

MASTER 2<sup>ème</sup> ANNEE  
Santé publique Paris XI et Sciences et santé Paris XII  
SPECIALITE  
**SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DES MALADIES  
HUMAINES ET ANIMALES**

**RAPPORT DE STAGE**

---

**Prévalence hospitalière des hépatites B et C chroniques et  
mortalité associée en France entre 2004-2011 :  
Données du PMSI**

Présenté par

Alexandra SEPTFONS

Réalisé sous la direction de : Mme Christine LARSEN

Organisme : Institut de Veille Sanitaire

Période de stage : Du 2 Janvier au 14 juin 2013

Date de soutenance : Le 26 Juin 2013

Année universitaire 2012-2013

## Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui, grâce à leur aide et leur participation, m'ont permis l'élaboration de ce travail, et plus particulièrement :

Mme Christine SAURA et

Mme Caroline SEMAILLE,

pour avoir accepté de m'accueillir au sein du Département des Maladies Infectieuses et de leur équipe.

Mme Christine LARSEN,

pour sa grande gentillesse, son soutien, ses conseils, son aide précieuse concernant l'aspect épidémiologique et clinique des hépatites virales, sa patience, pour tout le temps qu'elle m'a accordé durant ces derniers mois, pour sa très grande disponibilité, et sa prévenance à mon égard durant tout le stage ce qui m'a particulièrement touchée

Mme Pascale BERNILLON,

pour son aide apportée en statistique, pour son regard critique sur le sujet de l'épidémiologie, pour sa grande disponibilité, pour ses conseils et sa grande gentillesse

Mme Cécile BROUARD,

pour son aide précieuse pour l'orientation de mon rapport, pour ses critiques pertinentes aux différentes étapes du présent travail, pour son soutien et ses encouragements ainsi que sa gentillesse à mon égard

M. Javier NICOLAU

pour son aide concernant tous les aspects complexes du PMSI et des bases de données, sa disponibilité pour participer aux réunions de travail, son soutien, et sa grande gentillesse

M. Etienne LUCAS,

pour son aide concernant la base de données HAD, sa patience et sa gentillesse

Mme Alisson GAUTIER,

pour son aide très précieuse concernant l'utilisation de STATA, pour tous les aspects méthodologiques de son travail qui m'ont été d'une grande aide pour l'élaboration de ce rapport, pour sa gentillesse et sa grande disponibilité.

A l'ensemble de l'unité VIC ainsi qu'aux jeunes du DMI pour leur accueil chaleureux, leur bonne humeur quotidienne et leur très grande gentillesse qui ont contribué à faire de ce stage une expérience agréable et très enrichissante.

## Résumé

En France, les prévalences de l'hépatite chronique B et C et la mortalité associée ont été estimées en population générale au début des années 2000. Depuis lors, aucune étude en population générale n'a été réalisée pour actualiser ces estimations. Le but de notre étude est de décrire l'évolution entre 2004 et 2011 de la prévalence, des complications et de la mortalité associées aux hépatites B et C chroniques dans la population française hospitalisée à domicile ou dans un établissement de soins.

A partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) incluant l'hospitalisation à domicile (HAD), les séjours hospitaliers des patients avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C ont été chaînés sur la période 2004-2011 en utilisant la classification internationale des maladies (CIM10) établie par l'OMS pour les diagnostics. Les caractéristiques sociodémographiques des patients, les complications (cirrhose, carcinome hépatocellulaire (CHC)), et certaines pathologies ou comorbidités (lymphome non Hodgkinien, coïnfection VIH, syndrome métabolique (diabète non insulino-dépendant ou obésité), dépendance à l'alcool ou à d'autres substances psychoactives) associées au séjour ainsi que les décès ont été analysés. Une analyse de survie des patients hospitalisés dès le premier séjour avec un diagnostic de complications a été effectuée par un modèle de régression à accélération des risques Log-Logistique et une analyse multiniveaux a été réalisée pour estimer les facteurs de risque de décès au premier séjour avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C, et

Entre 2004 et 2011, 54 409 patients avec une hépatite B et 161 387 avec une hépatite C ont été hospitalisés. La prévalence hospitalière de l'hépatite chronique B a augmenté passant de 0,09% à 0,11%, celle de l'hépatite C a diminué passant de 0,45% à 0,33%. Les hommes sont majoritaires, 61,9% pour ceux atteints d'hépatite B et 58,4% pour ceux atteints d'hépatite C. Comparés aux femmes, les hommes hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B chronique sont plus âgés (50,6 ans versus 47,7 ans) en moyenne alors qu'ils sont plus jeunes en cas de diagnostic associé d'hépatite C chronique (53,0 contre 59,4 ans). Les diagnostics de cirrhose et de CHC sont plus fréquemment associés à l'hospitalisation en cas d'hépatite C chronique que d'hépatite B, respectivement 24,3% versus 16,6% ( $p < 0,001$ ) et 6,7% versus 5,9% ( $p < 0,001$ ).

Parmi les 26 129 patients décédés entre 2004 et 2011 (9,1% avec une hépatite B chronique ; 13,1% avec une hépatite chronique C), une complication avait été diagnostiquée chez 60,2% et 61,0% des patients hospitalisés respectivement avec une hépatite B et une hépatite C. Durant cette période, la létalité a augmenté passant de 4,9% à 7,7% pour ceux atteints d'hépatite B et de 4,6% à 10,6% pour ceux atteints d'hépatite C. Comparés aux femmes, les hommes ont une létalité plus élevée (13,0% versus 9,9% ;  $p < 0,001$ ), et sont plus jeunes au décès quel que soit le diagnostic associé d'hépatite chronique (en moyenne : 61,1 ans versus 67,3 ans pour hépatite B ; 61,7 ans versus 70,3 ans pour hépatite C).

Les facteurs de risque associés au décès lors de la première hospitalisation (inclusion) avec un diagnostic d'hépatite B chronique sont le fait d'être un homme, d'être âgé de plus de 30 ans, d'avoir un diagnostic de dépendance à l'alcool et de complication (cirrhose ou CHC). A ces facteurs de risque au décès à l'inclusion, sont associés pour les patients hospitalisés avec une hépatite C chronique les diagnostics de dépendance aux substances psychoactives, de lymphome non hodgkinien et de co-infection avec le VIH.

Le décès est plus précoce pour les patients ayant une hépatite B chronique compliquée en cas de résidence hors Ile de France, de séjour en HAD, d'âge supérieur à 50 ans, de dépendance à l'alcool et de diagnostic de CHC comparé à celui d'une cirrhose; pour les patients avec une hépatite chronique C compliquée le décès est plus précoce chez les hommes et en cas de résidence hors Ile de France, de séjour en HAD, d'âge supérieur à 40 ans, de dépendance à l'alcool, et de lymphome non Hodgkinien, et de CHC comparé à celui d'une cirrhose.

Ces résultats sont concordants avec les données épidémiologiques connues de 2004 et de 2001. Ce travail montre que l'analyse des séjours et des décès hospitaliers est possible et pertinente grâce aux données du PMSI et que celui-ci apparaît comme un réel outil de surveillance, en tenant compte de ses biais et limites.

Mots clés : Hépatite chronique B et C, prévalence, complications, mortalité

# Sommaire

<b>Résumé</b> .....	3
<b>Sommaire</b> .....	4
<b>Liste des abréviations</b> .....	7
<b>Introduction</b> .....	8
<b>I. Synthèse bibliographique</b> .....	9
1 Hépatite chronique B.....	9
1.1 Contexte .....	9
1.2 Épidémiologie de l'hépatite B en France.....	9
1.3 Mode de transmission .....	10
1.4 Complications .....	10
1.5 Mortalité.....	11
1.6 Traitements .....	11
1.7 Vaccination et couverture vaccinale .....	11
2 Hépatite chronique C.....	12
2.1 Contexte .....	12
2.2 Epidémiologie de l'hépatite C en France.....	12
2.3 Mode de transmission .....	13
2.4 Complications .....	13
2.5 Mortalité.....	14
2.6 Traitements .....	14
<b>II. Objectifs</b> .....	15
<b>III. Matériels et méthodes</b> .....	15
1 Matériels.....	15
1.1 Source de données .....	15
1.1.1 Anonymisation- Principe du chainage anonyme.....	15
1.1.2 PMSI MCO.....	16
1.1.3 PMSI HAD.....	16
2 Méthodes.....	17
2.1 Population d'étude .....	17
2.1.1 Population source, population cible et période d'étude.....	17
2.1.2 Définitions de cas.....	17
2.2 Extraction et nettoyage des données.....	17
2.2.1 Base PMSI MCO .....	17
2.2.2 Base PMSI HAD .....	17

2.2.3	Fusion base PMSI MCO +HAD .....	18
2.3	Définition des variables d'intérêt .....	18
2.3.1	Décès .....	18
2.3.2	Complications d'hépatite.....	18
2.3.3	Coinfection avec le VIH.....	18
2.3.4	Morbidité liées à la dépendance à l'alcool ou aux substances .....	18
2.3.5	Syndrome métaboliques.....	19
2.3.6	Actes .....	19
3	Analyses statistiques .....	19
3.1	Analyse descriptive.....	19
3.2	Analyse analytique.....	19
3.2.1	Analyse de survie.....	19
3.2.2	Facteurs associés au décès à l'inclusion .....	21
4	Logiciels utilisés .....	22
5	Aspect éthique.....	22
<b>IV.</b>	<b>Résultats</b> .....	22
1	Description de la population d'étude .....	22
1.1	Caractéristique des personnes hospitalisées avec un diagnostic d'hépatite B et C chronique .....	22
1.1.1	Constitution des groupes de patients atteints d'hépatites B et C.....	22
1.1.2	Prévalence hospitalière annuelle .....	22
1.1.3	Répartition par sexe .....	23
1.1.4	Répartition par âge.....	23
1.1.5	Nombre moyen de séjours par année par patient .....	24
1.1.6	Type d'établissement fréquenté .....	24
1.1.7	CMD au premier séjour .....	24
1.1.8	Comorbidités .....	25
1.1.9	La dépendance aux substances .....	27
1.1.10	La co-infection VHC VHB.....	28
1.1.11	Les actes de transplantation hépatique .....	28
1.2	Prévalence hospitalière annuelle de la cirrhose, du CHC, de la mortalité par hépatite chronique B et C 29	
1.2.1	Prévalence annuelle de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire .....	29
1.2.2	Comorbidités chez les patients compliqués .....	30
1.2.3	Létalité par année.....	30
1.3	Caractéristiques des patients hospitalisés en MCO et HAD entre 2005 et 2011 .....	32
2	Analyse de survie.....	33
2.1	Description des patients compliqués .....	33

2.2	Résultat avec l'hypothèse de survie post-hospitalière jusqu'au 31/12/2011.....	35
2.2.1	Description de la mortalité observée .....	35
2.2.2	Facteurs associés au risque de décès .....	37
2.3	Résultats sans l'hypothèse de survie hospitalière.....	40
2.3.1	Description de la mortalité observée .....	40
2.3.2	Facteurs associés au risque de décès .....	40
3	Analyse multiniveau .....	40
<b>V.</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>43</b>
1	Analyse descriptive.....	43
2	Analyse analytique.....	45
2.1	Analyse de survie.....	45
2.2	Analyse multiniveau .....	47
3	Qualité des données du PMSI.....	48
<b>VI.</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>49</b>
	<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>50</b>
	<b>Liste des figures</b> .....	<b>51</b>
	<b>Annexes</b> .....	<b>52</b>
	<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>64</b>

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ATIH</b>	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
<b>CCAM</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>CEPIDC</b>	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales décès
<b>CHC</b>	Carcinome Hépatocellulaire
<b>CIM-10</b>	Classification Internationale des Maladies- 10 <sup>ème</sup> version
<b>CMD</b>	Catégorie Majeure de Diagnostic
<b>CNAM-TS</b>	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CSHPS</b>	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
<b>DAS</b>	Diagnostic associé significatif
<b>DO</b>	Déclaration Obligatoire
<b>DP</b>	Diagnostic Principal
<b>DR</b>	Diagnostic Relié
<b>EFS</b>	Etablissement Français du Sang
<b>HAD</b>	Hospitalisation à Domicile
<b>InVS</b>	Institut de Veille Sanitaire
<b>MCO</b>	Médecine Chirurgie Obstétrique
<b>MPD</b>	Mode de Prise en charge Documentaire
<b>MPP</b>	Mode de Prise en charge Principal
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale pour la Santé
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Système d'Information
<b>VHB</b>	Virus de l'Hépatite B
<b>VHC</b>	Virus de l'Hépatite C
<b>VHD</b>	Virus de l'Hépatite Delta

## Introduction

Les hépatites causées par les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) sont une des préoccupations importantes en santé publique en France en raison de leur prévalence, de la gravité possible des formes aiguës (pour l'hépatite B), et des complications associées aux formes chroniques, qui en font des pathologies lourdes et coûteuses. Si l'hépatite B est une infection à prévention vaccinale à la couverture vaccinale encore insuffisante en France, il n'existe pas de prévention vaccinale de l'hépatite C. Les infections aiguës dues aux VHB et VHC sont le plus souvent asymptomatiques et passent donc inaperçues.

L'infection par le virus de l'hépatite C est dans la majorité des cas asymptomatique ou pauci-symptomatique marquée par une asthénie, un sub-ictère et une augmentation des transaminases oscillant entre deux à plus de 10 fois la limite supérieure des valeurs (*Marcellin P et al, 2008*). Après la phase aiguë, 55 à 85% des hépatites C survenant à l'âge adulte évoluent vers une forme chronique longtemps asymptomatique qui se traduit sur le plan biologique par la détection persistante pendant plus de six mois de l'ARN du VHC dans le sang circulant (virémie). L'hépatite C chronique peut se compliquer de cirrhoses (10 à 20% des cas) et de cancer primitif du foie (Carcinome hépatocellulaire (CHC)), dans 15 à 20% des cas ayant une cirrhose après plusieurs décennies d'évolution (*Marcellin P et al, 2008*). L'infection par le VHB se caractérise par une hépatite aiguë, le plus souvent asymptomatique surtout dans la petite enfance. Si la guérison spontanée survient dans 90 % des cas, deux types de complications peuvent survenir : une forme fulminante (moins de 1% des cas symptomatiques), et un passage à la chronicité avec le risque d'évolution vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. Le risque de passage à la chronicité (persistance de l'antigène HBs, AgHBs) est majeur en cas de contamination avant l'âge de 5 ans (*EASL, 2003*). Schématiquement, 10% des hépatites aiguës B passent à la chronicité et 20% environ de ces formes chroniques évoluent vers une cirrhose après dix à trente ans d'évolution. Le risque relatif de carcinome hépatocellulaire sur ce terrain est 200 fois plus élevé que celui de la population normale (*Marcellin P et al, 2008*). Les facteurs de risque de transmission des virus des hépatites B et C sont bien connus. Ces virus sont hématogènes c'est-à-dire qu'ils se transmettent par le contact de sang à sang contaminé par contact direct ou cutanéomuqueux. Le virus de l'hépatite B (VHB) est présent dans la plupart des liquides biologiques des personnes infectées, donc transmissible par voie sexuelle et percutanée, de la mère à l'enfant et lors de contacts proches non sexuels essentiellement intrafamiliaux. Le principal mode de transmission du VHC est la voie sanguine et dans les pays industrialisés, ce mode de transmission est principalement lié à l'usage de drogues par voie nasale et intraveineuse. D'autres facteurs sont également associés à cette infection, comme l'âge ( $\geq 30$  ans), la transfusion sanguine avant 1991, la naissance dans un pays de forte ou moyenne endémicité pour le VHC (Afrique, Asie, Moyen-Orient, sous-continent indien, Pacifique) (*Meffre C et al, 2010*). Le tatouage a également été décrit comme à risque de transmission en cas de non-respect des bonnes pratiques (asepsie, matériel à usage unique, stérilisation du matériel). La transmission materno-fœtale est rare (<3%) de même que la transmission sexuelle.

Des enquêtes spécifiques de prévalence et de mortalité (*Meffre C et al, 2006 ; Meffre C et al, 2010 ; Marcellin P et al, 2008*) ont été réalisées au début des années 2000 pour préciser l'épidémiologie des hépatites B et C en France. Plus récemment, les données médico-économiques du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) ont fait l'objet d'un premier travail de master (*Gautier A, 2011*) qui a montré la pertinence de ces données en termes de tendances hospitalières des complications des hépatites B ou C chroniques, de certaines de leurs comorbidités et de la mortalité associée en France.

C'est dans un contexte d'utilisation croissante des bases de données administratives que ce travail a été effectué afin de conforter l'apport du PMSI pour la description et la surveillance de l'épidémiologie des hépatites chroniques B et C en France.



# I. Synthèse bibliographique

## 1 Hépatite chronique B

### 1.1 Contexte

On estime actuellement que deux milliards d'habitants de la planète ont été infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) au cours de leur vie, et que 350 millions (8,5% de la population mondiale) sont porteurs chroniques du virus (*Heymann DL.,2008*), constituant un réservoir permettant la continuité de la transmission virale. En raison de son évolution possible vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, l'infection par le VHB constitue un problème majeur de santé publique, y compris dans les pays de faible endémie.

Il existe trois zones d'endémicité de l'hépatite B, définies par le niveau de prévalence de l'Antigène HBs (AgHBs), un des marqueur sérologiques du VHB : forte endémicité avec une prévalence  $\geq 8\%$  (Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est, Chine méridionale, Bassin amazonien) ; endémicité modérée avec une prévalence comprise entre 2 et 8% (Proche-Orient, Amérique Centrale et du Sud, Asie Centrale, sous-continent Indien, certains pays de l'Europe du Sud et de l'Est) ; faible endémicité avec une prévalence  $< 2\%$  (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie).

Dans les zones de forte endémie, le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est supérieur à 60% et la majorité des infections sont acquises à la naissance ou au cours des premières années de vie, en l'absence de programmes nationaux de vaccination anti-VHB à la naissance. Dans les zones de faible endémie, le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est inférieur à 20%, la contamination survenant surtout à l'âge adulte, la voie sexuelle étant le mode de transmission majeur (*Mast E. et al.2007*).

### 1.2 Épidémiologie de l'hépatite B en France

L'infection se caractérise par une hépatite aiguë, le plus souvent asymptomatique surtout dans la petite enfance. Si la guérison spontanée survient dans la majorité des cas à l'âge adulte ( $> 90\%$  chez l'adulte), deux types de complications peuvent survenir lors de l'infection aiguë: une forme fulminante (moins de 1% des cas symptomatiques) et un passage à la chronicité avec le risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Le risque de passage à la chronicité (persistance de l'Ag HBs) est majeur en cas de contamination avant l'âge de 5 ans (*EASL, 2003*), mais existe toujours à l'âge adulte.

La France fait partie des pays de faible endémicité, avec une prévalence de l'Ag HBs en population générale estimée à 0,65% en 2004, soit 280 800 personnes atteintes, dont plus de la moitié (55%) l'ignore (la connaissance du statut est liée au niveau d'endémicité du pays de naissance) (*Meffre C.,et al.2006 ; Meffre C., et al.2010*). Parmi les personnes prises en charge pour une infection par le VIH, la prévalence de l'infection par le VHB (AgHBs+ ou ADN viral +) a été estimée en France en 2004 (*Larsen C.,et al.2005*) à 7,0%, avec des différences selon les groupes de transmission du VIH (hétérosexuels : 5,3% ; usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV) : 7,5% ; homosexuels/bisexuels : 9,2%).

Depuis le rétablissement de l'hépatite aiguë B symptomatique dans la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO) en 2003, moins de 200 cas sont notifiés chaque année dont la moitié aurait pu être évités si les recommandations vaccinales avaient été mieux suivies (*HCSP.2010*). En prenant en compte la sous-déclaration des cas, l'incidence annuelle des hépatites aiguës B symptomatiques a été estimée à 1/100 000 habitants, entre 2004 et 2007, avec une incidence de l'infection (formes asymptomatiques et symptomatiques) estimée à 3,8/100 000 habitants, soit 2 421 cas par an en moyenne, dont 184 cas passeraient à la chronicité (*Antona D.,et al.2009*). Une enquête publiée en mai 2013 sur l'estimation de l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France en 2010 a permis d'actualiser ces estimations. Le nombre de nouveaux cas d'hépatite B aiguë symptomatique a été estimée entre 1 021 et 1 622 cas, soit une incidence comprise entre 1,6 [IC95%:1,2-2,0] et 2,5 [IC95%:1,8-3,2] pour 100 000 habitants (*Brouard C. et al.2013*).

Le délai à la prise en charge de l'infection chronique dans les services experts en hépatologie, après le diagnostic de portage de l'AgHBs est variable en fonction de l'endémicité du pays de naissance, ce délai étant le plus élevé parmi les personnes nées en zone de faible endémicité (*Larsen C., et al.2008*).

Une étude récente a permis de documenter pour la première fois en France les connaissances, perceptions et pratiques de dépistage de la population générale vis-à-vis de l'hépatite B et de les confronter à celles mesurées pour le VIH (*Brouard C., et al.2012*). Il a été montré que les modes de transmission sont moins bien connus pour le VHB que pour le VIH, notamment en ce qui concerne la transmission sexuelle, qui est méconnue par près d'un répondant sur trois pour le VHB. Parmi les personnes interrogées, 89,9% savent que le VHB peut se transmettre en partageant une seringue lors d'une prise de drogue, 79,1% lors d'une grossesse mais seulement 69,7% lors de rapports sexuels sans préservatif alors qu'elles sont 99,4% à déclarer ce mode de transmission pour le VIH.

La perception du risque de contamination par les répondants semble plus élevée pour le VHB que pour le VIH. Pour autant, le recours déclaré au test de dépistage du VHB au cours de la vie est nettement inférieur à celui du VIH (27% vs. 61%).

### 1.3 Mode de transmission

L'infectiosité du VHB s'explique par sa présence et sa concentration élevée dans la plupart des liquides biologiques des personnes infectées (sang, sperme, sécrétions vaginales et salive). Il existe quatre principaux modes de transmission : sexuel, percutané, de la mère à l'enfant et lors de contacts proches non sexuels essentiellement intrafamiliaux sur une longue période de temps.

En France, le risque de contamination par transfusion est extrêmement rare grâce à la sélection des donneurs de sang et au dépistage génomique (ADN VHB) des marqueurs de l'infection chez les donneurs de sang.

La voie sexuelle représente le mode principal de transmission. Dans les pays industrialisés, où l'incidence la plus élevée est observée chez les jeunes adultes, les comportements sexuels à risque, en particulier le multipartenariat et les rapports sexuels entre hommes, sont responsables d'au moins un tiers des nouveaux cas (*Van Houdt R. et al.2007*).

Les expositions percutanées à l'origine de transmission du VHB comprennent l'usage de drogues par voie intraveineuse, le tatouage et le piercing mais aussi, lors des soins par l'utilisation de matériel médical contaminé. Dans les pays industrialisés, grâce à l'application des précautions universelles en milieu de soins et à la vaccination des personnels soignants, les risques liés aux soins ont considérablement diminué.

La transmission verticale, de la mère infectée par le VHB à l'enfant au moment de l'accouchement, ainsi que le risque majeur de passage à la chronicité chez l'enfant ont été bien documentés, en particulier dans les pays à endémicité élevée (*Shapiro CN.,1993*). La fréquence de ce mode de transmission a beaucoup diminué dans de nombreux pays, suite à l'instauration d'un dépistage systématique du VHB au cours de la grossesse et la sérovaccination à la naissance des nourrissons de mère infectée, voire à la vaccination systématique de tous les nouveau-nés comme aux États-Unis.

Quant à la transmission horizontale lors de contacts proches, autres que sexuels, elle pourrait survenir autour d'un porteur chronique du VHB, en présence de lésions comme des ulcérations ou abrasions buccales et d'expositions répétées directes ou par l'intermédiaire d'effets personnels (brosse à dents, rasoir, etc.) (*Davis LG. et al. 1989*).

### 1.4 Complications

La cirrhose et le carcinome hépatocellulaire représentent la majorité des complications dues à l'infection chronique par le VHB (*Perz JF., et al.2006*).

