE, GHANY M, CONRY-CANTILENA C, MELPOLDER JC, KLEINER DE et coll. Stability of HCV-RNA level and its lack of correlation with disease severity in asymptomatic chronic hepatitis C virus carriers. *J Viral Hepat* 2001, **8** : 256-263

YOKOSUKA O, KOJIMA H, IMAZEKI F, TAGAWA M, SAISHO H et coll. Spontaneous negativation of serum hepatitis C virus RNA is a rare event in type C chronic liver diseases : analysis of HCV RNA in 320 patients who were followed for more than 3 years. *J Hepatol* 1999, **31** : 394-399

YOSHIDA H, SHIRATORI Y, MORIYAMA M, ARAKAWA Y, IDE T et coll. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999, **131** : 174-181

8

Facteurs associés à la progression de la fibrose

La fibrose hépatique est actuellement considérée comme le principal marqueur intermédiaire du développement de lésions sévères (Marcellin et coll., 2002). De ce fait, les facteurs associés au développement des lésions hépatiques sont habituellement dénommés « facteurs associés à la progression de la fibrose ». Il faut cependant souligner que les lésions hépatiques au cours de l'hépatite chronique C ne se limitent pas au développement de la fibrose, mais associent également des perturbations architecturales, hémodynamiques et génétiques, notamment en cas de cirrhose.

L'étude des facteurs associés à la progression de la fibrose a pour but de répondre à deux problèmes cliniques principaux :

- l'évaluation de la sévérité des lésions hépatiques, sorte de photographie instantanée de l'état hépatique du malade, pour lequel la ponction-biopsie hépatique (PBH) est actuellement la méthode de référence : l'identification des paramètres associés pourrait permettre d'évaluer le degré de fibrose par des méthodes non invasives et de suivre son évolution spontanée ou sous traitement ;
- la prédiction de l'évolution des lésions hépatiques, permettant d'identifier les groupes de malades à risque de développer les lésions les plus graves (une cirrhose notamment), mais aussi de mettre en évidence le rôle causal aggravant de certains facteurs pouvant justifier une intervention médicale (par exemple, arrêt de la consommation d'alcool).

Les facteurs prédictifs de la progression de la fibrose qui ont été étudiés concernent le malade, l'environnement et le virus C.

Facteurs liés au malade

Des facteurs liés au malade participent à la progression de la fibrose.

Âge

L'âge du sujet au moment de la contamination par le VHC est un facteur très important, identifié dans de nombreuses études (Marcellin et coll., 2002).

Plusieurs études suggèrent que les sujets contaminés après l'âge de 40-50 ans ont une progression de la fibrose beaucoup plus rapide que si la contamination intervient avant cet âge, et ce quel que soit leur stade de fibrose (Poynard et coll., 1997 ; Matsumura et coll., 2000 ; Poynard et coll., 2001 ; Ortiz et coll., 2002). Par ailleurs, certaines études suggèrent que la progression des lésions hépatiques n'est pas linéaire, et qu'il existerait une accélération importante après l'âge de 50 ans, quel que soit l'âge de contamination (Poynard et coll., 2001). Ce point est discuté plus loin, dans le paragraphe consacré aux modèles prédictifs. Pour expliquer ces faits, on invoque le vieillissement de différents mécanismes de défense et celui du système immunitaire.

Sexe

Les femmes ont dans l'ensemble une progression de la fibrose plus lente que les hommes (Poynard et coll., 1997). Cette différence serait surtout nette en cas de fibrose importante (F3 ou F4) et après 20 ans d'infection (Poynard et coll., 2001). On invoque un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogenèse, suggéré par certains travaux expérimentaux (Bissell, 1999).

Surpoids, obésité et troubles métaboliques

Le surpoids, l'obésité et les troubles métaboliques fréquemment associés (diabète de type 2, hyperlipidémie) pourraient accélérer la progression de la fibrose (Ortiz et coll., 2002). L'obésité viscérale (reflétée par la mesure du tour de taille) serait plus en cause que l'obésité globale (reflétée par l'indice de masse corporelle) (Adinolfi et coll., 2001a). Dans l'étude récente de Ratziu et coll. (2001), le surpoids et ses complications métaboliques semblaient surtout intervenir aux stades de fibrose évoluée (F3 ou F4). Le rôle néfaste du surpoids et des troubles métaboliques associés sur la progression de la fibrose se ferait par l'intermédiaire d'une insulino-résistance responsable du développement d'une stéatose hépatique (Hourigan et coll., 1999 ; Adinolfi et coll., 2001a ; Monto et coll., 2002). Une stéatose d'intensité variable est en effet souvent associée aux lésions d'hépatite chronique, notamment en cas d'infection par le VHC de type 3. La responsabilité et les mécanismes présumés de cette stéatose sont discutés plus loin.

La confirmation de l'influence néfaste du surpoids pourrait déboucher sur des conseils pratiques d'amaigrissement et de correction des troubles métaboliques (Heathcote, 2002). Une étude préliminaire récente (Hickman et coll., 2002) suggère que l'amaigrissement entraîne une réduction de l'activité sérique des transaminases et, chez les quelques malades biopsiés, une diminution de la fibrose. Cette étude ne porte cependant que sur un faible nombre de malades et une brève période de temps ; elle nécessite confirmation.

Facteurs génétiques

L'intervention de facteurs génétiques, comme les groupes HLA (Renou et coll., 2002) ou certains polymorphismes enzymatiques impliqués dans les mécanismes de défense aux agressions (Sonzogni et coll., 2002) et dans le métabolisme de la matrice extracellulaire (Gewaltig et coll., 2002) ont été étudiés, mais aucune conclusion ferme ne peut en être tirée actuellement. Le rôle éventuel des mutations du gène *HFE*, impliqué dans l'hémochromatose héréditaire, est discuté plus loin avec celui de la surcharge en fer.

Facteurs histologiques et biochimiques

Des facteurs histologiques et biochimiques sont clairement identifiés comme associés à un risque d'évolution de la maladie hépatique.

Activités biochimique et histologique

L'influence de l'activité biochimique (évaluée par le taux sérique de l'ALAT – alanine aminotransférase –) et histologique sur l'évolution de la maladie hépatique est suggérée chez les patients monoinfectés ou coinfectés par le VHC et le VIH. Dans la plupart des études, l'activité nécrotico-inflammatoire de la maladie hépatique semblait associée au risque de progression de la fibrose en analyse multivariée (Ortiz et coll., 2002). Ceci est suggéré par des études longitudinales montrant d'une part une moindre sévérité de la fibrose chez les patients ayant une maladie moins active et une plus grande progression de la fibrose chez les patients ayant une maladie plus active (Fontaine et coll., 2001) : ainsi, en analyse multivariée, l'activité nécrotico-inflammatoire élevée était le facteur prédictif indépendant principalement associé au risque de progression de la fibrose chez des patients non traités ayant eu deux PBH à 4 ans d'intervalle en moyenne (risque relatif : 25, intervalle de confiance : 7-238, p = 0,004).

L'influence de l'activité biochimique et histologique peut se résumer de la façon suivante : une activité marquée est associée à un risque de progression de la fibrose (Yano et coll., 1996 ; Fontaine et coll., 2001) et à un risque accru de CHC en cas de cirrhose (Tarao et coll., 1999) ; l'absence d'activité paraît au contraire associée à une stabilité histologique (Stanley et coll., 1996 ; Mathurin et coll., 1998 ; Jamal et coll., 1999 ; Persico et coll., 2000 ; Martinot-Peignoux et coll., 2001) et à un moindre risque de CHC en cas de cirrhose (7 % *versus* 70 %) (Tarao et coll., 1999). Ce résultat est conforté par les études comparant les patients ayant des transaminases sériques constamment normales aux patients ayant des transaminases sériques constamment anormales : la vitesse de progression de la fibrose est significativement plus élevée chez les seconds (Mathurin et coll., 1998).

Fibrose

L'existence d'une fibrose histologique significative, à un moment donné de l'évolution, paraît prédictive de sa propre aggravation ultérieure (Yano et coll., 1996).

Fer

En cas d'hépatite chronique C, il existe fréquemment une surcharge histologique en fer, hépatocytaire mais surtout macrophagique ou mixte. Cette surcharge est le plus souvent modérée. Dans l'étude de Hezode et coll. (1999a), la prévalence de cette surcharge était surtout importante chez les malades atteints de cirrhose : entre 40,8 % et 35,6 % des malades en cas de score Metavir F0 à F3 *versus* 78,9 % en cas de cirrhose. La surcharge en fer pourrait avoir un rôle aggravant sur la progression de la fibrose et favoriser la carcinogenèse hépatique. Le mécanisme conduisant à cette surcharge n'est pas connu ; il ne paraît pas faire intervenir la mutation hétérozygote C282Y du gène *HFE* (Smith et coll., 1998 ; Hezode et coll., 1999b ; Hourigan et coll., 1999 ; Kazemi-Shirazi et coll., 1999 ; Thorburn et coll., 2002), mais ce point est controversé (Bonkovsky et coll., 1998 ; Hezode et coll., 1999a ou b). En revanche, en cas de mutation homozygote C282Y associée (Diwakaran et coll., 2002) ou de surcharge secondaire à des transfusions répétées pour thalassémie (Angelucci et coll., 2002), il existait une aggravation des lésions hépatiques et notamment de la fibrose.

Au plan pratique, l'intérêt de la détection de la surcharge en fer et de son traitement éventuel (saignées répétées) n'est pas connu. Il faut signaler que l'effet favorable des saignées sur les résultats du traitement antiviral, observé dans certaines études, est en fait controversé. La réalisation d'une déplétion en fer n'a pas été recommandée par les conférences de consensus française et américaine.

Stéatose

Comme souligné précédemment, l'existence d'une stéatose hépatique est fréquente au cours de l'hépatite chronique C. À titre d'exemple, elle était observée dans 61 % des cas dans l'étude de Hourigan et coll. (Hourigan et coll., 1999), son intensité étant très variable d'un malade à l'autre : inférieure à 30 % des hépatocytes dans 41 % des cas, comprise entre 30 et 70 % dans 11 % des cas, et supérieure à 70 % des hépatocytes dans 9 % des cas. Elle paraît favorisée par différents facteurs. Certains facteurs sont indépendants de l'infection par le VHC : le surpoids, évalué par l'indice de masse corporelle, ou l'obésité viscérale (Hourigan et coll., 1999 ; Adinolfi et coll., 2001a ; Monto et coll., 2002 ; Castera et coll., 2003), mais aussi la consommation excessive d'alcool (Serfaty et coll., 2002), sont des facteurs bien connus de stéatose hépatique. Le VHC de génotype 3 entraînerait une stéatose beaucoup plus marquée que les autres génotypes viraux (Hofer et coll., 2002), qui serait

susceptible de régresser en cas de guérison virologique après traitement (Kumar et coll., 2002). Dans une étude, le génotype 3 était le facteur explicatif principal de la stéatose lorsque l'on excluait les malades ayant un surpoids ou une consommation excessive d'alcool (Westin et coll., 2002a).

La stéatose serait un facteur pathogénique responsable de l'aggravation des lésions hépatiques chez les malades infectés par le VHC (Hourigan et coll., 1999 ; Monto et coll., 2002 ; Adinolfi et coll., 2001a et b), mais ce point nécessite d'être confirmé. Si l'on se fonde sur les études impliquant la stéatose dans la genèse des lésions de stéatohépatite non alcoolique en dehors de toute infection par le VHC, il paraît raisonnable d'admettre le rôle aggravant de cette lésion en cas d'hépatite chronique C. Cette constatation renforce l'intérêt des mesures d'interruption de la consommation d'alcool (voir ci-dessous) mais aussi d'amaigrissement, comme précédemment souligné.

Facteurs liés à l'environnement

Certains comportements, de même que des coinfections, peuvent entraîner une aggravation de la maladie hépatique.

Consommation d'alcool

La consommation excessive d'alcool est un facteur majeur de progression de la fibrose identifié dans la plupart des études cliniques (Roudot-Thoraval et coll., 1997 ; Degos, 1999 ; Poynard et coll., 2001 ; Peters et Terrault, 2002 ; Vento et Cainelli, 2002). Expérimentalement, l'alcool augmente la réplication du VHC, la complexité des quasi-espèces, la mort hépatocytaire et la surcharge en fer, et diminue la réponse immunitaire. Chez les malades infectés par le VHC, la virémie quantitative est proportionnelle à l'importance de la consommation quotidienne d'alcool (Pessione et coll., 1998). Son rôle aggravant de la progression de la fibrose est bien établi pour une consommation quotidienne d'alcool supérieure à 40-50 grammes (Poynard et coll., 1997 ; Wiley et coll., 1998 ; Poynard et coll., 2001). L'influence de ce facteur serait surtout nette chez les malades ayant une fibrose significative (F2 à F4) après 10 ans d'infection, et ne concernerait pas (ou peu) les sujets ayant une fibrose minime (F1) (Poynard et coll., 2001). L'interruption de la consommation d'alcool est généralement suivie, en tout cas à court terme, d'une diminution de l'activité biochimique et histologique de l'hépatite chronique.

L'influence néfaste de quantités plus faibles d'alcool est controversée ; son étude se heurte à la difficulté pratique d'obtenir une évaluation précise de la consommation quotidienne. Une faible consommation d'alcool pourrait aggraver les lésions hépatiques (Westin et coll., 2002b), notamment en cas de stéatose associée (Serfaty et coll., 2002). En pratique, il est habituellement conseillé aux malades atteints d'hépatite chronique C de cesser toute consommation régulière d'alcool.

Consommation de tabac

Un rôle aggravant de la consommation de tabac sur la progression de la fibrose a été suggéré récemment par plusieurs études (Pessione et coll., 2001 ; Wang et coll., 2002 ; Hezode et coll., 2003). Ce rôle néfaste nécessite confirmation compte-tenu de la forte prévalence du tabagisme. La conséquence pratique pour les malades serait l'arrêt du tabac, mais les conséquences réelles de cette mesure sur la progression de la fibrose sont encore inconnues.

Coinfection par le virus de l'hépatite B (VHB)

L'impact d'une infection virale B associée à l'infection virale C est clair : la cirrhose est plus fréquente chez les patients ayant une double infection par le VHB et le VHC, par comparaison aux patients monoinfectés par le VHC (Zarski et coll., 1998). Ceci est vrai dans la population générale et aussi dans les populations immunodéprimées, notamment les transplantés rénaux.

Coinfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) – Immunodépression

L'effet de l'immunosuppression sur la progression des lésions hépatiques est clairement établi comme étant défavorable (Gervais, 2002 ; Thomas, 2002). L'hépatite chronique C étant considérée comme principalement immuno-médiée, la diminution de la cytotoxicité liée à l'immunosuppression aurait pu rendre compte d'une maladie hépatique moins nécrotico-inflammatoire que celle observée dans le cadre de la monoinfection et par là-même moins fibrosante. Au contraire, l'ensemble des situations d'immunosuppression s'accompagnent de maladies hépatiques plus sévères. Ceci a été clairement montré chez les patients coinfectés par le VIH (Zylberberg et Pol, 1996 ; Soriano et coll., 1999) et chez les transplantés rénaux ou hépatiques. Ainsi, chez les patients coinfectés par le VIH, la morbidité en termes d'hospitalisations est trois fois supérieure. La plus grande sévérité de l'hépatopathie virale C chez les immunodéprimés rend compte d'une mortalité accrue. La mortalité liée à la maladie du foie (cirrhose et CHC) est de fréquence croissante ces dix dernières années, rendant compte d'environ 10 % des décès des sujets infectés par le VIH. Si, dans le cadre de la coinfection, l'intrication de facteurs confondants peut être évoquée pour rendre compte de cette sévérité supérieure (cytotoxicité directe du virus, cytotoxicité immuno-médiée dans le cadre d'hépatites de restauration, stéatohépatites liées aux médicaments antirétroviraux, hépatotoxicités médicamenteuses et autres hépatites toxiques liées à l'alcool, aux stupéfiants ou à des médicaments psychotropes), la plus grande sévérité de la maladie chez les transplantés rénaux ou hépatiques (le risque de cirrhose est de 20 % à 5 ans) reflète très probablement l'impact négatif de l'immunosuppression (Legendre et coll., 1998). Celle-ci, possiblement du fait de l'augmentation de la charge virale, conduit à une vitesse de progression plus rapide de la fibrose.

Facteurs liés au virus C

Certaines caractéristiques du virus et de sa multiplication pourraient avoir une influence aggravante.

Génotype

Un grand nombre d'études suggèrent que le génotype viral n'influence pas la sévérité de la maladie hépatique. Une influence délétère du génotype 1, évoquée par certaines études (Pistello et coll., 1994 ; Nousbaum et coll., 1995 ; Silini et coll., 1996) a été attribuée à la présence de facteurs confondants (tels que l'ancienneté de l'infection ou l'âge au moment de la contamination), ce qui ne permet pas de conclusion définitive (Pozzato et coll., 1994 ; Yamada et coll., 1994 ; Simmonds et coll., 1996 ; Zeuzem et coll., 1996 ; Benvegnu et coll., 1997 ; Adinolfi et coll., 2000). Cependant, plusieurs études cas-témoins appariant les patients sur l'âge au moment de la contamination ou l'ancienneté de l'infection, ainsi que le modèle de la transplantation hépatique – qui suggère dans au moins deux (Feray et coll., 1995 ; Gane et coll., 1996) des trois études principales un effet délétère de l'infection par le génotype 1b –, justifient de poursuivre les recherches sur un lien potentiel.

Virémie

Bien que l'on considère que la physiopathogénie de l'infection virale C soit principalement immuno-médiée (et donc indépendante du niveau de multiplication virale), un plus grand nombre d'études suggèrent une influence aggravante de la virémie quantitative (Kato et coll., 1993 ; Gordon et coll., 1994 ; Gretch et coll., 1994 ; Zeuzem et coll., 1996 ; Jamal et coll., 1999) que l'absence d'influence (Duvoux et coll., 1999a). En effet, une augmentation de l'index d'activité histologique était observée de façon parallèle à celle de la virémie C (Adinolfi et coll., 2001b) ; parallèlement, l'index de fibrose croissait avec la charge virale, suggérant une influence directe de la virémie quantitative sur la fibrogenèse, indépendante de la stéatose et de la surcharge en fer. Les résultats chez les transplantés hépatiques vont dans le même sens. Si la récidive virale C est constante après transplantation, son impact est variable, des patients gardant un foie normal, d'autres développant une hépatite aiguë lobulaire ou une hépatite chronique ; six ans après la transplantation, environ 20 % des sujets infectés par le VHC développent une cirrhose. Il a été montré que la charge virale est plus élevée chez les patients développant une hépatite lobulaire ou chronique (Feray et coll., 1994). Ceci est vrai lorsqu'on s'intéresse non plus à la charge virale du sang périphérique mais à la quantification intra-hépatique de l'ARN du VHC, qui est plus élevée chez les patients développant une hépatite lobulaire qu'une hépatite chronique (Di Martino et coll., 1997). Cet impact direct de la multiplication virale est aussi suggéré chez les sujets coinfectés par le VIH dont la maladie hépatique est plus

sévère malgré des caractéristiques générales comparables, les seuls éléments distinctifs sur le plan virologique étant la charge virale C intra-hépatique significativement plus élevée et positivement corrélée à la présence des antigènes du VHC détectés par immunohistochimie dans le foie (communication personnelle).

Quasi-espèces

Il n'a pas été montré d'influence des quasi-espèces sur la sévérité de l'hépatopathie. Il a été suggéré que des quasi-espèces pathogènes pouvaient être sélectionnées par les traitements antiviraux ou antirétroviraux, mais ceci n'a jamais été clairement démontré et reste du domaine spéculatif. Au contraire, il est clairement montré que plus le nombre de quasi-espèces est élevé, plus les chances de réponse au traitement sont basses (Le Guen et coll., 1997 ; Squadrito et coll., 1997).

Modèles prédictifs

Des modèles théoriques de progression de la fibrose prenant en compte les différents facteurs identifiés précédemment ont été établis, avec pour objectif d'identifier des profils de malades ayant une vitesse de progression différente et de tenter de prévoir le délai d'évolution vers la cirrhose. Ces modèles ont principalement été élaborés à partir de populations de malades ayant eu une seule PBH et dont la date de contamination était considérée comme connue (avec plus ou moins de précision).

Trois facteurs indépendants principaux influençant la progression de la fibrose ont été identifiés : l'âge au moment de la contamination, la consommation d'alcool et le sexe (Poynard et coll., 1997 et 2000 ; Freeman et coll., 2001 ; Poynard et coll., 2001). Ces facteurs expliqueraient au moins un tiers de la variabilité de la vitesse de progression de la fibrose (Poynard et coll., 2000). Dans le modèle de Poynard et coll. (1997), en l'absence de traitement, la médiane globale de progression vers la cirrhose était de 30 ans. Les malades ont été séparés en trois groupes : les « fibroseurs rapides », les « fibroseurs intermédiaires » et les « fibroseurs lents » : 33 % des sujets aboutissaient à la cirrhose en moins de 20 ans, et 31 % en plus de 50 ans (Poynard et coll., 2000). À titre d'exemple, une femme contaminée avant 40 ans et consommant moins de 50 g/j d'alcool avait un risque très faible de progression vers la cirrhose (médiane : 42 ans) ; à l'opposé, un homme contaminé après 40 ans avait une médiane de progression vers la cirrhose de 13 ans.

Le premier modèle proposé par Poynard et coll. considérait que la vitesse de progression de la fibrose était un phénomène linéaire (Poynard et coll., 1997). En fait, cette linéarité n'a pas été démontrée à long terme. Des études plus récentes suggèrent que la vitesse de progression de la fibrose pourrait

augmenter avec le temps. Dans une étude de Poynard et coll. (2001), l'histoire naturelle a été remodelée en quatre périodes successives. La progression de la fibrose, à peu près linéaire au sein de chaque période, augmentait d'une période à l'autre : très lente pendant dix ans, lente les quinze années suivantes, intermédiaire pendant dix ans, et rapide les cinq dernières années. L'augmentation était surtout importante après l'âge de 50 ans : la vitesse de progression de la fibrose était 300 fois plus rapide entre 61 et 70 ans qu'entre 21 et 40 ans (Deuffic et coll., 1999). Cette hypothèse d'une accélération de la progression de la fibrose après 50 ans pourrait tempérer les jugements optimistes concernant l'évolution des sujets contaminés très jeunes dont le devenir réel à long terme est encore inconnu.

Ces modèles restent néanmoins des simulations fondées sur des hypothèses issues des données fragmentaires disponibles, reposant sur une seule biopsie hépatique. De plus, dans ces études, la date de contamination est souvent imprécise, et les malades chez lesquels elle est inconnue en sont exclus. Des études prospectives, avec des biopsies hépatiques répétées, sur de larges cohortes de patients sont nécessaires. Quelques études réalisées chez des malades ayant eu au moins deux biopsies sont actuellement disponibles (Alberti et coll., 2001 ; Fontaine et coll., 2001 ; Marcellin et coll., 2001 ; Deuffic-Burban et coll., 2002 ; Ghany et coll., 2003 ; Zarski et coll., 2003). Les conclusions sont limitées par le faible délai séparant les PBH (de l'ordre de 3 à 5 ans) au regard de la longueur d'évolution de l'hépatite chronique C, et le fait que ces études incluent des malades très sélectionnés, ayant habituellement des lésions minimes à l'inclusion et donc non traités. Néanmoins, certaines de ces études ont permis de mettre en évidence des discordances entre les prédictions des modèles théoriques (fondés sur une seule PBH) et l'évolution réelle des lésions (mise en évidence par la comparaison des PBH successives) (Ghany et coll., 2003). De même, les facteurs de progression identifiés peuvent différer en fonction de la méthode utilisée. Ces résultats confirment donc que les modèles actuels sont amenés à être modifiés. En particulier, l'influence de certains facteurs (surpoids et troubles métaboliques, tabagisme) sur la progression de la fibrose est encore imprécise et il existe probablement d'autres facteurs encore inconnus.

Évaluation de la fibrose – Diagnostic de la cirrhose

L'évaluation du degré de fibrose hépatique, de même que le diagnostic de cirrhose, sont actuellement fondés sur l'histologie hépatique (Gebo et coll., 2002). Plusieurs scores semi-quantitatifs ont été proposés (Brunt, 2000). Le score Metavir est actuellement le plus utilisé en France et possède une bonne reproductibilité intra- et inter-observateurs pour l'évaluation de la fibrose (Bedossa et coll., 1994). L'histologie a cependant des limites :

- elle nécessite la réalisation d'une PBH, qui implique une hospitalisation, reste grevée d'un pourcentage faible mais non nul de complications, et possède

une acceptabilité relativement faible chez les malades comme chez les médecins non spécialistes ;

- pour les mêmes raisons, la répétition fréquente de cet examen chez le même malade est difficilement envisageable ;
- surtout, cette méthode ne permet pas toujours une évaluation fiable du degré de fibrose, en raison principalement des fluctuations d'échantillonnage (Regev et coll., 2002), le prélèvement biopsique percutané représentant environ 1/50 000e de la totalité du parenchyme hépatique : en cas de cirrhose, on estime que le pourcentage de faux négatifs de la PBH est de l'ordre de 15 % ;
- les scores histologiques ne sont pas linéaires, le passage d'un stade à l'autre ne correspondant pas à une augmentation proportionnelle de la quantité de fibrose ; de plus, la plupart des classifications attribuent le même score à tous les malades atteints de cirrhose alors que la quantité de fibrose est en réalité très variable. Les méthodes de morphométrie quantitative pourraient augmenter la sensibilité d'évaluation de la fibrose, notamment après traitement (Caballero et coll., 2001), mais restent soumises aux limites dues aux fluctuations d'échantillonnage.

De ce fait, de nombreuses équipes ont cherché à mettre au point des méthodes non (ou moins) invasives permettant d'évaluer le degré de fibrose hépatique de façon plus simple et plus fiable que la PBH. Les méthodes d'imagerie (échographie, doppler...) et endoscopiques (recherche de varices œsophagiennes) ont été surtout étudiées pour améliorer la détection des malades ayant une cirrhose constituée et ne seront pas détaillées (Pilette et coll., 1999). Les marqueurs sériques étudiés peuvent être classés dans deux catégories principales : les marqueurs indirects de fibrose, qui traduisent les altérations de la fonction hépatique (comme l'abaissement du taux de prothrombine – TP –) ou les conséquences de l'hypertension portale (comme la thrombopénie) secondaires au développement de la fibrose, et ne seront pas détaillés ; les marqueurs directs de fibrose, concernant des molécules de la matrice extracellulaire. Ces différents marqueurs sériques ont été combinés pour constituer des scores non invasifs.

