

## Dossier de presse

---

Paris, le 26 juin 2003

### **Hépatite C : Transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteintes**

#### *Une expertise collective de l'Inserm*

En France, environ un pour cent de la population adulte – 500 000 à 650 000 personnes – porte des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC). La majorité des personnes qui possèdent ces anticorps sont porteuses du VHC et sont ou seront, affectées d'une hépatite chronique, compliquée d'une cirrhose dans 0,5 à 30 % des cas. La cirrhose constitue elle-même un facteur de risque de cancer hépatocellulaire (5 à 15 % des cirrhoses à 5 ans).

Jusqu'en 1991, la transfusion sanguine était le principal mode de contamination. Sa sécurisation a considérablement réduit le risque résiduel, mais ses effets ne sont pas encore visibles en terme de prévalence. En outre, de nombreuses personnes contaminées voici plus d'une décennie sont encore dans la phase silencieuse de la maladie et ignorent leur statut sérologique. Les travaux de modélisation de l'épidémie tendent à montrer que la mortalité par cancer hépatocellulaire va s'accroître dans les années à venir. Par ailleurs, de nouvelles contaminations surviennent, principalement chez les usagers de drogue injecteurs, et la transmission résiduelle en milieu de soins mobilise également l'attention. Le nombre de nouveaux cas est sans doute en diminution du fait d'un renforcement des mesures de d'hygiène, mais il reste impossible à chiffrer. Ce risque doit néanmoins être évalué afin d'améliorer la prévention.

La Direction générale de la santé (DGS), dans le cadre du plan national de lutte contre l'hépatite C, a souhaité interroger l'Inserm à travers la procédure d'expertise collective pour recueillir des données et recommandations sur deux aspects cruciaux :

- **l'évaluation des risques de contamination nosocomiale** afin de prévenir ces contaminations et d'aider à la recherche d'imputabilité d'une infection à des produits sanguins ou à un acte médical.
- **l'évolution de l'épidémie, l'état de santé, la qualité de vie et le devenir des personnes atteintes.**

L'Inserm a coordonné le travail d'un groupe pluridisciplinaire d'experts rassemblant médecins et chercheurs en hépatologie, virologie, épidémiologie et biostatistique, économie et santé publique, pour répondre à cette demande. Les experts recommandent :

- **Afin de connaître et réduire le risque nosocomial** : le renforcement du dispositif de recueil des données sur les infections nosocomiales ; des enquêtes de pratiques dans certains secteurs à risque (anesthésie) mais également en dentisterie, piercing, tatouage... ; la formation des personnels soignants dans tous les domaines à risque de transmission et en particulier dans les centres d'hémodialyse.
- **Pour rechercher une imputabilité** : des enquêtes de traçabilité ; des études épidémiologiques sur les risques ; une formation des acteurs des secteurs social, sanitaire et juridique.
- **Pour une meilleure prise en charge de chacune des personnes infectées** : une évaluation du stade de sa maladie ; une recherche des facteurs de progression vers la cirrhose ; des conseils de vie ; une prise en compte des manifestations extra-hépatiques et de la qualité de vie.
- **Pour améliorer les connaissances sur les facteurs prédictifs d'évolution** : des études de cohortes de patients atteints de lésions hépatiques à différents stades ; le développement de tests simples non invasifs d'évaluation de la fibrose (transformation fibreuse du tissu hépatique).
- **Afin d'éclairer la décision en santé publique** : la mise au point de modèles prévisionnels de l'épidémie intégrant les données au fur et à mesure de leur disponibilité ; des études médico-économiques des nouvelles modalités de prises en charge des patients en tenant compte des coûts indirects, de la qualité de vie et des dispositions à payer.

## Maîtriser le risque de transmission nosocomiale

La transfusion de sang ou de produits dérivés du sang a joué un rôle majeur dans la diffusion du virus de l'hépatite C jusqu'en 1990. Les mesures prises entre 1985 et 2001 pour sécuriser le don du sang ont permis aujourd'hui de quasiment rayer de la liste des causes d'hépatite C. Pour 2002, le risque transfusionnel est estimé à une hépatite pour 6 650 000 dons.