On estime que la cirrhose survient en moyenne 30 à 40 ans après la contamination et qu'elle est à l'origine de complications telles que l'hypertension portale ou l'insuffisance hépatocellulaire avec des risques de décompensation d'autant plus élevés que la maladie est sévère (*Fattovich G., et al.2006*).

L'incidence du CHC varie fortement selon la géographie. En effet, l'infection par le VHB est à l'origine de la quasi-totalité des carcinomes hépatocellulaires en Asie et en Afrique alors qu'elle n'est présente que dans 10 à 15% des cas aux Etats-Unis. Cette différence s'explique par l'âge précoce de contamination par le VHB dans les zones d'endémicité élevée. Le CHC est observé chez 5 à 10% des patients souffrant d'hépatite B chronique, la

plupart se développant sur une cirrhose sous-jacente (*Marcellin P., et al.2008*). On observe cependant une modification de l'épidémiologie du CHC grâce à la vaccination avec une diminution des cas avec complication pour les patients vaccinés (*Lavanchy D.2012*)

Les facteurs liés à une progression plus rapide vers la cirrhose et le développement d'un CHC sont ceux liés au virus (degré de réplication virale, génotype, coinfection par le VIH ou VHC...), aux caractéristiques de l'hôte (âge avancé, sexe masculin, stade de fibrose hépatique, diabète) et liés aux comportements (consommation d'alcool, tabagisme) (*Pol S. 2006*).

## 1.5 Mortalité

En 2001, l'estimation du nombre de décès associés au VHB en France métropolitaine était de 1 507 [IC95% : 640- 2 373] (taux pour 100 000 : 2,6 [IC95% : 1,4-4,5]. Parmi ces décès, 1 327 [IC95% : 463-2 192] étaient imputables au virus (taux de décès correspondant : 2,2 [IC 95%: 0,8-3,7] pour 100 000) (*Pequinot F., et al.2008*). Les hommes étaient nettement plus touchés que les femmes, les sujets de plus de 50 ans davantage que les sujets moins âgés. Le stade de la maladie était une cirrhose dans 93 % des décès et un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose dans 35 %. La fréquence de la co-infection par le VIH était de 11 %. Une consommation excessive d'alcool était rapportée dans 15 % des cas. L'âge moyen au décès, 65 ans [IC 95%: 56-74], était plus précoce chez les personnes ayant consommé de l'alcool de façon excessive (52 ans [IC 95%: 45-57]) que chez les autres personnes (64 ans (IC95% : 56-74)) (p = 0,05)

## 1.6 Traitements

Le traitement antiviral de l'hépatite B chronique repose actuellement sur une monothérapie au long cours bien tolérée, basée sur un inhibiteur de la reverse transcriptase (Entecavir®, Tenofovir®) qui entraîne peu ou pas de résistance ou sur l'interféron pégylé  $\alpha$ -2a (*Ayoub WS., et al.2011 ; Fung J., et al.2011 ; Kwak, et al.2011*). Ce traitement a pour but de réduire la charge virale (ADN VHB) et de stabiliser l'évolution de la maladie. L'indication thérapeutique est fonction de l'évolution clinique, biologique, et virologique de l'infection.

## 1.7 Vaccination et couverture vaccinale

L'OMS a recommandé la mise en place de programmes de vaccination généralisée contre l'hépatite B avant 1995 dans les pays de forte endémie, et avant 1997 dans les pays de faible endémie. Après les États-Unis, le Canada et l'Italie, la France a adopté une stratégie de vaccination systématique orientée vers une double cible : les nourrissons et les préadolescents. Mis en place en 1994, ce programme complétait l'immunisation des sujets à risque et permettait d'envisager une diminution de 90 % de l'incidence de l'hépatite B dans les vingt années à venir et son élimination à long terme. En France, à la suite de plusieurs avis du CSHPF (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France), confirmés par l'avis du 14 décembre 2007 du HCSP (Haut Conseil de Santé Publique), la vaccination est actuellement recommandée en priorité chez les nourrissons ainsi que chez les personnes à risque. Depuis l'avis du HCSP rendu en février 2009, le rattrapage de la vaccination des préadolescents et adolescents est recommandé par un schéma vaccinal raccourci à deux doses.<sup>1</sup>

En 2004, les données de couverture vaccinale obtenues par l'analyse des certificats de santé des nourrissons de 24 mois montraient une couverture à 29 % ; en 2009, la couverture a progressé et atteint 51 % chez ces enfants (*Antona D. et al.2005*). Les résultats des enquêtes menées en milieu scolaire montrent que la vaccination contre l'hépatite B reste problématique mais les taux de couverture vaccinale, bien qu'insuffisants, semblent progresser. Ainsi, la couverture vaccinale a nettement diminué en classe de 3e en 2003-2004 par rapport à celle estimée lors de la même enquête menée en 2000-2001 auprès de générations d'enfants qui avaient bénéficié des campagnes de vaccination en classe de 6e : la couverture était en effet passée de 62,4 % pour trois ou quatre doses valides à 42,4 % en 2003-2004. En revanche, la couverture vaccinale qui était de 38,1 % pour les élèves en CM2 en 2004-2005, est estimée à 48 % en 2007-2008. (*Antona D et al.2007*) Une nouvelle enquête de 2010 portant sur l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) correspondant à un échantillon représentatif des bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie composé d'environ 500 000 personnes a permis d'estimer la couverture vaccinale entre 2004 et 2008 pour le vaccin de l'hépatite B. Ils ont montré que la couverture hépatite

<sup>1</sup> [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20090213\\_HepBAdo.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20090213_HepBAdo.pdf)

B (1 dose) à 6 mois a fortement progressé dans la cohorte des enfants nés en 2008 (2007 : 26,8 % ; 2008 : 55,5 %) suite à l'obtention du remboursement du vaccin hexavalent<sup>2</sup> en mars 2008. (*Fonteneau L. et al. 2010*)

## 2 Hépatite chronique C

### 2.1 Contexte

Dans le monde, l'hépatite C est une maladie relativement fréquente. On estime que 170 millions de personnes, soit 3 % de la population mondiale, ont une infection chronique par le virus de l'hépatite C et que 3 à 4 millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année.

On rencontre l'hépatite C partout dans le monde. Les pays présentant un taux élevé d'infection chronique (pays de haute endémicité) sont l'Égypte (15%), le Pakistan (4,8%) et la Chine (3,2%). On pense que le mode de transmission responsable dans ces pays est l'utilisation de matériel d'injection contaminé. En Amérique, la séroprévalence est de 4,4 % au Nord et de 1,4 % aux USA. L'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale paraissent être des zones de haute endémicité avec une séroprévalence supérieure à 9 %. En Europe, la proportion de sujets atteints varie en fonction des pays, avec un gradient Nord-Sud. De 0,3% dans les pays d'Europe du nord à 3% en Italie. En Europe de l'Est, certains pays sont particulièrement touchés avec jusqu'à 3 à 4% de séroprévalence. Les régions de faible endémicité où moins de 1 % de la population générale a une infection chronique sont représentées essentiellement par l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord, l'Australie et le Japon.

### 2.2 Épidémiologie de l'hépatite C en France

L'infection aiguë qui survient après une incubation en moyenne de 7 semaines (de 2 semaines à 6 mois) est le plus souvent asymptomatique (environ 90% des infections aiguës). Lorsqu'il existe des symptômes, les plus courants sont la fatigue et l'ictère (jaunisse). On estime que l'infection aiguë devient chronique dans 55% à 85% des cas. Dix à 20% des infections chroniques évoluent vers la cirrhose après environ 20 à 30 ans.

La prévalence des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC) dans la population française a été estimée en 1994 lors de deux enquêtes distinctes : une première enquête auprès d'un échantillon aléatoire d'assurés sociaux, hommes et femmes âgés de 20 à 59 ans et volontaires à un examen de santé de la sécurité sociale dans quatre régions (*Dubois F., et al.1997*) et une deuxième enquête sur l'ensemble des femmes ayant terminé une grossesse dans les régions Ile-de-France et Provence Alpes Côte d'Azur réalisée en 1996 (*Couturier E., et al.1996*). Les résultats de ces deux enquêtes ont mis en évidence une séroprévalence convergente de l'ordre de 1%. La confrontation des données de ces deux enquêtes avec des données complémentaires d'autres études avait permis de proposer une estimation de la population séropositive pour le VHC en France de 500 000 à 650 000 personnes (*Desenclos JC., et al.1996*).

En 2004, la prévalence de l'hépatite chronique C (ARN VNC positif) était estimée à 0,53% en population générale adulte métropolitaine âgée de 18 à 80 ans, soit environ 232 000 personnes dont 41% ignoraient ce statut. La prévalence des anticorps anti-VHC, était estimée à 0,84%(IC à95% : 0,65-1,10%) (*Meffre C., et al.2010*). Selon cette étude, la prévalence était plus élevée chez les femmes (1,02%) que les hommes (0,66%) et variait selon les inter-régions (de 0,35% dans le quart Nord-ouest à 1,09% en Ile de France). La prévalence variait également en fonction du pays/continent de naissance des sujets et était plus élevée parmi les patients nés dans un pays d'Afrique subsaharienne ( 3,12%) ou du Moyen-Orient, dont l'Égypte, pays de plus forte prévalence mondiale (10.17%) . (*Meffre C., et al.2010*).

Parmi les personnes ayant séjourné plus de trois mois dans une institution sanitaire ou sociale, ou dans un service psychiatrique, la prévalence était quatre fois plus élevée qu'en population générale (*Meffre C., et al.2010*) et elle atteint environ 4.8% en population carcérale (*PREVACAR.2010*).

---

<sup>2</sup> Le vaccin hexavalent Infanrix Hexa® est un vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire trois composants, poliomyélitique, *Haemophilus influenzae* b, qui contient 10 µg d'antigène HBs.

L'incidence de la mortalité liée au VHC par cancer primitif du foie ou par décompensation de cirrhose en France ont été modélisées (*Deuffic-Burban S., et al.2007*). Après avoir augmenté de façon constante jusqu'en 2010 l'incidence de la mortalité tendrait à diminuer sous l'impact des nouvelles stratégies thérapeutiques (*Deuffic-Burban S., et al.2012*).

### 2.3 Mode de transmission

La transmission du VHC est principalement liée à la mise en contact direct du sang d'un sujet indemne avec le sang d'un sujet infecté.

Il existe plusieurs modes de contamination :

- La transfusion de produits sanguins et des dérivés. Ce mode de contamination est devenue exceptionnelle de nos jours en France grâce à la sélection des donneurs de sang et au dépistage systématique des dons de sang vis-à-vis du VHC incluant le dépistage génomique depuis 2001 (*Pillonel J., et al.2012*).

-L'usage de drogue, qui le principal mode de transmission du VHC actuellement par injection ou pernasale avec une prévalence des anticorps anti-VHC dans cette population estimée en France à 60% (*Jauffet-Roustide M., et al.2009*)

- exposition professionnelle : contamination due à une blessure accidentelle d'un personnel de santé avec du matériel souillé par exemple. Estimé à 2.1% selon les résultats d'une étude cas témoins en Europe, le risque de transmission après accident avec exposition au sang augmente avec la charge virale du patient source (*Yazdanpanah Y., et al.2005*). Le nombre des hépatites C d'origine professionnelles a diminué ces dix dernières années (*Lot F., et al.2005*).

- transmission materno-fœtale: le risque de transmission est assez faible (moins de 5%) et est plus élevé en cas de coinfection VIH et de charge virale VHC élevée chez la mère (*Roberts EA, et al.2002*)

- la transmission sexuelle du VHC est rare, estimée chez les couples hétérosexuels stables à moins d'un cas de transmission pour dix millions de contacts sexuels et peut être augmentée en cas de multi-partenariat sexuel ou en cas de co-infection avec le VIH (*Terrault NA., et al.2013*)

Mais la transmission du VHC lors de rapports sexuels non protégés peut être favorisée en présence de lésions cutanéomuqueuses sanglantes liées aux IST et aux pratiques sexuelles traumatiques surtout retrouvés chez les homosexuels séropositifs pour le VIH (étude HEPAIG) (*Le Talec JY., et al.2008*)

### 2.4 Complications

L'âge à l'infection par le VHC, la durée de l'infection depuis la contamination, la consommation d'alcool et l'infection à VIH sont parmi les facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique et à la survenue d'une cirrhose (*Poynard T., et al.2001*). Les syndromes métaboliques incluant le diabète non insulino-dépendant et le surpoids semblent également jouer un rôle important dans la progression de la fibrose (*Hourrigan LF., et al.1999*). Une étude menée par Hezode C en 2005 (*Hezode C., et al.2005*), a suggéré que la consommation quotidienne de cannabis pouvait être également un facteur favorisant.

Chez les patients atteints par le VIH, la prévalence de l'hépatite C chronique (ARN VHC positif) varie en fonction des pays et est estimée en France à 17% (*Larsen C., et al.2005*). Ce sont essentiellement la population d'usagers de drogues par voie intraveineuse infectés par le VIH qui ont la prévalence de co-infection avec le VHC la plus élevée (80%) (*Arthur Y., et al.2013*).

Il a été montré que, chez les sujets contaminés par le VHC avant l'âge de 40 ans, la vitesse de propagation de la fibrose était plus lente que chez ceux contaminés après cet âge. La progression de la fibrose n'est pas linéaire et certains travaux suggèrent que le risque de progression de la fibrose augmente avec l'âge à la contamination (*Poynard T., et al.2003*).

Le sexe masculin est associé à un risque accru de progression de la fibrose, de l'ordre de 2.5, et un taux plus élevé de cirrhose et de CHC par rapport aux femmes. Il existerait un mécanisme grâce auxquels les œstrogènes ralentiraient la progression de la fibrose et modifieraient le risque de complication de la cirrhose (*Yu MW., et al.2003*)

La consommation excessive d'alcool est associée à un risque accru de progression de la fibrose et de cirrhose chez les patients ayant une infection chronique par le VHC (*Hutchinson SJ., et al.2010*).



L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est associée à une augmentation de l'incidence de l'insulino-résistance et du diabète sucré. Selon le niveau de l'atteinte hépatique, on évalue entre 10 % à 30 % le nombre de patients porteurs d'une infection chronique par le VHC qui présente un diabète sucré. Les troubles métaboliques associés à l'infection par le VHC seraient liés à une action directe du virus C sur les voies de signalisation de l'insuline. L'obésité et l'insulinorésistance sont associées à une progression plus rapide de la fibrose en cas d'infection par le VHC. De même, le diabète et l'insulinorésistance sont des facteurs de mauvaise réponse aux thérapeutiques antivirales C (*Petit JM., et al.2010*).

## 2.5 Mortalité

En 2001, 3 618 [IC 95 % :2 499-4 735] décès étaient associés au VHC en France métropolitaine, ce qui correspond à un taux de décès de 6,1 [IC95% : 4,2-8,0] pour 100 000 habitants. Parmi ces décès, 2 646 [IC95% : 1 641-3 650] sont « imputables » au VHC (taux de décès correspondant : 4,5 [IC95% : 2,8-6,2]). Les taux de décès progressaient fortement avec l'âge quel que soit le sexe, mais le taux de décès chez les hommes était toujours nettement plus élevé que pour les femmes (*Marcellin P., et al. 2008*) Le stade de la maladie au décès était au moins une cirrhose dans 95 % des cas imputables au VHC et un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose dans un tiers des cas. Si la fréquence de la cirrhose était voisine dans les deux sexes, la proportion de carcinome hépatocellulaire était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (*Pequinot F., et al.2008*)

## 2.6 Traitements

Le traitement de l'hépatite C est proposé depuis les années 90. Le traitement a reposé sur une monothérapie par interféron administré d'abord pendant 24 semaines puis 48 semaines, mais l'efficacité et la tolérance de ce traitement étaient très modérées. A la fin des années 90, la ribavirine a été associée à l'interféron permettant une meilleure réponse thérapeutique surtout pour les malades infectés par le génotype 2 et 3. A partir de 2002, la bithérapie a évolué, modifiant l'interféron par le peg-interféron permettant une diminution des effets secondaires et une meilleure réponse thérapeutique surtout pour les porteurs des génotypes 2 et 3.

Le traitement de l'hépatite C chronique connaît depuis 2011 une évolution majeure avec l'apparition des nouvelles anti-protéases utilisées en association avec la bithérapie classique (interféron pégylé et ribavirine). Ces trithérapies améliorent la réponse thérapeutique surtout vis-à-vis du génotype 1. D'autres molécules font actuellement l'objet d'essais cliniques dont les premiers résultats semblent très prometteurs en matière d'efficacité et de durée de traitement (*Kwo PY., et al.2010*).

L'impact du traitement sur la mortalité par hépatite C a été estimé en France, par un modèle de Markov (*Deuffic-Burban S., et al.2012*). Ce modèle prédit, sous l'effet de la bithérapie, une baisse de la mortalité par hépatite C de 17.1% pour les porteurs des génotypes 2/3 et de 5.3% pour les génotypes 1/4 pour la période 2002-2012. Ce modèle prédit, également une poursuite de la diminution de la mortalité en France de 20.7% sur l'ensemble de la période 2012-2021 sous le seul effet du traitement par trithérapie

Par leur efficacité grandissante et leur meilleure tolérance, ces nouveaux traitements vont tendre à diminuer la mortalité liée au VHC dans les 10 prochaines années, surtout s'ils sont accompagnés d'un renforcement du dépistage et de l'accès au traitement.

## II. Objectifs

**Justification de l'étude :** Après les estimations nationales en population générale de France métropolitaine de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et B en 2001 et de la prévalence des hépatites B et C en 2004, deux études épidémiologiques ont été réalisées à partir des données d'hospitalisations des patients atteints d'hépatite chronique B et C du PMSI au sein de l'InVS (*Gautier A. 2011, Gautier A. 2013*). Le premier travail avait pour but de décrire les séjours hospitaliers et les caractéristiques des patients hospitalisés entre 2004 et 2009 ainsi que d'analyser l'occurrence du décès. Cette première étude avait été effectuée avec une définition de cas restreinte aux patients ayant un diagnostic principal d'hépatite chronique B ou C. A la suite de cette première étude, un second travail sur la mortalité hospitalière associée aux diagnostics d'hépatite B et C chronique a été réalisée à partir de la base PMSI MCO (Médecine Chirurgie Obstétrique) pour la période 2004- 2011, en retenant une définition de cas plus large. Cette définition incluait tous les cas hospitalisés avec un diagnostic principal, relié ou associé d'hépatite B ou C chronique. Ces premiers travaux ont démontré la pertinence de l'utilisation de ces données en termes de surveillance et de suivi des tendances des hépatites B et C chronique. Une nouvelle étude a donc été mise en place dans le but d'estimer entre 2004 et 2011, la prévalence hospitalière et la mortalité associées aux diagnostics d'hépatite B et C chronique et d'en suivre les tendances, à partir des bases de données PMSI MCO complétées de la base PMSI HAD (Hospitalisation à Domicile). Des techniques d'analyse statistique différentes ont été utilisées et comparées aux résultats obtenus par la méthode statistique utilisée dans les précédentes enquêtes (comparaison analyse multiniveau versus régression logistique classique).

Cette nouvelle étude répond aux objectifs suivants :

- Estimer la prévalence hospitalière annuelle de l'hépatite chronique B et C et son évolution entre 2004 et 2011
- Caractériser les personnes hospitalisées avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C
- Estimer la prévalence hospitalière annuelle des complications et de la mortalité parmi les personnes hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et son évolution entre 2004 et 2011
- Estimer la survie des patients hospitalisés avec un diagnostic de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire associé à un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et déterminer les facteurs de risques associés au décès à l'inclusion pour les patients avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique.

## III. Matériels et méthodes

### 1 Matériels

#### 1.1 Source de données

Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a été mis en place en 1996. C'est un système de classification médicoéconomique qui permet l'analyse de l'activité médicale de chaque établissement, de décrire les hospitalisations ou séjours (en calculant un nombre d'hospitalisations, un taux d'hospitalisation global ou spécifique pour une pathologie ou un évènement de santé, au niveau national, régional) et de caractériser les patients hospitalisés.

##### 1.1.1 Anonymisation- Principe du chaînage anonyme

Il est possible de relier entre eux les différents séjours hospitaliers d'un même patient grâce au chaînage des résumés de séjours mis en place à partir de 2001. Le chaînage repose sur la création du numéro anonyme, généré de façon automatique par un algorithme sécurisé à partir du numéro de sécurité sociale, de la date de naissance et du sexe du patient. Le numéro anonyme ainsi généré est reproductible, irréversible et discriminant.

Chaque résumé anonyme est télétransmis sur la plateforme ePMSI afin qu'il puisse être consultable par des organismes autorisés par la CNIL ou par arrêté pour les ministères, ARS et la CNAM-TS (réglementé par la loi « Informatique et libertés »).

### 1.1.2 PMSI MCO

Pour les séjours hospitaliers en soins de courte durée — médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) — des informations administratives (identifiant, numéro de l'établissement, date de naissance, sexe, code postal, date et mode d'entrée et de sortie...) et médicales (diagnostic principal, relié ou associé, actes médicaux...) sont systématiquement recueillies. Les informations médicales recueillies, permettent de classer les séjours selon les catégories majeures de diagnostic (CMD) ou encore dans des groupes homogènes de malades (GHM). (Baude C.2011)

#### - Les diagnostics

Trois types de diagnostics sont présents dans un séjour:

- le diagnostic principal (DP) est le motif de prise en charge qui a mobilisé l'essentiel de l'effort médical et est établi à la fin du séjour, sa présence est obligatoire. Depuis 2009, la définition du DP a évolué, il est maintenant défini comme le problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale, le DP ne peut donc pas être une complication du motif d'hospitalisation ou du traitement et ne peut pas être un problème inexistant ou inconnu à l'entrée du patient dans l'unité médicale ;
- le diagnostic relié (DR) complète le DP, il correspond à une maladie chronique ou un état présent au moment du séjour ;
- les diagnostics associés significatifs (DAS) sont les motifs de recours aux soins donnant lieu à une majoration de l'utilisation des moyens par rapport au seul DP ou au couple DP/DR. Ils correspondent à une affection supplémentaire (diagnostique ou thérapeutique) et permettent de décrire les complications et comorbidités associées. Ces différents diagnostics sont codés selon la plus récente mise à jour de la Classification internationale des maladies (CIM-10) de l'Organisation Mondiale de la Santé.

#### - Groupe homogène de malades et catégorie majeure de diagnostic

La classification médicoéconomique des groupes homogènes de malades (GHM) employée pour le PMSI MCO est structurée en 29 catégories majeures (CM) dont 23 catégories majeures de diagnostic (CMD). Elles correspondent le plus souvent à un système fonctionnel (affections du système nerveux, de l'œil, de l'appareil respiratoire, etc.) et sont alors dites catégories majeures de diagnostic, elles sont définies à partir du DP. (Baude C.2011)

### 1.1.3 PMSI HAD

L'hospitalisation à domicile (HAD) est une structure de soins alternative à l'hospitalisation classique. Elle permet d'assurer au domicile du patient des soins médicaux et paramédicaux importants, pour une période limitée mais renouvelable dans le temps en fonction de l'évolution de son état de santé. Elle a pour finalité d'éviter ou de raccourcir une hospitalisation en établissement.

Elle se fait sur demande du médecin traitant, soit suite à une hospitalisation classique, en accord avec le médecin coordinateur du service d'HAD, si les conditions sont réunies.

Le PMSI HAD a été créé en 2005.

Pour tous les séjours en HAD, plusieurs informations médicales sont recueillies, ce qui permet de classer les séjours selon des modes de prises en charge (Baude C.2012)

#### - Mode de prise en charge principal, associé ou documentaire

Le mode de prise en charge principal (MPP) est celui ayant suscité la consommation la plus importante de ressources : frais de personnels (frais de location de matériel, frais de médicaments etc.) Le mode de prise en charge associé (MPA) n'est pas obligatoire, il est mentionné si le patient a bénéficié d'un autre mode de prise en charge que le mode principal, ayant consommé moins de ressources que lui. Si le patient a bénéficié de plus de deux modes de prise en charge, ceux qui ne sont pas retenus comme principal et associé peuvent être enregistrés



comme modes de prise en charge supplémentaires. Il est possible de renseigner jusqu'à 5 modes de prise en charge documentaires (MPD). Ces modes de prise en charge permettent de décrire le recours aux soins des patients ou à une aide médico-psychologique (ex : Assistance respiratoire, Chimiothérapie anticancéreuse, Education du patient et/ou de son entourage).