Marqueurs sériques

La physiopathogénie de la fibrose est un phénomène dynamique qui associe une production excessive des composants de la matrice extracellulaire dans le foie et une altération des mécanismes normaux (fibrolyse) de renouvellement de cette matrice (Friedman et coll., 1993 ; Alcolado et coll., 1997). L'activité nécrotico-inflammatoire associée à l'infection virale C est liée à la réaction des cellules immunocompétentes vis-à-vis des antigènes viraux exprimés à la surface des hépatocytes (Gerber, 1995). Cette activité provoque une production locale de très nombreuses cytokines – notamment de TGF bêta, de PDGF et de TGF alpha – ainsi que de produits de la peroxydation lipidique des membranes et d'espèces réactives de l'oxygène, qui sont à l'origine d'une

transformation phénotypique des cellules étoilées du foie en myofibroblastes. Ces myofibroblastes prolifèrent sous l'action de cytokines produites dans leur environnement, s'accumulent dans le foie et synthétisent des quantités élevées de composants de la matrice extracellulaire, notamment du collagène de type I. à cette accumulation de myofibroblastes synthétisant les composés matriciels en excès, s'associe une faillite des mécanismes normaux de la dégradation de la fibrose (Schuppan, 1990). En effet, la dégradation de la matrice extracellulaire est un processus physiologique assuré par une large famille d'enzymes hydrolytiques, les métalloprotéinases, dont l'activité est modulée par des molécules inhibitrices, les inhibiteurs de métalloprotéinases (TIMP1, TIMP2) (Arthur, 1990). Au cours des hépatopathies chroniques, ce processus de fibrolyse est altéré en raison d'une augmentation de la production de TIMP par les myofibroblastes hépatiques. Enfin, des travaux cliniques et expérimentaux récents indiquent que la fibrogenèse est un phénomène potentiellement réversible. En effet, comme cela a bien été montré dans des modèles expérimentaux de fibrogenèse, la disparition de l'activité nécrotico-inflammatoire s'accompagne d'une apoptose des myofibroblastes et surtout d'une restauration des mécanismes normaux de fibrolyse qui peut conduire à une diminution, voire à une régression, de la fibrose. Cependant cette régression spontanée n'est vraisemblablement possible qu'en cas de fibrose « jeune », ne comportant pas trop de liaisons covalentes associant les molécules hydrolytiques (Benyon et Iredale, 2000).

La physiopathogénie de la fibrose explique le choix des marqueurs sériques les plus étudiés : le collagène 4, le fragment 7S du collagène 4, la laminine, et surtout en pratique clinique l'acide hyaluronique et le propeptide N-terminal du collagène 3 (PIIINP).

L'acide hyaluronique est principalement synthétisé par les cellules étoilées du foie et normalement éliminé de la circulation par les cellules sinusoïdales hépatiques. Au cours des hépatopathies chroniques, l'élévation de sa concentration traduit une augmentation de la synthèse et/ou une diminution de la captation et dégradation par les cellules endothéliales. Cette élévation est beaucoup plus importante au cours de la cirrhose qu'au cours des autres maladies du foie (stéatose, hépatite aiguë ou chronique) et semble être un marqueur utile au diagnostic de cirrhose (Pares et coll., 1996 ; Tsutsumi et coll., 1997). La capillarisation des sinusoïdes observée au cours de la cirrhose pourrait être un facteur important dans l'augmentation de la concentration sérique de l'acide hyaluronique, par diminution de sa clairance. Oberti et coll. (1997) ont montré que ce marqueur était, avec le taux de prothrombine, le meilleur facteur prédictif de l'existence d'une cirrhose. Au cours de l'hépatite chronique virale C, la sensibilité et la spécificité du dosage de la concentration sériques de l'acide hyaluronique pour établir le diagnostic de cirrhose ont été évaluées à 79 % et 43 % respectivement, sans seuil établi (Ramadori et coll., 1991).

Le PIIINP est libéré par le clivage enzymatique du procollagène III à l'extérieur de la cellule, et est ainsi un bon reflet de l'activité de synthèse de collagènes interstitiels (Rojkind, 1984). Son taux sérique au cours des maladie du foie semble corrélé à la fibrogenèse hépatique, comme le montre la relation entre les taux sériques de PIIINP et le taux d'ARN messager du procollagène III dans le foie (Castilla et coll., 1991). Mais sa libération peut également témoigner d'une fibrolyse. De plus, l'élimination du PIIINP diminue au cours de la progression de la fibrose, car son élimination se fait principalement par les cellules sinusoïdales. Au cours des hépatopathies alcooliques ou non alcooliques (virales ou auto-immunes), le taux sérique de PIIINP semble principalement corrélé à l'activité histologique (McCullough et coll., 1987 ; Trinchet et coll., 1991). Compte tenu de la relation physiopathologique étroite entre activité et fibrogenèse, le PIIINP peut être considéré comme un bon marqueur de fibrogenèse. La sensibilité et la spécificité du PIIINP pour faire le diagnostic de cirrhose ont été évaluées à 91 % et 73 % respectivement au cours des hépatites virale C (Ramadori et coll., 1991). La valeur diagnostique de ces marqueurs reste faible, compte tenu du chevauchement des valeurs mais, dans une étude, la diminution significative de ceux-ci corroborait les données histologiques (communication personnelle).

Scores non invasifs

Plusieurs scores associant un certain nombre de données biochimiques et/ou morphologiques ont été proposés, comme le score d'Oberti (Oberti et coll., 1997), le Fibrotest (Imbert-Bismut et coll., 2001 ; Myers et coll., 2002) et le score de Forns (Forns et coll., 2002). D'autres scores sont en cours d'élaboration (Winkfield et coll., 2002). La place de ces scores par rapport à la PBH (possibilité de substitution ou information complémentaire) reste à préciser. La limite principale de ces scores est qu'ils permettent surtout de bien classer les patients situés aux extrêmes, ayant soit une fibrose minime soit une cirrhose. Ainsi, la mesure de l'albuminémie ou du TP permet de suggérer statistiquement le diagnostic de fibrose extensive ou de cirrhose du fait de leur diminution dès le stade 2 de fibrose (Oberti et coll., 1997). Néanmoins, ces scores ont une sensibilité trop limitée pour le diagnostic individuel de la fibrose. Le Fibrotest (Imbert-Bismut et coll., 2001 ; Myers et coll., 2002), associant l'alpha 2 macroglobuline, la bilirubine et la gamma GT (augmentées avec la fibrose croissante), l'apolipoprotéine A1 et l'haptoglobine (diminuées avec la fibrose croissante), permet un rendu pratique concernant la fibrose calqué sur celui des scores de la classification Metavir. Il permettrait d'éviter 46 % des biopsies (Imbert-Bismut et coll., 2001), performance qui serait comparable à celle d'autres scores non encore publiés. Ces tests pourraient permettre aussi de suivre l'évolution de la fibrose de façon longitudinale (Poynard et coll., 2002).

L'intérêt potentiel de ces scores est indiscutable en termes de décision médicale en santé publique car ils sont facilement applicables, reproductibles et

peu onéreux. Leur limite principale est l'information qu'ils fournissent à l'échelle individuelle du fait d'un pourcentage persistant, de l'ordre de 10 à 15 % – comparable à celui de la PBH –, de sujets mal classés, dans le sens d'une surestimation ou d'une sous-estimation de la fibrose. L'ensemble de ces scores non invasifs de fibrose (et d'activité) doit encore rester entre les mains de spécialistes, qui pourront confronter les données clinico-biologiques et morphologiques, discuter la pertinence du résultat du test et conclure à l'absence d'intérêt d'une PBH ou au contraire à l'intérêt d'en réaliser une (Fontana et Lok, 2002). Leur évaluation prospective par des équipes indépendantes de celles les ayant proposés est indispensable avant leur utilisation à large échelle.

En conclusion, le pronostic et la surveillance des sujets ayant une hépatite chronique reposent actuellement sur la ponction-biopsie hépatique. La mise au point de méthodes non invasives, permettant d'éviter (ou de limiter) le recours à la PBH, est un domaine de recherche important.

Pour les sujets ayant des lésions hépatiques sans cirrhose, la lutte contre les facteurs incriminés dans l'aggravation des lésions (consommation excessive d'alcool notamment) est indispensable. L'identification de nouveaux facteurs de progression (surpoids ou obésité, tabac) pourrait conduire à conseiller d'autres mesures, comme l'amaigrissement ou l'arrêt du tabagisme. L'amélioration des modèles prédictifs actuels permettra de mieux identifier ces malades.

Pour les sujets ayant une cirrhose constituée, il apparaît nécessaire de mettre au point des indicateurs simples permettant d'évaluer le risque de décompensation ou de CHC.

Bibliographie

ADINOLFI LE, UTILI R, ANDREANA A, TRIPODI MF, ROSARIO P et coll. Relationship between genotypes of hepatitis C virus and histopathological manifestations in chronic hepatitis C patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000, **12** : 299-304

ADINOLFI LE, GAMBARDELLA M, ANDREANA A, TRIPODI MF, UTILI R et coll. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001a, **33** : 1358-1364

ADINOLFI LE, UTILI R, ANDREANA A, TRIPODI MF, MARRACINO M et coll. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2001b, **46** : 1677-1683

ALBERTI A, BOCCATO S, FERRARI A, BENVEGNU L, PONTISSO P et coll. Outcome of initially mild chronic hepatitis (abstract). *Hepatology* 2001, **34** : 225A

ALCOLADO R, ARTHUR MJ, IREDALE JP. Pathogenesis of liver fibrosis. *Clin Sci (Lond)* 1997, **92** : 103-112

ANGELUCCI E, MURETTO P, NICOLUCCI A, BARONCIANI D, ERER B et coll. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002, **100** : 17-21

ARTHUR MJ. Matrix degradation in the liver. *Semin Liver Dis* 1990, **10** : 47-55

BEDOSSA P, BIOULAC-SAGE P, CALLARD P, CHEVALLIER M, DEGOTT C et coll. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994, **20** : 15-20

BENVEGNU L, PONTISSO P, CAVALLETTO D, NOVENTA F, CHEMELLO L et coll. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997, **25** : 211-215

BENYON RC, IREDALE JP. Is liver fibrosis reversible ? *Gut* 2000, **46** : 443-446

BISSELL DM. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology* 1999, **29** : 988-989

BONKOVSKY HL, POH-FITZPATRICK M, PIMSTONE N, OBANDO J, DI BISCEGLIE A et coll. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998, **27** : 1661-1669

BRUNT EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis : the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000, **31** : 241-246

CABALLERO T, PEREZMILENA A, MASSEROLI M, OVALLE F, SALMERON FJ et coll. Liver fibrosis assessment with semiquantitative indexes and image analysis quantification in sustained-responder and non-responder interferon-treated patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001, **34** : 740-747

CASTERA L, ROULOT D, TRINCHET JC, BEAUGRAND M. Faut-il traiter par les antiviraux les malades atteints de cirrhose virale C ? *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 509-513

CASTERA L, HEZODE C, ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, ZAFRANI ES et coll. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003, **52** : 288-292

CASTILLA A, PRIETO J, FAUSTO N. Transforming growth factors ß1 and a in chronic liver disease. Effects of interferon alfa therapy. *N Engl J Med* 1991, **324** : 933-940

DEGOS F. Hepatitis C and alcohol. *J Hepatol* 1999, **31** : 113-118

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

DEUFFIC-BURBAN S, POYNARD T, VALLERON AJ. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hepatitis* 2002, **9** : 114-122

DI MARTINO V, SAURINI F, SAMUEL D, GIGOU M, DUSSAIX E et coll. Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology* 1997, **26** : 1343-1350

DIWAKARAN HH, BEFELER AS, BRITTON RS, BRUNT EM, BACON BR. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002, **36** : 687-691

DUVOUX C, PAWLOTSKY JM, BASTIE A, CHERQUI D, SOUSSY CJ et coll. Low HCV replication levels in end-stage hepatitis C virus-related liver disease. *J Hepatol* 1999a, **31** : 593-597

DUVOUX C, MALASSAGNE B, METREAU JM, HEZODE C, CHERQUI D. Transplantation hépatique de l'adulte : indications, résultats et suivi post-opératoire. *Gastroenterol Clin Biol* 1999b, **24** : 557-566

FERAY C, GIGOU M, SAMUEL D, PARADIS V, MISHIRO S et coll. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 1995, **108** : 1088-1096

FONTAINE H, NALPAS B, POULET B, CARNOT F, ZYLBERBERG H et coll. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001, **32** : 904-909

FONTANA RJ, LOK AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S57-64

FORNS X, AMPURDANES S, SANCHEZ-TAPIAS JM, GUILERA M, SANS M et coll. Long-term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center. *J Hepatol* 2001, **35** : 265-271

FORNS X, AMPURDANES S, LLOVET JM, APONTE J, QUINTO L et coll. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002, **36** : 986-992

FREEMAN AJ, DORE GJ, LAW MG, THORPE M, VON OVERBECK J et coll. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001, **34** : 809-816

FRIEDMAN SL, FLIER JS, EPSTEIN F, GLICKMAN R, SCHEELE G. The cellular basis of hepatic fibrosis : mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993, **328** : 1828-1835

GANE EJ, PORTMANN BC, NAOUMOV NV, SMITH HM, UNDERHILL JA et coll. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996, **334** : 815-820

GEBO KA, HERLONG HF, TORBENSON MS, JENCKES MW, CHANDER G et coll. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C : a systematic review. *Hepatology* 2002, **36** : S161-172

GERBER MA. Pathobiologic effects of hepatitis C. *J Hepatol* 1995, **22** : 83-86

GERVAIS A. Chronic hepatitis C in HIV-HCV coinfected patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** Spec No 2 : B121-132

GEWALTIG J, MANGASSER-STEPHAN K, GARTUNG C, BIESTERFELD S, GRESSNER AM. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with the rate of progression of HCV-induced liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2002, **316** : 83-94

GHANY MG, KLEINER DE, ALTER H, DOO E, KHOKAR F et coll. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003, **124** : 97-104

GORDON SC, KODALI VP, SILVERMAN AL, DMUCHOWSKI CF, URDEA MS et coll. Levels of hepatitis C virus RNA and liver histology in chronic type C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994, **89** : 1458-1461

GRETCH D, COREY L, WILSON J, DELAROSA C, WILLSON R et coll. Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction : high-titer viremia correlates with advanced stage of disease. *J Infect Dis* 1994, **169** : 1219-1225

HEATHCOTE J. Weighty issues in hepatitis C. *Gut* 2002, **51** : 7-8

HEZODE C, CAZENEUVE C, COUE O, ROUDOT-THORAVAL F, LONJON I et coll. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C : prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions. *J Hepatol* 1999a, **31** : 979-984

HEZODE C, CAZENEUVE C, COUE O, ROUDOT-THORAVAL F, PAWLOTSKY JM et coll. Hemochromatosis C282Y mutation and histological fibrosis in patients with C virus chronic hepatitis. *Hepatology* 1999b, **29** : 1338

HEZODE C, LONJON I, ROUDOT-THORAVAL F, MAVIER JP, PAWLOTSKY JM et coll. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003, **52** : 126-129

HICKMAN IJ, CLOUSTON AD, MACDONALD GA, PURDIE DM, PRINS JB et coll. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002, **51** : 89-94

HOFER H, BANKL HC, WRBA F, STEINDL-MUNDA P, PECK-RADOSAVLJEVIC M et coll. Hepatocellular fat accumulation and low serum cholesterol in patients infected with HCV-3a. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 2880-2885

HOURIGAN LF, MACDONALD GA, PURDIE D, WHITEHALL VH, SHORTHOUSE C et coll. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999, **29** : 1215-1219

IMBERT-BISMUT F, RATZIU V, PIERONI L, CHARLOTTE F, BENHAMOU Y et coll. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. *Lancet* 2001, **357** : 1069-1075

JAMAL MM, SONI A, QUINN PG, WHEELER DE, ARORA S et coll. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States. *Hepatology* 1999, **30** : 1307-1311

KATO N, YOKOSUKA O, HOSODA K, ITO Y, OHTO M et coll. Quantification of hepatitis C virus by competitive reverse transcription polymerase chain reaction. Increase of the virus in advanced liver disease. *Hepatology* 1993, **18** : 16-20

KAZEMI-SHIRAZI L, DATZ C, MAIER-DOBERSBERGER T, KASERER K, HACKL F et coll. The relation of iron status and hemochromatosis gene mutations in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1999, **116** : 127-134

KUMAR D, FARRELL GC, FUNG C, GEORGE J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes : Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002, **36** : 1266-1272

LEGENDRE C, GARRIGUE V, LE BIHAN C, MAMZER-BRUNEEL MF, CHAIX ML et coll. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998, **65** : 667-670

LE GUEN B, SQUADRITO G, NALPAS B, BERTHELOT P, POL S et coll. Hepatitis C virus genome complexity correlates with response to interferon therapy : a study in French patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997, **25** : 1250-1254

MARCELLIN P, AKREMI R, CAZALS D, BOYER N, AUPERIN A et coll. Genotype 1 is associated with a slower progression of fibrosis in untreated patients with mild chronic hepatitis (abstract). *J Hepatol* 2001, **34** Suppl. 1 : 159

MARCELLIN P, ASSELAH T, BOYER N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S47-56

MARTINOT-PEIGNOUX M, BOYER N, CAZALS-HATEM D, PHAM BN, GERVAIS A et coll. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001, **34** : 1000-1005

MATHURIN P, MOUSSALLI J, CADRANEL JF, THIBAULT V, CHARLOTTE F et coll. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998, **27** : 868-872

MATSUMURA H, MORIYAMA M, GOTO I, TANAKA N, OKUBO H et coll. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C. A study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000, **7** : 268-275

MCCULLOUGH AJ, STASSEN WN, WIESNER RH, CZAJA AJ. Serum type III procollagen peptide concentrations in severe chronic active hepatitis : relationship to cirrhosis and disease activity. *Hepatology* 1987, **7** : 49-54

MONTO A, ALONZO J, WATSON JJ, GRUNFELD C, WRIGHT TL. Steatosis in chronic hepatitis C : relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002, **36** : 729-736

MYERS RP, RATZIU V, IMBERT-BISMUT F, CHARLOTTE F, POYNARD T. Biochemical markers of liver fibrosis : a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 2419-2425

NOUSBAUM JB, POL S, NALPAS B, LANDAIS P, BERTHELOT P et coll. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995, **122** : 161

OBERTI F, VALSESIA E, PILETTE C, ROUSSELET MC, BEDOSSA P et coll. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997, **113** : 1609-1616

ORTIZ V, BERENGUER M, RAYON JM, CARRASCO D, BERENGUER J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 2408-2414

PARES A, DEULOFEU R, GIMENEZ A, CABALLERIA L, BRUGUERA M et coll. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996, **24** : 1399-1403

PERSICO M, PERSICO E, SUOZZO R, CONTE S, DE SETA M et coll. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000, **118** : 760-764

PESSIONE F, DEGOS F, MARCELLIN P, DUCHATELLE V, NJAPOUM C et coll. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998, **27** : 1717-1722

PESSIONE F, RAMOND MJ, NJAPOUM C, DUCHATELLE V, DEGOTT C et coll. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001, **34** : 121-125

PETERS MG, TERRAULT NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S220-225

PILETTE C, CROQUET V, VUILLEMIN E, OBERTI F, CALES P. Diagnostic précoce et non invasif de la cirrhose du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 557-565

PISTELLO M, MAGGI F, VATTERONI L, CECCONI N, PANICUCCI F et coll. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Italy. *J Clin Microbiol* 1994, **32** : 232-234

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

POYNARD T, RATZIU V, BENHAMOU Y, OPOLON P, CACOUB P, BEDOSSA P. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000, **14** : 211-228

POYNARD T, RATZIU V, CHARLOTTE F, GOODMAN Z, MCHUTCHISON J et coll. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001, **34** : 730-739

POYNARD T, IMBERT-BISMUT F, RATZIU V, CHEVRET S, JARDEL C et coll. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus : longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002, **9** : 128-133

POZZATO G, KANEKO S, MORETTI M, CROCE LS, FRANZIN F et coll. Different genotypes of hepatitis C virus are associated with different severity of chronic liver disease. *J Med Virol* 1994, **43** : 291-296

RAMADORI G, ZOHRENS G, MANNS M, RIEDER H, DIENES HP et coll. Serum hyaluronate and type III procollagen aminoterminal propeptide concentration in chronic liver disease. Relationship to cirrhosis and disease activity. *Eur J Clin Invest* 1991, **21** : 323-330

RATZIU V, MUNTEANU M, BONYHAY L, CHARLOTTE F, OPOLON P et coll. Impact du surpoids dans la progression de la fibrose au cours de l'hépatite C (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : A15

REGEV A, BERHO M, JEFFERS LJ, MILIKOWSKI C, MOLINA EG et coll. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 2614-2618

RENOU C, HALFON P, POL S, CACOUB P, JOUVE E et coll. Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 2002, **51** : 585-590

ROJKIND M. The blue glass and the predictive value of serum amino-terminal propeptide of type III procollagen as a marker of liver fibrosis. *Hepatology* 1984, **4** : 977-978

ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus related disease : a French survey of 6 664 patients. The study group for the prevalence and the epidemiological of hepatitis virus. *Hepatology* 1997, **26** : 485-490

SCHUPPAN D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver : collagens and glycoproteins. *Semin Liver Dis* 1990, **10** : 1-10

SERFATY L, POUJOL-ROBERT A, CARBONELL N, CHAZOUILLERES O, POUPON RE et coll. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 1807-1812

SILINI E, BOTTELLI R, ASTI M, BRUNO S, CANDUSSO ME et coll. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a case-control study. *Gastroenterology* 1996, **111** : 199-205

SIMMONDS P, MELLOR J, CRAXI A, SANCHEZ-TAPIAS JM, ALBERTI A et coll. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *J Hepatol* 1996, **24** : 517-524

SMITH BC, GORVE J, GUZAIL MA, DAY CP, DALY AK et coll. Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998, **27** : 1695-1699

SONZOGNI L, SILVESTRI L, DE SILVESTRI A, GRITTI C, FOTI L et coll. Polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase gene and severity of HCV-related liver disease. *Hepatology* 2002, **36** : 195-201

SORIANO V, RODRIGUEZ-ROSADO R, GARCIA-SAMANIEGO J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 1999, **13** : 539-546

SQUADRITO G, LEONE F, SARTORI M, NALPAS B, BERTHELOT P et coll. Mutations in the nonstructural 5A region of hepatitis C virus and response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Gastroenterology* 1997, **113** : 567-572

STANLEY AJ, HAYDON GH, PIRIS J, JARVIS LM, HAYES PC. Assessment of liver histology in patients with hepatitis c and normal transaminase levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996, **8** : 869-872

TARAO K, RINO Y, OHKAWA S, SHIMIZU A, TAMAI S et coll. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 1999, **86** : 589-595

THOMAS DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002, **36** : S201-209

THORBURN D, CURRY G, SPOONER R, SPENCE E, OIEN K et coll. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C. *Gut* 2002, **50** : 248-252

TRINCHET JC, HARTMANN DJ, PATERON D, LAARIF M, CALLARD P et coll. Serum type I collagen and N-terminal peptide of type III procollagen in chronic hepatitis. Relationship to liver histology and conventional liver tests. *J Hepatol* 1991, **12** : 139-144

TSUTSUMI M, URASHIMA S, TAKASE S, UESHIMA Y, TSUCHISHIMA T et coll. Characteristics of serum hyaluronate concentrations in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1716-1721

VENTO S, CAINELLI F. Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol ? *Lancet Infect Dis* 2002, **2** : 303-309

WANG CS, WANG ST, CHANG TT, YAO WJ, CHOU P. Smoking and alanine aminotransferase levels in hepatitis C virus infection : implications for prevention of hepatitis C virus progression. *Arch Intern Med* 2002, **162** : 811-815

WESTIN J, NORDLINDER H, LAGGING M, NORKRANS G, WEJSTAL R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002a, **37** : 837-842

WESTIN J, LAGGING LM, SPAK F, AIRES N, SVENSSON E et coll. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatitis* 2002b, **9** : 235-241

WILEY TE, MCCARTHY M, BREIDI L, LAYDEN TJ. Impact of alcohol on the histological and clinicalprogression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998, **28** : 805-809

WINKFIELD B, OBERTI F, AUBE C, VUILLEMIN E, ROUSSELET MC et coll. Le score « SNCF » permet de réduire le taux de faux négatifs de la PBH pour la cirrhose (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2002, 26 : A137

YAMADA M, KAKUMU S, YOSHIOKA K, HIGASHI Y, TANAKA K et coll. Hepatitis C virus genotypes are not responsible for development of serious liver disease. *Dig Dis Sci* 1994, **39** : 234-239

YANO M, KUMADA H, KAGE M, IKEDA K, SHIMAMATSU K et coll. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996, **23** : 1334-1340

ZARSKI JP, BOHN B, BASTIE A, PAWLOTSKY JM, BAUD M et coll. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998, **28** : 27-33

ZARSKI JP, MCHUTCHISON J, BRONOWICKI JP, STURM N, GARCIA-KENNEDY R et coll. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003, **38** : 307-314

ZEUZEM S, FRANKE A, LEE JH, HERRMANN G, RUSTER B et coll. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates and their correlation to viremia, liver function tests, and histology. *Hepatology* 1996, **24** : 1003-1009

ZYLBERBERG H, POL S. Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. *Clin Infect Dis* 1996, **23** : 1117-1125

9

Manifestations extra-hépatiques

De nombreuses manifestations extra-hépatiques (MEH) ont été décrites dans l'hépatite chronique virale C (Gumber, 1995 ; Cacoub et coll., 2002). Leur fréquence semble très élevée dans des séries hospitalières, mais en pratique clinique, les MEH sont rares car l'hépatite C est une maladie paucisymptomatique, hormis dans les cas de cirrhose décompensée. Le VHC n'est probablement pas responsable de tous les symptômes ressentis. Le retentissement dans la vie quotidienne des personnes atteintes, mesuré par les études de qualité de vie, apparaît modéré. 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 difficile à prouver (Miller et coll., 2001). Toutefois, l'importance de ces symptômes pour la personne atteinte explique que la qualité de vie, résultante de l'expression de la maladie hépatique et extra-hépatique, ait été citée à plusieurs reprises dans le texte de la Conférence de consensus 2002 (Anaes, 2002) :

- « Les indications du traitement reposent sur l'évaluation des lésions histologiques du foie, mais doivent être modulées par la prise en compte de facteurs individuels (altération de la qualité de vie, âge, comorbidités, manifestations extra-hépatiques) et virologiques. Ces éléments permettent d'apprécier au mieux les bénéfices et les risques du traitement » ;
- « La surveillance des malades traités concerne l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement, et la qualité de vie des malades » ;
- « Certains effets indésirables (des interférons), quoique compatibles avec la poursuite du traitement, sont fréquents et altèrent la qualité de vie ». Ils font l'objet d'un chapitre spécifique « Prise en compte de la qualité de vie des personnes traitées » : Il est indispensable d'informer le malade et son entourage du retentissement du traitement de l'infection par le VHC sur la qualité de vie : vie personnelle, familiale, sociale, professionnelle. Des conseils d'hygiène de vie seront donnés régulièrement (hydratation suffisante, activité physique, conseils diététiques...). Une surveillance des symptômes psychiatriques (notamment les idées suicidaires) et de la fatigue est recommandée par une écoute attentive de tous les intervenants. Les troubles de l'humeur ou de la libido peuvent faire l'objet de consultations impliquant les proches. Les réseaux de soins et les associations de malades doivent jouer un rôle important dans le soutien des patients traités. Des actions de formation sont encouragées pour la mise en place et le renforcement de tels réseaux impliquant des

intervenants de différentes origines (médecins généralistes, hépato-gastroentérologues, infirmier(e)s, psychologues, travailleurs sociaux...). L'éducation à l'autoinjection est un facteur important pour l'autonomie des patients. Cependant, certains d'entre eux peuvent préférer avoir recours à un(e) infirmier(e) pour l'administration de leur traitement ;

- L'intégration de la mesure de la qualité de vie dans tous les essais thérapeutiques sur l'infection par le VHC est recommandée.