La transmission nosocomiale non transfusionnelle a également joué un rôle important dans le développement de l'infection en raison de l'utilisation de seringues en verre et d'aiguilles non jetables jusqu'en 1970 voire plus tard, d'une désinfection parfois insuffisante du matériel médicochirurgical et de la réutilisation de matériel jetable avant les recommandations de la DGS

### 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

En 2001, une étude des séroconversions chez des donneurs de sang a suggéré une association entre l'infection par le VHC et des antécédents d'hospitalisation et d'actes médicochirurgicaux. Cette étude, bien que peu représentative, a relevé une exposition nosocomiale chez 33 % des sujets (18 % par actes invasifs et 15 % par chirurgie).

**Infections par le VHC : facteurs de risque mesurés chez 112 donneurs de sang testés VHC (+) entre 1994 et 2000 (d'après Pillonel et Laperche, 2001)**

Facteur de risque potentiel	Pourcentage des séroconversions
Usage de drogue intraveineux	20
Actes invasifs	18
Chirurgie	15
Exposition professionnelle	5
Partenaire VHC (+)	10
Tatouage	1
Inconnu	30

Chez les patients pris en charge dans les structures hospitalières (ayant développé une maladie après une contamination 10 ou 20 ans auparavant), l'exposition nosocomiale, hors transfusion, est un facteur de contamination pour 15 % d'entre eux.

Malgré le renforcement des mesures de sécurité pour les procédures de stérilisation et de désinfection des dispositifs médicaux, **des poches de contamination persistent.**

Les **patients hémodialysés** constituent une population à haut risque. L'incidence annuelle (nombre de nouveaux cas) de l'infection est estimée actuellement à 0,5 % dans les pays industrialisés. La contamination est favorisée, à travers les actes de soins, par la proximité physique entre les patients infectés et les patients non infectés. Le risque semble persister malgré le respect des règles d'hygiène universelles. C'est pourquoi les experts préconisent une surveillance biologique afin d'identifier rapidement les nouveaux cas et de prendre des mesures correctives. Ils demandent également que soit évalué l'intérêt de l'organisation de séances d'hémodialyse effectuées séparément selon que les patients sont porteurs ou non du virus.

**Les interventions chirurgicales et les actes d'endoscopie sont potentiellement à risque de transmission**, souvent du fait d'un déficit d'application des règles d'hygiène universelles.

Quatre études cas-témoins, dont trois françaises, ont évalué le risque lié à l'endoscopie. Un facteur de risque variant de 1,23 à 8,5 selon les études et le type d'acte (avec ou sans biopsie) a été mis en évidence. Le risque potentiellement lié à l'endoscopie peut également être associé à la pratique de l'anesthésie, par réutilisation du même matériel d'un malade à l'autre.

Des antécédents chirurgicaux sont en outre identifiés comme facteurs indépendants de risque d'infection (variant de 1,36 à 12,1 selon le type de chirurgie) dans ces mêmes études cas-témoins. La chirurgie uro-génitale et gynécologique présente les risques les plus élevés. D'autres travaux signalent également des risques associés à des soins plus habituels (soins de pédicure, d'ulcères cutanés, acupuncture...).

Quant à la **transmission entre soignants et patients, elle reste un événement rare**, dont la fréquence ne peut être estimée que par des modélisations. En considérant qu'un chirurgien effectue 500 actes par an, on situe la probabilité annuelle qu'il transmette le VHC à un patient entre 0,04 % et 0,37 %. Dans le sens inverse, deux études françaises évaluent la probabilité de contamination d'un chirurgien par un patient entre 0,01 à 1,9 % par an.

## **Former à la recherche et à l'évaluation d'imputabilité**

Les données d'évaluation du risque fournies par l'approche épidémiologique sont précieuses pour **évaluer l'imputabilité** à un acte médical de l'infection par le VHC constatée chez un patient. Le calcul est néanmoins complexe et doit tenir compte des caractéristiques du patient (âge, maladie sous-jacente...), de la nature de l'acte de soins, de sa fréquence, du lieu de l'acte, de l'évaluation du risque en fonction de la date présumée de la contamination. Il nécessite de faire appel à des personnes formées à ce type de démarche.