- Diagnostic correspondant au mode de prise en charge principal ou associé

Un diagnostic principal est obligatoire, il correspond au diagnostic qui a mobilisé l'essentiel des soins (affections, problèmes de santé et autres facteurs sociaux, familiaux). Le diagnostic associé est mentionné lorsqu'il y a un motif de prise en charge associé. Les diagnostics sont codés selon la CIM-10.

## 2 Méthodes

### 2.1 Population d'étude

#### 2.1.1 Population source, population cible et période d'étude

La population source est constituée des patients hospitalisés en MCO et/ou en HAD en France métropolitaine et en Outre-mer (DOM uniquement) entre 2004 et 2011. La population cible est formée des patients hospitalisés en MCO et/ou en HAD avec un diagnostic d'hépatite virale chronique B et C en France et âgés de plus de 18 ans. La période d'étude est comprise entre le 01/01/2004 (pour MCO), 01/03/2005 (pour HAD) et le 31/12/2011.

#### 2.1.2 Définitions de cas

Un cas est défini comme un patient âgé de 18 ans ou plus et hospitalisé au moins une fois en MCO ou HAD avec un diagnostic principal, relié ou associé d'hépatite chronique B ou C pendant la période d'étude. Les critères d'inclusion sont basés sur les diagnostics renseignés pour chaque séjour dans le PMSI MCO ou HAD et repérés grâce aux codes diagnostiques de la CIM-10 :

- Codes B180 et B181: Hépatite virale chronique B avec ou sans agent Delta
- Code B182 : Hépatite virale chronique C

### 2.2 Extraction et nettoyage des données

#### 2.2.1 Base PMSI MCO

Les données du PMSI MCO ont été extraites sur les critères de diagnostic d'hépatite chronique (CIM-10), parmi l'ensemble des diagnostics présents lors des séjours hospitaliers en secteur privé et public, de 2004 à 2011.

Sur les 2 454 173 enregistrements reçus, 98,4% (2 416 075) étaient valides sur la clé de chaînage (ou numéro anonyme). 1 544 076 enregistrements ont été retenus pour former les groupes de patients hospitalisés avec une hépatite chronique B (cohorte B) ou une hépatite chronique C (cohorte C), soit 63,9% des enregistrements valides sur la clé de chaînage. Au total 215 726 patients ont été inclus dont 161 331 (74,8%) dans le groupe C et 54 395 dans le groupe B.

#### 2.2.2 Base PMSI HAD

L'extraction des enregistrements à partir de la base du PMSI HAD a été effectuée grâce aux codes CIM-10 d'hépatite chronique B ou C renseignés en diagnostic principal ou associé. Une fois les patients repérés par leurs diagnostics, l'ensemble de leurs séjours en HAD ont été extraits (séjours antérieurs ou postérieurs à la détection du DP ou DA), de façon à obtenir un historique global sur la période d'étude. A cela s'ajoute la recherche des séjours hospitaliers enregistrés dans le PMSI MCO de tous les patients repérés en HAD.

De plus, une recherche affinée des patients connus comme ayant un DP DR ou DA d'hépatite B ou C dans la base du PMSI MCO entre 2004 et 2011 a été effectuée dans la base HAD à partir de leur numéro anonyme lorsqu'ils n'étaient pas repérés par leur DP ou DA automatiquement lors de la première extraction.

Grâce à ces différents critères d'extraction, nous avons pu constituer une base de données comprenant tous les séjours en HAD des patients hospitalisés entre 2005 et 2011 avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C en HAD ou en MCO.

Des enregistrements présentant des erreurs ou des incohérences ont ensuite dû être supprimés (incohérence sur la variable mode de sortie (décès suivie d'un séjour) ou âge (âge inférieur à 18 ans))

### **2.2.3 Fusion base PMSI MCO +HAD**

Au total, 215 796 patients sont présents dans la base fusionnée, 54 409 patients atteints d'hépatite B chronique et 161 387 atteints d'hépatite C chronique. Parmi ces patients, 3555 ont eu un ou plusieurs séjours en HAD durant la période 2005-2011. C'est cette base finale qui a été utilisée pour les analyses.

## **2.3 Définition des variables d'intérêt**

Les données du PMSI ne résultent pas d'une collecte organisée et planifiée comme cela est fait dans une enquête épidémiologique. Les données disponibles dans la base sont celles qui correspondent à des événements signifiants pour l'équipe médicale et celle responsable de la codification en termes de diagnostic et de prise en charge dans une logique médico-économique. Malgré ces limites importantes, nous avons utilisé les informations démographiques et de codage diagnostic pour définir les variables explicatives (variables d'exposition) et celle à expliquer (décès au cours d'une hospitalisation) suite à l'inclusion dans les groupes de malades.

### **2.3.1 Décès**

Le décès est identifié par la variable « mode de sortie » pour chaque séjour. Par définition dans le PMSI, une valeur égale à 9 indique le décès du patient au cours du séjour. Nous avons considéré tous les décès, sans distinction des diagnostics posés lors des séjours concernés.

### **2.3.2 Complications d'hépatite**

Nous avons considéré les deux complications majeures d'hépatite chronique : la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Les principales complications de cirrhose étant liées à l'hypertension portale, nous avons intégré à la cirrhose les diagnostics indiquant une hypertension portale et ses complications secondaires (ascite, syndrome hépatorénal, encéphalopathie toxique, rupture des varices œsophagiennes, voir codes CIM-10 en annexe 1), y compris s'ils ne s'accompagnaient pas d'un diagnostic de cirrhose. Les complications que nous avons retenues peuvent par ailleurs être diagnostiquées en l'absence de cirrhose du foie ou d'hépatite virale, mais leur présence dans une base de données qui ne concerne que des patients hospitalisés pour hépatite chronique virale, est très évocatrice d'une cirrhose compliquée. Les codes utilisés sont présentés en annexe 1.

Un patient dit « compliqué » est défini comme un patient ayant un diagnostic de cirrhose ou de CHC.

### **2.3.3 Coinfection avec le VIH**

L'infection par le VIH a été prise en compte sur la base de l'ensemble des diagnostics indiquant une hospitalisation avec mention de VIH ou sida en diagnostic principal, relié ou associé. Ils sont présentés en annexe 1.

Pour chaque séjour une recherche de la présence d'un diagnostic principal, relié ou associé de coinfection avec le VIH est effectuée.

### **2.3.4 Morbidité liées à la dépendance à l'alcool ou aux substances**

Les diagnostics présents dans le PMSI définissant une hospitalisation pour dépendance ou morbidité liée à l'alcool et aux substances figurent en annexe 1.

Pour chaque séjour une recherche de la présence d'un diagnostic principal, relié ou associé de dépendance à l'alcool ou aux substances est effectuée.

Cette variable explore probablement des épisodes de dépendances particulièrement sévères, celles qui sont modérées étant plus souvent prises en charge en ambulatoire sans hospitalisation. La dépendance aux substances psychoactives a été incluse comme variable d'intérêt de par la population très spécifique que constituent les usagers de drogue. Cette variable a été prise en compte pour deux raisons : comme marqueur indirect et assez grossier du facteur de risque « usagers de drogues » présenté par le patient atteint d'hépatite chronique et comme

possible comorbidité non par effet direct délétère sur le foie comme les autres comorbidités (VIH, consommation d'alcool, syndrome métabolique) mais, par effet direct sur la mortalité liée à l'usage de produits psycho-actifs.

### 2.3.5 Syndrome métaboliques

Le diabète non insulino-dépendant et l'obésité étant des comorbidités associées à la cirrhose hépatique, nous avons identifié les patients présentant un ou plusieurs troubles métaboliques grâce aux codes CIM-10 présentés en annexe 1.

La coinfection par le VIH, la dépendance ou morbidité liées à l'alcool et aux substances ainsi que le syndrome métaboliques sont des facteurs décrits comme associés à la progression vers la cirrhose des hépatites chroniques B et C.

### 2.3.6 Actes

Grâce aux fichiers des actes du PMSI, nous avons pu identifier les actes de transplantation et de résection hépatique réalisés au cours des séjours en MCO grâce aux codes définis selon la classification commune des actes médicaux (CCAM) (voir annexe 1). La résection ne sera prise en compte uniquement pour l'analyse multiniveau par sujet de comparabilité.

## 3 Analyses statistiques

### 3.1 Analyse descriptive

La prévalence hospitalière annuelle des patients avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C est estimée en rapportant le nombre de patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C une année donnée au nombre de patients hospitalisés cette même année (quel que soit le diagnostic).

Nous avons utilisé les trois codes de diagnostic définis au paragraphe 2.1.2 (B180 B181 B182) pour définir l'inclusion dans les deux groupes « B », patients avec un diagnostic d'hépatite chronique B et « C », patients avec un diagnostic d'hépatite chronique C.

Ainsi pour chaque année, un patient est inclus dans le groupe B (hépatite chronique B) dès que l'un des deux codes B180 ou B181 apparaît en diagnostic principal, relié ou associé à la première visite ou aux suivantes. Il en est de même pour l'inclusion dans le groupe C avec l'apparition du code B182.

Pour chaque année nous avons donc un groupe de patients atteints d'hépatite chronique B et un autre groupe pour ceux atteints d'hépatite chronique C. Un patient est dit « co-infecté par le VHB et le VHC » en cas de diagnostic d'hépatite B et C chronique (DP, DR, DA) lors d'un même séjour ou d'un autre séjour de la même année.

Les patients co-infectés par le VHB et le VHC sont pris en compte dans chacun des groupes B et C et ont fait l'objet d'une analyse descriptive spécifique.

Pour l'estimation de la prévalence hospitalière des patients compliqués nous avons sélectionné parmi les deux groupes les patients ayant un diagnostic de cirrhose et/ou de CHC mentionné en diagnostic principal, relié ou associé. La prévalence hospitalière des patients compliqués a été estimée en faisant le rapport entre le nombre de patients avec une complication et un diagnostic d'hépatite B ou C chronique une année donnée sur le nombre de patients hospitalisés respectivement avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C cette même année.

### 3.2 Analyse analytique

#### 3.2.1 Analyse de survie

Nous avons conduit une étude de survie sur les patients hospitalisés en MCO et HAD avec un diagnostic de CHC ou de cirrhose mentionné en DP, DR ou DA.

Pour étudier la survie des patients avec une complication, nous avons conduit deux analyses :

La première étude a été menée sous l'hypothèse de survie « post-hospitalière » : la date de fin de suivi est fixée à la date de fin de recueil des enregistrements soit le 31/12/2011 si le patient n'était pas décédé au cours de ses hospitalisations en MCO ou en HAD. L'hypothèse de survie « post-hospitalière » est fondée sur :

- l'exhaustivité du PMSI en ce qui concerne l'information du décès hospitalier (taux d'erreur sur la variable décès du PMSI estimé à 1/10 000 enregistrements) (ATIH, 2010).
- le fait que la majorité des décès<sup>3</sup> en France survient dans le cadre d'une hospitalisation ou le cas échéant en hospitalisation à domicile (ATIH, 2010).

La seconde analyse a été menée en considérant le seul suivi hospitalier renseigné dans le PMSI MCO et HAD. Le suivi des patients est donc censuré à la date de fin du dernier séjour hospitalier (HAD ou MCO) sur la période 2004-2011.

La prise en compte des hospitalisations à domicile permet un allongement du suivi des patients qui peut être informatif (comorbidités, complications) et précise le nombre de décès survenus dans la période. Néanmoins, sont exclus de cette analyse les décès survenus dans une autre structure de soins tels que les établissements psychiatriques ou au domicile en dehors d'un contexte HAD.

L'inclusion des patients pour ces analyses est définie à partir du premier séjour en MCO ou HAD avec un diagnostic de CHC ou de cirrhose, durant la période 2004-2011.

Les patients décédés lors du premier séjour mentionnant le diagnostic de complication (MCO ou HAD), ont été exclus de l'analyse de survie.

Pour construire notre cohorte de survie, seuls le premier séjour (MCO ou HAD) avec un diagnostic de complication mentionné, le dernier séjour avec ou sans décès reporté et les séjours intermédiaires mentionnant en DP, DR ou DA un diagnostic de comorbidités ou d'acte ont été retenus.

Pour le dernier séjour du patient, la date de fin retenue est la date de sortie en cas de décès à l'hôpital ou en HAD ou, le cas échéant, la date fixée au 31/12/2011 (fin de la période d'enregistrements des données) pour l'analyse de survie sous l'hypothèse de survie post-hospitalière ou la date de la dernière hospitalisation pour l'analyse sans cette hypothèse.

Par ailleurs, les données du PMSI étant limitées au mois et à l'année de sortie du patient et à la durée de séjour pour chaque séjour, les dates permettant la construction des intervalles de suivi ont été construites à plus ou moins 15 jours près, la date de fin de séjour étant définie par défaut au 15 du mois de sortie renseigné et la date de début de séjour est calculée en déduisant la durée de séjour à la date de sortie. Dans quelques cas cette règle a parfois été légèrement modifiée afin d'éviter le chevauchement de dates de deux séjours consécutifs.

Les variables étudiées ont été définies en deux groupes :

- Facteurs dépendants du temps : transplantation hépatique et lymphome non hodgkinien
- Facteurs indépendants du temps : âge au diagnostic de complication, résidence, sexe, coinfection VIH, diabète de type II, obésité, dépendance à l'alcool et aux substances. Nous avons décidé de prendre la variable coinfection VIH comme variable indépendante du temps (mentionné dès l'inclusion) car si le diagnostic a été mentionné a posteriori on estime que c'est une contamination antérieure non diagnostiquée et non une séroconversion. Pour la variable dépendance aux substances nous avons considéré la dépendance à l'inclusion si elle était mentionnée dans les séjours suivants car on estime qu'il y a une sous déclaration de ce diagnostic dans le PMSI.

L'analyse de survie par un modèle de Cox a été évaluée mais n'a pas pu être mise en œuvre de façon satisfaisante car de nombreuses variables d'intérêt ne respectaient pas l'hypothèse des risques proportionnels, hypothèse fortement recommandée pour son application. Il existe différentes méthodes pour vérifier si l'hypothèse des risques proportionnels est satisfaite. On peut s'appuyer sur des méthodes graphiques, par

---

<sup>3</sup> Pour l'année 2007, les décès recensés par l'INSEE (toutes causes confondues) ont eu lieu à 57% en milieu hospitalier (hors HAD) dont le champ MCO représente 85% des décès hospitalier issus du PMSI. Le taux de décès à l'hôpital pour les patients ayant une pathologie chronique avec des complications est probablement supérieur.

exemple, si l'on veut vérifier l'hypothèse des risques proportionnels sur une covariable. Il existe cependant des tests statistiques. Parmi eux, le test des résidus de Schoenfeld : pour chaque date de mort, on calcule la différence entre les caractéristiques de l'individu décédé et une moyenne pondérée des caractéristiques des individus à risque de décéder au temps « t ». On utilise les résidus standardisés qui sont en fait les résidus divisés par leur variance. Si l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée, alors les résidus doivent être distribués de la même manière au cours du temps. Pour notre étude nous avons utilisé la méthode sur les résidus de Schoenfeld et l'hypothèse des risques proportionnels n'a pas été vérifiée pour la plupart des variables étudiées dans les deux groupes. (ANNEXE2) Nous avons donc décidé d'utiliser un modèle de survie paramétrique qui permet d'estimer les paramètres du modèle par maximisation de la vraisemblance. Pour trouver quel modèle de survie paramétrique il faut utiliser, il faut trouver de quelle façon le temps de survie est distribué. Pour notre modèle, les résidus sont distribués selon une distribution logistic (d'après les résultats du test de la distribution gamma de la durée de suivi, avec  $Kappa=0$ ). Le modèle Log-logistique sera donc utilisé pour l'analyse de survie. Les variables associées en univarié à un seuil de significativité à  $p<0,20$  ont été prise en compte dans l'analyse multivariée. Une sélection de variables pas-à-pas descendante a été conduite avec un seuil de significativité  $p<0,05$ . Le meilleur modèle final a été sélectionné grâce à un test de rapport de vraisemblance. (*Desquilbet L. 2005 ; Madec Y.2010 ; Bradburn MJ,2003 ; Clark TG, 2003*)

### 3.2.2 Facteurs associés au décès à l'inclusion

Face à la présence de données hiérarchiques (c'est-à-dire à deux niveaux, patients et établissements), nous avons fait le choix d'un modèle multiniveau. L'utilisation d'un modèle de régression logistique conventionnel entraînerait des erreurs dans l'estimation des écart-types et des Odds ratio, face à la non indépendance des observations au niveau des établissements (effet cluster). Le modèle multiniveau permet de savoir dans quelle mesure les effets observés sur la variable dépendante pourraient être expliqués par des différences de distribution des caractéristiques individuelle (âge, sexe, coinfection VIH, complication...) d'un groupe à l'autre.

Pour cette analyse, seuls les patients ayant eu un ou plusieurs séjours en MCO ont été étudiés, les séjours en HAD n'ont pas été pris en compte. En effet, nous avons considéré que l'effet groupe ne concernait pas les hospitalisations à domicile, chaque patient bénéficiant, par définition, d'une organisation des soins individuelle et spécifique.

Nous avons sélectionné dans la base PMSI MCO le premier séjour de chaque patient afin d'étudier les facteurs de risque associés au décès lors du premier séjour dans la période étudiée définissant l'inclusion.

Les facteurs associés au décès que nous avons étudiés pour cette analyse sont les diagnostics ou actes diagnostics de cirrhose, de CHC, de dépendance à l'alcool et aux substances, de lymphome non hodgkinien (groupe C uniquement), de diabète de type II, d'obésité et réalisation d'une résection ou d'une transplantation hépatique. Ces diagnostics ou actes retenus pour cette analyse sont relatifs au séjour d'inclusion tel que défini plus haut ou à un séjour antérieur à l'inclusion, considérant qu'une fois ces diagnostics ou actes posés, ils restaient toujours vrais aux séjours suivants. Les co-infections virales hépatites ont été regroupées en une seule modalité pour chaque groupe B et C (pour le groupe B, la coinfection virale hépatites regroupe les co-infections VHB-VHD, VHB-VHC et VHB-VHD-VHC et pour le groupe C, les co-infections hépatites VHC-VHB et VHC-VHB-VHD).

Les patients dont la résidence n'était pas renseignée au séjour d'inclusion ont été exclus de l'analyse (502 patients en cohorte B et 1075 en cohorte C).

Les données analysées concernaient 54 395 avec une hépatite B chronique et 161 331 avec une hépatite C chronique. Il a été décidé d'effectuer une analyse à deux niveaux, le premier étant le niveau patient et le deuxième niveau étant l'hôpital où le patient a été pris en charge.

Un modèle de régression logistique avec intercept aléatoire a permis d'estimer les odds ratios et leur intervalle de confiance à 95 % des différentes variables ainsi que les parts de variances expliquée.

Un modèle vide, modèle 0, c'est-à-dire sans covariables, a permis d'estimer s'il existe des différences de risque de décès à l'inclusion significative entre les établissements et a servi de base pour les calculs des parts de variance expliquée au niveau des groupes par les caractéristiques des individus.

Le modèle 1 a été estimé en introduisant les caractéristiques des patients pour savoir dans quelle mesure la variation de décès à l'inclusion entre les établissements est expliquée par les caractéristiques des patients qui

auraient des distributions différentes selon les établissements. La part de variance expliquée par les caractéristiques des patients au niveau des différents établissements a été calculée de la façon suivante :  $[\sigma^2(\text{modèle } 0) - \sigma^2(\text{modèle } 1)] / \sigma^2(\text{modèle } 0)$ . Une analyse multivariée pas-à-pas descendante a été conduite de la même façon qu'explicité précédemment. (Grammatico-Guillon L, 2008 ; Chaix B, 2002 ; Wilson d'Almeida K, 2013 ; Kaufman JS, 2012 ; Le Vaillant M, 2013)

Le modèle multiniveau a été effectué avec un intercept aléatoire et un point de quadrature de 30 pour la cohorte B et de 15 pour la cohorte C (ces différents points de quadrature ont été testés et validés). Les tests de Hosmer–Lemeshow et d'estimation de l'aire sous la courbe ROC ont été utilisés pour valider le modèle.

## 4 Logiciels utilisés

L'analyse est réalisée avec le logiciel Stata 12.0 (Stata Corporation, College Station, TX). Les résultats sont jugés significatifs au seuil 5% pour la valeur p (risque  $\alpha$  de 0.05) et les intervalles de confiance sont donnés à 95%. Le test du Chi2 a été employé pour comparer les proportions au seuil de significativité à  $p=0.05$ .

## 5 Aspect éthique

La base de données du PMSI disponible à l'InVS est anonyme. Son utilisation par l'InVS à des fins de surveillance épidémiologique, est autorisée par la CNIL depuis le 22 août 2002 (demande d'autorisation n° 902167). Dans le cadre de ses missions de surveillance, l'InVS dispose de l'accès à la base nationale du PMSI anonymisée.

# IV. Résultats

## 1 Description de la population d'étude

### 1.1 Caractéristique des personnes hospitalisées avec un diagnostic d'hépatite B et C chronique

Au total, 215 796 patients ont été inclus dans l'étude, 54 409 patients atteints d'hépatite chronique B et 161 387 atteints d'hépatite chronique C.

#### 1.1.1 Constitution des groupes de patients atteints d'hépatites B et C

L'inclusion dans l'un ou l'autre des groupes a été réalisée avec un diagnostic principal d'hépatite chronique pour un patient sur 5 (26% inclus dans groupe B, 21% inclus dans le groupe C), avec un diagnostic relié dans 1 cas sur 10 (11 % pour les deux groupes) et avec un diagnostic associé dans 63% des inclusions dans le groupe B et 68% dans le groupe C.

La proportion de patients inclus sur un DP tend à diminuer entre 2004 à 2011 dans le groupe C (de 23% à 15%) alors qu'elle reste stable pour le groupe B.

#### 1.1.2 Prévalence hospitalière annuelle

Pour estimer la prévalence hospitalière annuelle nous avons pris comme dénominateur le nombre de patients de 18 ans et plus ayant eu un séjour en MCO pour chaque année (Source ATIH).

La prévalence hospitalière du virus de l'hépatite B est de 0,15% et celle du virus de l'hépatite C est de 0,44%.(Tableau 1)



**TABLEAU 1 : Prévalence hospitalière annuelle de l'hépatite chronique B et C (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)**

Année	Hépatite B		Hépatite C		Nb total de patients hospitalisés
	N	%	N	%	N
2004	7 499	0,09	37 205	0,45	8 327 698
2005	8 210	0,09	35 981	0,42	8 650 374
2006	9 223	0,10	38 062	0,43	8 842 897
2007	9 850	0,11	37 715	0,42	9 012 852
2008	9 855	0,11	35 815	0,39	9 095 598
2009	10 770	0,12	34 338	0,37	9 320 898
2010	10 512	0,11	30 111	0,32	9 358 122
2011	10 187	0,11	31 179	0,33	9 481 671
<b>2004-2011</b>	<b>54 409</b>	<b>0,15</b>	<b>161 387</b>	<b>0,44</b>	<b>36 430 066</b>

Entre 2004 et 2011, 7 499 à 10 187 patients ont été hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B chronique (maximum de 10 770 en 2009) et 37 205 à 31 179 patients avec un diagnostic d'hépatite C chronique (avec un maximum de 38 062 en 2006).

Entre 2004 et 2011, on observe une augmentation du nombre de cas hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B (+ 36%), et une diminution du nombre de cas hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite C (- 16%).

La prévalence hospitalière de l'hépatite B reste stable au cours de la période alors que la prévalence hospitalière de l'hépatite C diminue entre 2004 et 2011.

### 1.1.3 Répartition par sexe

Les hommes sont majoritaires, représentant 61,9 % des patients inclus dans le groupe B, 58,4% dans le groupe C.

Entre 2004 et 2011, la part d'hommes tend à diminuer au cours des années pour le groupe B, passant de 62,9% en 2004 à 61,1% en 2011.