La définition retenue de la qualité de vie en relation avec l'état de santé consiste à considérer l'ensemble des répercussions fonctionnelles d'une maladie et de ses traitements perçues par les malades dans leurs activités physiques et professionnelles, leurs sensations somatiques, leur état psychologique, leur vie et leurs relations avec les autres. Les éléments de la littérature disponible montrent une altération constante de la qualité de vie des malades ayant une hépatite chronique virale C par rapport aux groupes contrôles, altération accentuée pendant le traitement antiviral. 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 virologiques en France (Davis et coll. 1994 ; Carithers et coll., 1996 ; Browne et coll., 1997 ; Hunt et coll., 1997 ; Bayliss et coll., 1998 ; Foster et coll., 1998 ; Bonkovsky et Woolley, 1999 ; Foster et coll., 1999 ; Koff, 1999 ; Neary et coll., 1999 ; Ware et coll., 1999 ; Akobeng et Davison, 2000 ; Bianchi et coll., 2000 ; McHutchinson et coll., 2001 ; Bernstein et coll., 2002 ; Couzigou, 2002 ; Fontana et coll., 2002 ; Garatt et coll., 2002). Ces études ont aussi certaines limites, notamment la validité des groupes témoins, le pourcentage réel de patients sans MEH et la fréquence des MEH par rapport au nombre de malades suivis. L'intérêt collectif semble important dans la littérature mais l'intérêt en pratique quotidienne pour un individu est plus limité.

Manifestations extra-hépatiques décrites

Selon les séries, essentiellement hospitalières, la fréquence des manifestations extra-hépatiques décrites, cliniques ou biologiques, peut varier de 2 à 80 % : symptômes généraux – dont l'asthénie –, cryoglobulinémie, manifestations cutanées, psychiatriques et neurologiques, tumeurs, ainsi que les effets induits par les traitements antiviraux.

Les relations décrites entre VHC et MEH résultent souvent de points de vue différents, variant selon le rédacteur, médecin ou non médecin, hépatologue ou médecin interniste. Ont été évoqués des facteurs propres à la personne atteinte (groupes HLA, réponse immune), mais aussi le mode de contamination, la consommation d'alcool, l'action propre du VHC ou des coinfections virales (VIH). Le traitement antiviral peut avoir un effet positif, négatif ou inducteur sur la MEH. Seront également détaillés ci-dessous les effets, quand

ils sont connus, de la réponse antivirale. À titre d'exemple, les tableaux 9.I et 10.II reprennent les résultats de la principale étude française de qualité de vie (Rémy et coll., 1999).

Tableau 9.I : Symptômes exprimés chez 100 malades, indicateur spécifique de Montpellier (d'après Rémy et coll., 1999)

Symptômes	Fréquence (%)	Symptômes	Fréquence (%)
Etat général	6,7/10	Troubles de la vue	37
Asthénie	75	Gêne abdominale	37
Diminution physique	43	Ballonnements	48
Gêne dans la vie quotidienne	14	Nausées	39
Douleurs diffuses	38	Vomissements	28
Douleurs musculaires	45	Diarrhée	34
Douleurs articulaires	38	Douleurs abdominales	33
Céphalées	48	Difficultés à la digestion	25
Yeux secs	28	Constipation	14
Sueurs	41	Appétit réduit	26
Mauvaise haleine	39	Alimentation modifiée	17
Sensation de bouche sèche	37	Aliments éliminés	20 (dont graisses 16 %)

Symptômes généraux

L'asthénie est très souvent le maître symptôme de l'hépatite chronique virale C et un mode d'entrée fréquent dans la « maladie », car ce symptôme non spécifique constitue une indication de dépistage du VHC et/ou de dosage de transaminases (Kleinman et coll., 2000). Le rôle des cytokines et d'autres molécules a été suggéré dans l'étiologie de la fatigue de l'hépatite C : IL-1 et IL-6, TNF, sérotonine, leptine, molécules d'adhésion (Jones, 1999 ; Obhrai et coll., 2001 ; Piche et Tran, 2001 ; Piche et coll., 2001). Trois quarts des malades ayant une hépatite C non cirrhotique se disent fatigués. Cette asthénie est modérée, cotée 3,6 sur 10 sur une échelle visuelle analogique (0 = tout va bien, 10 = tout va mal) dans une étude (Rémy et coll., 1999) et 41 sur 100 avant traitement antiviral dans une autre (0 = pleine forme, 100 = épuisé), cette dernière valeur étant plus élevée chez les femmes (43,7) que chez les hommes (37,9) (Roudot-Thoraval et coll., 2001). Si l'asthénie augmente pendant le traitement, elle est inférieure après traitement à la valeur pré-thérapeutique, sans lien avec la réponse virale.

Les autres symptômes généraux augmentés de façon significative chez les malades ayant une hépatite C sont tout aussi non spécifiques : nausées, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, myalgies, arthralgies... (Barhuizen et coll., 1999 ; Riley et coll., 2001)

La cryoglobulinémie a fait l'objet de nombreuses publications, qui dépassent largement son importance en pratique quotidienne (Cacoub et coll., 1993, 1999, 2000 et 2002 ; Cacoub, 2002). Il s'agit d'une cryoglobulinémie mixte de type II et III où le VHC représente le facteur infectieux principal ; en effet la cryoglobuline est un complexe immun formé entre les protéines du VHC et des anticorps. Elle pourrait constituer un facteur associé ou de confusion pour la présence d'autoanticorps et d'autres MEH, comme le syndrome sec ou les neuropathies. Le phénotype HLA DR 11 semblerait favoriser la survenue de cryoglobulinémie tandis que DR 7 serait protecteur (Cacoub et coll., 2001). L'éradication virale constitue un traitement possible de la cryoglobulinémie, ce qui est un élément supplémentaire de causalité (Della Rossa et coll., 2002). La séquence suivante : cryoglobuline « biologique » (40 à 80 % selon les séries) → vascularite → symptômes (2-3 % des cas) est la plus communément admise. Un des modèles physiopathologiques proposés fait intervenir (Ferri et coll., 2002a), à côté du rôle propre du VHC et de certains de ses antigènes, des facteurs génétiques et d'environnement, une surexpression de Bcl2, l'inhibition de l'apoptose des lymphocytes B, la prolifération de lymphocytes T, l'hypergammaglobulinémie, étapes préalables à la formation des complexes immuns constitués par les protéines du VHC et des anticorps. L'hypothèse a été émise d'un modèle commun entre le VHC, la cryoglobulinémie, certaines maladies auto-immunes ou vascularites (Ferri et coll., 2002b).

Manifestations cutanées

Ont été décrites des lésions différentes comme le purpura et le livedo, liés à la cryoglobulinémie, la porphyrie cutanée tardive à forme sporadique (Herrero et coll., 1993 ; Cribier et coll., 1995), un prurit (chronique chez 2,5 à 15 % des personnes atteintes), le lichen plan (Del Olmo et coll., 2000 ; Erkek et coll., 2001) et des dermatoses liées ou exacerbées par les traitements antiviraux : prurit, photosensibilisation, rashs, phénomène de Raynaud, syndromes lupiques, alopécie (Cordel et coll., 2000).

Manifestations psychiatriques

Les troubles de l'humeur sont fréquents dans l'infection virale C, avec une proportion variant de 1/3 à 2/3 des personnes atteintes selon le groupe étudié et les méthodes utilisées (Hilsabeck et coll., 2002). Le rôle intermédiaire de l'interleukine-6 a été évoqué, ainsi qu'une action directe du VHC sur le système nerveux central. Ces troubles – dépression, anxiété, stress post-traumatique, psychoses, trouble bipolaire, alcoolisme et usage de drogues (El-Serag et coll., 2002) – sont aggravés par le traitement par interféron et corrélés avec l'altération de la qualité de vie (Kraus et coll., 2001 ; Fontana et coll., 2002).

Manifestations neurologiques

Les pathologies décrites sont là aussi très nombreuses : neuropathie périphérique non spécifique, associée ou non avec une cryoglobulinémie ou une périartérite noueuse. L'interféron semble, selon les cas, avoir un effet aggravant ou améliorant, voire inducteur (Boonyapisit et Katirji, 2002 ; Lidove et coll., 2002). Si le rôle propre du VHC a été évoqué, cette pathologie est essentiellement le fait des comorbidités : alcoolisation, VIH, VHB, diabète, insuffisance rénale.

Au niveau du système nerveux central, ont été rapportées des altérations des tests cognitifs (mémoire, attention, concentration) (Capuron et coll., 1999 ; Kramer et coll., 2002). Ces troubles pourraient être corrélés avec des anomalies de l'IRM métabolique par spectroscopie et faisant évoquer une action directe du VHC (Forton et coll., 2001 et 2002a et b). Les corrélations avec le stade de fibrose hépatique sont inconstantes. L'effet de l'annonce du diagnostic de l'hépatite C a été évoqué dans ces troubles du comportement et de l'humeur (Sladden et coll., 1998 ; Rodger et coll., 1999 ; Verdun et coll., 1999 ; Forman et coll., 2000 ; Treadwell et coll., 2000). La fatigue ne semble pas jouer un rôle aggravant, contrairement aux traitements antiviraux (Ware et coll., 1999).

Lymphomes

Il s'agit essentiellement de lymphomes malins non hodgkiniens de type B. Leur fréquence dépend des séries et du pays ; significative dans des zones de haute prévalence du VHC comme l'Italie (Montella et coll., 2001), non significative en France, en Allemagne ou en Grande-Bretagne (Hausfater et coll., 2001). Le lymphome splénique à lymphocytes villeux est un cas différent ; c'est une tumeur rare, dans laquelle la fréquence de l'infection à VHC est de 15 %, avec un effet curateur de l'interféron sur la maladie hématologique. Dans ce type d'affections, le rôle du VHC serait inducteur, en amont de la prolifération polyclonale B (Cacoub, 2002).

Manifestations diverses

Avec des fréquences variées ont été rapportés des cas de glomérulopathie membranoproliférative (surtout liée à la cryoglobulinémie), de sarcoïdose cutanée ou pulmonaire (Nawras et coll., 2002 ; Wendling et coll., 2002) – surtout induite par le traitement par interféron (Li et coll., 2002) –, de diabète – insulinodépendant ou non (Mofredj, 2002) –, de syndrome sec – 12 % buccal, 10 % oculaire (Cacoub et coll., 2000) – et de sténose athéromateuse carotidienne (Bilora et coll., 2002 ; Ishizaka et coll., 2002). L'association d'autres lésions, notamment ophtalmologiques, est plus discutable (Leyland et coll., 2000).

Autoanticorps

La fréquence de divers autoanticorps est élevée au cours de l'hépatite, mais l'importance en pratique quotidienne est très réduite, à l'exception des anti-thyroglobuline, dont le rôle prédictif d'anomalies thyroïdiennes au cours du traitement par interféron est démontré (Cacoub, 2002) (tableau 9.II).

Tableau 9.II : Fréquence des autoanticorps au cours de l'hépatite C (d'après Duclos-Vallée, 2002)

Anticorps	Fréquence (%)
Antinucléaires	10-40
Anti-muscle lisse	20-25
Anti-LKM 1	15
Anti-cardiolipine	20-22
Anti-thyroglobuline	8-12
Anti-microsomes thyroïdiens	2
Anti-plaquettes	Rare
Facteur rhumatoïde	37-70

Effets des traitements sur l'évolution des MEH

Il n'existe pas de données disponibles sur l'efficacité des traitements anti-viraux C pour toutes les MEH (tableau 9.III). Il est nécessaire de savoir que, même en cas d'effet positif, tous les malades ne sont pas améliorés, ce dont ils doivent être avertis préalablement. Ainsi la fatigue peut persister chez 30 % des malades répondeurs virologiques (Roudot-Thoraval et coll., 2001).

Tableau 9.III : Effets des traitements antiviraux sur les MEH (d'après Cacoub, 2002)

MEH	Effets
Fatigue	(+)
Cryoglobulinémie	(+)
Glomérulonéphrite	(+)
Lymphome (sauf splénique villeux)	?
Dysthyroïdie	(–)
Syndrome sec	(–) ?
Purpura thrombopénique auto-immun	?
Porphyrie cutanée tardive	?
Lichen plan	?

(+) : amélioration ; (–) : aggravation ; ? : effet inconstant ou inconnu

D'après l'ensemble des données disponibles de la littérature, les relations existantes entre le VHC et les MEH peuvent être résumées de la façon suivante :

MEH certaines	Cryoglobulinémies mixtes (40-80 %), néphropathies glomérulaires membranoprolifératives (4-6 %), fatigue (35-67 %), porphyries cutanées tardives (3-5 %), syndromes secs (10-20 %), autoanticorps
MEH possibles	Syndromes lymphoprolifératifs (5-35 %), vascularites systémiques – périartérite noueuse (1-2 %), thrombopénies auto-immunes (10-15 %), prurit (15-25 %), arthralgies et myalgies (23-35 %), troubles de l'humeur et des fonctions supérieures ?
MEH fortuites	Leucoencéphalite multifocale progressive, ulcère cornéen de Mooren et autres maladies ophtalmiques, polyradiculonévrite chronique, érythème noueux, diabète (diabète non insulinodépendant ?)
MEH iatrogènes	Asthénie, syndrome pseudo-grippal, dysthyroïdies, psoriasis, lichen, vascularite cutanée, sarcoïdose, neuropathie périphérique, diabète insulinodépendant, maladies psychiatriques dont le suicide par dépression, aplasie médullaire et anémie hémolytique, hépatite auto-immune avec insuffisance hépatique, infarctus du myocarde et troubles du rythme cardiaque, pneumopathies interstitielles (liste non exhaustive)

Manifestations extra-hépatiques et qualité de vie en pratique quotidienne

Selon Mélin et coll. (2002), la difficulté du traitement de l'hépatite C peut se résumer ainsi : « Une maladie le plus souvent mineure, mais potentiellement cancérigène, qu'on peut ne pas traiter et surveiller régulièrement, mais dont les traitements les plus précoces ont plus de chance d'être efficaces en vous rendant malades pour guérir ». En effet, l'hépatite C est une infection virale mais la « maladie hépatite C » ressentie est liée aux MEH, sauf en cas de cirrhose décompensée. Il existe un décalage certain entre d'une part les MEH rapportées dans la littérature, 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 (Hussain et coll., 2001). Ceci même si les données actuelles proviennent surtout d'essais thérapeutiques et donc de malades sélectionnés. La priorité doit être notamment donnée aux études de qualité de vie réalisées dans la « vraie vie » et en langue française, sachant que la qualité de vie est très variable selon le contexte socioculturel (Muldoon et coll., 1998). La place des MEH est fonction également des chances de réussite du traitement : quand la guérison était espérée pour moins de 20 % des malades, les MEH pouvaient constituer une contre-indication, lorsque ce pourcentage monte à 50-90 %, la MEH est un élément parmi d'autres de la décision thérapeutique.

Les recommandations pratiques pourraient être d'évaluer le rapport bénéfice-risque d'une biopsie ou d'un traitement avec le patient, d'arrêter la consommation de tabac et, même sans traitement antiviral, de limiter ou d'arrêter la consommation d'alcool. Les restrictions alimentaires (pour éviter la « crise de

foie ») sont sans objet, sauf en cas d'obésité, car maigrir diminue la stéatose et augmente le taux de réponses virologiques prolongées. En période thérapeutique, l'équipe hépatologue-médecin généraliste-autres professionnels de santé doit permettre à la personne atteinte de gérer son traitement au quotidien. Il faut utiliser les outils disponibles, tel l'agenda patient, et pour lutter contre les principaux effets secondaires, proposer des « petits trucs » comme ci-dessous.

Syndrome pseudo-grippal → paracétamol avec ou sans anti-inflammatoire non stéroïdien, dextropropoxyphène, hydratation
Prurit → anti-H1, crèmes hydratantes ou corticoïdes
Fatigue → activité physique, même limitée
Anorexie – perte de poids → compléments nutritionnels, consultation diététique
Toux → hydratation muqueuses, corticoïdes locaux
Troubles de l'humeur → Consultation spécialisée (psychologue, psychiatre) avec ou sans antidépresseurs
Anémie – leucopénie → facteurs de croissance type érythropoïétine ou GM-CSF ?

En l'absence de traitement, il faut informer et rassurer, car le VHC n'explique pas tous les signes fonctionnels ressentis, continuer le suivi spécialisé, orienter pour la prise en charge d'une éventuelle addiction associée, être disponible pour les malades, sans méconnaître le retentissement social des MEH sur la personne atteinte et son entourage, familial, social et professionnel. Favoriser l'accès aux réseaux de santé, spécifiques ou généraux et le partenariat avec les associations de personnes atteintes constitue une réponse supplémentaire.

En conclusion, l'évaluation de la qualité de vie et du retentissement d'éventuelles MEH peut constituer un facteur adjuvant à la décision thérapeutique, aux côtés de données plus classiques comme la sévérité de l'hépatite, les buts du traitement (cirrhose, cancer, virus), les facteurs objectifs de réussite du traitement (sexe, âge, date de contamination, fibrose, génotype, charge virale, alcool, coinfections) et la gestion des effets indésirables. Cette évaluation de la qualité de vie est appréciée de manière intuitive par le médecin, plus que par l'utilisation d'indicateurs de qualité de vie, peu maniables lors d'une consultation – à l'exception des échelles visuelles analogiques dont l'utilisation peut être recommandée, notamment pour le suivi de l'asthénie. La participation active de la personne atteinte est renforcée par cette évaluation de la qualité de vie, version actualisée d'une bonne relation médecin-malade. C'est pourquoi il faut prendre en compte la qualité de vie de la personne dans sa globalité, avant la phase diagnostique, avant, pendant et après le traitement antiviral, quel qu'en soit le résultat, et développer les consultations pluridisciplinaires d'éducation à la santé et de gestion des traitements afin d'augmenter la compliance thérapeutique selon la règle des « 80-80-80 % » (prise d'au moins 80 % des doses de chaque médicament – interféron et ribavirine – pendant au moins 80 % de la durée du traitement). Actuellement tous les essais thérapeutiques intègrent cette dimension de qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

AKOBENG AK, DAVISON S. Quality of life of patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, **30** : 224-226

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

BARKHUIZEN A, ROSEN HR, WOLF S, FLORA K, BENNER K et coll. Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C : a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol* 1999, **94** : 1355-1360

BAYLISS MS, GANDEK B, BUNGAY KM, SUGANO D, HSU MA et coll. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 1998, **7** : 39-55

BERNSTEIN D, KLEINMAN L, BARKER CM, REVICKI DA, GREEN J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002, **35** : 704-708

BIANCHI G, LOGUERCIO C, SGARBI D, ABBIATI R, CHEN CH et coll. Reduced quality of life in patients with chronic hepatitis C : effects of interferon treatment. *Dig Liver Dis* 2000, **32** : 398-405

BILORA F, RINALDI R, BOCCIOLETTI V, PETROBELLI F, GIRALAMI A. Chronic viral hepatitis : a prospective factor against atherosclerosis, a study with echo-color doppler of the carotid and femoral arteries and the abdominal aorta. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : 1001-1004

BONKOVSKY HL, WOOLLEY JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999, **29** : 264-270

BOONYAPISIT K, KATIRJI B. Severe exacerbation of hepatitis C associated vasculitic neuropathy following treatment with interferon alpha : a case report and literature review. *Muscle Nerve* 2002, **25** : 909-913

BROWNE JP, MC GEE HM, O'BOYLE CA. Conceptual approaches to the assessment of quality of life. *Psychol Health* 1997, **12** : 737-751

CACOUB P. Traitement des manifestations extra-hépatiques associées au virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B210-219

CACOUB P, MUSSET L, LUNEL FABIANI F, PERRIN M et coll. Hepatitis C virus and essential mixed cryoglobulinemia. *Br J Rheumatol* 1993, **32** : 689-692

CACOUB P, POYNARD T, GHILLANI P, CHARLOTTE F, OLIVI M et coll. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999, **42** : 2204-2212

CACOUB P, RENOU C, ROSENTHAL E, COHEN P, LOURY I et coll. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000, **79** : 47-56

CACOUB P, RENOU C, KERR G, HUE S, ROSENTHAL E et coll. Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2001, **44** : 2118-2124

CACOUB P, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, LIDOVE O, ALRIC L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Current Opin Rheumatol* 2002, **14** : 29-35

CAPURON L, LAMARQUE D, DANTZER R, GOODALL G. Attentional and mnemonic deficits associated with infectious disease in humans. *Psychol Med* 1999, **29** : 291-297

CARITHERS RL Jr, SUGANO D, BAYLISS M. Health assessment for chronic HCV infection : results of quality of life. *Dig Dis Sci* 1996, **41** : 75S-80S

CORDEL N, CHOSIDOW O, FRANCES C. Cutaneous disorders associated with hepatitis C virus infection. *Ann Med Interne (Paris)* 2000, **151** : 46-52

COUZIGOU P. Qualité de vie des personnes malades atteintes d'hépatite chronique C, effet des traitements. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B257-263

CRIBIER B, PETIAU P, KELLER F, SCHMITT C, VETTER D et coll. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. A clinical and virologic study. *Arch Dermatol* 1995, **131** : 801-804

DAVIS GL, BALART LA, SCHIFF ER, LINDSAY K, BODENHEIMER HC Jr et coll. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the Sickness Impact Profile. *Clin Ther* 1994, **16** : 334-343

DEL OLMO JA, PASCUAL I, BAGAN JV, SERRA MA, ESCUDERO A et coll. Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur J Oral Sci* 2000, **108** : 378-382

DELLA ROSSA A, TAVONI A, BALDINI C, BOMBARDIERI S. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia. *Current Opin Rheumatol* 2002, **13** : 231-237

DUCLOS-VALLÉE J. Traitement des manifestations extra hépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B76-B81

EL-SERAG HB, KUNIK M, RICHRDSON P, RABENECK L. Psychiatric disorders among veteran with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002, **123** : 476-482

ERKEK E, BOZDOGAN O, OLUT AI. Hepatitis C virus infection prevalence in lichen planus : examination of lesional and normal skin of hepatitis C virus-infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. *Clin Exp Dermatol* 2001, **26** : 540-544

FERRI C, ZIGNEDO AL, GIUGGIOLI D, SEBASTIANI M, CAZZATO M et coll. HCV and cryoglobulinemic vasculitis. *Cleve Clin J Med* 2002a, **69** Suppl 2 : SII20-23

FERRI C, ZIGNEDO AL, PILERI SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002b, **55** : 4-13

FONTANA RJ, MOYER CA, SONNAD S, LOK ASF, SNEED-PEE N et coll. Comorbidities and quality of life in patients with interferon-refractory chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001, **96** : 170-178

FONTANA RJ, HUSSAIN KB, SCHWARTZ SM, MOYER CA, SU GL et coll. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol* 2002, **36** : 401-407

FORMAN L, KAWUT S, ROSEN I, PIEN G, BOGNER H. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 2000, **31** : 1029-1030

FORTON DM, ALLSOP JM, MAIN J, FOSTER GR, THOMAS HC et coll. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001, **358** : 38-39

FORTON DM, THOMAS HC, MURPHY CA, ALLSOP JM, FOSTER GR et coll. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002a, **35** : 433-439

FORTON DM, TAYLOR-ROBINSON SD, THOMAS HC. Reduced quality of life in hepatitis C : is it all in the head ? *J Hepatol* 2002b, **36** : 435-438

FOSTER GR. Hepatitis C virus infection : quality of life and side effects of treatment. *J Hepatol* 1999, **31** : 250-254

FOSTER GR, GOLDIN RD, THOMAS HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998, **27** : 209-212

GARRATT A, SCHMIDT L, MACKINTOSH A, FITZPATRICK R. Quality of life measurement : bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002, **324** : 1417

GUMBER SC, CHOPRA S. Hepatitis C : a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995, **123** : 615-620

HAUSFATER P, CACOUB P, STERKERS Y, THIBAULT V, AMOURA Z et coll. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases : prospective study on 1 576 patients in France. *Am J Hematol* 2001, **67** : 168-171

HERRERO C, VICENTE A, BRUGUERA M, ERCILLA MG, BARRERA JM et coll. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda ? *Lancet* 1993, **341** : 788-789

HILSABECK RC, PERRY W, HASSANEIN TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, **35** : 440-446

HUNT CM, DOMINITZ JA, BUTE BP, WATERS B, BLASI U et coll. Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig Dis Sci* 1997, **42** : 2482-2486

HUSSAIN KB, FONTANA RJ, MOYER CA, SU GL, SNEED-PEE N et coll. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001, **96** : 2737-2744

ISHIZAKA N, ISHIZAKA Y, TAKAHASHI E, TOODA E, HASHIMOTO H et coll. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet* 2002, **359** : 133-135

JONES EA. Relief from profound fatigue associated with chronic liver disease by long-term ondansetron therapy. *Lancet* 1999, **354** : 397

KLEINMAN L, ZODET MW, HAKIM Z, ALEDORT J, BARKER C et coll. Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 2000, **9** : 499-508

KOFF RS. Impaired health-related quality of life in chronic hepatitis C : the how, but not the why. *Hepatology* 1999, **29** : 277-279

KRAMER L, BAUER E, FUNK G, HOFER H, JESSNER W et coll. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol 2002*, **37** : 349-354

KRAUS MR, SCHAFER A, CSEF H, FALLER H, MORK H et coll. Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C : associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Dig Dis Sci* 2001, **46** : 2060-2065

LEYLAND M, TOROK ME, ACHESON J, FOSTER GR. Hepatitis C virus infection is not associated with a marked increase in the prevalence of ophthalmic morbidity. *Eye* 2000, **14** : 889-891

LI SD, YONG S, SRINIVAS D, VAN THIEL D. Reactivation of sarcoidosis during interferon therapy. *J Gastroenterol* 2002, **37** : 50-54

LIDOVE O, MAISONOBE T, LEGER JM, CHAUVEHEID MP, CACOUB P. Neuropathies périphériques et virus de l'hépatite C. *Hépato-Gastro* 2002, **9** : 345-350

MCHUTCHISON JG, WARE JE Jr, BAYLISS MS, PIANKO S, ALBRECHT JK et coll The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001, **34** : 140-147

MÉLIN P, SCHOENY M, SURGET B, BAY V, LEPILLEUR B. Quelles sont les attentes des malades et comment y répondre. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B471-488

MILLER ER, HILLER JE, SHAW DR. Quality of life in HCV-infection : lack of association with ALT levels. *Aust N Z J Public Health* 2001, **25** : 355-361

MOFREDJ A, HOWAIZI M, GRASSET D, LICHT H, LOISON S et coll. Diabetes mellitus during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002, **47** : 1649-1654

MONTELLA M, CRISPO A, FRIGERI F, RONGA D, TRIDENTE V et coll. HCV and tumors correlated with immune system : a case-control study in an area of hyperendemicity. *Leuk Res* 2001, **25** : 775-781

MULDOON MF, BARGER SD, FLORY JD, MANUCK SB. What are quality of life measurements measuring ? *BMJ* 1998, **316** : 542-545

NAWRAS A, ALSOLAIMAN MM, MEHBOOB S, BARTHOLOMEW C, MALIAKKAL B. Systemic sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction secondary to interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2002, **47** : 1627-1631

NEARY MP, CORT S, BAYLISS MS, WARE JE Jr. Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. *Semin Liver Dis* 1999, **19** Suppl 1 : 77-85

OBHRAI J, HALL Y, ANAND BS. Assessment of fatigue and psychologic disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2001, **32** : 413-417

PICHE T, TRAN A. Fatigue au cours de l'hépatite chronique C : un symptôme à ne pas négliger. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 1059-1060

PICHE T, GELSI E, GIUDICELLI J, SCHNEIDER S, LONGO F et coll. Hépatite chronique C, fatigue et métabolisme énergétique. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : A33

RÉMY AJ, DAURES JP, TANGUY G, KHEMISSA F, CHEVRIER M et coll. Mesure de la qualité de vie chez des malades ayant une hépatite chronique virale C : validation d'un indicateur général et d'un indicateur spécifique. Premières données françaises. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 1296-1309

RILEY TR 3rd, CHINCHILLI VM, SHOEMAKER M, KOCH K. Is nausea associated with chronic hepatitis C infection ? *Am J Gastroenterol* 2001, **96** : 3356-3360

RODGER AJ, JOLLEY D, THOMPSON SC, LANIGAN A, CROFTS N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999, **30** : 1299-1301

ROUDOT-THORAVAL F, ABERGEL A, ALLAERT F, BOURLIERE M, DESMORAT H et coll. Hépavir, première étude observationnelle d'une cohorte de malades traités par interféron alpha-2a en monothérapie. Évaluation de l'asthénie et de ses répercussions sociales. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 1061-1066

SLADDEN TJ, HICKEY AR, DUNN TM, BEARD JR. Hepatitis C virus infection : impacts on behaviour and lifestyle. *Aust N Z J Public Health* 1998, **22** : 509-511

TREADWELL JR, KEARNEY D, DAVILA M. Health profile preferences of hepatitis C patients. *Dig Dis Sci* 2000, **45** : 345-350

VERDUN ESQUER C, COUZIGOU P, BROCHARD P. Hepatitis C and fitness to work. *Archives des Maladies Professionnelles et de Medecine du Travail* 1999, **60** : 769-770

WARE JE Jr, BAYLISS MS, MANNOCCHIA M, DAVIS GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C : impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999, **30** : 550-555

WENDLING J, DESCAMPS V, GROSSIN M, MARCELLIN P, LE BOZEC P et coll. Sarcoidosis during combined interferon alfa and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C. *Arch Dermatol* 2002, **138** : 546-547

10

Évaluation de la qualité de vie

Les recherches sur la mesure de la qualité de vie se développent rapidement dans le monde médical. Le nombre des publications consacrées à l'étude de l'impact de l'infection à VHC va croissant, particulièrement dans le cadre de l'évaluation des traitements (Carithers et coll., 1996 ; Bonkovsky et coll., 2000 ; Couzigou, 2002).