Le problème est beaucoup plus simple lorsque l'infection est observée après un acte de soins unique, chez un patient ayant une sérologie virale négative avant l'acte, et que l'on retrouve l'origine de la contamination après enquête. Cette situation est cependant très rare.

## **Mieux connaître l'évolution de l'épidémie**

Compte tenu de l'ensemble des mesures prises pour contrôler les transmissions transfusionnelles (dosage d'enzymes hépatiques, détection d'anticorps anti-VHC et du génome viral dans les dons de sang...) et nosocomiales (matériel à usage unique, recommandations de désinfection et de respect des règles universelles d'hygiène), on peut estimer que l'incidence a diminué dans les pays industrialisés depuis le début des années 1990. Ainsi, les hépatites post-transfusionnelles ont quasiment disparu en 10 ans, passant d'une incidence de 2,4 % en 1990 à 0,2 % en 1995. Aujourd'hui, l'incidence est de moins d'une hépatite par an.

Globalement, la diminution de l'incidence de l'infection virale Ca été estimée à 80 % aux Etats-Unis et à 40 % en France. Cependant, **l'influence de la diminution de l'incidence sur la prévalence de l'infection n'est pas connue à ce jour**. La prévalence de l'infection (recherche des anticorps anti-VHC) a été estimée à 1,15 % d'après une enquête réalisée en 1994 chez les assurés sociaux volontaires pour un examen de santé dans quatre régions françaises. Une nouvelle enquête menée dans les mêmes conditions et dont les résultats seront prochainement publiés devrait permettre de connaître la tendance évolutive de la prévalence sur une période de 10 ans.

Par modélisation, la confrontation des données d'incidence et de prévalence permet de suggérer une diminution globale de la prévalence à partir de 1995. Mais le nombre de patients infectés depuis plus de 20 ans continuera d'augmenter jusqu'en 2010-2020. De même, le nombre de malades atteints de cirrhose semble augmenter d'année en année, constituant une lourde charge pour les établissements de soins.

**Une augmentation du nombre de cancers hépatocellulaires, ainsi que du nombre de décès liés au VHC, est attendue jusqu'en 2030** d'après le modèle français. L'impact des thérapeutiques sera cependant déterminant. Les pratiques actuelles de traitement sont insuffisantes pour avoir un impact sur la morbidité et la mortalité dans les vingt prochaines années. En effet, actuellement le traitement ne concerne qu'une minorité de patients (tous ne sont pas candidats au traitement et tous ne sont pas dépistés). D'autre part, le traitement n'est efficace aujourd'hui que chez un patient sur deux. 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 ces populations. L'efficacité des traitements et une prise en charge plus large seraient susceptibles d'atténuer cette tendance à l'augmentation.

## 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 cancer hépatocellulaire	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)

### Définir l'état de santé des personnes infectées selon le stade de la maladie

L'amélioration de la connaissance de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC permet d'identifier quatre groupes de malades (correspondant à quatre stades de l'infection). La gravité de l'hépatite est liée au risque d'évolution vers la cirrhose, dont les complications sont les principales causes de décès. Le diagnostic de cirrhose est actuellement fondé sur l'histologie hépatique, nécessitant une ponction-biopsie hépatique, qui reste l'examen de référence. Le groupe d'experts recommande de tester la validité et la fiabilité des nouvelles méthodes non invasives qui permettraient d'évaluer le degré de fibrose.

#### Quatre groupes de malades identifiés selon la sévérité des lésions hépatiques

I : Sérologie VHC positive et absence confirmée du génome viral dans le sérum ; pas de lésions histologiques hépatiques significatives : ces sujets sont guéris.

II : Infection chronique, mais lésions hépatiques minimales et absence de facteurs favorisant la progression de la fibrose. Il est peu probable qu'un traitement antiviral modifie significativement l'espérance de vie à court ou moyen terme de ces malades. Souvent jeunes, ils peuvent avoir des troubles psychologiques et une altération de la qualité de vie qui doivent être pris en considération.

III : Lésions hépatiques significatives sans cirrhose constituée et/ou facteurs de risque d'aggravation des lésions. Ces patients correspondent actuellement à l'indication privilégiée du traitement. L'abstinence d'alcool, la réduction de l'excès de poids et la prise en charge optimisée pourra réduire le risque de lésions hépatiques sévères, surtout une cirrhose.