A l'inverse la proportion d'hommes tend à augmenter dans le groupe C passant de 57,9% en 2004 à 59,5% en 2011.

### 1.1.4 Répartition par âge

La moyenne d'âge sur l'ensemble de la période est de 48,4 ans (médiane 47 ans) dans le groupe B et de 54,2 ans (médiane 51 ans) dans le groupe C. Si l'âge reste stable pour le groupe B au cours du temps il augmente pour le groupe C passant de 52 ans en 2004 à 56 ans en 2011.

Globalement, les femmes sont plus jeunes que les hommes dans le groupe B (moyenne : 47,7 ans versus 50,6 ans) alors que pour le groupe C les femmes sont plus âgées que les hommes (moyenne : 59,4 ans versus 53,0 ans). Au cours de la période, la moyenne d'âge pour les femmes du groupe B reste stable alors que celle des hommes augmente passant de 48,0 ans en 2004 à 53,2 ans en 2011. En ce qui concerne le groupe C, la moyenne d'âge augmente sur la période passant de 49,8 ans à 54,3 ans pour les hommes et de 57,8 ans à 60,3 ans pour les femmes.

La répartition des patients par classe d'âge montre une évolution entre 2004 et 2011 avec une part plus importante des patients dans la classe d'âge des plus jeunes dans le groupe B (de 11,6% à 12,9% pour les 18-29 ans et de 19,5% à 21,7% pour les 30-39 ans) alors qu'il y a une part plus importante des classes d'âge plus âgées dans le groupe C (de 15,6 à 27,4 pour les 50-59 ans et de 12,9% à 14,5% pour les 60-69ans). (Figure 1)

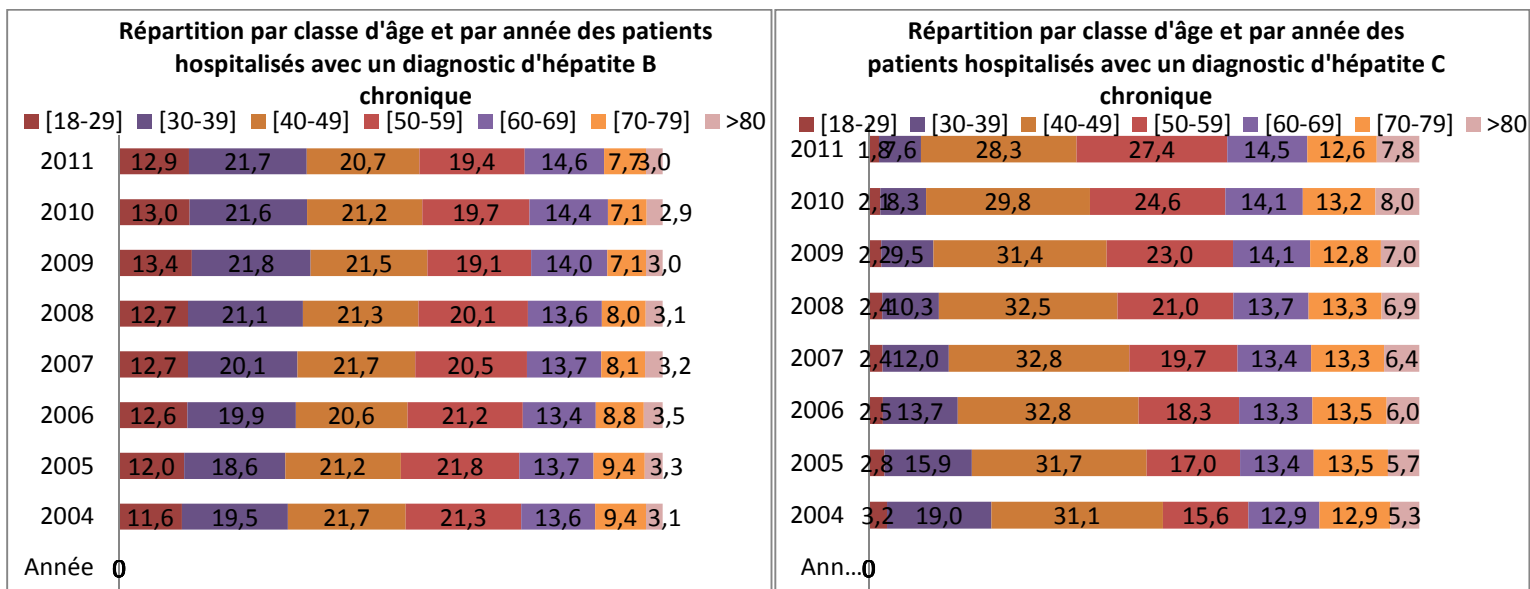


FIGURE 1 Répartition par classe d'âge et par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)

### 1.1.5 Nombre moyen de séjours par année par patient

Sur la période 2004-2011, les patients hospitalisés en MCO avaient environ 2,7 séjours par an (médiane 2 séjours). Pour les patients dans le groupe B, le nombre de séjours moyen tend à diminuer au cours des années (2,7 séjours en 2004 à 2,3 séjours en 2011) alors qu'il reste stable pour les patients infectés par le VHC (moyenne de 2,2 séjours en 2004 et 2,2 séjours en 2011 avec une médiane égale à 1).

Entre 2004 et 2011, la durée moyenne des séjours en MCO s'allonge, passant respectivement dans le groupe B de 3,4 jours en 2004 à 3,9 jours en 2011 et dans le groupe C de 3,6 jours à 4,5 jours.

### 1.1.6 Type d'établissement fréquenté

Parmi les patients de notre étude, 90% sont réhospitalisés dans le même établissement lorsqu'ils ont plus d'une hospitalisation dans la période.

Entre 2004 et 2011, les établissements les plus fréquentés par les patients au cours de leurs séjours en MCO étaient pour les deux groupes les Centres hospitalier Régional Universitaire (CHR/U) (56,4% pour le groupe B et 48,7% pour le groupe C) et les Centres Hospitaliers (CH) (24,9% pour le groupe B et 35,2% pour le groupe C).

14,1% des séjours du groupe B et 12,0% de ceux du groupe C sont réalisés en secteur privé non participant au service public hospitalier (PSPH).

Entre 2004 et 2011, la part relative des hospitalisations en secteur public tendait à augmenter passant de 65,6% à 72,2% pour le groupe B et de 69,9% à 72,1% pour le groupe C. Cette tendance s'observe à la fois chez les hommes et chez les femmes des deux groupes, avec une augmentation de la fréquentation des établissements public de +5% et de +10% pour respectivement les hommes et les femmes du groupe B et une augmentation moins élevée de +2% et +3% respectivement pour les hommes et les femmes du groupe C.

On observe une proportion plus importante de femmes hospitalisées dans les établissements privés (22,1% contre 15,4% d'hommes) et des jeunes hospitalisés dans les hôpitaux de secteur public.

### 1.1.7 CMD au premier séjour

Seules les catégories majeures de diagnostic au premier séjour sont décrites, étant donné que cette catégorie n'évolue pas au cours des séjours postérieurs. (ANNEXE 3)

Les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique ont été pris en charge pour une CMD « Affection de l'appareil digestif » pour 23,4% des patients atteints d'hépatite B et pour 23,1% des patients atteints d'hépatite C, la CMD «Facteurs influant sur l'état de santé et autres motifs de recours aux soins (dont les soins palliatifs) » représentent 38,8% des séjours pour les patients atteints d'hépatite B et 20,5% pour ceux



atteints d'hépatite C, la CMD maladies infectieuses représente 8,4% des premiers séjours des patients avec un diagnostic d'hépatite B et 7,5% pour ceux hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique C.

La CMD « troubles mentaux » apparaît plus fréquemment pour le premier séjour des patients atteints d'hépatite C chronique que pour ceux atteints d'hépatite B chronique.

La proportion plus importante de la CMD « Appareil circulatoire » chez les patients du groupe C s'explique par la moyenne d'âge plus élevée dans ce groupe.

Chez les sujets atteints d'hépatite chronique B, la catégorie majeure de diagnostic « Obstétrique et néonatalité » plus importante pourrait s'expliquer par le dépistage obligatoire de l'antigène HBs au sixième mois de grossesse qui cible donc les seules femmes enceintes.

### 1.1.8 Comorbidités

#### a. Diabète (non insulino dépendant)

**TABLEAU 2 : Proportion par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et un diabète non insulino-dépendant (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)**

Année	Diagnostic de diabète insulino-dépendant					
	Hépatite B chronique			Hépatite C chronique		
	N	%	Total	N	%	Total
2004	488	6,5	7 499	2 205	5,9	37 205
2005	594	7,2	8 210	2 824	7,8	35 981
2006	709	7,7	9 223	3 369	8,9	38 062
2007	873	8,9	9 850	3 914	10,4	37 715
2008	974	9,9	9 855	4 063	11,3	35 815
2009	1 088	10,1	10 770	4 163	12,1	34 338
2010	1 118	10,6	10 512	4 285	14,2	30 111
2011	951	9,3	10 187	3 623	11,6	31 179
2004-2011	4 970	9,1	54 409	16 745	10,4	161 387

Sur l'ensemble de la période, 9,1% et 10,4% des patients des groupes B et C avaient un diagnostic de diabète renseigné. (Tableau 2).

Entre 2004 et 2011, on observe une augmentation importante de la proportion de cas présentant un diabète dans les deux groupes (+2,8% pour le groupe B et +5,7% pour le groupe C), cette augmentation étant plus importante pour les hommes (6,5% en 2004 à 17,8% en 2011 pour le groupe B et de 5,8% en 2004 à 15,6% en 2011 pour le groupe C). Ajusté sur l'âge et le sexe, cette tendance à l'augmentation persiste sauf pour la classe d'âge des plus jeunes (18-29 ans). Cette augmentation n'est pas propre aux seuls patients atteints d'hépatite chronique. En effet, une augmentation des hospitalisations avec un diagnostic principal de diabète non insulino-dépendant est observée sur l'ensemble de la population hospitalisée entre 2004 et 2011. (Source ATIH)<sup>4</sup>

Les hommes avaient plus souvent un diagnostic de diabète que les femmes dans les deux groupes, 13,7 % versus 11,3 % dans le groupe B (p<0,001) et 12,2% versus 11,8% pour le groupe C (p<0,001). La moyenne d'âge des patients diabétiques n'a pas évolué entre 2004 et 2011 pour le groupe C alors qu'elle a augmenté pour les hommes du groupe B (de 59,0 ans à 63,0 ans) et diminué pour les femmes du même groupe (de 64,3 ans à 61,6 ans).

La moyenne d'âge des patients diabétiques était plus élevée dans les deux groupes, elle était de 62,0 ans et 63,0 pour les hommes et les femmes du groupe B versus 51,7 ans et 49,2 ans pour les patients sans diabète et de 61,5 ans et 66,6 ans versus 51,0 et 56,7 ans pour les patients du groupe C.

#### b. Dépendance à l'alcool

Sur l'ensemble de la période, 11,0% et 21,5% des patients atteints d'hépatite chronique B et C ont une dépendance à l'alcool renseigné. (Tableau 3)

<sup>4</sup> <http://www.atih.sante.fr/>

Au cours de la période, la proportion de patients dépendant à l'alcool augmente pour les deux groupes, passant de 9,4% en 2004 à 11,9% en 2011 pour le groupe B (+2,5%) et de 14,9% à 28,2% pour le groupe C (+13,3%). On observe que la proportion d'hommes et de femmes dépendants à l'alcool dans le groupe C augmente considérablement entre 2004 et 2011 passant de 19,4% à 41,2% pour les hommes et de 9,8% à 21,1% pour les femmes.

**TABLEAU 3 : Proportion par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et une dépendance à l'alcool (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)**

<b>Diagnostic de dépendance* à l'alcool</b>						
Année	Hépatite B chronique			Hépatite C chronique		
	N	%	Total	N	%	Total
2004	703	9,4	7 499	5 557	14,9	37 205
2005	875	10,7	8 210	6 262	17,4	35 981
2006	937	10,2	9 223	7 127	18,7	38 062
2007	1 076	10,9	9 850	7 888	20,9	37 715
2008	1 126	11,4	9 855	8 177	22,8	35 815
2009	1 249	11,6	10 770	8 559	24,9	34 338
2010	1 250	11,9	10 512	8 528	28,3	30 111
2011	1 216	11,9	10 187	8 780	28,2	31 179
<b>2004-2011</b>	<b>5 988</b>	<b>11,0</b>	<b>54 409</b>	<b>34 699</b>	<b>21,5</b>	<b>161 387</b>

\* Définie par les codes CIM-10, consommation d'alcool associée à des maladies ou à des troubles mentaux

Sur l'ensemble de la période, 11,0% et 21,5% des patients atteints d'hépatite B ou C chronique ont une dépendance à l'alcool renseignée. (Tableau 3)

Au cours de la période, la proportion de patients dépendants à l'alcool augmente dans les deux groupes mais cette augmentation est plus marquée dans le groupe C, chez les hommes comme chez les femmes passant pour les hommes du groupe C de 19,4% en 2004 à 41,2% en 2011 et pour les femmes de 9,8% à 21,1%.

La dépendance à l'alcool concerne plus souvent les hommes que les femmes quel que soit le type d'hépatite chronique (19,9% et 31,3 % des hommes du groupe B et C, respectivement versus 7,8% et 15,2% des femmes).

Les hommes et les femmes dépendants à l'alcool du groupe B sont plus âgés que ceux du groupe C.

Comparés aux patients non dépendants à l'alcool, les hommes et les femmes dépendants du groupe B sont plus âgés en moyenne (respectivement, 54,8 ans versus 52,7 ans pour les hommes et 56,9 ans versus 50,2 ans pour les femmes) et ceux du groupe C plus jeunes (respectivement, 50,1 ans versus 53,3 ans pour les hommes et 52,9 ans versus 58,7 ans pour les femmes).

### c. Co-infection avec le VIH

**TABLEAU 4 : Proportion par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)**

<b>Co-infection VIH</b>						
Année	Hépatite B chronique			Hépatite C chronique		
	N	%	Total	N	%	Total
2004	993	13,2	7 499	5 392	14,5	37 205
2005	1 069	13,0	8 210	5 447	15,1	35 981
2006	1 225	13,3	9 223	5 991	15,7	38 062
2007	1 361	13,8	9 850	6 024	16,0	37 715
2008	1 353	13,7	9 855	5 638	15,7	35 815
2009	1 465	13,6	10 770	5 527	16,1	34 338
2010	1 542	14,7	10 512	4 838	16,1	30 111
2011	1 432	14,1	10 187	5 128	16,4	31 179
<b>2004-2011</b>	<b>7 454</b>	<b>13,7</b>	<b>51 409</b>	<b>25 337</b>	<b>15,7</b>	<b>161 387</b>

Sur la période 2004 à 2011, 13,7% des patients dans le groupe B et 15,7% des patients dans le groupe C présentent une co-infection avec le VIH. (Tableau 5)

La proportion de patients co-infectés VIH augmente sur la période 2004-2011 pour les deux groupes, passant de 13,2% à 14,1% dans le groupe B, et de 14,5% à 16,4% dans le groupe C.

Comparés aux femmes, les hommes ont plus souvent une co-infection avec le VIH dans les deux groupes B et C (21,1% versus 10,4% pour le groupe B et 22,6% versus 14,8% pour le groupe C,  $p < 0.001$  pour les deux).

L'âge moyen des hommes et des femmes co-infectés VIH tend à augmenter au cours de la période pour les deux groupes (Groupe B : de 44,0 ans à 49,0 pour les hommes et de 36,9 ans à 40,3 ans pour les femmes ; Groupe C : de 42,7 ans à 48,5 ans pour les hommes et de 41,9 ans à 48,9 ans pour les femmes).

Les patients co-infectés avec le VIH sont plus jeunes dans les deux groupes. Comparés aux hommes non infectés par le VIH, dont la médiane d'âge est de 56 et 52 ans respectivement pour le groupe B et C, celles des hommes co-infectés avec le VIH du groupe B et du groupe C est de 45 ans.

Les femmes co-infectés avec le VIH ont une médiane d'âge de 39 ans dans le groupe B et de 44 ans dans le groupe C versus 53 ans et 61 ans pour celles non co-infectées.

Les patients co-infectés avec le VIH ont un nombre de séjours plus élevé que les patients non co-infectés: respectivement, en moyenne, 14,7 séjours versus 9,7 séjours.

### 1.1.9 La dépendance aux substances

**TABLEAU 5 : Proportion par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et une dépendance aux substances (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)**

Diagnostic de dépendance* à des produits psychoactifs						
Année	Hépatite B chronique			Hépatite C chronique		
	N	%	Total	N	%	Total
2004	77	1,0	7 499	2 704	7,3	37 205
2005	99	1,2	8 210	3 334	9,3	35 981
2006	124	1,3	9 223	3 749	9,8	38 062
2007	143	1,5	9 850	4 209	11,2	37 715
2008	165	1,7	9 855	4 401	12,3	35 815
2009	189	1,8	10 770	4 659	13,6	34 338
2010	191	1,8	10 512	4 682	15,5	30 111
2011	165	1,6	10 187	4 959	15,9	31 179
<b>2004-2011</b>	<b>1 013</b>	<b>1,9</b>	<b>54 409</b>	<b>19 184</b>	<b>11,9</b>	<b>161 387</b>

\* Définie par les codes CIM-10, consommation de produits psychoactifs associée à des troubles mentaux

Sur l'ensemble de la période, 1,9% des patients du groupe B et 11,9% du groupe C étaient dépendants aux substances. (Tableau 4)

Sur la période d'étude, la proportion de patients dépendants aux substances du groupe B augmente peu passant de 1,0% en 2004 à 1,6% en 2011 alors que la proportion des patients dépendants aux substances du groupe C a doublé passant de 7,3% à 15,9%. (Tableau 4), cette augmentation marquée étant observée chez les hommes (respectivement, de 9,9% à 20,8%) comme chez les femmes (respectivement, de 5,1% à 11%).

Cette différence de poids de la dépendance aux substances entre les deux groupes est à rapporter au rôle majeur joué par l'usage de drogue dans la transmission du VHC en France.

La majorité des patients dépendants aux substances sont des hommes, 3,2% pour le groupe B et 15,9% pour le groupe C versus 1,2% et 8,1% pour les femmes.

Comparés aux patients non dépendants aux substances, les patients dépendants sont plus jeunes dans les deux groupes (médiane d'âge dans le groupe B : respectivement, 42 ans versus 43 ans pour les hommes, 51 ans versus 54 ans pour les femmes ; médiane d'âge du groupe C : respectivement, 43 ans versus 51 ans pour les hommes et 42 ans versus 59 ans pour les femmes).

### 1.1.10 La co-infection VHC VHB

La proportion de patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B et C (coinfection VHB-VHC) est de 2,1% et reste stable sur l'ensemble de la période. (Tableau 6)

Les hommes sont majoritaires (73,1%). La moyenne d'âge des patients est de 49,2 ans (plus basse que pour les patients hospitalisés avec une hépatite chronique C mais plus élevée que celle des patients hospitalisés avec une hépatite chronique B)

Le DP des séjours de ces patients est plus fréquemment une complication ou un diagnostic de comorbidité liée à l'alcool ou au VIH.

**TABLEAU 6 : Répartition par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B et d'hépatite C chronique (co-infection VHB-VHC) (PMSI MCO-HAD 2004-2011, France)**

Patients coinfectés VHC+VHB			
Année	N	%	Total
2004	893	2,0	44 705
2005	1 001	2,3	44 191
2006	984	2,1	47 285
2007	931	2,0	47 565
2008	980	2,1	45 670
2009	916	2,0	45 108
2010	940	2,3	40 623
2011	893	2,2	41 366
2004-2011	4 534	2,1	215 796

Sur la période, 29% des patients co-infectés VHC-VHB sont infectés par le VIH (contre 13,7% dans le groupe B, en global et 15,7% dans le groupe C), cette proportion tendant à augmenter pour atteindre 34,6% en 2011.

Un diagnostic de diabète non insulino-dépendant est associé à l'hospitalisation chez 8,5% des patients co-infectés, cette proportion passant de 4,3% en 2004 à 10,4% en 2011 en suivant l'évolution globale du poids de cette affection dans les hospitalisations de la période.

La proportion de patients dépendants à l'alcool est plus élevée (27,7%) dans ce groupe comparée à celle observée dans le groupe B (11,0 %) et le groupe C (21,5%), et augmente entre 2004 et 2011 passant de 19,7% à 33,5%.

Les patients dépendant aux substances sont 19,4% parmi les patients co-infectés VHB-VHC. Cette proportion est plus élevée que celle observée dans le groupe B (1,9%) et dans le groupe C (11,9%) et tend à augmenter au cours de la période passant de 12,2% en 2004 à 25,6% en 2011.

### 1.1.11 Les actes de transplantation hépatique

Durant la période d'étude, une transplantation hépatique est réalisée chez 0,7% et 0,8% des patients du groupe B et C respectivement, sans différence significative entre les deux groupes ( $p=0.133$ ).

Entre 2004 et 2011, la proportion de patients ayant eu une transplantation reste stable pour les deux groupes.

Les hommes sont plus souvent transplantés que les femmes (respectivement : 0,22% des hommes vs 0,08% des femmes du groupe B, et 0,21% versus 0,08% du groupe C,  $p<0.001$  pour les deux groupes).

La moyenne d'âge des patients ayant eu une transplantation est de 51,3 ans dans le groupe B et de 52,8 ans dans le groupe C. Dans le groupe B, la transplantation est réalisée à un âge plus précoce chez les femmes que chez les hommes (respectivement, 49,3 ans versus 51,7 ans) alors que dans le groupe C, les femmes ayant eu une transplantation sont plus âgées (respectivement, 54,9 ans versus 52,2 ans).

Les diagnostics principaux les plus souvent renseignés pour les patients ayant eu une transplantation sont le CHC (19,9% pour le groupe B et 20,5% pour le groupe C) et la cirrhose (16,1% pour le groupe B et 21,5% pour le groupe C).

Parmi les patients ayant eu une transplantation, 45,0% et 60,5% des patients ayant respectivement une hépatite chronique B et C ont un diagnostic de dépendance à l'alcool, 92,8% et 95,0% ont un diagnostic de cirrhose et 43,2% et 42,8% ont un CHC.

## 1.2 Prévalence hospitalière annuelle de la cirrhose, du CHC, de la mortalité par hépatite chronique B et C

### 1.2.1 Prévalence annuelle de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire

#### a. Parmi les patients du groupe B

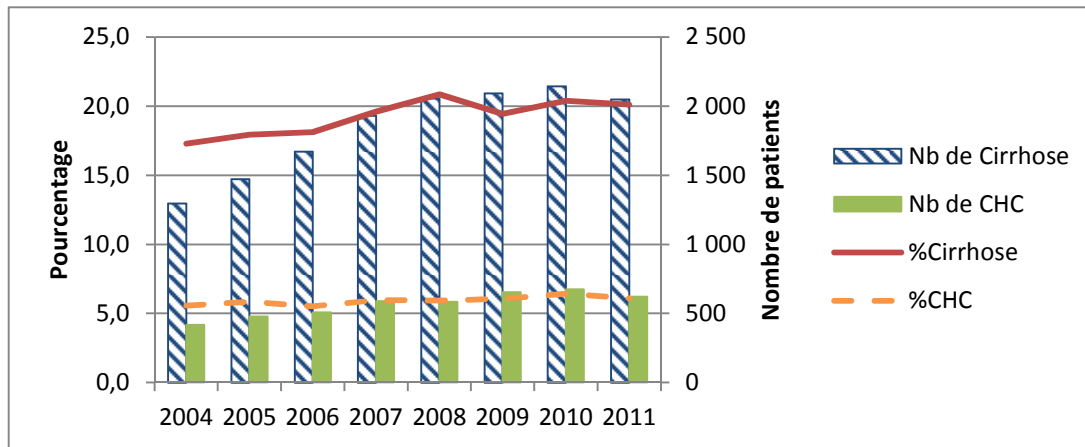


Figure 2 Evolution de la prévalence hospitalière de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire (CHC) parmi les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B chronique par année d'hospitalisation (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)

Sur l'ensemble de la période, 16,6% des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B présentent une cirrhose et 5,9% un CHC, et au total, ils sont 21,8% à présenter une hépatite avec des complications (cirrhose et/ou CHC).