La véritable nouveauté ne réside pas tant dans l'intérêt que portent les professionnels de la santé à la qualité de vie de leurs patients, que dans leur volonté d'user d'instruments de mesure qui permettent de quantifier cette qualité de vie en fonction des réponses des patients.

Notons que la notion de qualité de vie, en tant que critère d'évaluation des interventions médicales, gagnerait à être remplacée par une notion plus proche de la réalité des évaluations, telle que celle de « santé perceptuelle » ou de « santé subjective » (Leplège et Hunt, 1997).

Par delà les questions conceptuelles qui ne seront pas abordées ici, la caractéristique commune des instruments de mesure dits de qualité de vie est de prétendre quantifier l'impact des maladies et des interventions de santé sur la vie quotidienne des patients du point de vue des intéressés eux-mêmes. Les questionnaires dits de qualité de vie, même s'ils ne correspondent pas en toute rigueur au concept de qualité de vie, représentent donc une avancée par rapport aux instruments utilisés habituellement en recherche clinique. Il est important de présenter la perspective du patient quand il s'agit d'évaluer les résultats des interventions de santé.

Une telle perspective doit être recherchée car elle nous renseigne sur une variable explicative de la demande pour les services et les soins, l'observance, la satisfaction et finalement la santé des sujets.

Dans ce chapitre, après avoir rappelé quelques définitions, nous décrirons les instruments de mesure développés et validés auprès de sujets souffrant d'hépatite C et discuterons des études de qualité de vie dans cette population, ces études portant sur l'impact du VHC indépendamment du traitement et sur l'impact du traitement médicamenteux ou chirurgical.

Définitions

Les mesures de qualité de vie sont obtenues par l'entremise de questionnaires standardisés développés selon des méthodes psychométriques (Leplège, 1999 ; Leplège et Coste, 2001). Classiquement, on distingue deux types d'utilisation :

- utilisation descriptive : information sur les conséquences des interventions de santé du point de vue des patients ; mesure de la qualité de vie des populations ; analyse et anticipation de la demande de services et de soins ;
- utilisation normative : aide aux décisions relatives au choix d'un traitement pour un sujet donné ; évaluation des thérapeutiques ou des technologies nouvelles ; allocation des ressources, rationalisation des dépenses...

Au total, les mesures de qualité de vie s'inscrivent dans la perspective de la médecine fondée sur des preuves (*evidence based medicine* des Anglo-saxons) et contribuent à une sorte de délibération rationnelle en médecine et en santé publique.

Instruments utilisés

On peut classer les différents instruments qui ont pour objectif de mesurer la qualité de vie de plusieurs façons.

- En fonction du mode d'administration : auto-administré (un questionnaire est remis au sujet qui en prend connaissance et y répond sans aide) ou administré par un enquêteur.
- En fonction du type de score produit : 1/lorsque l'on obtient un seul score on parle d'index : *Sickness impact profile* (SIP) (Bergner et coll., 1981 ; Chwalow et coll., 1992), *Health utilities index mark 3* (HUI mark 3) (Le Galès et coll., 2002) ; 2/lorsque l'on obtient un ensemble standardisé de scores, on parle de profil : *Medical outcome study short form-36 item health survey* (SF-36) (Ware et Sherbourne, 1992 ; Leplège et coll., 1998), SIP, *Nottingham health profile* (NHP-ISPN) (Hunt et coll., 1981 ; Bucquet et coll., 1990). Lorsque l'on utilise plusieurs questionnaires indépendants que l'on a sélectionnés pour couvrir l'ensemble des problèmes à évaluer, on parle de batteries de scores.
- En fonction du domaine d'application de la mesure : on distingue les instruments de mesure génériques (NHP-ISPN, SIP), qui peuvent être administrés à des sujets ayant des problèmes de santé très variés, voire à des sujets en bonne santé de la population générale, et les instruments de mesure spécifiques des sujets VHC (+) : *Hepatitis quality of life questionnaire* (HQLQ) (Bayliss et coll., 1998), Indicateur spécifique de Montpellier (ISM) (Rémy et coll., 1999).
- En fonction du système de pondération des scores : on distingue les instruments qui s'appuient sur des pondérations statistiques (SF-36) pour classer les différents états de santé liés aux questions posées et ceux pour lesquels ces

pondérations ont été obtenues par des procédés de révélation explicite des préférences (HUI mark 3).

Instruments génériques

Les instruments génériques cités dans la littérature sur le VHC sont le NHP, le SIP et le SF-36.

Le *Nottingham health profile* (NHP-ISPN) comporte 38 questions, 6 dimensions : énergie, douleurs, émotions, isolement, sommeil, mobilité.

Le *Sickness impact profile* (SIP) comporte 138 questions, 12 dimensions : sommeil et repos, alimentation, travail, tâches ménagères, loisirs et divertissements, ambulation, mobilité, soins personnels et gestes quotidiens, vie sociale, degré d'éveil, comportement émotionnel, communication.

Quant au *Medical outcome study short form-36 item health survey*, plus connu sous l'acronyme SF-36 ou MOS SF-36, il comporte 36 questions, 8 dimensions (la neuvième dimension, HT, comporte une seule question et n'est pas habituellement prise en compte). Il est de loin l'instrument le plus cité et le plus utilisé.

Cadre conceptuel du MOS SF-36

Le SF-36, dont le tableau 10.I présente différentes dimensions, a été adapté dans plus de quarante pays, initialement dans le cadre d'un projet concerté impliquant une quinzaine de pays. Outre la traduction, l'adaptation et la validation du SF-36 dans chacun de ces contextes culturels et linguistiques différents, des données de population générale ont été recueillies dans chaque pays. Par exemple en France, une enquête auprès de plus de 4 000 sujets représentatifs de la population générale a été réalisée (Leplège et coll., 2001). La figure 10.1 présente les données de population générale dans onze pays ayant adapté le SF-36.

Instruments de mesure spécifiques de l'hépatite C

Seuls deux instruments de mesure de la qualité de vie spécifiques de l'hépatite C ont été développés. Tous deux ont été construits en ajoutant un ou plusieurs module(s) à un instrument générique déjà validé.

Hepatitis quality of life questionnaire (HQLQ)

Validé lors de la phase d'inclusion dans une étude de l'interféron menée par Schering-Plough aux États-Unis (N = 157 sujets VHC (+)), cet instrument est constitué du SF-36 (PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH) complété par quatre modules dont deux sont issus de la batterie de questionnaires développée dans le cadre de la *Medical outcome study* (sommeil et somnolence et détresse par rapport à la santé) (Stewart et Ware, 1992) et deux ont été mis au point pour

Tableau 10.I : Différentes dimensions du SF-36 (d'après Leplège et coll., 2001)

Nom des échelles (nombre d'items)	Symbole	Résumé du contenu
Activité physique (10)	PF	Mesure les limitations des activités physiques telles que marcher, monter des escaliers, se pencher en avant, soulever des objets et les efforts physiques importants et modérés
Limitations dues à l'état physique (4)	RP	Mesure l'intensité de la gêne dans les activités quotidiennes, mesure les limitations de certaines activités ou la difficulté pour les réaliser
Douleurs physiques (2)	BP	Mesure l'intensité des douleurs et la gêne occasionnée
Santé perçue (5)	GH	Auto-évaluation de la santé en général, résistance à la maladie
Vitalité (4)	VT	Auto-évaluation de la vitalité, de l'énergie, de la fatigue
Vie et relations avec les autres (2)	SF	Mesure les limitations des activités sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique
Santé psychique (5)	MH	Auto-évaluation de la santé psychique : anxiété, dépression, émotion
Limitations dues à l'état psychique (3)	RE	Mesure la gêne due aux problèmes psychiques dans les activités quotidiennes : temps passé au travail moins important, travail bâclé
Évolution de la santé perçue (1)	HT	Évolution de la santé perçue comparée à un an avant

compléter l'ensemble par des questions spécifiques des problèmes vécus par les sujets VHC (+) (détresse par rapport à l'infection par le VHC et limitations dans la vie sociale et professionnelle liées à l'infection par le VHC) (Carithers et coll., 1996 ; Bayliss et coll., 1998 ; Bayliss, 1999).

La comparaison des données recueillies lors de cette étude avec des données du SF-36 recueillies lors d'autres études, notamment lors d'enquêtes en population générale aux États-Unis, indique que la meilleure qualité de vie (mesurée par le SF-36) est observée pour les sujets de la population générale. Ensuite viennent les sujets souffrant d'hypertension artérielle puis ceux souffrant de diabète. Les sujets infectés par le VHC ont globalement une qualité de vie inférieure aux diabétiques, mais leur qualité de vie est meilleure que la qualité de vie des sujets souffrant d'un trouble de l'humeur de type dépressif.

Indicateur spécifique de Montpellier

Il s'agit d'un instrument développé en France qui associe l'indicateur de santé perceptuelle de Nottingham (NHP-ISPN) déjà cité à un questionnaire spécifique de 80 questions portant sur les aspects suivants : état général, signes fonctionnels, alimentation, habitus, travail, relations avec les autres, perceptions de la maladie. L'étude de validation a été menée auprès de 100 patients VHC non cirrhotiques, avant traitement (tableaux 10.II et 9.I) (Rémy et coll., 1999).

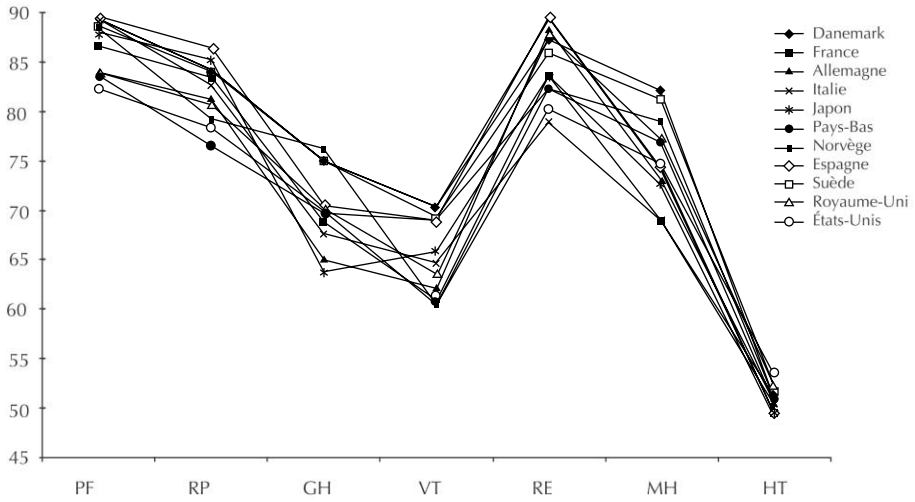


Figure 10.1 : Données de population générale pour 11 versions du SF-36 (d'après Gandek et coll., 1998)
PF : activité physique ; RP : limitations dues à l'état physique ; GH : santé perçue ; VT : vitalité ; RE : limitations dues à l'état psychique ; MH : santé psychique ; HT : évolution de la santé perçue

Tableau 10.II : 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

Tous ces instruments (NHP-ISPN, SF-36, SIP, HUI mark 3, HQLQ, ISM) sont disponibles en version française.

Approche économique : les QALYs

Afin de permettre des évaluations de type coût-utilité, la Banque mondiale puis de nombreux économistes de la santé ont proposé la construction d'indicateurs ajustant le temps passé dans un état de santé donné par un coefficient

rendant compte de la qualité accordée à cet état : les QALYs. Selon l'un de ses promoteurs, Alan Williams, « l'idée générale est qu'une activité de soin bénéfique génère une quantité positive de QALYs et qu'une activité de soin efficace a un coût par QALY aussi bas que possible. »

Plusieurs méthodes ont été proposées pour évaluer la dimension qualité des QALYs (Le Galès, 2001). Quelle que soit la méthode utilisée, à chaque état de santé atteint au décours de l'infection à VHC (hépatite chronique, cirrhose compensée, cirrhose décompensée, cancer, transplantation, décès) est associée une pondération, sur une échelle allant de 0 (mort) à 1 (bonne santé), exprimant la qualité de vie dans cet état. On notera que, dans la littérature médico-économique, le facteur d'ajustement pris en compte dans le calcul des QALYs est, en général, basé sur des estimations fournies par des experts. Dans la littérature sur le VHC, le HUI mark 3 a été utilisé.

Autres instruments

Signalons une étude récente à l'occasion de laquelle Petit-Laurent et coll. (2002) ont administré à deux groupes de patients VHC (+) cirrhotiques souffrant ou non de carcinome hépatocellulaire un questionnaire généraliste utilisé en cancérologie (la version française du *Quality of life questionnaire, core 30 item :* QLQ-C30, développé sous l'égide de l'EORTC – *European organisation for research and treatment of cancer* –) et le *Duke health profile* (questionnaire généraliste de Duke, adapté en France par le professeur Guillemin, de l'École de santé publique de Nancy).

À côté des instruments connus dans la littérature médicale ou médico-économique comme des instruments de mesure de la qualité de vie, on trouve d'autres instruments qui relèvent de la psychologie de la santé (Bruchon-Schweitzer, 2002) afin de mesurer la fatigue ou la détresse émotionnelle. Citons le *Profile of mood score*, le *Beck depression inventory*, des échelles de *coping* (capacité à faire face à la maladie) et des échelles d'événements stressants qui ont été utilisés dans une étude (Singh et coll., 1999). Enfin, certaines études mettent en œuvre. à côté de questionnaires de qualité de vie, des questionnaires non standardisés et non validés, des méthodes qualitatives, voire des batteries de tests destinées à évaluer les fonctions cognitives (Forton et coll., 2002).

Impact de l'infection par le VHC sur la qualité de vie

L'utilisation d'outils validés a permis de mesurer la qualité de vie des personnes ayant un diagnostic d'hépatite C avant tout traitement, pendant et après traitement par interféron et des personnes greffées.

Impact de l'infection par le VHC indépendamment de tout traitement

Tout d'abord, il est possible que la simple connaissance du diagnostic d'infection par le VHC affecte négativement la qualité de vie des sujets (Rodger et coll., 1999). Les réponses au SF-36 de 15 sujets VHC (+) connaissant leur diagnostic et de 19 sujets VHC (+) ne le connaissant pas ont été comparées à celles de la population générale australienne. Les sujets VHC (+) étaient d'anciens usagers de drogue par voie intraveineuse. Les caractéristiques sociodémographiques des deux groupes de sujets VHC (+) étaient semblables. Des différences significatives ont été observées pour sept des huit dimensions du SF-36. Bien entendu, la faible taille des échantillons limite la portée de l'étude. De plus, il faut noter que les réponses des sujets VHC (+) ont été comparées à des données de référence de la population australienne. Il aurait été préférable de les comparer à celles d'un sous-groupe de la population générale apparié sur l'âge, le sexe et les variables sociodémographiques disponibles. L'idée que le diagnostic d'infection par le VHC ait en tant que tel un impact sur la qualité de la vie est donc une hypothèse, qui demande à être étayée par des preuves plus convaincantes (Forman et coll., 2000).

Une enquête de qualité de vie de plus grande ampleur a été menée par Desmorat et coll. (2002), qui ont administré le SF-36 à des patients inclus dans un essai d'interféron alpha avant primo traitement (essai Schering-Plough). De l'analyse des réponses des sujets, il ressort que :

- les scores des femmes aux dimensions PF, RP, RE, BP et MH sont inférieurs à ceux des hommes ;
- les patients de moins de 45 ans ont de moins bons scores que les patients de plus de 45 ans aux dimensions PF, BP et GH ;
- les patients cirrhotiques ont de moins bons scores aux dimensions PF et BP ;
- les transfusés ont un meilleur score que les non transfusés pour la dimension PF ;
- il existe une corrélation inverse entre le score au test de Knodell, qui permet de déterminer la sévérité de l'atteinte histologique, et les scores des sujets aux dimensions PF, BP et VT.

En revanche, les auteurs ne retrouvent pas de relation entre les ALAT (alanine aminotransférases), l'ancienneté de la contamination ou le génotype et l'une au moins des échelles du SF-36.

Notant que les patients inclus dans les essais n'étaient pas nécessairement représentatifs de l'ensemble des personnes atteintes, eu égard à leurs perceptions de santé et à leur qualité de vie, Hussain et coll. (2001) ont étudié les réponses de 220 sujets VHC (+) consultants d'une clinique hépatologique aux États-Unis. Ils leur ont administré le SF-36. L'analyse des réponses des sujets a montré, d'une part, que la qualité de vie des sujets VHC (+) est inférieure à celle de la population générale américaine et, d'autre part, que les sujets présentant des comorbidités ont une moins bonne qualité de vie que ceux qui

n'en présentent pas. Comme dans l'étude de Rodger et coll. (1999) précédemment citée, le recrutement des sujets à partir d'un centre spécialisé ne garantit pas contre les biais de recrutement.

Une étude australienne (Miller et coll., 2001), réalisée dans des conditions similaires (enquête auprès de 95 consultants n'ayant pas de comorbidité ni de coinfection), note une réduction marquée de la qualité de vie des sujets enquêtés par comparaison avec la population générale australienne, sans mettre en évidence une corrélation avec des indicateurs biologiques tels que les ALAT.

À la recherche d'un effet du VHC sur le système nerveux central, Forton et coll. (2002) ont soumis 27 patients VHC (+) dont l'état clinique était modérément affecté (état dit *mild*) et 16 témoins VHC (–) à un ensemble de tests, dont des tests cognitifs administrés par ordinateur, des questionnaires psychologiques visant à évaluer l'état de l'humeur des sujets, ainsi que le SF-36. Ils ont observé que ces patients VHC (+) présentaient tous des troubles cognitifs. En revanche, ils n'ont pas trouvé de relation entre les scores du SF-36 et les signes cliniques. Étant donné le faible nombre de sujets dans chaque groupe (27 *versus* 16) et leur altération clinique modérée (*mild*), ce dernier résultat ne saurait surprendre.

Évaluation de l'impact des traitements sur la qualité de vie

La grande majorité des études de qualité de vie a été réalisée dans le cadre d'essais cliniques avec interféron, éventuellement associé à la ribavirine.

Bianchi et coll. (2000) ont comparé les réponses au NHP ou au SF-36 (administré de façon aléatoire) de 37 patients italiens VHC (+) (sans cirrhose) sous interféron et de 89 patients VHC (+) sans traitement. Il s'agit d'une étude observationnelle non randomisée. Cependant, les deux groupes, traités et non traités, étaient globalement comparables du point de vue des variables cliniques, biologiques et sociodémographiques. Quel que soit le questionnaire administré, l'impact négatif de la prise du traitement sur la qualité de vie des sujets est net : trois dimensions du NHP sont concernées (énergie, isolement social et mobilité) et les scores de six dimensions du SF-36 sont aggravés à des degrés variables (RP, GH, VT, SF, MH, RE). Les auteurs indiquent que l'effet négatif du traitement est susceptible de se combiner avec l'effet négatif de la connaissance du diagnostic.

L'effet direct du traitement sur la qualité de la vie a été évalué par Iorio et coll. (1997). Ces auteurs ont administré une version modifiée du *Sickness impact profil* avant et pendant un traitement par interféron alpha à 94 enfants italiens âgés de 3 à 14 ans et souffrant d'hépatite virale chronique. Tous les patients ont présenté des effets secondaires du traitement. Leur qualité de vie, relativement bonne avant la prise du traitement, s'est nettement dégradée lors du traitement, pour retourner à son niveau initial trois mois après l'arrêt du

traitement. Aucun patient n'a dû arrêter son traitement à cause de l'aggravation de sa qualité de vie.

La fatigue et le manque d'énergie sont souvent considérés comme l'une des dimensions de perte de la qualité de vie. L'impression de fatigue ainsi que l'acceptabilité du traitement ont été étudiées par Roudot-Thoraval et coll. (2001) auprès de 354 patients VHC (+) (hépatite chronique active) traités par interféron alpha-2a en monothérapie. Selon cette étude française, l'asthénie, déjà bien présente lors de l'initiation du traitement, augmentait jusqu'au sixième mois de traitement, puis restait stable jusqu'à l'arrêt du traitement pour diminuer ensuite, indépendamment de la réponse au traitement. L'intensité de la fatigue et son profil évolutif étaient indépendants de l'âge des malades, du mode de contamination, de l'activité biologique ou de la réponse au traitement.

Hunt et coll. (1997) ont analysé les réponses au SF-36 (ainsi qu'à des questionnaires de dépression) de 38 sujets souffrant d'hépatite C chronique avant, pendant et après le traitement par interféron alpha. Ils ont également comparé ces résultats aux valeurs moyennes de sujets de la population générale américaine appartenant à la même tranche d'âges. L'analyse des résultats suggère que la qualité de vie des sujets VHC (+) est similaire à celle des sujets de la population générale et qu'elle ne varie pas en fonction du traitement.

Les réponses au SF-36 de 72 patients consécutifs d'un centre d'hépatologie, souffrant d'hépatite chronique C sans signe de cirrhose à la biopsie, ont été comparées entre groupes de sévérité histologique hépatique moyenne et sévère (*mild, severe*) à celles d'un groupe de 30 sujets VHB (+) et aux données de population générale britannique (Foster et coll. 1998). Les résultats montrent une réduction nette des scores de toutes les dimensions du SF-36 des sujets VHC (+) par rapport aux sujets VHB (+) et bien sûr par rapport aux sujets de la population générale. Cette diminution est plus marquée chez les anciens toxicomanes. En revanche, cette étude ne permet pas de mettre en évidence de relation entre le stade de la maladie (objectivé par la biopsie) et la qualité de vie des sujets. Les auteurs s'interrogent sur la cause de cet effet sur la qualité de vie : s'agit-il de la connaissance du diagnostic ou bien d'un effet direct du virus, par exemple lié à la mise en circulation de cytokines dans le sang ?

Afin d'estimer l'effet du traitement par interféron alpha-2b chez des sujets VHC (+), Davis et coll. (1994) ont administré le SIP à 160 sujets traités, lors de l'inclusion dans l'essai, à l'arrêt du traitement et à la fin de l'étude. Ces résultats ont été comparés à des données de référence obtenues auprès de sujets appartenant à la population générale. L'analyse des réponses indique que le traitement améliore significativement les dimensions travail, sommeil/repos et loisirs alors que les sujets sous placebo ne présentent pas ces améliorations. Les patients répondeurs au traitement améliorent particulièrement leur score de la dimension « travail ». Les auteurs, tout en reconnaissant

l'intérêt des informations recueillies à l'aide du SIP, pensent que cet instrument est trop générique, et manque de sensibilité aux variations de qualité de vie les plus spécifiques des sujets VHC (+).

Le HQLQ (SF-36 + trois échelles génériques + deux échelles spécifiques) a été utilisé dans un essai clinique international (Allemagne, Australie, Canada, Espagne, France, Grande-Bretagne, Grèce, Italie et États-Unis) comparant l'efficacité de l'interféron alpha-2b, seul ou en association avec la ribavirine, auprès de sujets ayant rechuté après une première tentative de traitement par l'interféron (Ware et coll., 1999). Le nombre de sujets par centre était très variable : 155 aux États-Unis, entre 10 et 45 sujets pour les autres centres. Avant le traitement, et par comparaison avec un échantillon comparable en termes d'âge et de sexe de la population générale américaine, les sujets inclus dans l'essai avaient des scores significativement moins bons pour cinq des huit dimensions du SF-36 (PF, RP, GH, VT, SF). Selon le critère d'amélioration clinique considéré (réponse virologique seule ou associée à une amélioration histologique), le nombre de dimensions du HQLQ améliorées variait. Les auteurs concluent que la réussite du traitement améliore la qualité de vie des patients. Ce type de résultat a été retrouvé à l'occasion d'autres analyses de ce même essai (McHutchinson et coll., 2001) ou d'essais similaires (Neary et coll., 1999). Une autre étude (Feagan et coll., 2000) met en évidence, en termes d'impact sur la qualité de vie (SF-36), l'intérêt pour les patients de trouver une dose du traitement qui minimise l'importance des effets secondaires sans compromettre l'efficacité clinique.