IV : Cirrhose : ces patients sont menacés à court terme de complications graves et de décès.

**Plusieurs facteurs aggravants de la maladie hépatique sont désormais clairement identifiés.** Parmi les facteurs liés à l'hôte, plus l'âge est élevé (supérieur à 40 ans) au moment de la contamination, plus le risque de progression vers la fibrose est grand. 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. Surpoids, diabète et hyperlipidémie accroissent le risque de progression de la fibrose (ce risque semble confirmé par l'effet bénéfique des mesures diététiques, et notamment de l'amaigrissement). Des facteurs génétiques ou immunogénétiques sont en outre suspectés d'influencer le cours de la maladie.

Parmi les facteurs liés à l'environnement, la consommation d'alcool ainsi que la coinfection 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.

Concernant les facteurs liés au virus, certaines études suggèrent un effet néfaste du génotype 1b par rapport à d'autres génotypes et de la virémie quantitative (reflet de la multiplication virale et de la charge virale intra-hépatiques) : ils pourraient influencer la sévérité de la maladie.

Le groupe d'experts recommande **d'adapter la prise en charge et le suivi de chaque patient selon le stade de sa maladie et les éventuels cofacteurs d'aggravation** : suivi régulier pour les personnes présentant des lésions minimales sans facteur favorisant leur progression ; recommandations de traitement et d'hygiène de vie (pas de consommation d'alcool, pas d'excès de poids) pour les patients présentant des lésions significatives avec ou sans cirrhose constituée ; prise en charge des patients ayant une cirrhose constituée ; accès rapide à la transplantation en cas d'insuffisance ou de cancer hépatocellulaire. Le groupe d'experts attire l'attention sur la nécessité d'impliquer le secteur libéral dans la prise en charge, notamment thérapeutique, des patients.

## **Personnaliser la prise en charge en tenant compte de la qualité de vie**

Il est difficile de modéliser pour un patient donné l'évolution de son infection. Les données nécessaires manquent pour le faire. C'est pourquoi le groupe d'experts recommande de mettre en place des cohortes pour étudier les facteurs prédictifs de progression de la maladie ainsi que leurs interactions.

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 facteurs objectifs de réussite du traitement, la gestion des effets indésirables.

L'impact des manifestations hépatiques et non 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 spécifiques) qui permettent des évaluations objectives prenant en compte le point de vue des patients.

### **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		

Pour **définir la qualité de vie d'une personne** ayant une hépatite chronique, le groupe d'experts recommande de tenir compte : du point de vue du patient, recueilli grâce à **l'utilisation de questionnaires de qualité de vie** ; de son état général et des comorbidités ; de l'asthénie et de l'expression clinique des manifestations extra-hépatiques ; du traitement antiviral ; des caractéristiques sociodémographiques du patient (âge, sexe, niveau d'éducation...). Cette prise en charge peut être effectuée par les soignants du secteur libéral comme par ceux du secteur hospitalier, à condition de les former, en particulier au maniement des outils standardisés de mesure de qualité de vie prenant en compte la dimension psychologique (anxiété, capacité à faire face...).

Cependant, l'analyse précise des déterminants des modifications de la qualité de vie est loin d'être achevée. Il apparaît ainsi nécessaire **de développer et de systématiser l'étude de la qualité de vie des personnes atteintes** et d'améliorer les protocoles et les outils d'évaluation.

## Développer des recherches

### Perfectionner les techniques de désinfection

Malgré l'efficacité reconnue des procédures d'hygiène recommandées par la DGS, il serait utile de disposer de techniques de désinfection efficaces avec un protocole plus court, notamment en ce qui concerne les endoscopes.

### Évaluer le risque lié à l'hémodialyse

L'incidence actuelle, l'efficacité d'un traitement au stade aigu de la maladie, de même qu'une organisation de soins séparant patients infectés et non infectés (en particulier dans des situations d'urgence ou d'activité intense), gagneraient à être évaluées, y compris à l'aide de modèles mathématiques.