Le nombre de cirrhoses par année augmente ainsi que le pourcentage qui passe de 17,9% en 2004 à 20,5% en 2011. Le nombre et le pourcentage de CHC restent stables (aux alentours de 6,1%).

Les hommes du groupe B ont plus fréquemment un diagnostic associé de cirrhose que les femmes (respectivement, 26,9% versus 13,7%,  $p < 0,001$ ) ainsi que de CHC (respectivement, 6,1% versus 1,4%).

La moyenne d'âge des hommes et des femmes atteints de complications est plus élevée (56,3 ans et 55,0 ans respectivement pour les hommes et les femmes ayant une cirrhose ; 58,8 ans et 60,4 ans respectivement pour ceux et celles ayant un CHC) que la moyenne d'âge des patients sans complication (52,0 ans et 49,5 ans pour les hommes et les femmes sans cirrhose ; et 52,8 ans et 50,6 ans pour ceux et celles sans CHC).

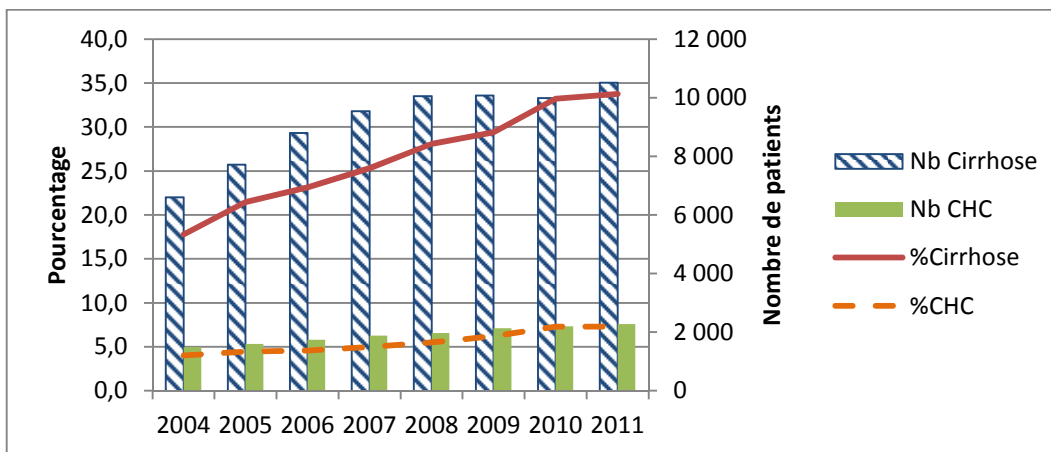
Entre 2004 et 2011, le sexe ratio hommes/femmes parmi les patients compliqués est stable.

#### a. Parmi les patients du groupe C

Les patients atteints d'hépatite chronique C, présentent une cirrhose dans 24,3% des cas et un CHC dans 6,7%. Ils sont 25,8% à présenter une hépatite avec des complications (cirrhose et/ou CHC).

Sur l'ensemble de la période, les proportions de cirrhose et de CHC augmentent (passant respectivement de 17,8% en 2004 à 33,7% en 2011) et de 4,0% en 2004 à 7,3% en 2011, et ceci chez les hommes (de 22,1% à 37,1%) comme chez les femmes (de 19,1% à 29,1%).

Comparées aux femmes, les hommes présentent plus souvent une cirrhose (respectivement, 30,4% versus 23,2%,  $p < 0,001$ ) et un CHC (5,1% des hommes versus 2,7% des femmes,  $p < 0,001$ ).



**Figure 3 Evolution de la prévalence hospitalière de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire (CHC) parmi les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite C chronique par année d'hospitalisation (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)**

La moyenne d'âge pour les hommes et les femmes atteints de complications était plus élevée (55,0 ans et 62,2 ans, respectivement pour les hommes et les femmes avec cirrhose ; 61,7 ans et 70,2 ans, respectivement pour les hommes et les femmes avec CHC) que celle des patients n'ayant pas de complication (51,1 ans et 56,5 ans pour ceux et celles sans cirrhose ; 51,8 ans et 57,5 ans pour ceux et celles sans CHC).

Comparée aux patients du groupe B, la proportion de cirrhose est plus élevée chez les patients du groupe C (24,3 % versus 16,6% pour le groupe B). Mais après stratification sur l'âge, cette différence n'est plus significative chez les jeunes de moins de 30 ans ( $p=0.150$ ) alors qu'elle persiste chez les plus de 30 ans ( $p<0.001$ ). Après stratification sur l'âge et le sexe, cette différence n'est plus significative chez les hommes de moins de 40 ans ( $p=0.163$ ) alors qu'elle persiste chez les hommes de plus de 40 ans et chez les femmes quelle que soit la tranche d'âge,  $p<0.001$  pour les autres strates).

Comparée aux patients du groupe B ou C, la proportion de cirrhose chez les patients co-infectés VHC-VHB est plus élevée, ( $p<0.001$ ) et tend à augmenter entre 2004 et 2011 (+15.9%). Cette tendance est également observée pour le CHC (+3.7%)

### 1.2.2 Comorbidités chez les patients compliqués

Les complications d'hépatite chronique étaient moins fréquentes en cas de coinfection avec le VIH (7,5% dans le groupe B et 9,4% dans le groupe C,  $p<0.001$ ). La proportion de complications est significativement plus élevée chez les hommes et les femmes de 30-39 ans en cas de co-infection avec le VIH (8.3% versus 5.4 pour les hommes et 9.1% versus 2.3% pour les femmes).

Comparés aux patients sans dépendance à l'alcool, la proportion de complications est près de 3 à 5 fois plus élevée parmi les patients dépendants à l'alcool dans les deux groupes (36,9 % versus 11,1%, respectivement pour le groupe C et 41% versus 8% pour le groupe B).

Les complications d'hépatite sont plus fréquentes chez les patients diabétiques (20,9 % versus 10,6% dans le groupe B,  $p<0.001$  ; 27,8% versus 15,2% dans le groupe C,  $p<0.001$ ).

### 1.2.3 Létalité par année

Sur les 8 ans, 4 965 patients avec une hépatite chronique B et 21 164 patients avec une hépatite chronique C sont décédés à l'hôpital ou en hospitalisation à domicile soit une létalité globale de 9,1% dans le groupe B et 13,1% dans le groupe C

**TABLEAU 7 : Evolution annuelle des décès parmi les patients hospitalisés avec une hépatite B ou C chronique (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)**

Année	Décès Hépatite B chronique			Décès hépatite C chronique		
	N	%	Total	N	%	Total
2004	364	4,9	7 499	1 721	4,6	37 205
2005	484	5,9	8 210	2 191	6,1	35 981
2006	545	5,9	9 223	2 377	6,2	38 062
2007	607	6,2	9 850	2 633	7,0	37 715
2008	660	6,7	9 855	3 018	8,4	35 815
2009	728	6,8	10 770	2 843	8,3	34 338
2010	797	7,6	10 512	3 073	10,2	30 111
2011	780	7,7	10 187	3 308	10,6	31 179
2004-2011	4 965	9,1	54 409	21 164	13,1	161 387

La létalité globale augmente entre 2004 et 2011 chez les patients hospitalisés pour une hépatite B chronique, passant de 4,9% à 7,7% et chez les patients hospitalisés pour une hépatite C chronique, passant de 4,6% à 10,6%. (Tableau 7)

En l'absence de complication d'hépatite, la létalité des patients hospitalisés avec une hépatite chronique était de 3,6% dans le groupe B et de 5,1% dans le groupe C.

### 1.2.3.1 Moyenne d'âge des patients décédés et répartition par sexe

L'âge moyen au décès est de 62,6 ans pour les patients du groupe B et de 65,0 ans pour les patients du groupe C, avec une moyenne d'âge stable entre 2004 et 2011 pour les deux groupes.

Une augmentation du nombre de décès est observée entre 2004 et 2011 chez les hommes mais pas chez les femmes parmi lesquelles le nombre de décès diminue.

La létalité est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (13,0% versus 9,9%,  $p < 0.001$ ), cette différence restant vraie après stratification sur l'âge.

L'âge moyen au décès chez les hommes est de 61,1 ans dans le groupe B et de 61,7 ans dans le groupe C, les femmes étant plus âgées au décès que les hommes (67,3ans pour le groupe B et 70,3 ans pour le groupe C).

### 1.2.3.2 Proportion de complication au décès

Au total, dans le groupe B, les décès sur cirrhose représentent environ 55,1% des décès observés, les décès sur CHC représentent 21,6%, et globalement, 60,2% des décès sont associés à une cirrhose ou un CHC. (Tableau 8)

**TABLEAU 8 : Proportion de complication (cirrhose ou CHC) parmi les patients décédés avec une hépatite B chronique par année (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)**

Année	Patients atteints d'hépatite B chronique						
	Décès avec cirrhose		Décès avec CHC*		Décès avec Cirrhose ou CHC*		Total décès
	N	%	N	%	N	%	N
2004	216	59,3	107	29,4	245	67,3	364
2005	282	58,3	118	24,4	314	64,9	484
2006	283	51,9	127	23,3	318	58,3	545
2007	354	58,3	132	21,7	383	63,1	607
2008	341	51,7	121	18,3	372	56,4	660
2009	398	54,7	139	19,1	430	59,1	728
2010	440	55,2	168	21,1	475	59,6	797
2011	420	53,8	160	20,5	453	58,1	780
2004-2011	2 734	55,1	1072	21,6	2 990	60,2	4 965

\* CHC, carcinome hépatocellulaire



Dans le groupe C, les décès avec une cirrhose représentent 57,7% et ceux avec un CHC 18,0% des décès hospitaliers observés. La létalité globale associée à une cirrhose ou un CHC était de 61% sur la période. (Tableau 9)

**TABLEAU 9 : Proportion de complication (cirrhose ou CHC) parmi les patients hospitalisés décédés avec une hépatite C chronique par année (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)**

Patients atteints d'hépatite C chronique							
Année	Décès avec cirrhose		Décès avec CHC*		Décès avec Cirrhose ou CHC*		Total décès
	N	%	N	%	N	%	N
2004	993	57,7	335	19,5	1 077	62,6	1 721
2005	1 229	56,1	371	16,9	1 304	59,5	2 191
2006	1 338	56,3	400	16,8	1 428	60,1	2 377
2007	1 501	57,0	478	18,2	1 603	60,9	2 633
2008	1 765	58,5	535	17,7	1 854	61,4	3 018
2009	1 652	58,1	500	17,6	1 736	61,1	2 843
2010	1 776	57,8	555	18,1	1 869	60,8	3 073
2011	1 957	59,2	639	19,3	2 039	61,6	3 308
2004-2011	12 211	57,7	3813	18,0	12 910	61,0	21 164

\* CHC, carcinome hépatocellulaire

La létalité des patients triple lorsque les patients sont hospitalisés avec une dépendance à l'alcool dans le groupe B (6,8% à 24,8%,  $p < 0.001$ ) et double dans le groupe C (10,4% à 21,4%,  $p < 0.001$ ). Elle est multipliée par 6 pour les patients du groupe B avec une cirrhose (4,7% à 29,9%,  $p < 0.001$ ) et multipliée par 4 pour ceux du groupe C (7,0% à 30,8%,  $p < 0.001$ ).

Le taux de décès est multiplié par 5 en cas de CHC dans le groupe B (10,3% à 50,2%,  $p < 0.001$ ) et jusqu'à 7 pour le groupe C (7,0% à 47,1%).

### 1.2.3.3 Type de CMD et de DP au décès

Les catégories majeures de diagnostic au décès pour les patients avec un VHB ou VHC sont « Soins palliatifs » (21,9%), « Tumeurs » (14,6%), « Appareil digestifs » (17,8%) et « Appareil circulatoire » (11,9%).

Lors du séjour du décès pour les patients du groupe B et C, les diagnostics principaux majeurs sont « Soins palliatifs » (24% pour le groupe B, 19,6% pour le groupe C), CHC (7,3% et 5,8%), insuffisance respiratoire aiguë (2,8% et 3,2%), insuffisance hépatique aiguë (2,0% et 2,4%) et cirrhose (1,9% et 2,6%).

## 1.3 Caractéristiques des patients hospitalisés en MCO et HAD entre 2005 et 2011

Parmi les 215 796 patients hospitalisés en MCO, 3555 ont été hospitalisés en HAD. En ce qui concerne les séjours en HAD, 75,9% ont eu lieu suite à l'hospitalisation en MCO au cours de laquelle le diagnostic d'hépatite a été réalisé, 22,3% ont précédé le séjour avec le diagnostic d'hépatite, et pour 1,8% des séjours, le diagnostic d'hépatite a été établi en HAD.

En HAD, 488 des 3 555 patients hospitalisés sont décédés soit, une létalité globale de 13,7%, (létalité de 10,0% pour les patients du groupe B et 15,3% pour ceux du groupe C).

Nous avons voulu comparer les patients ayant eu un séjour en HAD et ceux n'en ayant pas eu. Pour cela nous avons effectué une analyse univariée puis multivariée avec comme variable à expliquer « avoir eu un séjour en HAD ».

Pour le groupe B, la seule différence significative associée au séjour en HAD est un risque de décès plus élevé (OR=5,7, IC95% 4,7-7,1). Pour le groupe C, les patients en HAD ont plus souvent un CHC (OR=1,3 IC95% 1,1-1,5) et un risque de décès plus élevé (OR=5,4 IC95% 4,8-6,0). Les patients en HAD sont également plus âgés. (ORC= 1,24 ; IC95% 1,04- 1,49)



## 2 Analyse de survie

### 2.1 Description des patients compliqués

Au total, 40 748 patients ont été inclus dans l'analyse soit 7649 patients atteints d'hépatite B et 33 099 patients atteints d'hépatite C.

Parmi ces patients, 287 (0,7%) ont eu un ou plusieurs séjours en HAD avec un diagnostic de complications.

Après exclusion des séjours qui ne contenaient aucun diagnostic informatif, 99 446 séjours ont été retenus (18 513 pour le groupe B et 80 933 pour le groupe C).

Les hommes sont majoritaires (78,2% pour le groupe B et 64,6% pour le groupe C).

Les patients sont le plus souvent âgés de plus de 50 ans au séjour d'inclusion avec complication (moyenne d'âge des hommes : 56,2 ans et 58,3 ans, respectivement pour le groupe B et C). Les femmes sont plus âgées (58,9 ans et 63,6 ans, respectivement dans le groupe B et C) que les hommes (55,5 ans et 55,4 ans, respectivement dans le groupe B et C).

La classe d'âge la plus représentée est celle des 50-59 ans pour le groupe B (28,3%) et celle des 40-49 ans pour le groupe C. Pour le groupe B, la classe d'âge majoritaire reste la même après ajustement sur le sexe (29,5% et 23,8% respectivement pour les hommes et les femmes) alors que pour le groupe C, la classe d'âge majoritaire pour les hommes est celle des 40-49 ans (33,1%) et pour les femmes celle des 70-79 ans (13,3%).

On observe que 94,6% (91,9% et 95,3% pour les patients atteints, respectivement, d'hépatite B et C) des patients inclus dans le modèle ont une cirrhose (avec ou sans CHC), 81,6% ont une cirrhose sans CHC (74,5% pour le groupe B et 83,3% pour le groupe C), 26,6% ont un CHC avec ou sans cirrhose (32,5% pour le groupe B et 25,3% pour le groupe C) et 11,3% ont un CHC seul (16,4 % pour le groupe B et 10,1% pour le groupe C).

Les patients du groupe B sont plus souvent inclus avec un diagnostic de CHC par rapport aux patients du groupe C (25,7% versus 16,8%,  $p < 0.001$ ). A la fin du suivi hospitalier, la proportion de CHC est toujours plus élevée parmi les patients du groupe B (35,1% versus 28,0%). Cependant, la fréquence de survenue d'un séjour avec un diagnostic de CHC au cours du suivi (parmi les patients inclus avec un diagnostic de cirrhose) est plus élevée chez les patients du groupe C (+25% versus +15,4%).

La létalité des patients était d'environ 31% (31,2% et 31,7% respectivement parmi les patients du groupe B et C) représentant 12 881 décès soit 2 383 décès chez les patients du groupe B et 10 498 pour ceux du groupe C.

Parmi ces patients compliqués décédés, 152 sont décédés en HAD (1,2% sur l'ensemble des patients) et 53 % des patients compliqués ayant eu un ou plusieurs séjours en HAD sont décédés en HAD.

L'âge au décès était en moyenne de 60,9 ans pour le groupe B et 63,4 ans pour le groupe C. Les femmes étant plus âgées que les hommes dans les deux groupes (65,3 ans versus 59,8 ans et 68,9 ans versus 60,5 ans).

Les patients décédés étaient plus souvent atteints d'un CHC par rapport aux patients toujours en vie dans les deux groupes d'étude lors du dernier séjour (proportion de CHC parmi les décédés : 50,6% versus 28,0% pour les patients du groupe B et 42,7% versus 21,0% pour les patients du groupe C).

Le nombre moyen de séjours pour les patients décédés étaient de 2,4 pour les deux groupes avec un nombre moyen de jours de 36,8 pour le groupe B et 23,4 pour le groupe C.

Le statut vital à la fin du parcours a été comparé en fonction de la présence d'un diagnostic de facteur de risque au cours du suivi (significativité par un test du  $\chi^2$ ) (Tableau 10).

**TABLEAU 10 : Nombre et taux de décès à la fin du suivi hospitalier parmi les patients inclus avec un diagnostic de complication d'hépatite (cirrhose ou CHC), selon les facteurs de risque de décès parmi les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C (PMSI MCO HAD 2004-2011, France)**

	Hépatite chronique B				Hépatite chronique C				
		Décès Effectif	%	Total Effectif	p	Décès Effectif	%	Total Effectif	p
Total décès		2383	31,2%	7649		10 498	31,7%	33 099	
	Femme	<b>473</b>	<b>28,3%</b>	<b>1 669</b>	<b>0,005</b>	3 666	31,2%	11 721	0,203
	Homme	<b>1910</b>	<b>31,9%</b>	<b>5 980</b>		6 832	31,9%	21 378	
Age au diagnostic de complication									
	18-29	28	18,3%	153	<0,001	16	16,0%	100	<0,001
	30-39	109	21,7%	503		231	22,0%	1 048	
	40-49	342	25,8%	1 328		1 999	26,8%	7 457	
	50-59	613	29,8%	2 055		2 261	26,9%	8 380	
	60-69	621	32,2%	1 928		1 812	30,9%	5 859	
	70-79	470	38,8%	1 211		2 578	39,7%	6 502	
	>=80	200	42,5%	471		1 599	42,6%	3 751	
Type de complication									
	Cirrhose	<b>2 161</b>	<b>30,7%</b>	<b>7 026</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>9 905</b>	<b>31,4%</b>	<b>31 534</b>	<b>&lt;0,001</b>
	CHC	<b>1 206</b>	<b>44,9%</b>	<b>2 685</b>		<b>4 477</b>	<b>48,3%</b>	<b>9 278</b>	
Co-infection VIH									
	Non	<b>2 190</b>	<b>31,8%</b>	<b>6 877</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>9 376</b>	<b>32,1%</b>	<b>29 244</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Oui	<b>193</b>	<b>25,0%</b>	<b>772</b>		<b>1 119</b>	<b>29,0%</b>	<b>3 855</b>	
Diabète de type II									
	Non	1 909	31,1%	6 130	0,962	<b>8 224</b>	<b>31,1%</b>	<b>26 485</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Oui	474	31,2%	1 519		<b>2 274</b>	<b>34,4%</b>	<b>6 614</b>	
Obésité									
	Non	<b>2 143</b>	<b>31,7%</b>	<b>6 755</b>	<b>0,003</b>	<b>9 560</b>	<b>32,3%</b>	<b>29 608</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Oui	<b>240</b>	<b>26,9%</b>	<b>894</b>		<b>2938</b>	<b>26,9%</b>	<b>3 491</b>	
Dépendance à l'alcool									
	Non	<b>1 297</b>	<b>28,4%</b>	<b>4 560</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>4 947</b>	<b>29,5%</b>	<b>16 798</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Oui	<b>1 086</b>	<b>35,2%</b>	<b>3 089</b>		<b>5 551</b>	<b>34,1%</b>	<b>16 301</b>	
Dépendance aux substances									
	Non	2 323	31,3%	7 414	0,059	<b>9 584</b>	<b>32,9%</b>	<b>29 151</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Oui	60	25,5%	235		<b>914</b>	<b>23,2%</b>	<b>3 948</b>	
Transplantation hépatique									
	Non	2 181	31,5%	6 934	0,078	<b>9 601</b>	<b>31,4%</b>	<b>30 567</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Oui	202	28,3%	715		<b>897</b>	<b>35,4%</b>	<b>2 532</b>	
Lymphome non hodgkinien									
	Non	/	/	/		<b>10 329</b>	<b>31,6%</b>	<b>32 720</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Oui	/	/	/		<b>169</b>	<b>44,6%</b>	<b>379</b>	
Séjours en HAD									
	Non	<b>2359</b>	<b>31,0%</b>	<b>7612</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>10 370</b>	<b>63,1%</b>	<b>32 896</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Oui	<b>24</b>	<b>64,9%</b>	<b>37</b>		<b>128</b>	<b>63,0%</b>	<b>203</b>	

La létalité la plus faible dans le groupe B est observée parmi les gens ayant une coinfection avec le VIH (25,0% de décès) et la plus élevée parmi les patients ayant un CHC.

Pour le groupe C, la létalité la plus faible est observée parmi les patients ayant une dépendance aux substances (23,2 %) et la plus élevée parmi les patients ayant un CHC.

La proportion de décès n'est pas significativement différente pour les patients du groupe B ayant un diabète, une dépendance aux substances ou eu une transplantation. Pour tous les autres facteurs de risque, la différence entre les patients non décédés et décédés était significativement différente avec un pourcentage de décès plus important pour les patients ayant une dépendance à l'alcool.

Pour le groupe C, tous les facteurs de risque de décès sont significativement différents entre les patients décédés avec ou sans facteur de risque associé, avec un pourcentage de décès plus important lorsque le patient a un diabète de type II, une dépendance à l'alcool, eu une transplantation hépatique et lorsque le patient a un lymphome non hodgkinien. Pour ce même groupe, on observe un pourcentage de décès plus important pour les hommes que pour les femmes.

## **2.2 Résultat avec l'hypothèse de survie post-hospitalière jusqu'au 31/12/2011**

### **2.2.1 Description de la mortalité observée**

Les patients non décédés entre 2004 et 2011 dans la base sont considérés toujours vivants jusqu'au 31/12/2011.

La durée moyenne de suivi hospitalier (calculée entre la date de début d'hospitalisation avec une complication et la date du 31/12/2011 ou la date de fin de séjour en cas de décès) était d'environ 3 ans (moyenne 40,9 mois) pour le groupe B et environ 3 ans et demi (moyenne 43,6 mois) pour le groupe C. La durée de suivi hospitalier était plus faible pour les patients décédés, en moyenne inférieure à 2 ans (médiane 8,3 mois et 13,5 mois respectivement parmi les groupes B et C) comparée à celle des patients non décédés (médiane de 53 mois et de 56 mois respectivement pour les groupes B et C).

Les patients atteints d'hépatite chronique B décédaient plus précocement que les patients atteints d'hépatite C chronique : la moitié des décès survenait dans les 8 mois après l'hospitalisation avec un diagnostic de complication versus 13,5 mois pour ceux infectés par le VHC.

A partir de leur première hospitalisation avec un diagnostic de complication d'hépatite, les patients étaient suivis sur une durée totale de 145 498 personnes-année (PA) soit 25 947 PA parmi les infectés par le VHB et 119 550 parmi les infectés par le VHC.

Parmi l'ensemble des patients compliqués, le taux d'incidence du décès est de 8,9/100 personnes-années. Il est significativement plus élevé pour les patients infectés par le VHB (9,2/100PA) que pour ceux infectés par le VHC (8,7/100 PA).

Les taux d'incidence au décès variaient en fonction des caractéristiques des patients (voir tableau 11).