L'impact du maintien de la réponse virologique au traitement a été étudié par Bernstein et coll. (2002), qui ont analysé les réponses, au SF-36 et à une échelle de fatigue, de 1 441 sujets lors de trois études internationales (Allemagne, Australie, Canada, Grande-Bretagne, Espagne, France, Mexique, Nouvelle Zélande, Suisse, Taiwan et États-Unis). Ces études avaient pour objectif l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance à l'interféron pégylé alpha-2a. Les études dont les résultats étaient agrégés avaient des protocoles semblables. Il apparaît que le maintien de la réponse virologique est associée avec une amélioration de la qualité de vie des sujets quel que soit leur état histologique hépatique. Ce paramètre peut avoir un impact positif sur l'adhérence (l'observance) au traitement et doit être pris en considération.

Sujets greffés

Peu d'études décrivent la qualité de vie des sujets après transplantation. Dickson et coll. (1997) ont comparé la qualité de vie de patients VHB (+) et VHC (+) après transplantation. Environ deux ans et demi après transplantation, 16 patients VHB (+) traités avec des immunoglobulines HB1g et 24 patients VHC (+) ont répondu au questionnaire SIP – qui évalue les fonctions physiques et psychosociales –, à un questionnaire destiné à évaluer l'anxiété et à un questionnaire sur les arrêts de travail. L'analyse des réponses de ces sujets indique que la qualité de vie du groupe de transplantés infectés

par le VHB et traités par immunoglobulines est supérieure à celle des transplantés infectés par le VHC (Dickson et coll., 1997).

L'impact psychologique et en termes de qualité de vie d'une rechute après transplantation a été étudié par Singh et coll. (1999), qui ont interrogé 59 sujets, avant la transplantation, six mois puis douze mois après, en utilisant différents questionnaires psychologiques et une échelle visuelle analogique pour estimer la qualité de vie des sujets. Il semble aux auteurs que les sujets ayant subi une rechute après une transplantation soient dans un état plus sévère en termes de qualité de vie, de dépression et de statut fonctionnel que les sujets n'ayant pas rechuté. Des résultats similaires sont présentés par Gayowski et coll. (1999).

Enfin, la qualité de vie des sujets souffrant de carcinome hépatocellulaire a été très peu étudiée. Selon l'étude de Petit-Laurent et coll. (2002), la survenue d'un CHC dans une population de sujets VHC (+) cirrhotiques ne semble pas avoir un impact spécifique très important. Les résultats présentés ne permettaient pas d'estimer la validité externe de ces résultats.

En conclusion, l'évaluation globale de l'impact de l'infection par le virus de l'hépatite C à ses différents stades comporte de plus en plus la mesure de la qualité de vie des patients.

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.

De nombreuses études comportent, à un stade ou à un autre, le recueil de données de qualité de vie. On notera que ces études s'intéressent moins à l'évaluation de la qualité de vie en fonction du stade de la maladie (sauf Foster et coll., 1998) 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.

D'une façon générale, les résultats obtenus 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 virus de l'hépatite C, les sujets transplantés – a fortiori les sujets transplantés ayant rechuté – ayant une qualité de vie encore moins bonne.

Il est également possible de comparer les sujets infectés par le VHC et des sujets appartenant à la population générale. C'est ainsi que la comparaison avec des données préexistantes du SF-36, aux États-Unis, indique qu'en termes de qualité de vie : 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. D'un point de vue évolutif, il semble possible d'affirmer qu'après une dégradation transitoire, le traitement améliore globalement la qualité de vie des sujets.

Enfin, on note qu'il existe des incertitudes sur les déterminants et les mécanismes de variation de la qualité de vie (Foster et coll., 1999). Par exemple, analysant les réponses à une version modifiée du SF-36 et au HUI mark 3 de 107 patients réfractaires à l'interféron, Fontana et coll. (2001) suggèrent que les comorbidités somatiques et psychiatriques influencent les scores observés. En revanche, ils n'observent pas que des antécédents de toxicomanie aient une 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, si ce n'est dans le cas de la cirrhose, où l'aggravation histologique est constamment associée à une qualité de vie inférieure (Bonkovsky et coll., 1999 ; Desmorat, 1999) ce qui conduit certains auteurs à se poser la question suivante : le virus aurait-il une action diffuse ou centrale qui pourrait les expliquer ?

Malheureusement, les études analysées ne permettent pas d'aller beaucoup plus loin, en raison des problèmes méthodologiques dont elles sont affectées et de la légèreté avec laquelle les instruments de mesures de qualité de vie sont mis en œuvre. 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 virus de l'hépatite C sur leur qualité de vie est la même que celle des sujets qui ne consultent pas ou des sujets suivis par 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, avec son cortège clinique, thérapeutique et psychosocial, 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. Or, si nous admettons qu'une représentation quantitative des effets des différentes conséquences de l'infection par le virus de l'hépatite C sur la qualité de vie des sujets est susceptible de nous 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 (+).

Dans cette perspective, il faut améliorer les protocoles des études de qualité de vie (représentativité, puissance statistique, généralisation des résultats). La méthodologie mise en œuvre devrait permettre de procéder à des ajustements

sur la qualité de vie. Naturellement, les outils utilisés doivent être métrologiquement validés. La mise en place d'études longitudinales est indispensable. Enfin, il faudrait recueillir des données permettant l'interprétation des résultats des études de qualité de vie en France (données de référence interpathologies, données de population générale – qui n'existent actuellement que pour le SF-36 –, données de référence de la population cible). L'étude et l'analyse des déterminants des scores de qualité de vie doivent être renforcées.

BIBLIOGRAPHIE

BAYLISS MS. Methods in outcomes research in hepatology : definitions and domains of quality of life. *Hepatology* 1999, **29** : 3S-6S

BAYLISS MS, GANDEK B, BUNGAY KM, SUGANO D, HSU MA, WARE JE Jr. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 1998, **7** : 39-55

BERGNER M, BOBBIT RA, CARTER WB, GILSON BS. The Sickness Impact Profile : Development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981, **19** : 787-805

BERNSTEIN D, KLEINMAN L, BARKER CM, REVICKI DA, GREEN J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002, **35** : 704-708

BIANCHI G, LOGUERCIO C, SGARBI D, ABBIATI R, CHEN CH et coll Reduced quality of life in patients with chronic hepatitis C : effects of interferon treatment. *Dig Liver Dis* 2000, **32** : 398-405

BONKOVSKY HL, WOOLLEY JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999, **29** : 264-270

BONKOVSKY HL, WOOLLEY JM. Outcomes research in chronic viral hepatitis C : effects of interferon therapy. *Can J Gastroenterol* 2000, **14** : 21B-29B

BRUCHON-SCHWEITZER M. Psychologie de la santé, modèles, concepts et méthodes. Dunod, Paris 2002

BUCQUET D, CONDOM S, RITCHIE K. The French version of the Nottingham Health Profile : a comparison of item weights with those of the source version. *Soc Sci Med* 1990, **30** : 829-835

CARITHERS RL Jr, SUGANO D, BAYLISS M. Health assessment for chronic HCV infection : results of quality of life. *Dig Dis Sci* 1996, **41** : 75S-80S

CHWALOW AJ, LURIE A, BEAN K, PARENT DU CHATELET I, VENOT A et coll. A French version of the Sickness Impact Profile (SIP) : stages in the cross cultural validation of generic quality of life scale. *Fundam Clin Pharmacol* 1992, **6** : 319-326

COUZIGOU P. Quality of life of patients with chronic hepatitis C : effect of treatments. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B257-B263

DAVIS GL, BALART LA, SCHIFF ER, LINDSAY K, BODENHEIMER HC Jr et coll. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the Sickness Impact Profile. *Clin Ther* 1994, **16** : 334-343

DESMORAT H. Quality of life during viral hepatitis C. *Acta endoscopica* 1999, **29** : 337-341

DESMORAT H, COUZIGOU P, MARCELLIN P. Assessment of hepatitis C networks. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : 835-841

DICKSON RC, WRIGHT RM, BACCHETTA MD, BODILY SE, CALDWELL SH et coll. Quality of life of hepatitis B and C patients after liver transplantation. *Clin Transplant* 1997, **11** : 282-285

FEAGAN BG, TRÉPO C, LINDSAY KL. The impact of pegylated interferon alfa-2b on health-related quality of life in chronic hepatitis C patient (abstract). *Hepatology* 2000, **32** : 307A

FONTANA RJ, MOYER CA, SONNAD S, LOK ASF, SNEED-PEE N et coll. Comorbidities and quality of life in patients with interferon-refractory chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001, **96** : 170-178

FORMAN L, KAWUT S, ROSEN I, PIEN G, BOGNER H. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 2000, **31** : 1029-1030

FORTON DM, THOMAS HC, MURPHY CA, ALLSOP JM, FOSTER GR et coll. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002, **35** : 433-439

FOSTER GR. Hepatitis C virus infection : quality of life and side effects of treatment. *J Hepatol* 1999, **31** : 250-254

FOSTER GR, GOLDIN RD, THOMAS HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998, **27** : 209-212

GANDEK B, WARE JE, AARONSON NK, ALONSO J, APOLONE G et coll. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries : results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol* 1998, **51** : 1149-1158

GAYOWSKI T, WAGENER MM, MARINO IR, SINGH N. Quality of life and functional status of liver transplant recipients with recurrent viral hepatitis C. *Transplant Proc* 1999, **31** : 1386-1387

HUNT SM, MCKENNA SP, WILLIAMS J. Reliability of a population survey tool for measuring perceived health problems : a study in patients with osteoarthrosis. *J Epidemiol Community Health* 1981, **35** : 297-300

HUNT SM, DOMINITZ JA, BUTE BP, WATERS B, BLASI U, WILLIAMS DM. Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig Dis Sci* 1997, **42** : 2482-2486

HUSSAIN KB, FONTANA RJ, MOYER CA, SU GL, SNEED-PEE N, LOK AS. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001, **96** : 2737-2744

IORIO R, PENSATI P, BOTTA S, MOSCHELLA S, IMPAGLIAZZO N et coll. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 984-990

LE GALÈS C. Économie de la santé. *In :* Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie – méthodes et applications. LEPLÈGE A, COSTE J eds, Éditions ESTEM, 2001

LE GALÈS C, BURON C, COSTET N, ROSMAN S, SLAMA PR. Development of a preference-weighted health status classification system in France : the Health Utilities Index 3. *Health Care Manag Sci* 2002, **5** : 41-51

LEPLÈGE A. La mesure de la qualité de vie. PUF, Coll. Que Sais-Je ? numéro 3506, 1999

LEPLÈGE A, HUNT SM. The problem of quality of life in medicine. *JAMA* 1997, **278** : 47-50

LEPLÈGE A, COSTE J. Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie – méthodes et applications. Éditions ESTEM, 2001

LEPLÈGE A, ECOSSE E, VERDIER A, PERNEGER T. The French SF-36 Health Survey : translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998, **51** : 1013-1023

LEPLÈGE A, ECOSSE E, COSTE J, POUCHOT J, PERNEGER T. Le questionnaire MOS SF-36 : manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. Éditions ESTEM, 2001

MCHUTCHISON JG, WARE JE Jr, BAYLISS MS, PIANKO S, ALBRECHT JK et coll. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001, **34** : 140-147

MILLER ER, HILLER JE, SHAW DR. Quality of life in HCV-infection : lack of association with ALT levels. *Aust N Z J Public Health* 2001, **25** : 355-361

NEARY MP, CORT S, BAYLISS MS, WARE JE Jr. Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. *Semin Liver Dis* 1999, **19** : 77-85

PETIT-LAURENT F, GUILLEMIN F, BARRAUD H, CEZARD O, PETIT P et coll. Carcinome hépatocellulaire et qualité de vie. Journées francophones JCB, mars 2002 (communication orale)

RÉMY AJ, DAURES JP, TANGUY G, KHEMISSA F, CHEVRIER M et coll. Mesure de la qualité de vie chez des malades ayant une hépatite chronique virale C : validation d'un indicateur général et d'un indicateur spécifique. Premières données françaises. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 1296-1309

RODGER AJ, JOLLEY D, THOMPSON SC, LANIGAN A, CROFTS N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999, **30** : 1299-1301

ROUDOT-THORAVAL F, ABERGEL A, ALLAERT F, BOURLIERE M, DESMORAT H et coll. Hépavir, première étude observationnelle d'une cohorte de malades traités par interféron alpha-2a en monothérapie. Évaluation de l'asthénie et de ses répercussions sociales. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 1061-1066

SINGH N, GAYOWSKI T, WAGENER MM, MARINO IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus. *Clin Transplant* 1997, **11** : 406-411

SINGH N, GAYOWSKI T, WAGENER MM, MARINO IR. Quality of life, functional status, and depression in male liver transplant recipients with recurrent viral hepatitis C. *Transplantation* 1999, **67** : 69-72

STEWART A, WARE JE Jr. Measuring functioning and well-being – The Medical Outcome Study approach. Duke University Press, Durham NC 1992

WARE JE, SHERBOURNE CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) : I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992, **30** : 473-483

WARE JE Jr, BAYLISS MS, MANNOCCHIA M, DAVIS GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C : impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999, **30** : 550-555

11

Modélisation prévisionnelle de l'épidémie

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

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

Différents modèles prévisionnels de l'épidémie

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

Modélisation à partir des données de prévalence du VHC

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

Modèle de Law

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

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

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

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

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

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

• L'incidence passée du VHC chez les UDVI a été ensuite ajustée d'après les données épidémiologiques disponibles pour modéliser l'incidence globale passée du VHC. L'incidence du VHC due à une contamination par le sang a été considérée comme égale à 15 % de l'incidence des UDVI jusqu'au début des années 1980, puis en diminution progressive à partir de 1983 et nulle à partir de 1990. L'incidence du VHC due aux autres modes de transmission a été considérée égale à 20 % de celle des UDVI entre 1950 et 1977, entre 20 % et 10 % de celle des UDVI entre 1977 et 1987, et 10 % de celle des UDVI entre 1987 et 1997.

• À partir de cette estimation de l'incidence passée du VHC, des prédictions à long terme des conséquences en termes de cirrhose et de CHC ont été obtenues en utilisant les taux de progression publiés dans la littérature (Telfer et coll., 1994 ; Ohlen et coll., 1995 ; Alter et coll., 1997 ; Poynard et coll., 1997 ; Soto et coll., 1997 ; Rodger et coll., 1999). D'après ces études, les taux de progression vers la cirrhose utilisés sont 8 % (5 %-10 %) vingt ans après l'infection et 20 % (12,5 %-25 %) quarante ans après l'infection. Les taux de progression vers le CHC ont été pris comme étant 10 % des précédents. La prévalence du VHC en 1997 a été obtenue en tenant compte de la mortalité de la population générale avant la cirrhose, puis en considérant une survie au

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

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

Modèle d'Armstrong

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

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

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

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

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

Modèle de Zou

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Modèle de Wong

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

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

P (cirrhose) = âge × 0,0107 (± 0,0008) – 0,2913 (± 0,0436) et

P (hépatite chronique modérée) = (âge + 3,7) × 0,0107 (± 0,0008) – 0,2913 (± 0,0436),

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Modèle suisse

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

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

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

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

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

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

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

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

Modèle de Salomon

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

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

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

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

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

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

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

Modèle de Deuffic

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

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

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

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

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

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

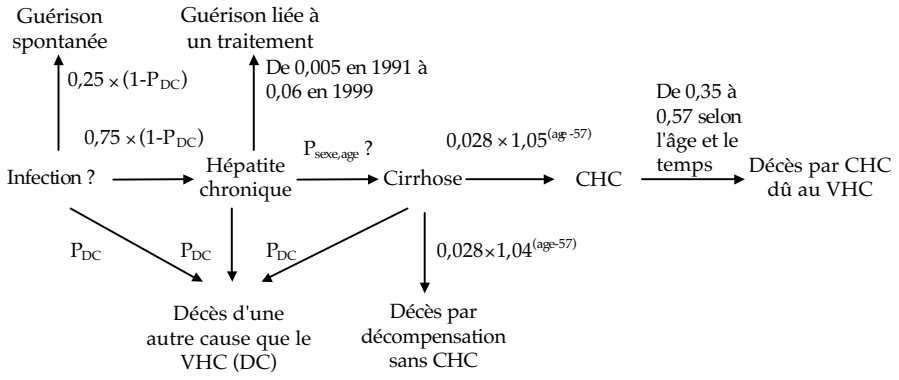


Figure 11.1 : Modèle de progression de l'infection à VHC (d'après Deuffic-Burban et coll., 2003)

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

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

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

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

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

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

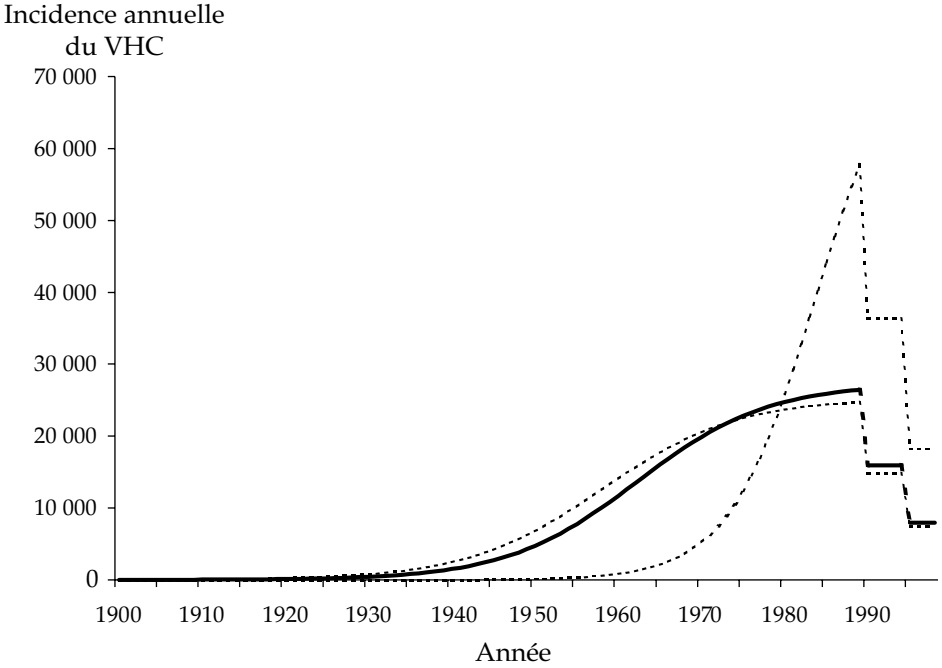


Figure 11.2 : Estimation de l'incidence annuelle du VHC (d'après Deuffic-Burban, 2003)
Les courbes en pointillé correspondent aux estimations de l'incidence du VHC, minimales et maximales, obtenues dans l'analyse de sensibilité en faisant varier la part du VHC parmi les décès observés par CHC.

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

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

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

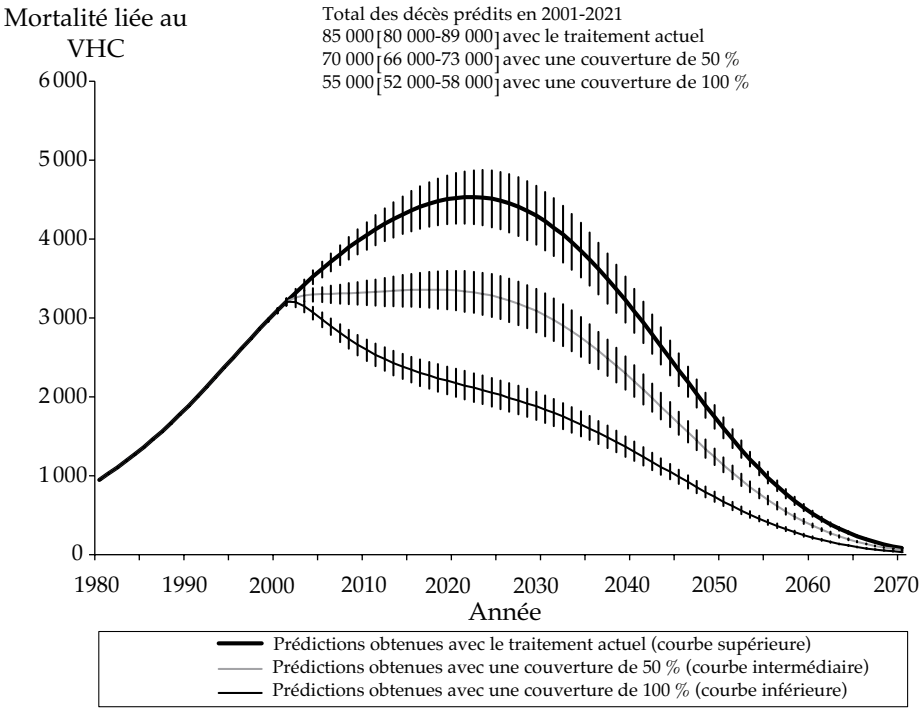


Figure 11.3 : Prédictions de la mortalité liée au VHC (d'après Deuffic-Burban et coll., 2003)
Les barres verticales correspondent aux intervalles de confiance.

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

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

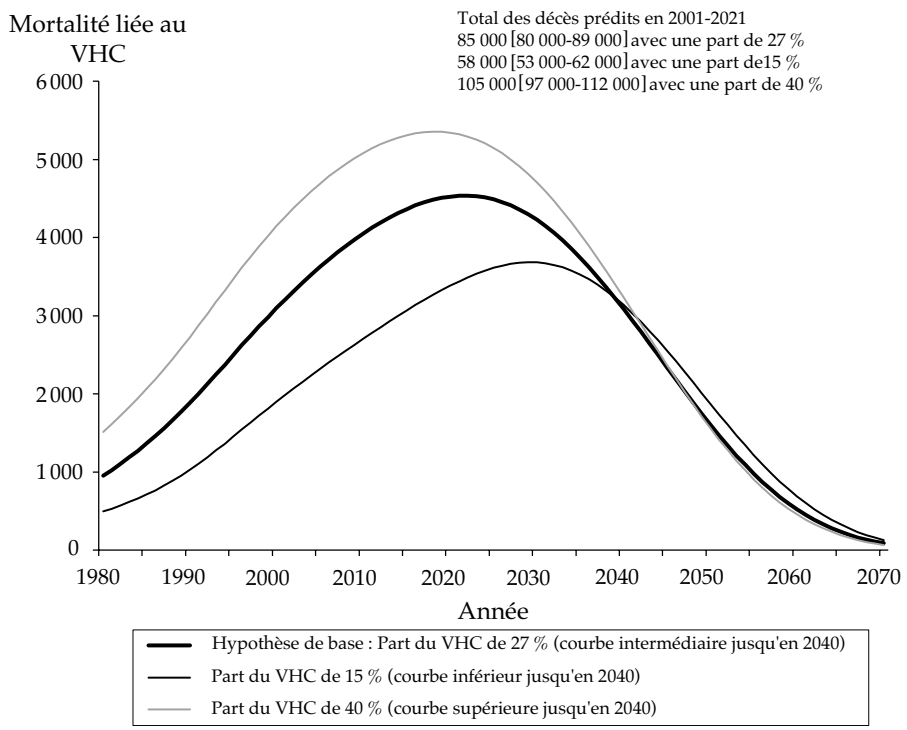


Figure 11.4 : Prédictions de la mortalité liée au VHC selon l'analyse A (d'après Deuffic-Burban et coll., 2003)

Évolution prévisible de l'infection par le VHC en France

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

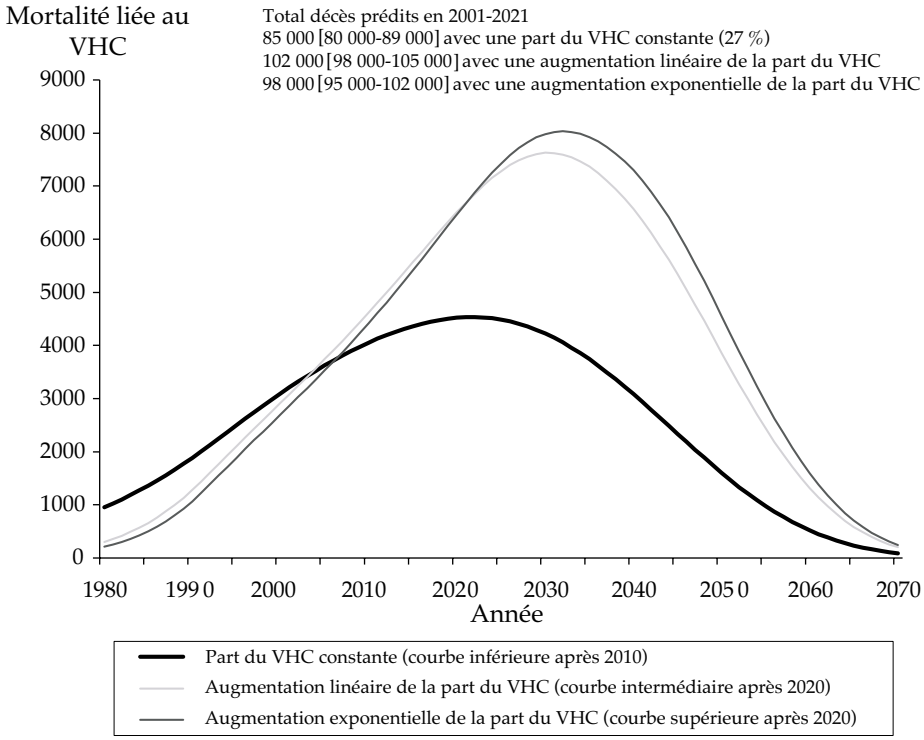


Figure 11.5 : Prédictions de la mortalité liée au VHC selon l'analyse B (d'après Deuffic-Burban et coll., 2003)

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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

ARMSTRONG GL, ALTER MJ, MCQUILLAN GM, MARGOLIS HS. The past incidence of hepatitis C virus infection : implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000, **31** : 777-782

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RODGER AJ, THOMSON JA, THOMPSON SC, JOLLEY D, MIJCH AM et coll. Assessment of long-term outcomes of hepatitis C virus infection in a cohort of patients with acute hepatitis in 1971-1975 : results of a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 1999, **14** : 269-273

ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX D, AUDIGIER JC et coll. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease : a French survey of 6,664 patients. *Hepatology* 1997, **26** : 485-490

SAGMEISTER M, RENNER EL, MULLHAUPT B, WONG JB. Simulation of hepatitis C based on a mandatory reporting system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, **14** : 25-34

SALERNO F, BORRONI G, MOSER P, BADALAMENTI S, CASSARA L et coll. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites : a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993, **88** : 514-519

SALOMON JA, WEINSTEIN JS, HAMMITT JK, GOLDIE SJ. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 761-773

SEEFF LB, BUSKELL-BALES Z, WRIGHT EC, DURAKO SJ, ALTER HJ et coll. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1906-1911

SOTO B, SANCHEZ-QUIJANO A, RODRIGO L, DEL OLMO JA, GARCIA-BENGOECHE AM et coll. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997, **26** : 1-5

TAKAHASHI M, YAMADA G, MIYAMOTO R, DOI T, ENDO H et coll. Natural course of chronic hepatitis C. *Amer J Gastroenterol* 1993, **88** : 240-243

TELFER P, SABIN C, DEVEREUX H, SCOTT F, DUSHEIKO G et coll. The progression of HCV-associated liver disease in cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994, **87** : 555-561

THE VETERANS AFFAIRS COOPERATIVE VARICEAL SCLEROTHERAPY GROUP. Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled from eosophageal varices : results of a randomized, multicenter clinical trial. *Hepatology* 1994, **20** : 618-625

TREMOLADA F, CASARIN C, ALBERTI A, DRAGO C, TAGGER A et coll. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992, **16** : 273-281

WONG J, MCQUILLAN GM, MCHUTCHISON JG, POYNARD T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000, **90** : 1562-1569

YOUSUF M, NAKANO Y, TANAKA E, SODEYAMA T, KIYOSAWA K. Persistence of viremia in patients with type-C chronic hepatitis during long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1992, **27** : 812-816

ZOU S, TEPPER M, EL SAADANY S. Prediction of hepatitis C burden in Canada. *Can J Gastroenterol* 2000, **14** : 575-580

12

Aspects médico-économiques du dépistage et du traitement

Les données actuelles d'incidence, ainsi que les estimations par modélisation de la morbidité et mortalité futures liées au VHC convergent pour confirmer le poids social de l'hépatite C en France. L'infection concernerait directement 1,15 % de la population française (Desenclos et coll., 1996). Parmi les personnes contaminées, seulement 20 % environ guériront spontanément, 80 % développeront une hépatite chronique, puis éventuellement une cirrhose et un cancer hépatocellulaire. Une étude française laisse entrevoir une augmentation constante de l'incidence de la mortalité par hépatocarcinome jusqu'en 2020, même en présence de traitements efficaces, et établit clairement le rôle majeur de l'infection à VHC dans cette augmentation (Deuffic et coll., 1999). Les répercussions individuelles et le poids social de l'infection à VHC ne sont pas sans avoir un impact économique pour le système de santé français et pour la société.