### Rechercher les relations causales entre le VHC et les manifestations extra-hépatiques

De nombreuses manifestations extra-hépatiques non spécifiques sont décrites dans l'hépatite chronique virale C mais leur éventuel lien de cause à effet avec le virus, difficile à prouver, nécessite de nouvelles recherches.

### Améliorer les protocoles et les outils d'évaluation de la qualité de vie

Cette expertise a souligné l'intérêt de mesurer la qualité de vie des sujets infectés par le VHC. Cependant, des études qualitatives reposant sur des effectifs suffisants et représentatifs de la population seraient profitables.

□ **Évaluer les aspects médico-économiques des nouvelles modalités de prises en charge des patients**

Les évaluations économiques des programmes de dépistage et de traitement de l'infection par le VHC, qu'elles soient françaises ou étrangères, montrent certaines limites. Le groupe d'experts recommande d'intégrer dans les études les données récentes, les coûts indirects et futurs liés au dépistage et la prise en charge, une mesure appropriée de la qualité de vie et la disposition à payer au niveau individuel ou collectif.

□ **Développer des nouveaux modèles mathématiques prévisionnels**

La modélisation mathématique est une approche utile lorsque les données disponibles sont insuffisantes. Le groupe d'experts souligne la valeur des simulations pour évaluer la dynamique de l'épidémie et ses conséquences futures, tout en préconisant la mise à jour des modèles au fur et à mesure que paraissent de nouvelles données.

### **Qu'est-ce que l'expertise collective ?**

L'expertise collective Inserm fait le point, dans un domaine précis, sur les connaissances scientifiques et médicales. Pour répondre à une question posée par les pouvoirs publics ou le secteur privé, l'Inserm réunit un groupe pluridisciplinaire d'experts composé de scientifiques et de médecins. Ces experts rassemblent et analysent la littérature scientifique internationale (plus de 600 articles pour cette expertise collective) et en font une synthèse. Des lignes de force sont dégagées et des recommandations sont ensuite élaborées afin d'aider le demandeur dans sa prise de décision.

### **Qui a réalisé cette expertise ?**

---

#### **□ Les experts**

**Jean-Pierre BRONOWICKI**, Service d'Hépatogastro-entérologie, CHU de Nancy

**Jean-Pierre DAURÈS**, Laboratoire d'Epidémiologie et de Biostatistique, Institut universitaire de Recherche clinique, Montpellier

**Sylvie DEUFFIC-BURBAN**, Centre de recherches économiques, sociologiques et de gestion, Université catholique de Lille

**Daniel DHUMEAUX**, Service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

**Jacques IZOPET**, Laboratoire de Virologie, Hôpital de Purpan, Toulouse

**Alain LEPLÈGE**, EA 2494, UFR Cochin-Port Royal, Université Paris V

**Sandrine LOUBIÈRE**, Epidémiologie et Sciences sociales, Inserm U 379, Marseille

**Stanislas POL**, Inserm U 370 - Unité d'Hépatologie, Hôpital Necker, Paris

**André Jean RÉMY**, Service d'Hépatogastro-entérologie, Centre hospitalier de Perpignan

**Françoise ROUDOT-THORAVAL**, Service de Santé publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil

**Louis-Rachid SALMI**, Institut fédératif de recherche de Santé publique, Université Victor Segalen, Bordeaux

**Jean-Claude TRINCHET**, Service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy

**Yazdan YAZDANPANA**H, Service des Maladies infectieuses et du voyageur, Centre hospitalier de Tourcoing

#### **□ La coordination scientifique**

Centre d'expertise collective de l'Inserm, Paris, sous la responsabilité de Jeanne ETIEMBLE

#### **Contact presse Inserm**

Séverine Ciancia

Tel. : 01 44 23 60 86/97

Fax : 01 45 70 76 81

Mél : [presse@tolbiac.inserm.fr](mailto:presse@tolbiac.inserm.fr)

Cette expertise collective est publiée sous le titre :

« **Hépatite C. Transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteinte** »

Editions INSERM, 2003, 280 pages, 28 euros

tél : 01 44 23 60 82 - mél : [durrande@tolbiac.inserm.fr](mailto:durrande@tolbiac.inserm.fr)