**TABLEAU 11 : Nombre de décès et taux d'incidence du décès parmi les patients compliqués hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C en fonction de différentes caractéristiques et avec l'hypothèse de survie post-hospitalière (PMSI MCO HAD 2004-2011)**

	Hépatite chronique B						Hépatite chronique C					
	Décès (N)	TI / 100 PA	IC 95%		RR	p	Décès (N)	TI / 100 PA	IC 95%		RR	p
Total	2 383	<b>9,2</b>	8,8	9,6			10 499	<b>8,8</b>	8,6	8,9		
Sexe												
Femme	473	<b>8,3</b>	7,6	9,1			3667	<b>8,5</b>	8,2	8,8		
Homme	1910	<b>9,4</b>	9,0	9,9	1,141	0,0103	6832	<b>9,0</b>	8,7	9,2	1,055	0,0089
Age au diagnostic de complication												
18-29	33	<b>4,5</b>	3,2	6,3		<0,001	21	<b>3,3</b>	2,2	5,1		<0,001
30-39	123	<b>4,9</b>	4,1	5,9			418	<b>4,6</b>	4,2	5,1		
40-49	380	<b>6,4</b>	5,8	7,1			2280	<b>6,6</b>	6,3	6,9		
50-59	658	<b>8,7</b>	8,1	9,4			2088	<b>8,1</b>	7,7	8,4		
60-69	588	<b>11,4</b>	10,5	12,3			1888	<b>9,2</b>	8,8	9,6		
70-79	451	<b>14,3</b>	13,1	15,7			2575	<b>12,1</b>	11,7	12,6		
>=80	150	<b>15,9</b>	13,5	18,6			1227	<b>16,4</b>	15,5	17,3		
Résidence												0,0031
Ile de France	780	<b>7,9</b>	7,4	8,5		0,0308	2753	<b>7,9</b>	7,6	8,2		
Nord-Ouest	270	<b>10,9</b>	9,7	12,3			1342	<b>9,9</b>	9,4	10,5		
Nord Est	399	<b>10,6</b>	9,6	11,7			1800	<b>9,6</b>	9,2	10		
Sud Est	618	<b>9,5</b>	8,8	10,3			2977	<b>8,6</b>	8,3	8,9		
Sud-Ouest	239	<b>9,8</b>	8,6	11,1			1495	<b>9,3</b>	8,8	9,8		
Outremer	63	<b>10,2</b>	8	13,1			99	<b>9,9</b>	8,2	12,2		
CHC												
Non	1379	<b>6,9</b>	6,6	7,3			7226	<b>7,2</b>	7	7,4		
Oui	1004	<b>16,7</b>	15,7	17,8	2,414	<0,001	3273	<b>17,2</b>	16,6	17,8	2,387	<0,001
Transplantation hépatique												
Non	2297	<b>9,7</b>	9,3	10,1			10 091	<b>8,9</b>	8,8	9,2		
Oui	86	<b>4,0</b>	3,2	4,9	0,412	<0,001	408	<b>5,6</b>	5,1	6,2	0,628	<0,001
Co-infection VIH												
Non	2195	<b>9,5</b>	9,1	9,9			9395	<b>8,9</b>	8,8	9,1		
Oui	188	<b>6,8</b>	5,9	7,9	0,724	<0,001	1104	<b>7,7</b>	7,2	8,2	0,86	<0,001
Dépendance à l'alcool												
Non	1297	<b>8,2</b>	7,8	8,7			4951	<b>8,0</b>	7,8	8,2		
Oui	1086	<b>10,7</b>	10,1	11,3	1,301	<0,001	5548	<b>9,6</b>	9,4	9,9	1,204	<0,001
Dépendance aux substances												
Non	2323	<b>9,2</b>	8,9	9,6			9587	<b>9,1</b>	8,9	9,3		
Oui	60	<b>7,2</b>	5,6	9,3	0,78	0,0563	912	<b>6,3</b>	5,9	6,8	0,695	<0,001
Obésité												
Non	2153	<b>9,4</b>	9	9,8			9606	<b>9,0</b>	8,8	9,2		
Oui	230	<b>7,6</b>	7,6	6,6	0,805	0,0017	893	<b>7,1</b>	6,6	7,5	0,787	<0,001
Diabète de type II												
Non	1931	<b>9,3</b>	8,8	9,7			8333	<b>8,7</b>	8,5	8,9		
Oui	452	<b>8,8</b>	8,1	9,7	0,956	0,3944	2166	<b>9,0</b>	8,6	9,4	1,03	0,228
Séjours en HAD												
Non	2371	<b>9,2</b>	8,9	9,5			10434	<b>8,7</b>	8,6	8,9		
Oui	12	<b>29,4</b>	16,7	5,1	3,211	<0,001	65	<b>21,9</b>	17,2	28	2,51	<0,001
Lymphome non hodgkinien												
Non							10331	<b>8,7</b>	8,6	8,9		
Oui							168	<b>14,4</b>	12,4	16,8	1,652	<0,001

Dans chacun des groupes l'incidence du décès est significativement plus élevée parmi les hommes que les femmes (taux/100PA : 9,4 versus 8,3 pour les patients du groupe B et 9,0 versus 8,5 pour ceux du groupe C). L'incidence du décès est significativement plus élevée en cas de CHC (multipliée par plus de 2 dans les deux groupes). L'incidence du décès est aussi plus élevée en cas de dépendance à l'alcool pour les deux groupes (Taux/100PA : 10,7 versus 8,2 pour le groupe B et 9,6 versus 8,0 pour le groupe C).

Pour les deux groupes, l'incidence du décès est significativement moins élevée en cas de transplantation, de coinfection VIH, et d'obésité.

Pour le groupe C, on observe un taux d'incidence significativement plus élevé pour les patients ayant un lymphome non hodgkinien (14,4 versus 8,7). Pour ceux ayant une dépendance aux substances on constate un taux d'incidence du décès plus faible (6,3 versus 9,1 pour les non dépendant).

La probabilité de survie à 8 ans pour les patients ayant un diagnostic de complication est plus faible pour les patients du groupe C que pour ceux du groupe B (58% versus 61%, respectivement). Après stratification sur l'âge, la probabilité de survie est un peu plus élevée pour les femmes que pour les hommes dans les deux groupes (64% versus 60% et 59% versus 58% respectivement pour le groupe B et C).

### 2.2.2 Facteurs associés au risque de décès

Le risque de décès par ce modèle est évalué par le « time ratio » qui indique le risque associé au délai d'apparition du décès. Si le time ratio est inférieur à 1, le délai est raccourci et donc la survenue du décès est plus précoce.

Parmi les patients atteints d'hépatite B chronique la co-infection avec le VIH et la dépendance aux substances n'apparaissent plus associées à une modification du délai d'apparition du décès, toutes choses égales par ailleurs. Les facteurs significativement associés à un risque de décès plus précoce sont le fait d'être âgé de plus de 50 ans, d'avoir un diagnostic de CHC, d'habiter en dehors de l'Ile de France, d'être dépendant à l'alcool et d'avoir eu un séjour en HAD.

Avoir un diagnostic d'obésité ou eu une transplantation hépatique sont en faveur d'un décès de survenue plus tardive. (Tableau 12)

Parmi les patients atteints d'hépatite C chronique avec un diagnostic de complication, les facteurs significativement associés à un risque de décès plus précoce étaient le fait d'être un homme, d'être âgé de plus de 40 ans, d'avoir un CHC, d'habiter en dehors de l'Ile de France, d'être dépendant à l'alcool, d'avoir une co-infection avec le VIH, un diagnostic de lymphome non hodgkinien et d'avoir eu un séjour en HAD.

Avoir un diagnostic d'obésité ou eu une transplantation hépatique et être dépendant aux substances sont en faveur d'un décès plus tardif.

#### Modèle avec interaction pour le groupe C

Les interactions entre le VIH et l'âge, le VIH et la dépendance aux substances et le VIH et la dépendance aux substances ont été testées. (Tableau 13). Les interactions entre le VIH et l'âge et le VIH et la dépendance aux substances apparaissent non significatives. Seule une interaction entre le VIH et la dépendance à l'alcool a été trouvée. Le time ratio est égal à 0,49 (IC95% 0,45-0,52,  $p < 0.001$ ) pour les patients dépendants à l'alcool et non co-infectés avec le VIH et à 0,62 (IC95% 0,51-0,75,  $p < 0.001$ ) pour les patients dépendant à l'alcool et coinfectés par le VIH

Ces interactions n'ont pas été testées dans le modèle du groupe B car la variable VIH n'apparaît pas dans le modèle final.

**TABLEAU 12 : Analyse univariée et multivariée du risque de décès parmi les patients compliqués hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B, par régression log-logistique et avec l'hypothèse de survie post-hospitalière (PMSI MCO HAD 2004-2011, France**

Patients compliqués avec une hépatite B		Time ratio brut	P	Time ratio ajusté	p	IC 95%		p global
Age au diagnostic de complication	Femmes	1		1				
	Hommes	0,76	0,005	0,97	0,722	0,80	1,17	
Age au diagnostic de complication	18-29	1		1				< 0,001
	30-39	0,85	0,637	0,90	0,759	0,47	1,73	
	40-49	0,53	0,047	0,65	0,157	0,36	1,18	
	<b>50-59</b>	0,31	<0,001	<b>0,43</b>	<b>0,005</b>	<b>0,24</b>	<b>0,78</b>	
	<b>60-69</b>	0,21	<0,001	<b>0,34</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,19</b>	<b>0,62</b>	
	<b>70-79</b>	0,14	<0,001	<b>0,24</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,13</b>	<b>0,43</b>	
	<b>&gt;80</b>	0,10	<0,001	<b>0,15</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,08</b>	<b>0,28</b>	
CHC	Non	1		1				
	<b>Oui</b>	0,18	<0,001	<b>0,16</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,14</b>	<b>0,19</b>	
Résidence	Ile De France	1		1				< 0,001
	<b>Nord-Ouest</b>	0,55	<0,001	<b>0,56</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,43</b>	<b>0,73</b>	
	<b>Nord Est</b>	0,59	<0,001	<b>0,65</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,52</b>	<b>0,82</b>	
	<b>Sud Est</b>	0,70	<0,001	<b>0,76</b>	<b>0,006</b>	<b>0,62</b>	<b>0,92</b>	
	<b>Sud-Ouest</b>	0,69	<0,001	<b>0,62</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,48</b>	<b>0,81</b>	
	Outremer	0,66	0,096	0,69	0,128	0,43	0,81	
Obésité	Non	1		1				
	Oui	1,55	<0,001	1,74	<0,001	1,35	2,22	
Dépendance à l'alcool	Non	1		1				
	<b>Oui</b>	0,64	<0,001	<b>0,54</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,46</b>	<b>0,63</b>	
Transplantation hépatique	Non	1		1				
	Oui	4,19	<0,001	5,82	<0,001	3,97	8,56	
HAD	Non	1		1				
	<b>Oui</b>	0,12	<0,001	<b>0,26</b>	<b>0,03</b>	<b>0,07</b>	<b>0,88</b>	

**Tableau 13 :Analyse univariée et multivariée du risque de décès parmi les patients compliqués hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique C avec interaction, par régression log-logistique et avec l'hypothèse de survie post-hospitalière (PMSI MCO HAD 2004-2011 ,France)**

Patients compliqués avec une hépatite C		Time ratio brut	P	Time ratio ajusté	p	IC 95%	p global
	Femmes	1		1			
	Hommes	0,93	0,026	<b>0,85</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,79</b>	<b>0,91</b>
Age au diagnostic de complication							
	18-29	1		1			< 0,001
	30-39	0,60	0,127	0,73	0,366	0,37	1,44
	<b>40-49</b>	0,33	<0,001	<b>0,47</b>	<b>0,028</b>	<b>0,24</b>	<b>0,92</b>
	<b>50-59</b>	0,22	<0,001	<b>0,33</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,17</b>	<b>0,65</b>
	<b>60-69</b>	0,19	<0,001	<b>0,26</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,13</b>	<b>0,52</b>
	<b>70-79</b>	0,12	<0,001	<b>0,17</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,08</b>	<b>0,32</b>
	<b>&gt;80</b>	0,07	<0,001	<b>0,09</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,05</b>	<b>0,19</b>
CHC							
	Non	1		1			
	<b>Oui</b>	0,21	<0,001	<b>0,25</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,23</b>	<b>0,27</b>
Résidence							
	Ile De France	1		1			< 0,001
	<b>Nord-Ouest</b>	0,70	<0,001	<b>0,71</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,64</b>	<b>0,79</b>
	<b>Nord Est</b>	0,72	<0,001	<b>0,74</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,67</b>	<b>0,81</b>
	<b>Sud Est</b>	0,86	<0,001	<b>0,85</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,78</b>	<b>0,93</b>
	Sud-Ouest	0,77	<0,001	0,74	0,082	0,67	0,82
	<b>Outremer</b>	0,73	0,066	<b>0,74</b>	<b>0,007</b>	<b>0,53</b>	<b>1,03</b>
Obésité							
	Non	1		1			
	Oui	1,54	<0,001	1,49	<0,001	1,34	1,67
Dépendance aux substances							
	Non	1		1			
	Oui	2,0	<0,001	1,26	<0,001	1,11	1,41
Transplantation hépatique							
	Non	1		1			
	Oui	1,87	<0,001	2,22	<0,001	1,88	2,63
Lymphome non hodgkinien							
	Non	1		1			
	<b>Oui</b>	0,43	<0,001	<b>0,36</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,27</b>	<b>0,48</b>
HAD							
	Non	1		1			
	<b>Oui</b>	0,23	<0,001	<b>0,35</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,22</b>	<b>0,56</b>
VIH							
	Non	1		1			
	Oui	1,28	<0,001				
Dépendance à l'alcool							
	Non	1		1			
	Oui	0,76	<0,001				
*Dépendance à l'alcool chez les VIH-							
	Non			1			
	<b>Oui</b>			<b>0,49</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,45</b>	<b>0,52</b>
*Dépendance à l'alcool chez les VIH+							
	Non			1			
	<b>Oui</b>			<b>0,62</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,51</b>	<b>0,75</b>

\*Time ratio définis en prenant en compte l'interaction VIH Alcool

## 2.3 Résultats sans l'hypothèse de survie hospitalière

La durée de suivi des patients non-décédés s'achève à la date de sortie de l'établissement hospitalier pour le dernier séjour renseigné, sans hypothèse de survie ultérieure pour les « perdus de vue » jusqu'au 31/12/2011.

### 2.3.1 Description de la mortalité observée

Les patients étaient suivis sur une durée totale de 97 100 PA soit 16 701 PA pour les patients atteints d'hépatite B et 80 399 pour les patients atteints d'hépatite C.

La durée de suivi des patients non décédés était de 31,0 mois pour le groupe B (médiane 24,2 mois) et de 33,2 mois pour le groupe C (médiane 27,5 mois). Pour les patients décédés la durée de suivi étaient considérablement raccourcie, 16,0 mois pour le groupe B et 20,9 mois pour le groupe C.

Le taux d'incidence du décès global était de 13,3/100 PA et il était significativement plus élevé parmi les patients du groupe B (14,3/100 Pa) que parmi les patients du groupe C (13,1/100PA) ( $p < 0,001$ ).

Les taux d'incidence du décès pour chaque facteur étudié sont repris dans les tableaux en Annexe 4.

On observe que les taux d'incidence du décès sont globalement plus élevés sans l'hypothèse de survie mais les modifications des taux vont dans le même sens et les risques relatifs sont de même grandeur.

### 2.3.2 Facteurs associés au risque de décès

Sous l'hypothèse de survie hospitalière, les facteurs associés significativement, en analyse univariée, à une modification du risque de décès, sont les mêmes, à l'exception du diabète qui reste associé à une diminution du risque de décès dans les deux groupes et de l'hospitalisation en HAD qui n'est plus associée à une modification du risque de décès dans le groupe B.

Une régression Log logistique pas à pas descendante a été conduite de la même façon, que pour l'hypothèse de survie post-hospitalière.

En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à un décès plus précoce sont les mêmes que ceux retrouvés précédemment dans les deux groupes sauf pour la co-infection VIH qui devient un facteur de risque de décès plus précoce pour les patients compliqués du groupe C. (ANNEXE 5a).

#### Modèle avec interaction

Le time ratio ajusté pour les patients dépendants à l'alcool et non co-infectés avec le VIH est égal à 0,58 (IC95% 0,55-0,62,  $p < 0,001$ ) et celui pour les patients dépendant à l'alcool et co-infectés par le VIH est de 0,72 (IC95% 0,61-0,84,  $p < 0,001$ ). (ANNEXE 5b)

## 3 Analyse multiniveau

L'analyse a porté sur les 215 796 (54 395 avec une hépatite B chronique et 161 331 avec une hépatite C chronique) patients hospitalisés en MCO entre 2004 et 2011. Il est question dans cette analyse d'étudier les facteurs de risque de décès à l'inclusion, c'est-à-dire au premier séjour avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique. Les diagnostics de comorbidités ou de complications figurant avant le séjour d'inclusion ont été indiqués au séjour d'inclusion.

Nous présentons ici uniquement les modèles sans estimation des interactions car un problème, non résolu, de colinéarité entre plusieurs variables nous a empêché d'estimer correctement les interactions (suppression automatique de plusieurs strates à cause du problème de colinéarité)

Le modèle sans covariable (modèle vide) a mis en évidence l'existence d'une différence de décès à l'inclusion entre les établissements, avec une variance  $\sigma^2(0)$  à 0,40 pour le modèle avec le groupe B et 0,47 pour le modèle avec le groupe C, significativement supérieurs à 0.



Le modèle multivarié avec les caractéristiques des patients avec un diagnostic d'hépatite B à l'inclusion a mis en évidence une association significative avec une augmentation du risque de décès à l'inclusion pour le sexe masculin, les patients âgés de plus de 30 ans, les patients ayant une coinfection VHB-VHC, les personnes ayant une dépendance à l'alcool, ceux ayant subi une résection hépatique et les patients ayant un diagnostic de complication (cirrhose ou CHC) (Tableau 14).

La part de variance expliquée par les différences des caractéristiques des patients dans les établissements était de 49,8%, la variance  $\sigma^2(1)$  étant égale à 0,20.

**Tableau 14 : Analyse multiniveau de l'association entre le risque de décès à l'inclusion et les caractéristiques individuelles des patients avec un diagnostic d'hépatite chronique B dans les établissements, régression logistique avec intercept aléatoire(PMSI MCO 2004-2011, France) (n=54 395 patients)**

Décès à l'inclusion pour les patients avec une hépatite chronique B		OR Brut	p	OR ajusté	p	IC 95%	p global
Sexe							
	Femmes	1		1			
	<b>Hommes</b>	1,94	< 0,001	<b>1,30</b>	<b>0,003</b>	<b>1,09</b>	<b>1,54</b>
Age							
	18-29	1		1			
	<b>30-39ans</b>	2,90	< 0,001	<b>2,51</b>	<b>0,009</b>	<b>1,26</b>	<b>5,01</b>
	<b>40-49ans</b>	8,41	< 0,001	<b>5,10</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>2,66</b>	<b>9,79</b>
	<b>50-59ans</b>	12,71	< 0,001	<b>6,22</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>3,26</b>	<b>11,87</b>
	<b>60-69ans</b>	19,55	< 0,001	<b>8,34</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>4,36</b>	<b>15,93</b>
	<b>&gt;69ans</b>	42,42	< 0,001	<b>19,78</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>10,46</b>	<b>37,42</b>
Coinfection VHB- VHC							
	Non	1		1			
	<b>Oui</b>	1,47	< 0,001	<b>1,46</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,18</b>	<b>1,81</b>
Dépendance à l'alcool							
	Non	1		1			
	<b>Oui</b>	3,42	< 0,001	<b>1,27</b>	<b>0,011</b>	<b>1,06</b>	<b>1,54</b>
Complication d'hépatite							
	Aucune	1		1			
	<b>CHC</b>	16,83	< 0,001	<b>9,83</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>7,99</b>	<b>12,1</b>
	<b>Cirrhose</b>	7,80	< 0,001	<b>4,99</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>4,16</b>	<b>5,99</b>
Actes							
	Aucun	1		1			
	Transplantation hépatique	4,91	< 0,001	1,4	0,349	0,69	2,83
	<b>Résection hépatique</b>	2,70	< 0,001	<b>0,48</b>	<b>0,029</b>	<b>0,25</b>	<b>0,93</b>

Le modèle multivarié avec les caractéristiques des patients avec un diagnostic d'hépatite C à l'inclusion a mis en évidence une association significative avec une augmentation du risque de décès à l'inclusion pour le sexe masculin, un âge supérieur à 30 ans, une coinfection d'hépatite, une dépendance à l'alcool, une coinfection avec le VIH, une dépendance aux substances, une hospitalisation après 2008, une complication d'hépatite (cirrhose ou CHC), un lymphome non hodgkinien et une transplantation hépatique. (Tableau 15)

La part de variance expliquée par les différences des caractéristiques des patients dans les établissements était de 41,2%, la variance  $\sigma^2(1)$  étant égale à 0,27.

**TABLEAU 15 : Analyse multiniveau de l'association entre le risque de décès à l'inclusion et les caractéristiques individuelles des patients avec un diagnostic d'hépatite chronique C dans les établissements, régression logistique avec intercept aléatoire(PMSI MCO 2004-2011, France) (n= 161 331 patients)**

Décès à l'inclusion pour les patients avec une hépatite chronique C		OR Brut	p	OR ajusté	p	IC 95%	p global
Sexe							
	Femmes	1					
	Hommes	1,04	0,308	<b>1,18</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,09</b>	<b>1,28</b>
Age							
	18-29	1		1			
	<b>30-39ans</b>	4,7	< 0,001	<b>3,53</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,65</b>	<b>7,55</b>
	<b>40-49ans</b>	8,03	< 0,001	<b>4,86</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>2,3</b>	<b>10,27</b>
	<b>50-59ans</b>	14,88	< 0,001	<b>6,85</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>3,23</b>	<b>14,51</b>
	<b>60-69ans</b>	16,94	< 0,001	<b>10,5</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>4,95</b>	<b>22,26</b>
	<b>&gt;69ans</b>	45,4	< 0,001	<b>28,32</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>13,42</b>	<b>59,75</b>
Année d'hospitalisation							
	2004-2007	1		1			
	<b>2008-2011</b>	1,05	< 0,001	<b>1,03</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,01</b>	<b>1,04</b>
Coinfection VHB-VHC							
	Non	1		1			
	<b>Oui</b>	1,15	0,01	<b>1,63</b>	<b>0,004</b>	<b>1,17</b>	<b>2,27</b>
Coinfection VIH							
	Non	1		1			
	<b>Oui</b>	0,75	< 0,001	<b>1,95</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,68</b>	<b>2,28</b>
Dépendance à l'alcool							
	Non	1		1			
	<b>Oui</b>	2,16	< 0,001	<b>1,69</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,53</b>	<b>1,86</b>
Dépendance aux substances							
	Non	1		1			
	<b>Oui</b>	0,64	< 0,001	<b>1,47</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,23</b>	<b>1,75</b>
Complications							
	Aucune	1		1			
	<b>CHC</b>	13,7	< 0,001	<b>7,08</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>6,30</b>	<b>7,97</b>
	<b>Cirrhose</b>	5,72	< 0,001	<b>4,00</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>3,66</b>	<b>4,38</b>
Lymphome non hodgkinien							
	Non	1		1			
	<b>Oui</b>	2,76	< 0,001	<b>2,71</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,87</b>	<b>3,91</b>
Actes							
	Aucun	1		1			
	<b>Transplantation hépatique</b>	6,45	< 0,001	<b>2,35</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,44</b>	<b>3,84</b>
	Résection hépatique	4,42	< 0,001	1,01	0,959	0,70	1,46

Pour les deux modèles finaux, le test de Hosmer–Lemeshow est significatif et l'aire sous la courbe ROC est de 82%.