Les décideurs, tout comme les professionnels de santé, ont pris conscience que le critère d'efficacité médicale ne peut à lui seul définir l'action publique et que toute décision clinique d'engager un traitement ou une investigation diagnostique revient implicitement à sacrifier la possibilité de consacrer les ressources ainsi consommées à d'autres usages, c'est-à-dire à ne pas satisfaire d'autres besoins ou les besoins d'autres individus. Les analyses de type coût-efficacité ou coût-bénéfice sont alors des outils pertinents pour l'aide à la décision. L'analyse coût-efficacité permet 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). L'analyse coût-bénéfice revient à comparer les coûts des programmes médicaux à leurs bénéfices mesurés en quantités monétaires (Drummond et coll., 1998). La difficulté d'évaluer l'ensemble des effets positifs et négatifs sur le plan monétaire d'un programme de santé et surtout la difficulté d'apprécier un critère qui repose sur la capacité à payer de la société n'ont pas été favorables au développement de ce type d'approche. Dans le domaine de la santé, ce sont principalement des études coût-efficacité qui ont été développées. Elles ont ainsi contribué à mieux informer, dans le cadre des politiques publiques, sur le niveau d'investissement collectif qui est effectivement souhaitable dans ce domaine.

Les questions qui se posent aujourd'hui en termes de santé publique dans le contexte de l'infection à VHC sont : Qui dépister ? Qui traiter ? À quel coût ?

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. Au cours des dix dernières années, l'impact majeur du scandale du sang contaminé par le VIH dans notre pays a mis la transfusion sanguine en première ligne des préoccupations et des politiques de sécurité sanitaire.

Avec le développement de l'épidémie à VHC, s'est posée la question de l'élargissement du dépistage à d'autres groupes de populations à risque de contamination par le VHC, en fonction de la prévalence de l'infection dans ces populations, des modalités optimales du dépistage, ainsi que de l'éventuel bien fondé de son extension à la population générale. Dans ce contexte précis du dépistage, où les stratégies peuvent associer plusieurs tests diagnostiques en parallèle ou en série, avec des sensibilités et spécificités propres, et également s'appliquer à différentes populations caractérisées par une certaine valeur de la prévalence du virus recherché, le décideur se trouve confronté à un phénomène récurrent en matière de santé : la loi des rendements décroissants. Ainsi, plus le dépistage est étendu à des groupes de population où la prévalence de l'affection recherchée est faible, ou bien plus la stratégie de dépistage multiplie les tests afin de réduire le « risque résiduel » d'erreurs (faux négatifs notamment) dans une même population, plus il faudra consacrer de ressources pour identifier un cas supplémentaire.

Plus récemment, l'introduction des bithérapies anti-VHC s'est accompagnée d'un intérêt croissant pour les coûts engendrés par la prise en charge des patients infectés par le VHC. Plusieurs études ont montré que l'introduction des traitements anti-VHC, si elle s'accompagnait dans l'immédiat d'une augmentation des dépenses, pouvait être génératrice d'économies à long terme comparée à l'absence de traitement.

Dans ce chapitre sont présentés les principaux travaux d'évaluation économique qui se sont efforcés de contribuer à la définition de politiques optimales en matière de dépistage et de traitement de l'hépatite C, ainsi que les données économiques indispensables à la prise en compte du coût du dépistage et de la prise en charge de l'infection à VHC.

Aspects économiques du dépistage de l'hépatite C

Une difficulté de l'évaluation économique des stratégies de dépistage tient à ce que les chercheurs sont conduits à se concentrer sur le dépistage du VHC, de façon indépendante des éventuelles investigations complémentaires qui peuvent être pratiquées, soit pour d'autres motifs, soit pour décider d'un traitement éventuel en cas de dépistage vrai positif. En pratique, la frontière entre dépistage et investigations diagnostiques est bien sûr moins nette, et ceci peut rejaillir sur les stratégies de dépistage elles-mêmes.

Dépistage et diagnostic de l'infection par le VHC

Jusqu'à l'introduction de tests sérologiques spécifiques, la caractérisation d'une hépatite non A-non B présumée C reposait sur un diagnostic d'exclusion justifiant la terminologie : sur la base du contexte épidémiologique, de la constatation d'une élévation des alanine aminotransférases (ALAT) supérieure à deux fois les valeurs normales pendant plus de six mois consécutifs, et de l'exclusion des autres causes d'élévation chronique des transaminases d'origine virale et non virale (médicamenteuse, auto-immune...). Depuis l'identification en 1989 (Choo et coll., 1989) du virus de l'hépatite C, les avancées technologiques se sont succédées et ont permis de disposer de tests sérologiques et virologiques de plus en plus performants. Le test sérologique Elisa (*Enzyme linked immnunosorbent assay*) qui permet de mettre en évidence la présence d'anticorps (Ac) anti-VHC a été commercialisé en 1989. Depuis 1996, des tests de troisième génération sont proposés, avec une sensibilité supérieure à 97 % (Marcellin et coll., 1993 ; Janot et coll., 1994 ; Kao et coll., 1996). Toutefois, l'existence d'Ac anti-VHC dans un sérum ne permet pas de distinguer la présence actuelle du virus d'un contact ancien avec le virus ayant évolué vers la guérison. De plus, les Ac anti-VHC apparaissent tardivement, entre un à trois mois après la contamination. Des tests de validation, appelés tests RIBA (*Recombinant immunoblot assay*), permettent de confirmer le résultat d'un test Elisa lorsque ce dernier est positif ou douteux. Cependant, ils n'ont pas la même sensibilité que les tests immunoblots utilisés pour le VIH (Al Meshari et coll., 1995 ; Couroucé et coll., 1995). De façon simultanée, des techniques permettant la détection directe de séquences d'ARN du VHC ont été mises au point. Ces méthodes d'amplification des gènes, appelées PCR (*Polymerase chain reaction*), peuvent faire la preuve de l'existence d'une réplication virale, même en l'absence de détection d'anticorps (Lunel et coll., 1995 ; Gerken, 1996).

Ainsi, avant l'apparition des tests de détection des Ac anti-VHC, le dosage des ALAT était l'unique « test diagnostique » pour les hépatites non A-non B. Ceci explique entre autre que plusieurs études ont évalué les stratégies reposant sur une sérologie VHC en comparant cette stratégie à la pratique alors en cours, le dosage des ALAT (Busch et coll., 1995 ; Vergnon et coll., 1996 ; Rotily et coll., 1997 ; Sailly et coll., 1997 ; Lapane et coll., 1998). Ces études recommandaient a fortiori d'écarter les ALAT dans le dépistage du VHC. Les stratégies de dépistage recourant aux ALAT en première intention étaient totalement disqualifiées, en termes de coût-efficacité, ceci s'expliquant par la faible sensibilité des ALAT. La sensibilité du dosage des ALAT a été évaluée lors d'une enquête portant sur une cohorte de 6 283 personnes ; 60 % des individus ARN (+) avaient des ALAT élevées (Dubois et coll., 1996).

Cette confusion, qui revient à considérer les ALAT comme un test de dépistage, ne fait que refléter les pratiques alors observées en matière de dépistage du VHC. Le dosage des ALAT est en effet une pratique courante dans notre système de santé et sert souvent de base à divers diagnostics associés à la

présence d'un problème hépatique chez un patient. S'il faut refuser l'utilisation des ALAT pour le dépistage de masse du VHC, une recommandation utile pourrait néanmoins être de conseiller aux médecins, notamment de ville, la réalisation d'un Elisa pour la recherche du VHC en cas de constat d'ALAT élevées chez un de leurs patients.

Coût des tests de dépistage du virus de l'hépatite C

Une étude française a évalué le coût des tests diagnostiques pour le VHC à partir d'une enquête rétrospective auprès de onze établissements hospitaliers français. Les coûts estimés ne concernent donc que les établissements publics. Cette étude a été réalisée en 1995 (Ducret et coll., 1998). Ducret et ses collaborateurs ont estimé le coût des tests réalisés dans la pratique en se référant, d'une part, à la comptabilité analytique de chaque établissement, d'autre part, en comparant ces coûts à la valorisation de la nomenclature des actes professionnels (tableau 12.I). Les auteurs précisent qu'en 1997, la cotation de la sérologie VHC a été modifiée (B102 à B70) et la détection du génome viral du VHC par PCR a été cotée (B250). Les études de type coût-efficacité se référent le plus souvent à la valorisation du B pour estimer le coût des tests de dépistage.

Tableau 12.I : Sensibilité, spécificité et coût des tests de dépistage (d'après Ducret et coll., 1998)

Tests	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Références bibliographiques	Coût en euros Prix 1995	
ALAT	60 (30-60)	99	Guh, 1995 ; Dubois 1996	B25	CA 2,7-7,1 AM 6,8
Elisa 3				B102	CA 10,8-28,6
Hemodialysés	100	100	Stuyver, 1996		AM 28
Hépatite chronique	97,2 (92-99)	100	Marcellin, 1993 ; Kao, 1996		
Panel de sérums	98,9 (94-100)	-	Janot, 1994		
RIBA 3				B180	CA 18,9-49,4
Hémodialysés	78,8 (65-89)	80	Al Meshari, 1995		AM 49,4
Hépatite chronique	100	100	Marcellin, 1993 ; Couroucé, 1995		
PCR	99 (90-99)	99,9	Seme, 1996 Lunel, 1995 Gerken, 1996	B300-B600	CA 47,5-120,7 AM 82,3-164,6

CA : Comptabilité analytique ; AM : Assurance maladie ; B : Lettre clé de la valorisation des actes biologiques fournie par l'Assurance maladie

Note : les valeurs intrinsèques des tests ont été évaluées par rapport à la détection de l'ARN du VHC par PCR et en fonction du type de population : patients ayant une hépatite chronique, hémodialysés, et panel de sérums constitué par le laboratoire (comprenant des donneurs de sang, des patients à risque, des patients ayant une hépatite chronique).

La sensibilité et la spécificité des tests ont été calculées par rapport à la technique de biologie moléculaire, PCR, considérée à ce jour comme la mesure de référence la plus appropriée en l'absence d'un réel « *gold standard* ». Les différences de valeur de sensibilité du test Elisa s'expliquent par le fait que la sensibilité a été estimée à partir d'échantillons plus ou moins grands de sérums ; elle est donc soumise à des fluctuations d'échantillonnage.

Contrairement à la sensibilité et à la spécificité, qui sont des paramètres intrinsèques de la validité des tests, la valeur prédictive positive (VPP) d'un test, c'est-à-dire la probabilité qu'un sujet soit réellement porteur du VHC quand le test est positif, et sa valeur prédictive négative (VPN), c'est-à-dire la probabilité qu'un sujet soit réellement non porteur du VHC quand le test est négatif, sont dépendantes de la prévalence de la maladie dans la population testée. La VPP d'un test performant (dont la sensibilité et la spécificité sont égales respectivement à 99 % et 95 %) est de 95 % si le risque est présent dans la moitié des individus, elle tombe à 17 % et 2 % seulement si la prévalence du risque dans la population décroît à 1 % et 1 ‰ respectivement. Il en découle logiquement que l'application de stratégies de dépistage à des risques résiduels de plus en plus faibles nécessite de consentir des ressources supplémentaires de plus en plus importantes pour identifier un cas supplémentaire et s'accompagne de ce fait d'une détérioration du ratio coût-efficacité du dépistage qui peut rapidement devenir exponentiel. La distinction entre coût moyen et coût marginal est essentielle, dans la mesure où ce que l'on cherche à évaluer, lorsque l'on compare des stratégies entre elles, est la mesure des écarts entre l'efficacité, c'est-à-dire l'amélioration de santé au niveau de la population visée, et le coût supplémentaire nécessaire pour produire cette amélioration de l'état de santé. La différence entre coût moyen (coût total de la stratégie divisé par l'efficacité produite par cette même stratégie) et coût marginal (supplément de coût résultant de la production d'une unité supplémentaire d'efficacité) a donc toute son importance lorsque l'on cherche à déterminer la stratégie qui permettra de maximiser un résultat médical sous une contrainte donnée de ressources. C'est à la seconde notion, celle de coût marginal, qu'il faut se référer pour définir les seuils d'investissements optimaux, c'est-à-dire au-delà desquels la collectivité peut considérer que les ressources ne sont plus dépensées de façon socialement utile et produiraient plus de bien-être si elles étaient affectées à un autre programme.

Évaluation du coût-efficacité du dépistage de l'hépatite C

Les premières études de type coût-efficacité qui se sont intéressées au dépistage du VHC ont cherché à répondre à la question du « comment dépister ? »

Réponses à la question du « comment dépister ? »

Dans le contexte du dépistage des donneurs de sang, Vergnon et coll. (1996) ont évalué le coût et l'efficacité d'une stratégie de dépistage reposant sur un dosage des ALAT et la recherche d'anticorps anti-HBc et anti-VHC. Le coût

global annuel du dépistage était estimé à 8,55 millions d'euros. Sur la base d'une prévalence du VHC chez les donneurs de sang estimée à 0,3 %, 105 dons infectés pour 100 000 étaient détectés avec la stratégie reposant sur le dosage des ALAT et la recherche d'Ac anti-HBc *versus* 285 dons infectés avec la stratégie incluant la recherche des anticorps anti-VHC. Le coût additionnel de la recherche des anticorps anti-VHC était de l'ordre de 2 960 euros par don dépisté. L'analyse de sensibilité sur la prévalence (valeurs retenues entre 0,05 % et 1 %) estimait la variation du ratio coût-efficacité marginal entre 815 et 13 040 euros. Les résultats de cette étude étaient favorables à un dépistage reposant sur le dosage des ALAT, la recherche d'Ac anti-HBc et anti-VHC.

Sailly et coll. (1997) ont étudié l'efficience d'un dépistage systématique des virus VIH, VHB, VHC et HTLV (*Human T cell leukemia virus*) chez les donneurs de sang. Le dépistage du VHC reposait sur la réalisation d'un test Elisa suivi d'un test de confirmation en cas de résultat positif. Le coût global annuel engendré par la mise en œuvre d'une telle sécurité virologique était estimé de l'ordre de 51 millions d'euros pour les quatre virus étudiés, le coût du dépistage du VHC était quant à lui estimé à 15 millions d'euros. Le coût moyen par séroconversion évitée était de 14 620 euros pour le VHC, soit plus du double que pour le VHB (6 555 euros) mais beaucoup moins que pour le VIH (138 000 euros) et le HTLV (> 1,22 million d'euros). Dans cette étude, seuls les coûts moyens étaient estimés. D'autre part, cette étude ne cherchait pas à comparer différentes stratégies de dépistage du VHC, mais des stratégies de dépistage de différents virus.

Toujours dans le cadre de la recherche d'une réponse à la question « comment dépister ? » Lapane et coll. (1998) ont comparé des stratégies de dépistage reposant soit sur la recherche de facteurs de risque dans la population dépistée, soit sur le dosage des ALAT suivi d'un test Elisa en cas d'ALAT augmentées. Les auteurs ont utilisé la base de données du *National hepatitis screening survey* (NHSS), comprenant 13 997 individus. Cette étude montrait d'une part que la stratégie reposant sur le dosage des ALAT avait une faible sensibilité (63 %) et que d'autre part, les deux stratégies reposant sur la recherche de facteurs de risque étaient plus coût-efficaces que le dosage des ALAT. Ce résultat est particulièrement pertinent dans le cadre du dépistage des donneurs de sang. Il témoigne de la nécessité d'améliorer la sélection des donneurs à partir de questionnaires adaptés sur les facteurs de risque.

Rotily et coll. (1997) ont quant à eux comparé les ratios coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage correspondant aux diverses combinaisons envisageables des tests disponibles pour le VHC, et ce pour différents niveaux de prévalence. Les stratégies de dépistage reposaient sur le dosage des ALAT, les tests sérologiques Elisa et RIBA, et la recherche de l'ARN du VHC par PCR. Les tests étaient réalisés soit seuls, soit en série, soit en parallèle. L'analyse montrait dans un premier temps que, quelle que soit la prévalence dans la population dépistée, les stratégies commençant par des ALAT en

première intention suivies d'un test de confirmation (Elisa ou PCR) se révélaient toujours « dominées » : il existait toujours d'autres stratégies permettant à la fois de dépister plus de cas vrais positifs et ceci pour un coût par vrai positif dépisté plus faible. Dans un deuxième temps, la stratégie reposant sur un Elisa seul était la plus coût-efficace, et ce quelle que soit la prévalence ; le coût par cas vrai positif dépisté passant d'environ 1 295 euros dans la population des transfusés (avec une prévalence estimée de l'ordre de 7 %) à 7 965 euros en population générale (pour une prévalence de porteurs de l'ordre de 1,2 %). Une comparaison entre le coût que représenterait un dépistage ciblé sur l'ensemble des populations à risque envisagées (transfusés avant 1991, usagers de drogue par voie intraveineuse – UDVI –, hémodialysés) et le coût total d'un dépistage de masse montrait que, quelle que soit la stratégie retenue, celui-ci était supérieur à un milliard d'euros et qu'un dépistage ciblé sur les principales populations à risque diminuait considérablement le coût total en le ramenant à 50 millions d'euros (51 millions d'euros pour la stratégie Elisa). Les ratios coût-efficacité obtenus dans cette analyse étaient favorables à un dépistage ciblé du VHC sur les groupes à risque.

Ces études n'avaient pas a priori l'ambition de répondre à la question : « faut-il ou non dépister l'hépatite C ? » ou plus précisément à la question de savoir à quelles conditions, compte tenu des contraintes d'allocation des ressources, il est possible de donner une réponse positive à cette question. Plus modestement, en admettant le bien-fondé d'un dépistage, ces évaluations médico-économiques ont permis de contribuer à définir les stratégies opérationnelles de la réalisation du dépistage (tableau 12.II). Ainsi, ces études n'ont pas évalué les conséquences du dépistage en termes de prise en charge thérapeutique efficace des patients dépistés, ni le bénéfice du dépistage en termes de survie ou d'années de vie ajustées sur la qualité de vie. Or, les analyses coût-efficacité ne peuvent répondre à la question du bien-fondé ou non de décider d'une politique de dépistage systématique qu'en reliant l'évaluation économique du dépistage à celle des traitements, et donc de leur impact potentiel commun en termes de modifications de l'histoire naturelle de la maladie et de la morbidité et mortalité qui lui sont associées.

Du point de vue des politiques publiques, la recherche de l'allocation optimale des ressources est l'objectif à atteindre pour s'assurer que l'on ne peut pas dépenser de façon plus socialement utile les ressources dont on dispose. Cependant, d'autres critères tout aussi importants, notamment les aspects éthique et équitable de tel ou tel programme de santé, doivent s'intégrer au processus de décision. Pour cela, l'économiste peut tenter d'appréhender ces autres critères dans sa démarche d'évaluation. Ainsi, lorsqu'on évalue le coût et l'efficacité d'un dépistage ciblé, on doit aussi chercher à évaluer les conséquences positives ou négatives d'un tel dépistage, par exemple ses répercussions en termes de réduction de la transmission du virus ou de la sensibilisation au dépistage chez des populations moins à risque de contamination, en

Tableau 12.II : Évaluations économiques de stratégies de dépistage du VHC (en considérant que 1 US$ = 1 €)

Auteurs	Population	Virus	Stratégies de dépistage	Critères d'efficacité	Ratio coût-efficacité marginal (euros)
Vergnon, 1996	Donneurs	VHC, VHB	ALAT, anti-HBc	Vrais positifs	Référence
			ALAT, anti-HBc et anti-VHC		2 173
Sailly, 1997	Donneurs	VHB, VHC, VIH, HTLV	Elisa 2, test de confirmation	Vrais positifs	Non calculé
Laplane, 1998	Population générale	VHC	Fonction de : prévalence > 7 %,	Vrais positifs	Dominée
			facteur de risque,		285
			ALAT élevées		4 310
Kaur, 1996	Population générale	VHC	Elisa, RIBA, ALAT	Vrais positifs	Non calculé
Rotily, 1997	Différentes populations définies par la prévalence dont :	VHC	Stratégies combinant ALAT, Elisa, RIBA et PCR dont :	Vrais positifs	
	population générale 1,2 %		Elisa		120
			Elisa + Elisa		5 800
	UDVI (prévalence 80 %)		Elisa		6 553
			Elisa + Elisa		397 000
Busch, 1995	Donneurs	VHC	ALAT, Elisa	QALYs	87 900
			Elisa, ALAT		7 931 000
Loubière, 2001	Donneurs	VHC	Elisa	Années de vie sauvées	Référence
			Elisa + PCR sur pools		85 millions
			Elisa + PCR sur dons		891 millions
Pereira, 2000	Donneurs	VHC	Elisa	Années de vie sauvées	Référence
			Elisa + PCR		1,1 million
Ducret, 1998	Hémodialysés	VHC	Stratégies combinant ALAT, Elisa et PCR dont : ALAT, PCR	Années de vie sauvées	142 000
Jusot, 2001	Transfusés dont :	VHC	Stratégies combinant ALAT, Elisa et PCR dont :	Années de vie sauvées	
	Cas incidents chez < 40 ans		ALAT, PCR av. et ap. transfusion		460 000
	Cas prévalents chez < 40 ans		Elisa, PCR ap. transfusion		122 000
Loubière, 2003	Population générale	VHC	Traitement cirrhose	Années de vie sauvées	3 476
			Elisa, PCR		4 933
	Transfusés		Traitement cirrhose		15 300
			Elisa, PCR		240 250
	UDVI		Elisa, Elisa		3 825
			Elisa, PCR		4 897

UDVI : Usagers de drogue par voie intraveineuse ; QALYs : années de vie sauvées ajustées sur la qualité de vie

d'autres termes, évaluer les répercussions d'un dépistage ciblé dans une population plus large, voire en population générale. La prise en compte de ces effets externes (externalités) nécessite dans le cadre du dépistage de disposer, d'une part, de données sur l'incidence en population générale et, d'autre part, de modèles dynamiques de transmission du virus. Si de tels modèles existent déjà pour le VHB (Micks et coll., 1989), ils sont encore en cours d'élaboration pour le VHC (Salomon et coll., 2002).

Tentatives de réponse à la question du « bien fondé du dépistage »

Les études plus récentes ont bénéficié d'une meilleure connaissance sur l'histoire naturelle et modifiée de l'infection à VHC. Aujourd'hui, il est clairement établi qu'un traitement anti-VHC est plus efficace lorsqu'il est prescrit en début de maladie, avant son évolution vers des complications. Or, les analyses coût-efficacité ne peuvent répondre à la question du bien-fondé ou non de décider d'une politique de dépistage systématique qu'en reliant l'évaluation économique du dépistage à celle des traitements, et donc de leur impact potentiel commun en termes de modifications de l'histoire naturelle de la maladie et de la morbidité et mortalité qui lui sont associées. Afin de prendre en compte l'impact à long terme des cas d'infection au VHC « évités », l'économiste a recours au modèle de Markov, qui permet de décrire la progression d'un individu vers les différents états de santé associés à la maladie. Beck et Pauker (1983) sont les premiers à introduire le modèle de Markov dans l'analyse clinique.

Une telle approche permet ainsi d'exprimer les conséquences à long terme des stratégies de dépistage en termes de coût par année de vie sauvée ou coût par QALYs (années de vie ajustées sur la qualité de vie), et de comparer ces résultats à ceux d'autres programmes sanitaires. Les coûts de suivi des patients dans les différents états de la maladie ont été évalués de façon précise dans deux études françaises (Ducret et coll., 1998 ; Jusot et Colin, 2001). Les coûts des différents états prennent en compte un ensemble de coûts : hospitalisation, tests biologiques, visites chez le médecin et examens complémentaires. Le détail n'est pas présenté dans le tableau 12.III, seul le coût global de prise en charge dans chaque état est donné.

Sur la base d'une analyse de décision intégrant un modèle de Markov et les données de coûts de suivi de l'infection à VHC issues de l'étude de Ducret et coll. (1998), Loubière et coll. (2001) ont évalué le rapport coût-efficacité de l'introduction de la PCR dans le dépistage du VHC dans les dons de sang. L'analyse montrait que, du fait même du caractère limité du risque résiduel post-transfusionnel avec les tests sérologiques existants (de l'ordre de 1/250 000 dons dans le cas du VHC), l'adjonction de la PCR sur des pools de sang correspondait, chaque année, à un investissement additionnel global de plus de 16 millions d'euros afin de détecter potentiellement 11 des 14 dons faux négatifs annuels actuellement attendus avec les tests Elisa. Le coût additionnel par année de vie potentiellement sauvée grâce à l'introduction de

Tableau 12.III : Coûts annuels de suivi des patients dans les différents états de l'infection à VHC

États	Ducret, 1998 Coûts 1995 (euros)	Jusot, 2001 Coûts 1995 (euros)
Biopsie et bilan	992	
Biopsie (hors bilan)		18
Hépatite chronique	579	579
Rémission	163	163
Cirrhose	1 400	1 400
Cirrhose décompensée	11 500	11 500
Cancer	10 400	10 400
Transplantation (1re année)	92 700	38 100
Transplantation (années suivantes)	7 900	7 900

la PCR était d'un ordre de grandeur très élevé : 85 millions d'euros par année de vie sauvée si la PCR s'applique à des pools de 50 dons ; près de dix fois plus si le dépistage par PCR est effectué sur chaque don. La décision prise par les pouvoirs publics français en octobre 2000 d'adjoindre systématiquement la PCR au dépistage du VHC dans les dons de sang revient de fait à appliquer le « principe de précaution » pour une dépense s'élevant entre 3 500 et 35 000 fois le PNB par habitant pour sauver une année de vie potentielle de plus, grâce à une amélioration de la sécurité transfusionnelle. À titre de comparaison, la prise en charge thérapeutique d'une hépatite C permet des gains d'années de vie pour un investissement inférieur à deux fois le PNB par habitant.

Cette question du jusqu'où la collectivité est disposée à payer pour une réduction supplémentaire du risque résiduel en transfusion sanguine est au cœur des débats actuels en matière de sécurité transfusionnelle. En France, elle a été auparavant posée au travers de l'introduction systématique du test de l'antigène p24 pour compléter le dépistage du VIH dans les dons de sang. L'étude de Djossou et coll. (1999) concluait qu'un changement de stratégie « ne se justifiait pas », et que l'ajout du test Ag p24 était parmi les moins bonnes stratégies. L'étude espagnole sur l'évaluation de l'introduction de la PCR pour le dépistage du VHC dans les dons de sang obtenait des résultats similaires à ceux de l'étude française en termes de ratio coût-efficacité (1,1 million de dollars par année de vie sauvée) (Pereira et Sanz, 2000) (tableau 12.II).

En dehors du cadre spécifique des dons de sang, des études françaises ont évalué le coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage du VHC, en reliant les résultats du dépistage à ceux d'une prise en charge thérapeutique. Ducret et coll. (1998) ont évalué le coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage du VHC dans la population des hémodialysés ; Jusot et Colin (2001)

se sont intéressés à la population des transfusés. Les deux équipes ont réalisé une première enquête rétrospective sur les pratiques de dépistage dans chaque population concernée. Par la suite, elles ont estimé le coût des stratégies de dépistage, coût quantifié en utilisant la cotation par la nomenclature générale des actes professionnels, les tarifs de la sécurité sociale pour l'activité ambulatoire et les prix de revient des actes pour le secteur hospitalier, ainsi que le coût du traitement de l'hépatite C évalué sur la base des coûts d'achat des thérapeutiques dans le secteur hospitalier.

Les deux principales stratégies de dépistage du VHC chez les hémodialysés associaient le dosage des ALAT et la sérologie VHC. Cependant, la stratégie qui présentait le meilleur ratio coût-efficacité était une stratégie associant un dosage des ALAT régulier suivi d'une PCR en cas de résultat augmenté (142 000 euros par année de vie sauvée) (Ducret et coll., 1998). Le dosage des ALAT, dans le cas précis des hémodialysés, apparaît clairement comme un indicateur biologique devant inciter à la réalisation d'un test de dépistage du VHC. En revanche, une étude de Saab et coll. publiée en 2001 a conclu que la stratégie reposant sur un test sérologique Elisa était la stratégie la plus coût-efficace pour le dépistage des patients hémodialysés comparée à deux autres stratégies, l'une reposant sur le dosage répété des ALAT suivi d'un test Elisa en cas de résultat augmenté, l'autre sur une recherche répétée de l'ARN du VHC. Ce résultat est à interpréter avec prudence du fait des choix des indicateurs retenus. L'étude ne donne aucun résultat sur l'efficacité des stratégies (par exemple nombre de patients dépistés par chacune des stratégies étudiées). Les ratios calculés sont en fait des coûts moyens par patient dépisté ; ils ne prennent pas en compte les conséquences à long terme du dépistage. Ces résultats ne peuvent pas être comparés aux résultats de Ducret et coll.

Chez les patients transfusés, l'enquête sur les pratiques de dépistage du VHC a montré que les stratégies les plus fréquemment prescrites associaient le dosage des transaminases, une sérologie VHC et une confirmation par un test immunoblot ou PCR (Jusot et Colin, 2001).

- Pour les cas incidents, la stratégie la plus coût-efficace était la stratégie reposant sur un dosage des ALAT avant et après transfusion avec une confirmation par PCR en cas d'élévation des ALAT (avec un ratio coût-efficacité de 460 000 euros par année de vie sauvée chez les transfusés de moins de 40 ans).
- Pour les cas prévalents, la stratégie la plus coût-efficace reposait sur une sérologie VHC validée par une PCR chez les transfusés de moins de 40 ans (avec un ratio de 122 000 euros). Les auteurs concluaient que les résultats de l'analyse coût-efficacité étaient à peu près au même niveau que pour la transfusion autologue dans le cadre du pontage coronarien ou de la pose d'une prothèse de hanche.

Récemment, une étude française a évalué le coût-efficacité des recommandations françaises relatives au dépistage du VHC (Loubière et coll., 2003). Les auteurs ont comparé quatre stratégies : une stratégie de référence (ni dépistage

ni traitement), une stratégie reposant sur le traitement des seuls cas symptomatiques (donc en l'absence de dépistage) et deux stratégies reposant sur le dépistage du VHC (un test Elisa confirmé soit par un deuxième Elisa, soit par une PCR) suivi d'une prise en charge thérapeutique des patients détectés positifs. Afin d'exprimer les résultats en termes de coût par année de vie sauvée, les auteurs ont tenu compte de la répartition par âge et de la mortalité naturelle dans chaque population étudiée (population générale, transfusés et UDVI). Cette étude (tableau 12.II) montre que dans la population des transfusés, le traitement des cas symptomatiques est clairement plus coût-efficace que le dépistage (15 300 euros *versus* 240 250 euros par année de vie sauvée). Dans cette population plutôt âgée et présentant un taux de mortalité très élevé, les gains attendus du dépistage en termes de survie sont assez réduits. En revanche, chez les UDVI, la stratégie consistant en un traitement tardif est moins efficace et plus coûteuse que les stratégies de dépistage. En effet, il s'agit d'une population jeune, fortement exposée au virus de l'hépatite C, et pour laquelle les bénéfices d'un dépistage en termes d'années de vie sauvées sont tout à fait perceptibles. Le résultat le plus intéressant concerne le dépistage de masse. Dans la population générale, si le traitement des cas symptomatiques est à première vue le plus coût-efficace, le dépistage systématique suivi d'une prise en charge thérapeutique précoce permet d'allonger l'espérance de vie pour un coût additionnel relativement peu élevé (environ 5 000 euros). La prise en compte de la répartition par âge de la population, de la mortalité naturelle et de l'efficacité des nouveaux schémas thérapeutiques a permis d'obtenir une estimation des bénéfices attendus en termes d'années de vie sauvées et des coûts de suivi de la population dépistée.

Discussion

Ces différentes études montrent que le dépistage de l'infection à VHC avec les tests sérologiques de troisième génération a permis une nette diminution du risque résiduel en transfusion sanguine et permet à ce jour de dépister efficacement les personnes contaminées par le VHC, pour un coût comparable à d'autres programmes de santé publique (tableau 12.IV). Adjoindre un test supplémentaire afin de réduire le nombre de faux positifs, notamment par la recherche de la présence de l'ARN du VHC par PCR, peut s'avérer pertinent dès lors que la réalisation de ce test fournit une information indispensable pour passer à la phase de traitement. En revanche, dans le cas bien spécifique du dépistage des donneurs de sang, où le risque résiduel avec le test Elisa est déjà très faible, l'introduction de nouveaux tests, comme la PCR, pour réduire le nombre de faux négatifs s'accompagne d'un coût additionnel excessivement élevé.

Toutefois ces études évaluant le coût-efficacité de stratégies de dépistage du VHC montrent certaines limites.

- D'une part, elles ne prennent pas en compte la fréquence du dépistage. À ce jour, la population la plus concernée par l'infection et donc par son dépistage

Tableau 12.IV : Comparaison des ratios coût-efficacité entre différents programmes de santé publique

Programmes	Auteurs, années	Ratio coût-efficacité (euros)
Dépistage VHC chez les transfusés	Jusot, 2001	118 373/année de vie sauvée
Dépistage VHC chez donneurs (PCR)	Loubière, 2001	85 millions/année de vie sauvée
Traitement du VHC		
IFN 6 mois (à 20 ans)	Bennet, 1997	530/année de vie sauvée
IFN 6 mois (à 70 ans)		70 820/année de vie sauvée
IFN 12 mois	Shiell, 1999	14 500/année de vie sauvée
IFN + ribavirine 12 mois	Wong, 2000	16 800/année de vie sauvée
Dépistage du cancer du sein	de Koning, 1991	33 000/année de vie sauvée
Traitement du cancer du sein	Hillner, 1993	98 764/année de vie sauvée
Traitement du cancer de l'ovaire	Berger, 1998	12 000/année de vie sauvée
Prévention des infections opportunistes chez les patients infectés par le VIH	Yazdanpanah, 2003	18 700 et 54 500*/QALY

* suivant la prophylaxie utilisée ; QALY : année de vie sauvée ajustée sur la qualité de vie

est la population des usagers de drogues. Il serait intéressant de répercuter les bénéfices d'un dépistage répété dans le temps dans cette population, de définir la fréquence optimale et l'adhérence de cette population spécifique à un tel programme de santé publique. Ceci n'a pas été étudié à ce jour.

• D'autre part, aucune étude n'a intégré le coût d'une campagne publique d'incitation au dépistage. Il s'agit d'un coût fixe et il n'est pas nécessaire de le répercuter lorsqu'on compare des stratégies de dépistage entre elles. En revanche, lorsqu'on compare une stratégie de dépistage à l'option ne rien faire, il est nécessaire d'évaluer l'ensemble des coûts issus de chaque stratégie.

Les premières évaluations économiques du dépistage du VHC présentées ont utilisé un critère d'efficacité spécifique – le nombre de vrais cas dépistés – et non standardisé. Un tel critère ne permet pas de comparer des programmes préventifs et curatifs entre eux, voire des programmes sanitaires à des programmes non sanitaires. Les critères d'efficacité évaluant le gain d'espérance de vie sont plus à même de répondre à cet objectif. Le besoin d'un dénominateur commun dans le cas de l'analyse coût-efficacité peut être dépassé en prenant en considération la valeur monétaire des conséquences spécifiques à chaque programme (analyse coût-bénéfice).

Aspects économiques de la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C

Avec l'apparition de nouveaux schémas thérapeutiques, la littérature scientifique s'est intéressée plus particulièrement à l'évaluation économique d'alternatives thérapeutiques pour le traitement de l'hépatite C.

Traitement de l'infection par le VHC

En 1986, l'interféron (IFN) est mentionné pour la première fois dans le traitement des hépatites non A-non B. Depuis, de nombreux progrès ont été enregistrés dans le domaine thérapeutique. En 1991, l'IFN alpha obtient l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'hépatite chronique C. Depuis 1996, les deux IFN alpha-2a et 2b sont disponibles en médecine de ville pour le traitement ambulatoire en relais du traitement hospitalier. Avec l'IFN alpha, seuls 15 à 20 % des malades traités peuvent être considérés comme des répondeurs prolongés au traitement. En 1999, une première AMM a été donnée pour l'association IFN alpha-2b et ribavirine, en octobre 2000 pour l'association IFN alpha-2a et ribavirine. Avec l'association de l'interféron alpha et de la ribavirine, ce sont plus de 50 % des patients traités qui répondent à long terme au traitement. Depuis 2001, un nouvel interféron, l'IFN pégylé, a reçu l'AMM en bithérapie avec la ribavirine. L'interféron pégylé associe un interféron classique avec une molécule de polyéthylène glycol. Cet interféron se libère plus lentement dans le sang et a une action plus prolongée, ce qui permet de substituer une seule injection aux trois injections quotidiennes que nécessite l'interféron alpha. La dernière conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite C, en février 2002, recommandait le traitement des patients naïfs (n'ayant jamais été traités) par une bithérapie interféron pégylé et ribavirine, et ce en l'absence de contre-indications.

Coût des traitements

En 1995, l'étude française de Ducret et coll. (1998) avait évalué le coût de l'interféron en milieu hospitalier et en médecine de ville ; le coût moyen d'un traitement interféron alpha pendant 12 mois était estimé autour de 3 050 euros, le coût en médecine de ville étaient de 4 050 euros. Depuis 1995, aucune étude n'a évalué le coût du traitement du VHC en milieu hospitalier. Si on ne peut disposer d'une évaluation du coût actuel du traitement de l'hépatite C en milieu hospitalier, on dispose néanmoins des prix des traitements vendus en médecine de ville. À partir des prix unitaires des médicaments et des posologies de référence des AMM, on estime en moyenne que la bithérapie interféron alpha et ribavirine a multiplié par deux le coût du traitement (environ 9 000 euros pour 12 mois). L'arrivée de l'interféron pégylé a multiplié également par deux le coût d'une bithérapie.

Évaluation du coût-efficacité du traitement de l'hépatite C

L'évaluation du coût-efficacité du traitement de l'hépatite C est effectuée pour l'interféron seul et pour l'association interféron-ribavirine.

Évaluation du schéma thérapeutique interféron seul

En comparant trois stratégies de prise en charge (interféron alpha pendant soit six mois, soit douze mois, soit douze mois avec interruption de traitement à trois mois en cas de non réponse) à l'absence de traitement, Joliot et coll. (1996) ont établi la supériorité du traitement par interféron alpha pendant six mois par rapport à l'absence de traitement puisque celui-ci permettait une économie nette dès lors qu'on prenait en compte les coûts de prise en charge des cirrhoses qui ne seraient pas « évitées » en l'absence de traitement. Le traitement par interféron alpha pendant douze mois comparé à l'absence de traitement entraînait un ratio coût-efficacité de 8 080 euros par cirrhose évitée. Michel et coll. (1996) ont montré que le coût moyen par cas de cirrhose évité faisait plus que doubler dès lors qu'on traitait systématiquement toutes les formes d'hépatites plutôt que les seules formes actives (respectivement 90 250 euros *versus* 45 887 euros), ce qui correspond à un coût marginal considérable de la première stratégie par rapport à la seconde, de l'ordre de 780 000 euros par cirrhose supplémentaire évitée.

Les résultats des évaluations françaises du traitement de l'infection à VHC par interféron alpha convergent pour suggérer que la prise en charge thérapeutique de cette infection est globalement coût-efficace, comparée, d'une part, à l'absence de traitement du VHC, d'autre part, à d'autres stratégies couramment pratiquées pour d'autres pathologies, même en considérant un traitement empirique par interféron seul.

Les études étrangères ont cherché à évaluer l'impact des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement en termes de ratio coût-efficacité (tableau 12.V). L'intérêt du traitement en fonction de l'âge du patient au moment de la mise sous traitement a été évalué (Bennett et coll., 1997). Pour un patient âgé d'une vingtaine d'années, le coût additionnel par année de vie sauvée supplémentaire était estimé à 530 euros, ce coût était multiplié par douze (70 820 euros) dès lors que le patient était âgé de plus de 70 ans. Wong et coll. (1998) ont comparé différentes modalités de décision de la mise en œuvre du traitement par interféron. Cette étude a permis de montrer que la stratégie reposant sur la réalisation d'une PCR présentait le meilleur ratio coût-efficacité marginal (4 870 euros/QALY – QALY = nombre d'années de vie sauvées ajusté sur la qualité de vie –), mais conduisait à ne pas traiter 36 % des répondeurs potentiels à long terme. Par comparaison, la mise sous traitement systématique de tous les porteurs d'une hépatique chronique C impliquait une détérioration significative du ratio coût-efficacité (14 200 euros/QALY). La stratégie reposant sur une biopsie initiale était beaucoup plus coûteuse (> 41 900 euros/QALY), ne laissait échapper que 6 % de répondeurs potentiels à long terme, mais augmentait le nombre de décès lié au caractère potentiellement iatrogène de cette procédure diagnostique (18 décès pour 100 000 biopsies).

Tableau 12.V : Évaluations économiques du traitement des patients infectés par le VHC

Auteurs, date	Tt	Stratégies thérapeutiques	Critère d'efficacité	Stratégie de référence	Ratio coût-efficacité marginal (euros)
Joliot, 1996	IFN	IFN 6 mois	Cirrhoses évitées	Abstention	– 4 820
		IFN 12 mois		IFN 6 mois	22 510
		IFN 3 mois + 9 mois		IFN 6 mois	– 35 600
Michel, 1996	IFN	Traitement HCA	Cirrhoses évitées	Abstention	45 850
		Traitement HC		Traitement HCA	780 000
Bennett, 1997	IFN	IFN 6 mois	Années de vie sauvées	Abstention	
			âge 20 ans		530
			âge 35 ans		2 170
			âge 70 ans		70 820
Shiell, 1994	IFN	Traitement HC et Cirr	Années de vie sauvées	Abstention	67 300
Dusheiko, 1995	IFN	Traitement HC	Années de vie sauvées	Abstention	4 200 à 10 300
Shiell, 1999	IFN	IFN 6 mois	Années de vie sauvées	Abstention	17 400
		IFN 12 mois			14 500
Kim, 1997	IFN	IFN 12 mois	QALY	Abstention	6 250
		IFN 6 mois			4 720
Wong, 1998	IFN	Mise sous Tt fonction	QALY		
		biopsie			Dominée
		génotype			Dominée
		PCR (ARN $\leq 32 \times 10^5$)		PCR ($\leq 3{,}5 \times 10^5$)	4 870
		Traitement de masse		PCR ($\leq 32 \times 10^5$)	14 200
Yonoussi, 1999	IFN Riba	IFN + riba Durée selon le génotype	QALY	Abstention	6 820
Wong, 2000	IFN Riba	IFN 12 mois	Années de vie sauvées	Abstention	2 150
		IFN + riba 6 mois		Abstention	2 355
		IFN + riba 12 mois		IFN + riba 6 mois	2 560
Butin, 2000	IFN Riba	IFN + riba 12 mois	QALY	IFN 12 mois	578-9 939
Sagmeister, 2001	IFN Riba	IFN + riba 6 mois	QALY chez génotype non 1	$\forall$ la stratégie	coût-bénéfice
		IFN + riba 12 mois	QALY chez génotype 1	IFN 12 mois	7 135

Tableau 12.V *(suite)*

Auteurs, date	Tt	Stratégies thérapeutiques	Critère d'efficacité	Stratégie de référence	Ratio coût-efficacité marginal (euros)
Sennfalt, 2001	IFN Riba	IFN + riba 6 mois	QALY chez génotype non 1	Abstention	182
				IFN 12 mois	coût-bénéfice
		IFN + riba 12 mois	QALY chez génotype 1	IFN 12 mois	5 500
				IFN + riba 6 mois	8 920
Stein, 2002	IFN Riba	IFN + riba 12 mois	QALY en fonction génotype, sexe, âge, lésions	Abstention	6 017 (2 510-13 980)
				IFN 12 mois	5 531
Siebert, 2003	PegIFN Riba	PegIFN + riba 12 mois	QALY	IFN + riba 12 mois	(6 600-11 800)

Tt : traitement ; IFN : interféron ; PegIFN : interféron pégylé ; riba : ribavirine ; HC : hépatite chronique ; HCA : hépatite chronique active ; Cirr : cirrhose ; QALY : nombre d'années de vie sauvées ajusté sur la qualité de vie ; PCR (ARN) : nombre de copies par ml pour décision de traiter le patient
Note : coût-bénéfice = stratégie à la fois moins chère et plus efficace ; le signe – devant la valeur du ratio signifie que la stratégie permet de réduire le coût par rapport à la stratégie de référence.

Évaluation du schéma thérapeutique interféron plus ribavirine

Les seules études publiées sur le coût-efficacité de la bithérapie IFN alpha et ribavirine sont étrangères. Une des premières études coût-efficacité comparant monothérapie et bithérapie montrait que le traitement par interféron alpha et ribavirine, quoique a priori deux fois plus coûteux, permettait une amélioration significative de l'efficacité thérapeutique pour une détérioration limitée du ratio coût-efficacité par rapport au traitement de 12 mois par interféron seul : le coût par année de vie supplémentaire sauvée grâce au passage de la mono à la bithérapie était en effet estimé dans cette étude autour de 2 560 euros (Wong et coll., 2000). Younossi et coll. (1999) ont montré que le fait d'associer le génotype à la stratégie thérapeutique, en termes de durée de traitement, permettait d'obtenir un ratio coût-efficacité additionnel de la bithérapie de l'ordre de 7 500 dollars (6 820 euros) par QALY. L'équipe suisse de Sagmeister a montré elle aussi que traiter les patients ayant une hépatite chronique selon le génotype était la meilleure stratégie en termes de rapport coût-efficacité (Sagmeister et coll., 2001). Chez les patients non génotype 1, le traitement par IFN et ribavirine pendant seulement 6 mois dominait toutes les stratégies alors que pour les patients ayant un génotype 1, un traitement par bithérapie pendant 12 mois était le plus coût-efficace (7 135 dollars/QALY). Stein et coll. (2002) ont comparé les ratios coût-efficacité de la bithérapie avec l'absence de traitement dans un premier temps, et avec une monothérapie IFN de 12 mois dans un deuxième temps. Les auteurs ont tenu compte à la fois du génotype, du sexe, de l'âge et des lésions

hépatiques. Le ratio coût-efficacité le plus faible était obtenu en présence d'un génotype 2 ou 3, chez une femme âgée de moins de 40 ans et présentant des lésions modérées, tous ces facteurs étant associés à une meilleure réponse au traitement.

Des études ont montré l'efficacité d'une bithérapie associant l'interféron pégylé à la ribavirine (Lindsay et coll., 2001 ; Reddy et coll., 2001). Une seule étude a récemment évalué le coût additionnel de ce nouveau schéma thérapeutique (Siebert et coll., 2003). Les conclusions étaient favorables à l'interféron pégylé en combinaison avec la ribavirine comparé à l'interféron standard alpha-2b en association avec la ribavirine : réduction de l'incidence des complications, amélioration de la qualité de vie, augmentation de l'espérance de vie pour un ratio coût-efficacité situé entre 6 600 et 11 800 euros par QALY. D'autre part, les auteurs montraient que l'association de l'IFN pégylé avec une dose de ribavirine administrée en fonction du poids du patient apparaissait plus coût-efficace que l'association IFN pégylé + ribavirine à dose fixe.

Discussion

Nous avons peu de données concernant les nouveaux traitements de l'infection à VHC. Des combinaisons thérapeutiques associant l'IFN pégylé, la ribavirine et l'amantadine sont en cours d'évaluation. Si ces combinaisons apparaissent efficaces, elles devront être également évaluées sur le plan de leur rapport coût-efficacité. Aussi, les coûts directs du traitement de l'infection à VHC estimés sur la base d'un traitement par IFN, voir IFN et ribavirine sont probablement sous-estimés au regard des associations thérapeutiques à venir. De plus, les nouvelles indications de mise sous traitement ont évolué vers une extension de ces indications (par exemple l'élargissement du traitement anti-VHC aux patients atteints de cirrhose, aux usagers de drogues actifs et aux patients coinfectés par le VIH). L'arrivée de nouveaux marqueurs de fibrose va peut être également modifier les modalités de mise sous traitement. Ces nouvelles « procédures » devront être évaluées sur le plan de leur rapport coût/bénéfice.

Dans la pratique, certaines attitudes thérapeutiques peuvent différer, de manière justifiée ou non, de celles reconnues par la communauté scientifique. Ainsi, un patient non répondeur ou rechuteur après un premier traitement est souvent, sauf contre-indications majeures, retraité, soit avec le même traitement à la même dose, soit avec un dosage augmenté, soit avec un autre traitement. Or, les différentes études que nous avons analysées n'ont pas pris en compte le retraitement. D'autre part, des études ont montré que si le traitement ne s'accompagnait pas d'une réponse virale, une amélioration histologique pouvait néanmoins survenir (Bonis et coll., 1997), de même qu'une réduction du risque d'évolution de la cirrhose vers l'hépatocarcinome (Poynard et coll., 1997). Or, les études sélectionnées n'ont pas choisi de référentiel commun à la réponse au traitement de l'infection au VHC. Dans ce

contexte, il est difficile de comparer avec rigueur les différentes évaluations médico-économiques.

On peut également souligner que les estimations du coût par année de vie sauvée avec le traitement par interféron alpha diffèrent nettement, de 67 300 euros (Shiell et coll., 1994) à des valeurs environ dix fois moindres (10 300 et 4 200 euros) (Dusheiko et Roberts, 1995). Cette différence s'explique en partie par les différentes hypothèses émises sur le taux de progression de l'hépatite chronique C vers la cirrhose et le choix du taux de mortalité ; elle s'explique pour l'essentiel par la prise en compte, dans le deuxième cas, des coûts indirects liés à la morbidité qui augmente d'autant les économies permises par le traitement.

En conclusion, l'évaluation socio-économique du dépistage et de la prise en charge de l'infection à VHC montre que le dépistage de l'hépatite C est coût-efficace avec des ratios dans des ordres de grandeur tout à fait acceptables. De la même manière, le traitement par interféron alpha seul et interféron plus ribavirine est coût-efficace et peut-être même coût-bénéfice lorsque le traitement par interféron seul pendant 6 mois est comparé à l'absence de traitement.

Une limite majeure des évaluations économiques concerne l'estimation des coûts, à savoir quels coûts doivent être considérés. La plupart des évaluations économiques n'estiment que les coûts directs des stratégies, c'est-à-dire l'ensemble des ressources consommées et des dépenses directement attribuables au programme (coût des tests ou des traitements, coût des visites, coût des médicaments...). Les coûts indirects recouvrent la valeur des conséquences de la maladie ou de l'action de santé qui ne sont pas prises en compte dans les coûts directs. Ces coûts désignent d'une part, la perte de productivité qui peut être liée à la mortalité précoce, à la réduction du temps de travail, au changement de poste de travail pour une fonction moins pénible, et aussi à la perte de loisirs supportée par le patient ou son entourage à cause de la maladie ou de sa participation à un programme de santé. Certes, ces coûts ne sont pas faciles à estimer, notamment l'absentéisme ou la réduction de la performance au travail, cependant, ne pas prendre en compte les coûts indirects associés au programme peut conduire à sous-estimer, voire à surestimer, le coût réel du programme. Ainsi, une étude canadienne a évalué les coûts directs et indirects du traitement de l'infection à VHC dans une cohorte de 1 000 nouveaux infectés (Shiell et Law, 2001). Les coûts directs sur toute la durée de vie des individus ne représentaient au final que 28 % du coût total actualisé.