## V. Discussion

Pour notre travail, nous avons extrait de la base du PMSI, un nombre élevé de séjours hospitaliers (1 544 076 séjours pour MCO et 8588 séjours pour HAD) relatifs à un grand nombre de patients (215 726 pour MCO et 3 855 pour HAD) atteints d'hépatite chronique B ou C entre 2004 et 2011. Nous avons pu, décrire ces patients en termes démographique (âge, sexe, région de résidence), de gravité de leur atteinte hépatique (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire), de comorbidités associées à leur hospitalisation qu'elles soient de nature comportementale (dépendance aux substances et à l'alcool) métabolique (diabète et obésité) ou infectieuse (infection à VIH) et des actes chirurgicaux (transplantation hépatique, résection hépatique) pouvant être associés à la sévérité de l'atteinte hépatique .

Plusieurs analyses ont été effectuées pour répondre aux objectifs de l'étude.

La prévalence hospitalière a pu être estimée à 0,15 % pour les patients ayant une hépatite B chronique, restant stable entre 2004 et 2011, et à 0,44% pour ceux atteints d'hépatite C chronique avec une diminution observée au cours de la période. Les hommes sont majoritaires dans les deux groupes d'étude (61,9% et 58,4 % respectivement pour ceux hospitalisés avec diagnostic d'hépatite B ou C chronique).

Les caractéristiques de ces patients ont été étudiées, respectivement 9,1% et 10,4% des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique ont un diabète, 11,0 et 21,5% ont une dépendance à l'alcool, 1,9% et 11,9% ont une dépendance à l'alcool, 13,7% et 15,7% ont une co-infection avec le VIH, 21,8 % et 25,8% ont une complication d'hépatite et 2,1% des patients hospitalisé entre 2004 et 2011 ont une co-infection VHB VHC.

Entre 2004 et 2011, la létalité a pu être estimée à 9,1% et 13,1% respectivement pour ceux atteints d'hépatite B et C chronique avec une augmentation de la létalité remarquée entre 2004 et 2011 pour les deux groupes de patients.

L'étude de survie a permis de mettre en évidence les facteurs associés à un risque de décès plus précoce. Le décès est plus précoce pour les patients ayant une hépatite B chronique compliquée en cas de résidence hors Ile de France, de séjour en HAD, d'âge supérieur à 50 ans, de dépendance à l'alcool et de diagnostic de CHC comparé à celui d'une cirrhose; pour les patients avec une hépatite chronique C compliquée le décès est plus précoce chez les hommes et en cas de résidence hors Ile de France, de séjour en HAD, d'âge supérieur à 40 ans, de dépendance à l'alcool, de co-infection VIH et de lymphome non Hodgkinien, et de CHC comparé à celui d'une cirrhose.

Les facteurs de risque de décès au premier séjour hospitalier avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique ont pu être déterminés grâce à une analyse multiniveau. Les facteurs de risque associés au décès lors de la première hospitalisation avec un diagnostic d'hépatite B chronique sont le fait d'être un homme, d'être âgé de plus 30 ans, d'avoir un diagnostic de dépendance à l'alcool et de complication (cirrhose ou CHC) et d'avoir eu une résection hépatique. A ces facteurs de risque au décès à l'inclusion, sont associés pour les patients hospitalisés avec une hépatite C chronique les diagnostics de dépendance aux substances psychoactives, de lymphome non hodgkinien, de co-infection avec le VIH et le fait d'avoir eu une transplantation hépatique.

### 1 Analyse descriptive

C'est la première fois qu'une estimation de la prévalence hospitalière de l'hépatite chronique B et C a été réalisée au niveau national à partir de cette base de données. La dernière enquête de prévalence des hépatites B et C réalisée au niveau national (France métropolitaine), et en population générale date de 2004 (*Meffre C., et al.2006*) et depuis lors elle n'a pas été renouvelée. Dans cette enquête, la prévalence de l'antigène HBs (marqueur sérologique d'hépatite B chronique) a été estimée à 0,65% et était similaire à la prévalence de l'hépatite C chronique (0,53%). Dans notre étude, la prévalence hospitalière de l'hépatite B est beaucoup plus basse, estimée à 0,15% et plus basse que la prévalence hospitalière de l'hépatite C (0,44%). La faible prévalence

de l'hépatite B chronique dans la population hospitalière peut s'expliquer par les caractéristiques mêmes de l'hépatite chronique B marquée en France par le portage inactif (*Zarski JP et al. 2006*), qui ne nécessite pas de traitement, et dont le seul suivi est ambulatoire. Ces patients ne sont donc pas inclus dans la base de données hospitalières. En ce qui concerne l'hépatite C, la prévalence hospitalière de l'hépatite chronique C (0,44%) est assez proche de celle de l'étude de 2004 (0,53%). Contrairement à l'hépatite B, les patients atteints d'hépatite C chronique nécessitent un traitement spécifique, qui est lourd (par injection d'interféron), avec des effets secondaires souvent mal tolérés et qui nécessite un suivi régulier (y compris le recours à une hospitalisation de jour). Ces patients sont donc mieux représentés dans les bases de données hospitalières.

En l'absence de nouvelles estimations de prévalence au niveau national, notre analyse de la population française hospitalisée dans la période 2004-2011 nous permet de suivre les tendances des prévalences de l'hépatite chronique B et C dans une population certes très spécifique, mais de recrutement national et exhaustif. Nous montrons une diminution régulière de la prévalence de l'hépatite C dans cette population depuis 2004 et constatons que la prévalence de l'hépatite B a augmenté très faiblement entre 2004 et 2007, passant de 0,09% à 0,11% puis est restée stable depuis 2007. Cette tendance à la diminution de la prévalence de l'hépatite C est à rapprocher de celle observée dans d'autres populations très spécifiques que sont les nouveaux donneurs de sang (*Pillonel J., et al. 2012*), et les usagers de drogues (*Jauffet-Roustide M., et al. 2009*). Pour l'hépatite B, nous ne retrouvons pas les mêmes tendances dans la population des donneurs de sang chez qui la prévalence diminue très régulièrement. Nos résultats doivent, donc être interprétés en tenant compte des limites liées aux caractéristiques de la base de données utilisée (biais de codage des pathologies, discutés plus bas, finalité médico-économique du recueil et non pas épidémiologique), des évolutions dans le temps des spécificités et modalités de prise en charge des hépatites B et C et au choix de la définition de cas retenue pour notre analyse. Nous avons choisi une définition de cas assez large (patient âgé de 18 ans ou plus et hospitalisé au moins une fois en MCO ou HAD avec un diagnostic principal, relié ou associé d'hépatite chronique B ou C) afin d'être le plus sensible possible, tout en sachant que les diagnostics mentionnés en diagnostics associés pouvaient être indiqués à titre informatif et non liés au motif d'hospitalisation du patient. Tous les patients inclus dans notre étude ont ainsi pu être hospitalisés pour une autre raison que l'hépatite chronique B ou C et sans lien de causalité avec leur infection..

Cependant, l'enquête nationale de prévalence de l'hépatite B et C de 2004 (*Meffre C., et al. 2006*) a permis de décrire les patients atteints d'hépatite B et C chronique. La prévalence des anticorps anti-VHC était plus élevée chez les 45-49 ans et plus faible chez les 18-24 ans et les femmes étaient plus âgées que les hommes ce qui est tout à fait concordant avec nos résultats. La prévalence de l'antigène HBs (marqueur d'hépatite chronique B) était plus élevée chez les hommes et chez les personnes de la tranche d'âge des 30-34 ans et plus faible chez les 75-80 ans, les hommes étaient plus âgés que les femmes, résultats qui sont concordant avec ceux de notre étude.

Selon l'étude de mortalité publiée en 2008 (*Marcellin P. et al. 2008*), 1507 décès associés (c'est-à-dire tous les décès dont les patients sont porteurs du virus) au VHB et 3600 décès associés au VHC ont été estimés en 2001. Ils ont pu aussi déterminer le nombre de décès imputable (c'est-à-dire tous les décès où le virus a joué un rôle majeur dans le décès ou il explique à lui seul le décès). Dans notre étude nous ne pouvons pas parler d'imputabilité car nous n'avons pas assez d'informations pour connaître la cause du décès et déterminer le niveau d'imputabilité du décès au virus. Nous pouvons néanmoins parler de décès associé aux virus.

Nous avons donc en moyenne, 621 décès par année associés au virus de l'hépatite B et 2 646 décès associés au virus de l'hépatite C. Nos résultats sont en deçà de ceux obtenus par l'étude de 2001 étant donné que le but de leur étude était de s'appuyer sur toutes les informations médicales rapportées par le médecin sur le certificat de décès et sur une enquête complémentaire auprès des médecins certificateurs nécessitant un retour au dossier médical du patient décédé. Ces résultats sont donc beaucoup plus complets et précis que les données issues du PMSI.

Dans cette étude de 2001, 93% des patients décédés par hépatite C présentaient une cirrhose et 35% un CHC sur cirrhose. Pour l'hépatite B, 95 % des patients décédés présentaient une cirrhose et 33% un CHC (données estimées pour les décès imputable aux virus). Dans notre étude, pour le groupe B, 55,1% des patients sont décédés avec un diagnostic de cirrhose et 21,6 % avec un diagnostic de CHC et pour le groupe C, 57,7 % des patients décédés présentaient une cirrhose et 18,0% un CHC. Nos résultats montrent également la

prédominance du diagnostic de la cirrhose parmi les patients décédés avec un diagnostic d'hépatite chronique B et C, et à un moindre degré celui du carcinome hépatocellulaire. Or, la recherche du statut vis-à-vis des hépatites B et C lors du diagnostic et de la prise en charge d'un carcinome hépatocellulaire n'est pas systématique en France et est manquant dans plus d'un tiers des cas (source non publiée, étude réalisée en 2007-2008, registre des cancers digestifs de Côte D'or et du Doubs, Anne-Marie Bouvier).

De plus, nous avons considéré tous les décès renseignés dans la période d'étude. Nous devons cependant considérer plusieurs biais du fait de la base de données utilisée et des algorithmes méthodologiques choisis pour cette étude. L'interprétation de nos résultats doit donc rester prudente. En effet, certains décès ont pu survenir sans rapport avec le diagnostic d'hépatite virale chronique, ce qui suggère une probable surestimation du nombre de décès à l'hôpital liés à l'hépatite virale chronique dans notre étude. Nous avons considéré que les décès survenus pendant la période d'étude chez les patients infectés par le VHB et le VHC étaient associés à leur hépatite chronique, mais seules les données du Cépi-DC peuvent renseigner sur la cause exacte de décès. Nous avons pu comparer les données de mortalité issues des certificats de décès entre 2000 à 2010 (source Cépi-DC) à nos résultats. Les résultats des certificats se présentent sous deux formes, soit le nombre de décès par année est calculé à partir de la mention de l'hépatite B ou C chronique en cause initiale de décès, soit il est calculé à partir de la mention d'hépatite chronique B ou C en cause initiale ou associée. En prenant en compte tous les certificats de décès comportant la mention d'hépatite chronique B ou C dans ces causes multiples (initiale ou associées), le nombre de décès obtenu à partir de ces données (Sources CepiDc, non publiées) est toujours inférieur sur l'ensemble de la période d'étude (excepté pour 2004) au nombre de décès de notre étude. Pour expliquer cela, nous avons cherché à savoir si le diagnostic d'hépatite B ou C chronique était mentionné lors du séjour du décès en DP, DR ou DA. Pour 55% des patients décédés dans notre base de données, les diagnostics d'hépatite B ou C chronique n'étaient pas codés ni en DP, ni en DR, ni pour les huit premiers DA. Nous supposons donc que si ces diagnostics ne sont pas mentionnés au séjour du décès dans le PMSI, ils ne le sont pas non plus sur le certificat de décès. Il est donc tout à fait normal d'avoir un nombre de décès plus élevé étant donné que pour notre analyse nous comptabilisons tous les décès même si il n'y a pas mention des codes relatifs aux hépatites B ou C chronique au séjour du décès.

Ces résultats descriptifs, indique que le PMSI est une source à considérer pour la surveillance des hépatites B et C chroniques, pour l'estimation de la tendance des prévalences hospitalières entre 2004 et 2011, et pourrait être utile pour décrire et suivre l'évolution de la maladie.

## 2 Analyse analytique

### 2.1 Analyse de survie

Pour l'analyse de survie nous avons décidé de prendre en compte les patients en MCO et en HAD. En effet, lors des précédentes études de survie avec les données du PMSI, seuls les décès à l'hôpital (en MCO) étaient comptabilisés. Selon l'INSEE, 57 % des personnes décèdent à l'hôpital dont 85 % en MCO, l'analyse de survie réalisée à partir de ces données était donc cohérente. A la suite de ce premier travail, nous avons estimé que certains patients atteints d'hépatite chronique B et C compliquée et en fin de vie pouvaient être sortis du secteur hospitalier classique et être décédé dans le cadre d'une hospitalisation à domicile. Cette hypothèse a été effectivement vérifiée par notre travail puisqu'une part non négligeable de personnes décédées en hospitalisation à domicile a pu être intégrée dans notre présente étude. De plus, en prenant en compte les séjours en HAD, nous avons pu enrichir les données sur les complications et les comorbidités, car certains patients présentaient un diagnostic de complication en HAD mais pas en MCO. Avec ces informations complémentaires, notre étude a pris en compte la majorité des décès des patients atteints d'hépatite chronique B et C hospitalisés et inclus dans nos cohortes sur la période 2004 à 2011.

Nous avons comparé deux méthodes pour notre analyse de survie : avec ou sans hypothèse de survie post-hospitalière. En effet, nous aurions pu nous restreindre à la seule analyse de survie avec l'hypothèse de survie

post-hospitalière en considérant qu'avec nos informations complémentaires obtenues par l'HAD nous prenions en compte la totalité des décès associés à une hépatite chronique B ou C, et donc que les patients étaient toujours vivants à la date de fin de notre recueil de données (31/12/2011). Une comparaison des deux hypothèses a néanmoins été effectuée pour vérifier cette première hypothèse. En appliquant le modèle de survie sans l'hypothèse de survie hospitalière (date de dernière nouvelle correspondant à la dernière hospitalisation ou séjour du décès), le taux d'incidence du décès est plus élevé. Il est logique que sous l'hypothèse de survie post hospitalière, nous surestimions la survie. Par ailleurs, en analyse multivariée, les facteurs de risque de décès au cours de temps sont les mêmes pour les deux méthodes. Nous privilégierons le modèle sans hypothèse de survie post-hospitalière étant donné que nous sommes pas sur de comptabiliser la totalité des décès avec les données du PMSI MCO et HAD.

Les résultats concernant le risque de décès au cours du temps (sans hypothèse de survie post-hospitalière) parmi les patients hospitalisés avec une complication d'hépatite sont concordants avec les données épidémiologiques ayant mis en évidence le rôle majeur de la consommation d'alcool, de la co-infection avec le VIH et du sexe masculin dans la survenue des décès.

La co-infection avec le VIH était en faveur d'un risque de décès plus précoce parmi les patients compliqués avec un diagnostic d'hépatite C mais sans effet significatif sur la survie des patients compliqués du groupe B. Cette différence de l'impact de la co-infection VIH sur le risque de décès pourrait s'expliquer par l'action thérapeutique anti-VHB de certaines molécules antirétrovirales (anti-VIH) qui réduisent ainsi la charge virale du VHB chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH, et stabilisent ainsi l'évolution de l'hépatite B chronique. Le choix de ces molécules est privilégié dans le traitement de l'infection VIH des patients co-infectés par le VHB. Le traitement de l'hépatite C est spécifique et prolongé, il s'ajoute au traitement antirétroviral classique, et nécessite un suivi rapproché de la tolérance. De plus, le génotype 1 qui est le plus prévalent dans la population des patients co-infectés VIH et VHC, répond le moins bien au traitement classique par bi-thérapie (moins d'un patient sur deux).

D'après l'analyse de survie, avoir eu un ou plusieurs séjours en HAD serait un facteur de risque de décès plus précoce pour les deux groupes, ce qui conforte l'idée que les patients ayant eu un ou plusieurs séjours en HAD étaient les plus graves et devaient être inclus dans notre analyse.

Nous ne trouvons pas d'impact sur la mortalité de la comorbidité en lien avec le syndrome métabolique dont les marqueurs retenus pour notre analyse étaient le diabète non-insulino dépendant et l'obésité.

Il est probable que le codage de ces diagnostics dans le PMSI ne soit pas suffisamment exhaustif pour permettre une interprétation dans le cadre d'une surveillance épidémiologique, et nous n'avons pas pu estimer l'exhaustivité de ces codes diagnostics. Comparativement à une prise en charge pour une complication d'hépatite (CHC ou cirrhose) dont la létalité est très élevée (autour de 30% dans notre étude), la prise en compte des pathologies métaboliques a probablement peu d'impact (en termes de mobilisation de moyens) sur la prise en charge globale hospitalière. Ceci pourrait expliquer un codage faiblement exhaustif de ces diagnostics dans notre base. De plus, le PMSI est un outil utilisé pour la tarification de l'activité des hôpitaux, et certains codes pourraient donc être privilégiés en fonction de leur valorisation financière. D'après une étude publiée en 2010, le codage de l'obésité lors des hospitalisations dans le pôle des pathologies digestives, endocriniennes et métaboliques (PDEM) du CHU de Dijon a été analysé (*Brindisi M-C. et al. 2010*). Les résultats ont montré que 47 % des patients obèses n'ont pas été codés dans le PMSI pour leur état nutritionnel.

Dans notre analyse, nous avons retenu comme variable, la dépendance aux substances pour deux raisons : 1) comme marqueur indirect et assez grossier du facteur de risque « usagers de drogues » présenté par le patient atteint d'hépatite chronique. 2) comme possible comorbidité non par effet direct délétère sur le foie comme les autres comorbidités (VIH, consommation d'alcool, syndrome métabolique) mais, par effet direct sur la mortalité liée à l'usage de produits psycho-actifs. Les patients qui sont hospitalisés sont des « usagers de drogues » qui ont probablement des caractéristiques particulières et qui pourraient être mieux insérés dans un parcours de soins

et de prise en charge de leur dépendance. Cette hypothèse pourrait expliquer que « la dépendance aux substances » apparaisse comme un facteur de risque de décès plus tardif pour les patients du groupe C.

Pour l'analyse de survie nous avons rencontré quelques limites. Pour tous les modèles de notre étude de survie, un test de colinéarité a été effectué. Cependant si le test utilisé est adapté pour des variables quantitatives, il n'est pas certain qu'il le soit pour des variables qualitatives. Un autre test de colinéarité pour les variables qualitatives qui est en cours de validation, n'a pu être testé dans le cadre de notre travail.

## 2.2 Analyse multiniveau

Dans notre analyse des facteurs de risque de décès à l'inclusion, l'utilisation du modèle multiniveau a permis de prendre en compte l'effet « groupe de patients » dans les hôpitaux et éviter de les considérer comme indépendants les uns des autres. Grâce à ce modèle nous avons pu mettre en évidence un certain nombre de facteurs de risque de décès à l'inclusion (le sexe masculin, l'âge, la co-infection VHB-VHC, la dépendance à l'alcool, les complications d'hépatite). Le diagnostic de cirrhose à l'inclusion entraîne un risque de décès 5 fois supérieur pour le groupe B et 4 fois pour le groupe C. Le diagnostic de CHC entraîne un risque de décès à l'inclusion 9 fois supérieur pour le groupe B et 7 fois supérieures pour le groupe C. Ces résultats sont des arguments en faveur de la mise en place précoce de traitements des complications chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique. De plus chez les personnes âgées de plus 69 ans, l'odds ratio associé au risque de décès à l'inclusion est de 20 pour le groupe B et de 28 pour le groupe C, ce qui est un argument en faveur d'un suivi attentif très précoce des patients infectés par le virus du VHB ou VHC.

Nous avons comparé les résultats obtenus à l'aide de l'analyse multiniveau avec les résultats obtenus avec une régression logistique classique. Nous avons observé que la variable « région de résidence » apparaissait comme significativement associée à un risque de décès lors de la régression logistique classique alors qu'elle n'apparaissait plus associée dans notre modèle multiniveau. Le regroupement en établissements supprime l'association entre la résidence du patient et le risque de décès à l'inclusion. De plus, la variable « acte », qui n'était pas significativement associée à un risque de décès dans le modèle avec les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B apparaît associée dans notre modèle multiniveau et l'OR ajusté pour l'analyse des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite C est plus élevé en multiniveau qu'en régression logistique classique (OR<sub>multi</sub>=2,35 versus OR<sub>log</sub>=1,90). Ceci peut s'expliquer par le regroupement des patients dans les établissements spécialisés qui pratiquent des actes de transplantation hépatique et de résection hépatique de haute technicité. Le fait de tenir compte de ce regroupement par l'analyse multiniveau a permis de mettre en évidence une association significative de ces actes chirurgicaux avec le décès à l'inclusion qui n'avait pas pu être mis en évidence dans l'analyse multivariée classique où les patients étaient traités de façon indépendante. Les OR ajustés des autres variables présentes dans les deux modèles (VHC et VHB) sont identiques entre l'analyse multiniveau et la régression logistique classique. Ainsi, les différences entre ces deux modèles (multiniveau vs logistique) apparaissent pour les variables qui caractérisent les établissements (actes de haute technicité et région) alors qu'on n'observe aucune différence pour toutes les variables individuelles (âge, sexe, comorbidités et complications).

La pratique qui reste la plus courante en épidémiologie pour inclure une variable quantitative dans un modèle de régression est de la transformer en variable qualitative en faisant des classes. L'interprétation des résultats semble en effet plus simple et/ou mieux adaptée aux besoins et la présentation des résultats en donnant des odds ratios par catégorie est plus facilement compréhensible. C'est donc en partie pour cela que nous avons décidé au départ de traiter l'âge en classe. Cependant, après plusieurs discussions nous avons soulevé des problèmes liés à l'analyse de l'âge en classe et non en continu. Lorsque la variable transformée en catégories est l'exposition d'intérêt principal, les deux grands types d'arguments contre cette méthode sont la mauvaise modélisation de la relation et le mauvais contrôle des risques d'erreur statistiques (en particulier une perte de puissance). Lorsqu'il s'agit d'une variable d'ajustement, la prise en compte du biais de confusion n'est que partielle après catégorisation. Nous n'avons pas eu le temps de refaire nos analyses avec l'âge traité en continu mais nous sommes conscients qu'il aurait peut-être été préférable de faire nos analyses en incluant l'âge comme variable



quantitative. Les analyses en prenant en compte l'âge comme variable quantitative sont en cours de préparation grâce à une modélisation des variables avec des polynômes fractionnaires et pourront être effectuées en perspective de ce travail. (Bouyer J, 2013 ; Desquilbet L, 2009 ; Royston P, 2008)

### 3 Qualité des données du PMSI

La qualité des données du PMSI est déterminée par le chaînage des hospitalisations, l'exhaustivité des séjours chaînés et le codage des diagnostics. Une étude effectuée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) sur les données du PMSI de l'année 2004 (Tardif L. 2007) avait mis en évidence des anomalies sur les variables (numéro de sécurité sociale, numéro de séjour, âge, sexe, mois de sortie et durée de séjour) et des problèmes de chevauchement des séjours.

Il existe donc des biais potentiels dans notre étude liés à ces facteurs.

Il existe des limites inhérentes au numéro anonyme dans notre base de données. En effet, le numéro anonyme peut être absent car il ne concerne que les ouvrants droits à l'Assurance maladie. Les personnes non-assurées sont donc exclues de l'étude, parmi elles : une partie des personnes migrantes (qui peuvent être issues d'un pays de forte endémie pour le VHB ou le VHC) et les personnes marginalisées (dont le mode de vie présente un risque de transmission du VHC dans un contexte particulier d'usage d'alcool et de substances). Le numéro anonyme peut être manquant ou non valide ce qui empêche le chaînage et la prise en compte des patients avec numéro anonyme invalide dans notre étude. Il existe aussi des erreurs de codage liées à l'âge, au sexe ou encore au mode de sortie ce qui nous a conduit à éliminer un certain nombre d'enregistrements non valides de notre base MCO (125 375 enregistrements soit 5,1%) et HAD (1 251 enregistrements soit 1,8%).

Il existe des biais de classement lié aux limites liées au codage des informations médicales. En effet, le codage suit des règles exposées dans la CIM-10 mais il est dépendant de la personne effectuant le classement et peut être à l'origine d'un biais de classement. Le code 90 identifié dans la catégorie majeure de diagnostic (CMD) permet de repérer des incohérences sur le diagnostic principal mais ne permet pas d'identifier d'autres anomalies.