La non prise en compte de l'ensemble des coûts associés à un programme de santé peut par conséquent biaiser l'évaluation de l'efficience économique d'une innovation médicale. Cette mise en garde est nécessaire et des solutions ont été proposées pour une meilleure compréhension des coûts associés à un programme de santé. Une autre difficulté réside dans la mesure du bénéfice. En ne prenant pas en compte la qualité de vie des patients dans chaque état de

santé, l'analyste peut surestimer le bénéfice associé au programme évalué. D'une part, certains programmes peuvent n'avoir que peu d'influence sur l'espérance de vie des patients mais améliorer considérablement leur qualité de vie au décours de la maladie et de son traitement. D'autre part, un traitement peut avoir à la fois un bénéfice en termes d'espérance de vie et également s'accompagner d'effets secondaires très importants qui peuvent détériorer la qualité de vie du patient traité. Bien que la qualité de vie soit une composante importante de la mesure du bénéfice d'une intervention médicale, son évaluation objective est rarement de mise dans les études sur l'hépatite C (Moatti et coll., 1995). En effet, les études ayant mesuré l'impact du traitement sur la qualité de vie des patients infectés par le virus C ont eu recours à des panels d'experts médicaux pour évaluer la qualité de vie des patients. Or, la perception du retentissement d'une maladie par le médecin peut considérablement différer de celle du patient. Cette divergence d'appréciation a été soulignée pour des pathologies telles que l'arthrose, le diabète ou l'hypertension artérielle, et a été retrouvée pour l'infection au VHC (Desmorat, 1998). L'évaluation de la qualité de vie des patients doit donc reposer sur une évaluation précise à partir de questionnaires de qualité de vie spécifiques et si possible validés. Une amélioration des connaissances dans le perçu par le patient de sa qualité de vie au cours de l'évolution de l'infection à VHC et de la prise en charge de son infection permettra une évaluation plus fine des avantages socio-économiques procurés par le dépistage et la prise en charge de l'infection.

Le passage d'un indicateur de résultat médical (nombre unité d'efficacité médicale gagné) à un indicateur intégrant l'« utilité » associée aux résultats en ajustant sur la qualité de vie revient à proposer un arbitrage entre survie et qualité de cette survie (indicateur QALY). L'intérêt d'un tel indicateur est notamment de rendre possible les comparaisons entre des programmes différents ou entre différents secteurs. Cependant cet indicateur présente certaines limites : un indicateur unique de résultat intégrant la qualité de vie ne peut rendre compte de l'ensemble des dimensions de la qualité de vie ; les arbitrages entre espérance de vie et qualité de vie doivent être indépendants l'un de l'autre, ce qui est rarement vérifié ; mais surtout, se pose le problème de l'agrégation des préférences individuelles (notamment quand les individus diffèrent considérablement) (Johannesson, 1999 ; Brouwer et Koopmanschap, 2000 ; Dolan et Edlin, 2002). Si l'indicateur QALY n'apparaît pas comme le meilleur indicateur socio-économique, il découle d'une approche très intéressante : la révélation des préférences individuelles par rapport aux conséquences de différents programmes et leur probabilité de succès. Les économistes ont cherché à développer des outils plus pertinents et basés sur cette approche. La mesure de la « disposition à payer » des patients pour différents programmes de santé en est un. Les études évaluant la disposition à payer des individus expriment les résultats d'un programme non plus sous la forme d'une efficacité médicale, mais par une valorisation monétaire de ce résultat (la somme que l'individu est prêt à payer pour accéder à ce

programme). Cette approche se révèle particulièrement séduisante dans son adéquation avec la théorie économique du bien-être (Bala et coll., 1998 ; Shackley et Donaldson, 2002). À ce jour, aucune étude de type « *Willingness to pay* » n'a été réalisée pour l'infection à VHC. Cette approche pourrait s'avérer intéressante en transfusion sanguine en rendant plus transparent l'effort financier que les individus seraient prêts à consentir pour réduire le risque résiduel en transfusion.

Les évaluations économiques du dépistage et du traitement de l'infection à VHC doivent donc s'appuyer sur ces nouvelles approches : intégrer l'évaluation des coûts indirects monétaires et non monétaires, compléter les mesures de survie par des mesures spécifiques de la qualité de vie chez les patients infectés par le VHC et traités, révéler les préférences individuelles des patients, réaliser des analyses de sensibilité sur les paramètres incertains.

Bibliographie

AL MESHARI K, ALFURAYH O, AL AHDAL M, QUNIBI W, KESSIE G, DE VOL E. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients : comparison of two new hepatitis C antibody assays with a second-generation assay. *J Am Soc Nephrol* 1995, **6** : 1439-1444

BALA MV, WOOD LL, ZARKIN GA, NORTON EC, GAFNI A, O'BRIEN B. Valuing outcomes in health care : comparison of willingness to pay and quality-adjusted life-years. *J Clin epidemiol* 1998, **51** : 667-676

BECK JR, PAUKER SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983, **3** : 419-458

BENNETT WG, INOUE Y, BECK JR, WONG JB, PAUKER SG, DAVIS GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon alpha2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997, **127** : 855-865

BERGER K, FISCHER T, SZUCS TD. Cost-effectiveness analysis of paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin as first-line therapy in advanced ovarian cancer. A European perspective. *Eur J Cancer* 1998, **34** : 1894-1901

BONIS P, IOANNIDIS J, CAPPELLERI J, KAPLAN M, LAU J. Correlation of biochemical response to interferon alfa with histological improvement in hepatitis C : a meta-analysis of diagnosis test characteristics. *Hepatology* 1997, **26** : 1035-1044

BROUWER WB, KOOPMANSCHAP MA. On the economic foundations of CEA. Ladies and gentlemen, take your positions ! *J Health Econ* 2000 **19** : 439-459

BUSCH MP, KORELITZ JJ, KLEINMAN SH, LEE SR, AUBUCHON JP, SCHREIBER GB. Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion* 1995, **35** : 903-910

BUTI MM, CASADO A, FOSBROOK L, WONG JB, ESTEBAN DR. Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000, **33** : 651-658

CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, OVERBY LP, BRADLEY DW, HOUGHTON H. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989, **244** : 359-362

COUROUCÉ AM, BARIN F, BOTTE C, LUNEL F, MAISONNEUVE P, MANIEZ M, TREPO C. A comparative evaluation of the sensitivity of seven anti-hepatitis C virus screening tests. *Vox Sang* 1995, **69** : 213-216

DE KONING HJ, VAN INEVELD BM, VAN OORTMARSSEN GJ, DE HAES JC, COLLETTE HJ et coll. Breast cancer screening and cost-effectiveness ; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer* 1991, 49 : 531-537

DESENCLOS JC, DUBOIS F, COUTURIER F, PILLONEL J, ROUDOT-THORAVAL F et coll. Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France, 1994-95. *BEH* 1996, **5** : 22-23

DESMORAT H. Hépatite C et qualité de vie. *Réseaux Hépatites* 1998**, 9** : 6-7

DEUFFIC S, POYNARD T, VALLERON AJ. Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat* 1999, **6** : 411-413

DJOSSOU F, SALMI LR, LAWSON-AYAYI S, HUET C, PEREZ P et coll. Cost-benefit analysis of screening strategies by human immunodeficiency virus in French blood donor. *Transfus Clin Biol* 1999, **6** : 180-188

DOLAN P EDLIN R. Is it really possible to build a bridge between cost-benefit analysis and cost-effectiveness analysis ? *J Health Econ* 2002, **21** : 827-843

DRUMMOND M, STODDARD G, TORRANCE G, O'BRIEN B. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Economica, Paris 1998

DUBOIS F, DESENCLOS J, MARIOTTE N, GOUDEAU A. Séroprévalence et facteurs de risque de l'hépatite C dans un échantillon national de volontaires à un examen de santé de la Sécurité Sociale. *BEH* 1996, **5** : 17-19

DUCRET N, MERCIER S, COLIN C, VERGNON P, LAROCHE C et coll. Étude nationale des pratiques de dépistage de l'hépatite C chez les patients hémodialysés. *Nephrologie* 1998, **19** : 217-222

DUSHEIKO G, ROBERTS J. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa : An economic appraisal. *Hepatology* 1995, **22** : 1863-1873

GERKEN G. Clinical evaluation of a single reaction, diagnostic polymerase chain reaction assay for the detection of hepatitis C virus RNA. *J Hepatol* 1996, **24** : 33-37

GUH JY, LAI H, YANG CY, CHEN SC, CHUANG WL et coll. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995, **69** : 459-465

HILLNER B, SMITH T, DESH D. Assessing the cost-effectiveness of adjuvant therapies in breast cancer using decision analysis model. *Breast Cancer Res Treat* 1993, **25** : 97-105

JANOT C, COUROUCÉ AM, BARIN F, LUNEL-FABIANI F, TREPO C, BOTTE C. Screening tests of anti-HVC antibodies used in France. Analysis of sensitivity. *Transfus Clin Biol* 1994, **1** : 295-301

JOHANNESSON M. On aggregating QALYs : a comment on Dolan. *J Health Econ* 1999, **18** : 381-386

JOLIOT E, VANLEMMENS C, KERLEAU D, LE GALES C. Analyse coût-efficacité du traitement de l'hépatite chronique C. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : 958-967

JUSOT JF, COLIN C. Cost-effectiveness analysis of strategies for hepatitis C screening in French blood recipients. *Eur J Public Health* 2001, **11** : 373-379

KAO JH, LAI MY, HWANG YT, YANG PM, CHEN PJ et coll. Chronic hepatitis C without anti-hepatitis C antibodies by second-generation assay. A clinicopathologic study and demonstration of the usefulness of a third-generation assay. *Dig Dis Sci* 1996, **41** : 161-165

KAUR S, RYBICKI L, BACON B, GOLLAN J, RUSTGI V et coll. Performance characteristics and results of a large-scale screening program for viral hepatitis and risk factors associated with exposure to viral hepatitis B and C : results of the national hepatitis screening survey. *Hepatology* 1996, **24** : 979

KIM WR, POTERUCHA JJ, THERNEAU TM, DICKSON ER et coll. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997, **127** : 866-874

LAPANE K, JAKICHE A, SUGANO D, WENG C, CAREY W. Hepatitis C infection risk analysis : who should be screened ? Comparison of multiple screening strategies based on the National hepatitis surveillance group. *Am J Gastroenterol* 1998, **93** : 591-596

LINDSAY KL, TREPO C, HEINTGES T, SHIFFMAN ML, GORDON SC et coll. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001, **34** : 395-403

LOUBIÈRE S, ROTILY M, DURAND-ZALESKI I, COSTAGLIOLA D. Including polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations is not cost-effective. *Vox Sang* 2001, **80** : 199-204

LOUBIÈRE S, ROTILY M, MOATTI JP. Prevention could be less cost-effective than cure : the case of HCV screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2003 (sous presse)

LUNEL F, MARIOTTI M, CRESTA P, DE LA CROIX I, HURAUX JM, LEFRERE JJ. Comparative study of conventional and novel strategies for the detection of hepatitis C virus RNA in serum : amplicor, branched-DNA, NASBA and in-house PCR. *J Virol Methods* 1995, **54** : 159-171

MARCELLIN P, MARTINOT-PEIGNOUX M, GABRIEL F, BRANGER M, DEGOTT C et coll. Chronic non-B, non-C hepatitis among blood donors assessed with HCV third generation tests and polymerase chain reaction. *J Hepatol* 1993, **19** : 167-170

MICHEL P, MERLE V, GOURIER C, HAUCHAIN P, COLIN R CZERNICHOW P. Efficience comparée de trois stratégies de prise en charge de l'hépatite chronique C : influence sur le risque de cirrhose à 8 ans. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : 47-54

MICKS RA, CULLEN RW, JACKSON MA, BURRY F. Hepatitis B virus vaccine. Cost-benefit analysis of its use in children's hospital. *Clinical Pediatr* 1989, **28** : 359-365

MOATTI JP, AUQUIER P, LE COROLLER AG, MACQUART-MOULIN G. QALYS or not QALYS : that is the question ? *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, **43** : 573-583

PEREIRA A, SANZ C. A model of the health and economic impact of posttransfusion hepatitis C : application to cost-effectiveness analysis of further expansion of HCV screening protocols. *Transfusion* 2000, **40** : 1182-1191

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

REDDY KR, WRIGHT TL, POCKROS PJ, SHIFFMAN M, EVERSON G et coll. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001, **33** : 433-438

ROTILY M, LOUBIÈRE S, NIXON J, BOURLIÈRE M, HALFON P, MOATTI JP. Analyse socio-économique de différentes stratégies de dépistage de l'hépatite chronique C dans la population française. *Gastroenterol Clin Biol* 1997, **20** : S33-S40

SAAB S, BREZINA M, GITNICK G, MARTIN P, YEE HF Jr. Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001, **38** : 91-97

SAGMEISTER M, WONG JB, MULLHAUPT B, RENNER EL. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, **13** : 483-438

SAILLY J, LEBRUN T, COUDEVILLE L. Approche coût-efficacité du dépistage des virus VIH VHB VHC HTLV chez les donneurs de sang en France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1997, **45** : 131-141

SALOMON JA, WEINSTEIN MC, HAMMITT JK, GOLDIE SJ. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 761-773

SEME K, POLJAK M. Evaluation of the Amplicor HCV test : experiences after 1 year of routine use in a diagnostic laboratory. *Infection* 1996, **24** : 140-143

SENNFALT K, REICHARD O, HULTKRANTZ R, WONG JB, JONSSON D. Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2001, **36** : 870-876

SHACKLEY P, DONALDSON C. Should we use willingness to pay to elicit community preferences for health care ? New evidence from using a 'marginal' approach. *J Health Econ* 2002, **21** : 971-991

SHIELL A, BRIGGS A, FARRELL G. The cost-effectiveness of alpha interferon in the treatment of chronic active hepatitis C. *Med J Aust* 1994, **160** : 268-272

SHIELL A, BROWN S, FARRELL CG. Hepatitis C : an economic evaluation of extended treatment with interferon. *Med J Aust* 1999, **171** : 189-193

SHIELL A, LAW M. The cost of hepatitis C and the cost-effectiveness of its prevention. *Health Policy* 2001, **58** : 121-131

SIEBERT U, SROCZYNSKI G, ROSSOL S, WASEN J, RAVENS-SIEBERER BM et coll. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003, **52** : 425-432

STEIN K, ROSENBERG W, WONG J. Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C : a decision analytic model. *Gut* 2002, **50** : 253-258

STUYVER L, CLAEYS H, WYSEUR A, VAN ARNHEM W, DE BEENHOUWER H et coll. Hepatitis C virus in a hemodialysis unit : molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int* 1996, **49** : 889-895

VERGNON P, COLIN C, JULLIEN A, BORY E, MATILLON Y et coll. Évaluation médico-économique du dépistage des hépatites C et non-A non-B non-C sur les dons du sang. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1996, **44** : 66-79

WONG J, BENNETT W, KOFF R, PAUKER S. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C : risks, benefits and costs. *JAMA* 1998, **280** : 2088-2093

WONG JB, POYNARD T, LING MH, ALBRECHT JK, PAUKER SG. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Am J Gastroenterol* 2000, **95** : 1524-1530

YAZDANPANAH Y, GOLDIE SJ, PALTIEL AD, LOSINA E, COUDEVILLE L et coll. Prevention of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections in France : a cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2003, **36** : 86-96

YOUNOSSI ZM, SINGER ME, MCHUTCHISON JG, SHERMOCK KM. Cost effectiveness of interferon alpha-2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999, **30** : 1318-1324

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 provenant de sujets 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 obligatoire des donneurs par recherche des anticorps anti-VHC. Tests de 1re génération
1991	Utilisation de tests anti-VHC de 2e génération
1992	Élimination des unités de sang provenant de sujets 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 3e génération
2001	Mise en place du dépistage génomique viral systématique chez les donneurs

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

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'autopiqueurs 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 séroconversion VHC entre 1994 et 2000 (d'après Pillonel et Laperche, 2001[5] ; 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

5. 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).

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	$0,8 \times 10^{-4}$ ($0,7\text{-}0,9 \times 10^{-4}$)	0,04 (0,035-0,045)	1,2 (1,0-1,4)
2,2	$1,8 \times 10^{-4}$ ($1,6\text{-}2,0 \times 10^{-4}$)	0,09 (0,08-0,1)	2,6 (2,3-2,6)
9,2	$7,4 \times 10^{-4}$ ($4,1\text{-}10,7 \times 10^{-4}$)	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

	Infection par le virus de l'hépatite C		
Acte de soins	Oui	Non	Total
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

	Infection imputable à l'acte		
Information	Oui	Non	Total
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

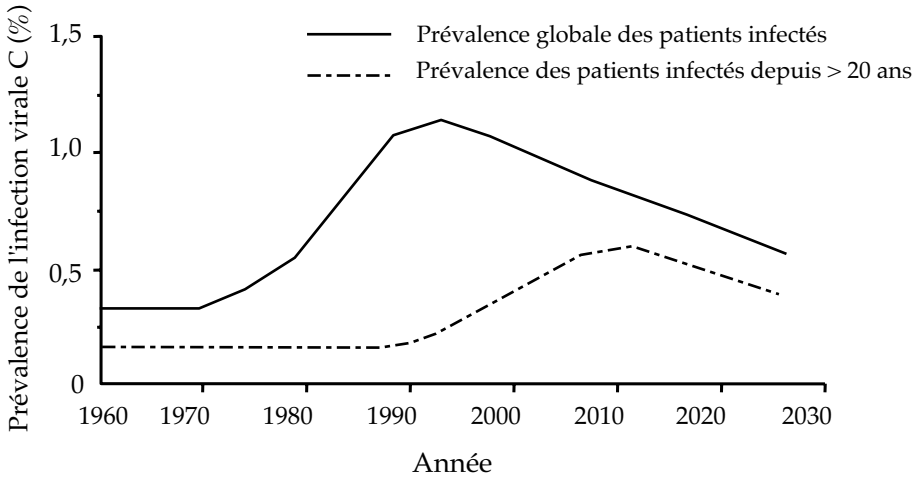
La prévalence des anticorps anti-VHC a été estimée en France en 1994, principalement à partir d'une enquête chez des assurés sociaux volontaires pour un examen de santé dans quatre régions. Elle était de 1,15 % et la recherche d'une virémie, témoignant d'une infection persistante, était positive chez 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 (1er 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

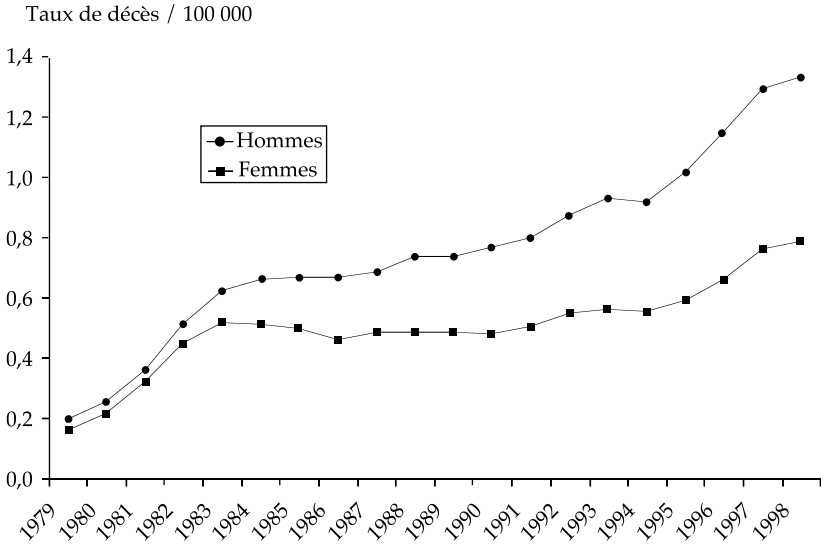
Estimation de l'évolution, sur une durée de dix ans, de la proportion des formes sévères de l'infection lors de la prise en charge (d'après Roudot-Thoraval, 1997 et Delarocque-Astagneau, 2002)

	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

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.

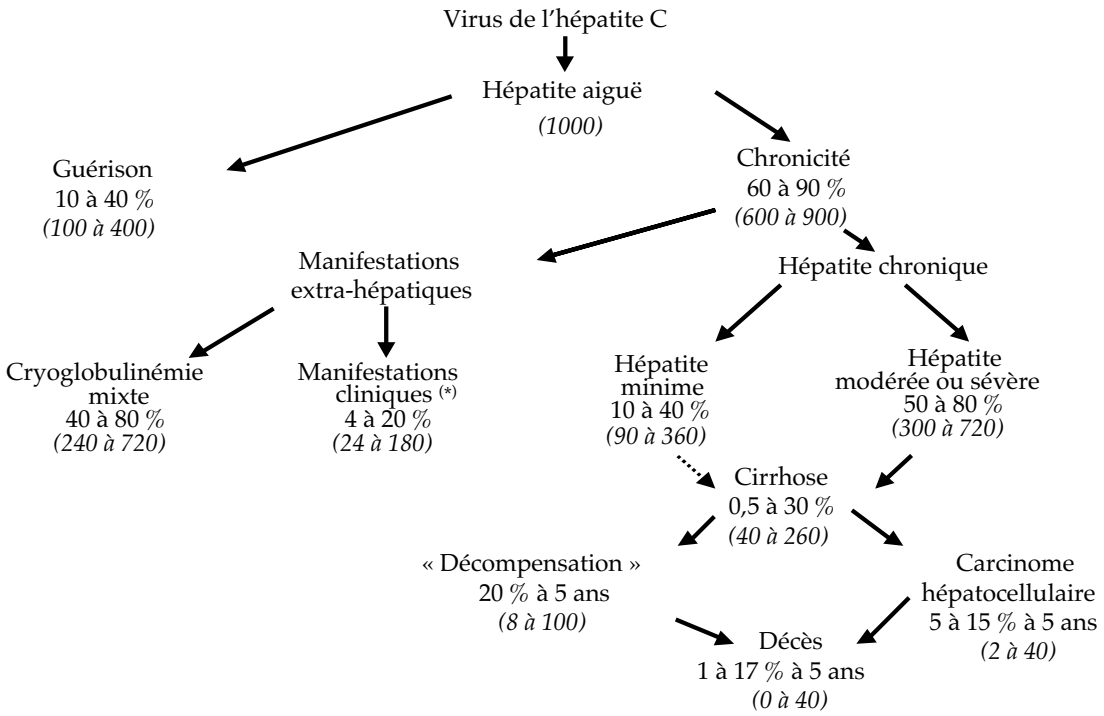
Le deuxième groupe comprend les sujets ayant une infection chronique, des lésions hépatiques minimes et une absence de facteurs favorisant la progression de la fibrose. Ces sujets sont souvent jeunes et ont des transaminases sériques normales (ou peu élevées) de façon permanente. Il est peu probable 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 Lédinghen, 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'hépatocarcinogenèse. 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 Néphropathies glomérulaires membranoprolifératives Fatigue Porphyries cutanées tardives Syndromes secs Autoanticorps	Syndromes lymphoprolifératifs Vascularites systémiques Thrombopénies auto-immunes Prurit Arthralgies et myalgies Troubles de l'humeur et des fonctions supérieures	Leucoencéphalite multifocale progressive Polyradiculonévrite Érythème noueux Diabète Fibrose pulmonaire Sarcoïdose Hépatite auto-immune	Dysthyroïdies Psoriasis/Lichen Vascularite cutanée Neuropathie périphérique Maladies psychiatriques Cytopénie 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 témoignant 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 récidive 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

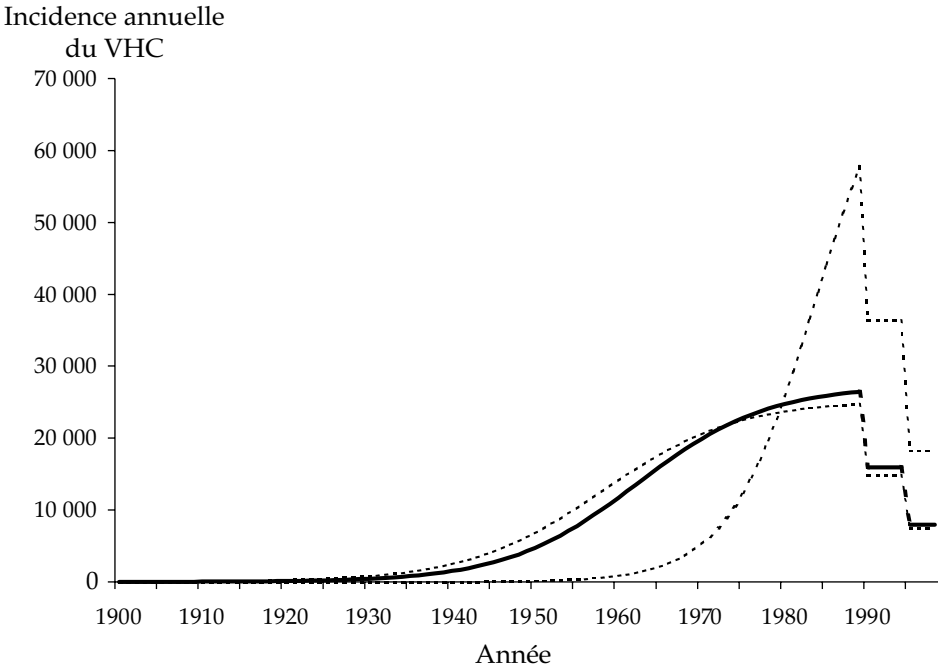
Modèles prévisionnels de l'épidémie de l'infection par le VHC

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	Éclairer 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.



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	Dusheiko, 1995 ; Shiell, 1999 ; Wong, 2000
		6 250/QALY	Kim, 1997
IFN + ribavirine 6 mois	Abstention	2 355/année de vie sauvée	Wong, 2000
		6 820/QALY	Yonoussi, 1999
IFN + ribavirine 12 mois	IFN + ribavirine 6 mois	2 560/année de vie sauvée	Wong, 2000
		8 920/QALY	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 minimes 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 minimes 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 minime 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 minime, 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, brossage 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

Hépatite C

Transmission nosocomiale
Etat de santé et devenir des personnes atteintes

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), qui touche environ 1 % de la population française, représente un problème majeur de santé publique du fait des complications sévères – cirrhose et hépatocarcinome notamment – survenant chez une partie des personnes infectées. En raison de la longueur de la phase asymptomatique de l'infection (15-20 ans en moyenne) et d'un pic de contamination situé entre 1980 et 1990, la mortalité par hépatocarcinome et cirrhose devrait augmenter jusqu'aux années 2010-2020.

Grâce à l'efficacité du dépistage des donneurs de sang et à un renforcement de l'application des règles d'hygiène en milieu de soins, on peut estimer que l'incidence a diminué de 40 % au cours des années 1990. L'incidence résiduelle des nouvelles contaminations est largement en rapport avec l'usage intraveineux de drogue. L'imputabilité d'une infection à un acte médical se rapporte donc principalement à des actes anciens ; cette recherche d'imputabilité s'avère souvent difficile.

Médecine hospitalière et médecine ambulatoire sont appelées à offrir à chaque personne chroniquement infectée une prise en charge adaptée au stade de sa maladie et tenant compte de sa qualité de vie.

Cette expertise collective, réalisée à la demande de la Direction générale de la santé sous l'égide de l'Inserm, présente un bilan des connaissances sur l'évaluation des risques, passés et actuels, de transmission nosocomiale du VHC et sur l'état de santé et le devenir des personnes infectées.

Prix 28 €

ISBN 2-85598-826-8
ISSN 1264-1782

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale
www.inserm.fr