Le PMSI étant un outil à visée médico-économique, les données épidémiologiques qu'il contient sont réduites ce qui constitue une limite à l'interprétation des résultats et ne peut remplacer une enquête épidémiologique. Certaines informations utiles pour l'épidémiologie ne figurent pas dans la base de données, comme le continent de naissance ou le fait de bénéficier de la Couverture Maladie Universelle (CMU) qui est un facteur de risque associé significativement à la présence des anticorps anti-VHC et anti-VHB (Meffre C., et al. 2010). D'autres informations ne sont pas disponibles (ou très faiblement exhaustives lorsqu'elles sont renseignées effectivement) comme le statut socio-éducatif du patient, les groupes à risque ou la notion d'antécédent d'incarcération.

Depuis plusieurs années, on observe une évolution et une amélioration des codages dans le PMSI. La mise en place de la T2A s'est accompagnée de contrôles avec des sanctions prévues en cas d'erreur. Il est possible que cela contribue à augmenter la qualité des données. Cependant, il serait nécessaire de pouvoir contrôler les données issues du PMSI, avec un retour au dossier médical par exemple, afin de pouvoir mesurer sa validité intrinsèque et les résultats obtenus. (Exemple de validation des données, à partir d'un croisement PMSI / EFS, Quantin C. et al, 2012)

## VI. Conclusion

Cette étude confirme que l'analyse des séjours hospitaliers à but descriptif et explicatif concernant un problème de santé est possible et pertinente grâce aux données du PMSI. Cet outil, bien qu'imparfait au niveau épidémiologique, permet une analyse descriptive fine des causes d'hospitalisations et peut être utile à la caractérisation des groupes à risque lorsque la variable considérée est de nature médicale en s'assurant que la durée d'étude est adéquate par rapport à l'évolution de la pathologie. La comparaison de nos résultats avec les études effectuées en population générale ont montré que nos résultats sont concordants et donc que le PMSI apparaît comme un outil de surveillance qui pourra utilement compléter le panel épidémiologique, en tenant compte de ses biais constitutifs, de ses limites et de la lourdeur d'analyse qui nécessite un investissement important en temps pour exploiter au mieux les données. L'utilisation du PMSI HAD a permis d'apporter des informations complémentaires et supplémentaires non négligeable sur les patients atteints d'hépatite B ou C chronique par rapport aux études effectuées en amont, ce qui a contribué à rendre d'autant plus pertinent ce travail basé sur les données du PMSI.

En perspective de ce travail, une analyse couplée du PMSI avec les données de mortalité du CepiDC permettrait de remonter aux causes de décès afin d'identifier les patients pour lesquels l'infection par le virus de l'hépatite B ou C chronique est réellement la cause du décès. Il serait également utile et intéressant de pouvoir faire des analyses complémentaires avec les données de la base PMSI SSR (Soins de Suite et de Réadaptation) permettant d'assurer une meilleur exhaustivité des informations concernant les personnes infectés par le VHB et le VHC. De plus, une analyse de survie avec un modèle multiniveau pourra être envisagée.

## Liste des tableaux

<b>TABLEAU 1</b> : Prévalence hospitalière annuelle de l'hépatite chronique B et C (PMSI MCO 2004-2011, France) .	23
<b>TABLEAU 2</b> : Répartition par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et un diabète non insulino-dépendant (PMSI MCO 2004-2011, France) .....	25
<b>TABLEAU 3</b> : Répartition par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et une dépendance à l'alcool (PMSI MCO 2004-2011, France) .....	25
<b>TABLEAU 4</b> : Répartition par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et une dépendance aux substances (PMSI MCO 2004-2011, France) .....	27
<b>TABLEAU 5</b> : Répartition par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique et d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (PMSI MCO 2004-2011, France) .....	26
<b>TABLEAU 6</b> : Répartition par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B et d'hépatite C chronique (co-infection VHB-VHC) (PMSI MCO-HAD 2004-2011, France).....	28
<b>TABLEAU 7</b> : Evolution annuelle des décès parmi les patients hospitalisés avec une hépatite B ou C chronique (PMSI MCO HAD 2004-2011, France) .....	31
<b>TABLEAU 8</b> : Proportion de complication (cirrhose ou CHC) parmi les patients décédés avec une hépatite B chronique (PMSI MCO HAD 2004-2011, France).....	31
<b>TABLEAU 9</b> : Proportion de complication (cirrhose ou CHC) parmi les patients hospitalisés décédés avec une hépatite C chronique (PMSI MCO HAD 2004-2011, France) .....	32
<b>TABLEAU 10</b> : Nombre et taux de décès à la fin du parcours hospitalier parmi les patients inclus avec un diagnostic de complication d'hépatite (cirrhose ou CHC), selon les facteurs de risque de décès parmi les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C (PMSI MCO HAD 2004-2011, France) .....	34
<b>TABLEAU 11</b> : Nombre de décès et taux d'incidence du décès parmi les patients compliqués hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C en fonction de différentes caractéristiques et avec l'hypothèse de survie post-hospitalière (PMSI MCO HAD 2004-2011).....	36
<b>TABLEAU 12</b> : Analyse univariée et multivariée du risque de décès parmi les patients compliqués hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B, par régression log-logistique et avec l'hypothèse de survie post-hospitalière (PMSI MCO HAD 2004-2011 ,France).....	37
<b>TABLEAU 13</b> :Analyse univariée et multivariée du risque de décès parmi les patients compliqués hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique C, par régression log-logistique et avec l'hypothèse de survie post-hospitalière (PMSI MCO HAD 2004-2011 ,France).....	39
<b>TABLEAU 14</b> : Analyse multiniveau de l'association entre le risque de décès à l'inclusion et les caractéristiques individuelles des patients avec un diagnostic d'hépatite chronique B dans les établissements, régression logistique avec intercept aléatoire(PMSI MCO 2004-2011).....	41
<b>TABLEAU 15</b> : Analyse multiniveau de l'association entre le risque de décès à l'inclusion et les caractéristiques individuelles des patients avec un diagnostic d'hépatite chronique C dans les établissements, régression logistique avec intercept aléatoire(PMSI MCO 2004-2011).....	42

## Liste des figures

<b>FIGURE 1</b> Répartition par classe d'âge et par année des patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B ou C chronique (PMSI MCO 2004-2011, France).....	24
<b>FIGURE 2</b> Evolution de la prévalence hospitalière de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire (CHC) parmi les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B chronique par année d'hospitalisation (PMSI MCO 2004-2011, France).....	29
<b>FIGURE 3</b> Evolution de la prévalence hospitalière de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire (CHC) parmi les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite C chronique par année d'hospitalisation (PMSI MCO 2004-2011, France).....	30

## ANNEXES

### Tables des annexes

ANNEXE 1 : Liste des codes de diagnostics et d'actes utilisés pour l'identification des patients atteints d'hépatite virale chronique B ou C et de leurs comorbidités associées.....	53
ANNEXE 2 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels (du décès) pour chaque variable étudiée, groupe B et C.....	57
ANNEXE 3 : Résultats de la répartition des catégories majeures de diagnostic au cours du premier séjour pour les patients hospitalisés avec une hépatite chronique B ou C (PMSI MCO 2004-2011).....	58
ANNEXE 4 : Nombre de décès et taux d'incidence du décès parmi les patients compliqués hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C en fonction de différentes caractéristiques et sans l'hypothèse de survie post-hospitalière (PMSI MCO HAD 2004-2011).....	59
ANNEXE 5a : Analyse univariée et multivariée du risque de décès parmi les patients avec une complication d'hépatite et hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C, par régression log-logistique et sans l'hypothèse de survie hospitalière.....	61
ANNEXE 5b : Modèle avec interaction de l'analyse multivariée du risque de décès parmi les patients avec une complication d'hépatite et hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C, par régression log-logistique et sans l'hypothèse de survie hospitalière.....	63

**ANNEXE 1 : Liste des codes de diagnostics et d'actes utilisés pour l'identification des patients atteints d'hépatite virale chronique B ou C et de leurs comorbidités associées**

Codage dans le PMSI (CIM-10)	Description dans le PMSI
<i>IDENTIFICATION DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES</i>	
B180	HEPATITE VIRALE CHRONIQUE B AVEC AGENT DELTA
B181	HEPATITE VIRALE CHRONIQUE B SANS AGENT DELTA
B182	HEPATITE VIRALE CHRONIQUE C
<i>IDENTIFICATION DES COMPLICATIONS D'HEPATITE</i>	
C220	CARCINOME HEPATOCELLULAIRE
K746	CIRRHOSES, NON CLASSEES AILLEURS OU SANS AUTRE PRECISION
K717	MALADIE TOXIQUE DU FOIE AVEC FIBROSE ET CIRRHOSE DU FOIE
K74	FIBROSE ET CIRRHOSE DU FOIE
R18	ASCITE
K766	HYPERTENSION PORTALE
K767	SYNDROME HEPATO-RENAL
G92	ENCEPHALOPATHIE TOXIQUE
<i>IDENTIFICATION DES ACTES DE CHIRURGIE HEPATIQUE</i>	
HLEA001	TRANSPLANTATION DE FOIE TOTAL
HLEA002	TRANSPLANTATION DE FOIE REDUIT
<i>IDENTIFICATION DE LA COINFECTION PAR LE VIH</i>	
B20	IMMUNODEFICIENCE HUMAINE VIRALE, A L'ORIGINE DE MALADIE INFECTION, PARASIT.
B200	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'UNE INFECTION MYCOBACTERIENNE
B201	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'AUTRES INFECTION BACT.
B202	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'INFECTION A CYTOMEGALOVIRUS
B203	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'AUTRES INFECTION VIRALES
B204	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE DE CANDIDOSE
B205	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'AUTRES MYCOSES
B206	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE DE PNEUMOPATHIE A PNEUMOCYSTIS
B207	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'INFECTION MULT.
B208	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'AUTRES MALADIE INFECTION ET PARASIT.
B209	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'UNE MALADIE INFECTION OU PARASIT. SAI
B21	IMMUNODEFICIENCE HUMAINE VIRALE, A L'ORIGINE DE TUM. MALADIE
B210	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'UN SARCOME DE KAPOSI
B211	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'UN LYMPHOME DE BURKITT
B212	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'AUTRES LYMPHOMES NON HODGKINIENS
B213	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE DE TUM. MALADIE DES TISSUS LYMPH., HEMATO. NCA
B217	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE DE TUMEURS MALIGNES MULTIPLES
B218	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'AUTRES TUM. MALADIE
B219	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'UNE TUMEUR MALIGNIE, SAI
B22	IMMUNODEFICIENCE HUMAINE VIRALE, A L'ORIGINE D'AUTRES AFF. PREC.
B220	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'UNE ENCEPHALOPATHIE
B221	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'UNE PNEUMOPATHIE LYMPHOIDE INTERST.
B222	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'UN SYND. CACHECTIQUE

B227	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE DE MALADIE MULT. CL. AILL.
B23	IMMUNODEFICIENCE HUMAINE VIRALE, A L'ORIGINE D'AUTRES MALADIE
B230	SYND. D'INFECTION AIG. PAR VIH
B231	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'ADENOPATHIES GENERALISEES
B232	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'ANOM. HEMATO. ET IMMUN., NCA
B238	MALADIE PAR VIH A L'ORIGINE D'AUTRES ETATS PREC.
B24	IMMUNODEFICIENCE HUMAINE VIRALE, SAI
B24+0	PRE-SIDA (A.R.C.) SAI
B24+1	SIDA AVERE SAI
B24+9	INFECTION PAR LE V.I.H., SAI
Z21	INFECTION ASYMPT. PAR LE V.I.H.

---

*IDENTIFICATION DE LA DEPENDANCE A ET/OU CONSOMMATION D'ALCOOL*

---

K70	MAL. ALCOOLIQUE DU FOIE
K700	CIRRHOSE ALCOOLIQUE GRAISSEUSE DU FOIE
K701	HEPATITE ALCOOLIQUE
K702	FIBROSE ET SCLEROSE ALCOOLIQUE DU FOIE
K703	CIRRHOSE ALCOOLIQUE
K704	INSUF. HEPATIQUE ALCOOLIQUE
K709	MAL. ALCOOLIQUE DU FOIE, SAI
F10	Tbl. MENT. DUS A ALCOOL
F100	Tbl. MENT. DUS A ALCOOL : INTOX. AIG.
F101	Tbl. MENT. DUS A ALCOOL : UTIL. NOCIVE
F102	Tbl. MENT. DUS A ALCOOL : SYND. DE DEPENDANCE
F103	Tbl. MENT. DUS A ALCOOL : SYND. DE SEVRAGE
F104	Tbl. MENT. DUS A ALCOOL : SYND. DE SEVR. + DELIRIUM
F105	Tbl. MENT. DUS A ALCOOL : Tbl. PSYCHOT.
F106	Tbl. MENT. DUS A ALCOOL : SYND. AMNESIQUE
F107	Tbl. MENT. DUS A ALCOOL : Tbl. RESIDUEL OU PSYCHOT.
F108	Tbl. MENT. NCA, DUS A ALCOOL
F109	Tbl. MENT. SAI, DUS A ALCOOL
Z721	DIFF. LIEES A LA CONSOMMATION D'ALCOOL
K860	PANCREATITE CHRON. ALCOOLIQUE
Z502	SEVRAGE D'ALCOOL
Y91	PREUVES DU ROLE DE L'ALCOOL CONFIRME PAR LE DEGRE D'INTOX.
Y910	INTOX. ALCOOLIQUE LEGERE
Y911	INTOX. ALCOOLIQUE MODEREE
Y912	INTOX. ALCOOLIQUE SEVERE
Y913	INTOX. ALCOOLIQUE TRES SEVERE
Y919	ROLE DE L'ALCOOL, SANS AUTRE INDICATION
Y90	PREUVES DU ROLE DE L'ALCOOL CONFIRME PAR LE TAUX D'ALCOOLEMIE
Y900	ALCOOLEMIE INFERIEURE A 20 MG/100 ML
Y901	ALCOOLEMIE DE 20 A MOINS DE 40 MG/100 ML
Y902	ALCOOLEMIE DE 40 A MOINS DE 60 MG/100 ML
Y903	ALCOOLEMIE DE 60 A MOINS DE 80 MG/100 ML
Y904	ALCOOLEMIE DE 80 A MOINS DE 100 MG/100 ML
Y905	ALCOOLEMIE DE 100 A MOINS DE 120 MG/100 ML
Y906	ALCOOLEMIE DE 120 A MOINS DE 200 MG/100 ML
Y907	ALCOOLEMIE DE 200 A MOINS DE 240 MG/100 ML
Y908	ALCOOLEMIE EGALE OU SUPERIEURE A 240 MG/100 ML
Y909	PRESENCE D'ALCOOL DANS LE SANG, SAI DE TAUX

---



*IDENTIFICATION DE LA DEPENDANCE A ET/OU CONSOMMATION DE SUBSTANCES  
PSYCHOACTIVES*

F19	Tbl. MENT. DUS A DROGUES MULTIPLES OU NCA.
F190	Tbl. MENT. DUS A DROGUES MULT. OU NCA. : INTOX. AIG.
F191	Tbl. MENT. DUS A DROGUES MULT. OU NCA. : UTIL. NOCIVE
F192	Tbl. MENT. DUS A DROGUES MULT. OU NCA. : SYND. DE DEPENDANCE
F193	Tbl. MENT. DUS A DROGUES MULT. OU NCA. : SYND. DE SEVRAGE
F194	Tbl. MENT. DUS A DROGUES MULT. OU NCA. : SYND. DE SEVR. + DELIRIUM
F195	Tbl. MENT. DUS A DROGUES MULTIPLES OU NCA. : Tbl. PSYCHOT.
F196	Tbl. MENT. DUS A DROGUES MULTIPLES OU NCA. : SYND. AMNESIQUE
F197	Tbl. MENT. DUS A DROGUES MULTIPLES OU NCA. : Tbl. RESIDUEL OU PSYCHOT.
F198	Tbl. MENT. NCA, DUS A DROGUES MULTIPLES OU NCA
F199	Tbl. MENT. SAI, DUS A DROGUES MULTIPLES OU NCA.
Z722	DIFF. LIEES A L'UTIL. DE DROGUES
F11	Tbl. MENT. DUS A OPIACES
F110	Tbl. MENT. DUS A OPIACES : INTOX. AIG.
F111	Tbl. MENT. DUS A OPIACES : UTIL. NOCIVE
F112	Tbl. MENT. DUS A OPIACES : SYND. DE DEPENDANCE
F113	Tbl. MENT. DUS A OPIACES : SYND. DE SEVRAGE
F114	Tbl. MENT. DUS A OPIACES : SYND. DE SEVR. + DELIRIUM
F115	Tbl. MENT. DUS A OPIACES : Tbl. PSYCHOT.
F116	Tbl. MENT. DUS A OPIACES : SYND. AMNESIQUE
F117	Tbl. MENT. DUS A OPIACES : Tbl. RESIDUEL OU PSYCHOT.
F118	Tbl. MENT. NCA, DUS A OPIACES
F119	Tbl. MENT. SAI, DUS A OPIACES
F14	Tbl. MENT. DUS A COCAINE
F140	Tbl. MENT. DUS A COCAINE : INTOX. AIG.
F141	Tbl. MENT. DUS A COCAINE : UTIL. NOCIVE
F142	Tbl. MENT. DUS A COCAINE : SYND. DE DEPENDANCE
F143	Tbl. MENT. DUS A COCAINE : SYND. DE SEVRAGE
F144	Tbl. MENT. DUS A COCAINE : SYND. DE SEVR. + DELIRIUM
F145	Tbl. MENT. DUS A COCAINE : Tbl. PSYCHOT.
F146	Tbl. MENT. DUS A COCAINE : SYND. AMNESIQUE
F147	Tbl. MENT. DUS A COCAINE : Tbl. RESIDUEL OU PSYCHOT.
F148	Tbl. MENT. NCA, DUS A COCAINE
F149	Tbl. MENT. SAI, DUS A COCAINE

*IDENTIFICATION DES TROUBLES METABOLIQUES*

E110	D.N.I.D. AVEC COMA
E111	D.N.I.D. AVEC ACIDOCETOSE
E112	D.N.I.D. AVEC COMPLIC. RENALES
E113	D.N.I.D., AVEC COMPLIC. OCULAIRES
E114	D.N.I.D., AVEC COMPLIC. NEURO.
E115	D.N.I.D., AVEC COMPLIC. VASC.
E116	D.N.I.D., AVEC AUTRES COMPLIC.
E117	D.N.I.D., AVEC COMPLIC. MULT.
E118	D.N.I.D., AVEC COMPLIC. NON PREC.
E119	D.N.I.D., SANS COMPLIC.
E6600	OBESITE DUE A UN EXCES CALORIQUE, IMC >= 30KG/M <sup>2</sup> ET < 40KG/M <sup>2</sup>
E6601	OBESITE DUE A UN EXCES CALORIQUE, IMC >= 40KG/M <sup>2</sup> ET < 50KG/M <sup>2</sup>
E6609	OBESITE DUE A UN EXCES CALORIQUE, IMC INCONNU
E6610	OBESITE MEDICAM., IMC >= 30KG/M <sup>2</sup> ET < 40KG/M <sup>2</sup>
E6611	OBESITE MEDICAM., IMC >= 40KG/M <sup>2</sup> ET < 50KG/M <sup>2</sup>

---

E6612	OBESITE MEDICAM., IMC $\geq$ 50KG/M <sup>2</sup>
E6619	OBESITE MEDICAM., IMC INCONNU
E6620	OBESITE EXTREME AVEC HYPOVENTIL. ALVEOL., IMC $\geq$ 30KG/M <sup>2</sup> ET <40KG/M <sup>2</sup>
E6621	OBESITE EXTREME AVEC HYPOVENTIL. ALVEOL., IMC $\geq$ 40KG/M <sup>2</sup> ET <50KG/M <sup>2</sup>
E6622	OBESITE EXTREME AVEC HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE, IMC $\geq$ 50KG/M <sup>2</sup>
E6629	OBESITE EXTREME AVEC HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE, IMC INCONNU
E6680	OBESITES, NCA, IMC $\geq$ 30KG/M <sup>2</sup> ET <40KG/M <sup>2</sup>
E6681	OBESITES, NCA, IMC $\geq$ 40KG/M <sup>2</sup> ET <50KG/M <sup>2</sup>
E6682	OBESITES, NCA, IMC $\geq$ 50KG/M <sup>2</sup>
E6689	OBESITES, NCA, IMC INCONNU
E6690	OBESITE, SAI, IMC $\geq$ 30KG/M <sup>2</sup> ET <40KG/M <sup>2</sup>
E6691	OBESITE, SAI, IMC $\geq$ 40KG/M <sup>2</sup> ET <50KG/M <sup>2</sup>
E6692	OBESITE, SAI, IMC $\geq$ 50KG/M <sup>2</sup>
E6699	OBESITE, SAI, IMC INCONNU
I8550	COMPLIC. MEC. DUE A DISPOSITIF IMPLANT. GASTR. OBESITE

---

**ANNEXE 2 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels (du décès) pour chaque variable étudiée, groupe B et C.**

Variables testées	Groupe B	Groupe C
	p	p
Sexe	0,3135	0,2434
Résidence	0,9966	0,6009
Diabète de type II	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Dépendance à l'alcool	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Coinfection VIH	0,2718	0,3658
Obésité	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Dépendance aux substances	0,1897	<b>&lt;0,001</b>
Transplantation	<b>0,0082</b>	<b>&lt;0,001</b>
Lymphome non hodgkinien		0,6731

**ANNEXE 3 : Résultats de la répartition des catégories majeures de diagnostic au cours du premier séjour pour les patients hospitalisés avec une hépatite chronique B ou C (PMSI MCO 2004-2011)**

<b>CMD</b>	<b>Hépatite B</b>	<b>Hépatite C</b>	<b>Total</b>
<b>Appareil digestif</b>	13 791	37 294	51 085
	25,35%	23,11%	23,67%
<b>Autres motifs (dont soins palliatifs)</b>	7 328	21 232	28 560
	13,47%	13,16%	13,23%
<b>Maladies infectieuses</b>	4 585	12 114	16 699
	8,43%	7,51%	7,74%
<b>Maladie ostéoarticulaire</b>	3 57	12 328	15 898
	6,56%	7,64%	7,37%
<b>Tumeurs</b>	3 967	11 83	15 797
	7,29%	7,33%	7,32%
<b>Appareil circulatoire</b>	3 025	11 953	14 978
	5,56%	7,41%	6,94%
<b>Ophtalmo et ORL</b>	1 932	6 905	8 837
	3,55%	4,28%	4,10%
<b>Appareil génito-urinaire</b>	2 546	6 116	8 662
	4,68%	3,79%	4,01%
<b>Affection du SNC</b>	1 573	6 815	8 388
	2,89%	4,22%	3,89%
<b>Troubles mentaux</b>	897	7 466	8 363
	1,65%	4,63%	3,88%
<b>Appareil respiratoire</b>	166	6 597	8 257
	3,05%	4,09%	3,83%
<b>Obstétrique et Néonatalité</b>	4 967	2 837	7 804
	9,13%	1,76%	3,62%
<b>Maladies endocriniennes</b>	119	3 644	4 834
	2,19%	2,26%	2,24%
<b>Peau et tissus</b>	995	3 984	4 979
	1,83%	2,47%	2,31%
<b>Traumatismes</b>	567	3 518	4 085
	1,04%	2,18%	1,89%
<b>VIH</b>	770	2 683	3 453
	1,42%	1,66%	1,60%
<b>Hématologie</b>	530	2 235	2 765
	0,97%	1,38%	1,28%
<b>Symptômes</b>	430	1 586	2 016
	0,79%	0,98%	0,93%
<b>Transplantation</b>	86	250	336
	0,16%	0,15%	0,16%
<b>Total</b>	54 409	161 387	215 796
	100,00%	100,00%	100,00%

**ANNEXE 4 : Nombre de décès et taux d'incidence du décès parmi les patients compliqués hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C en fonction de différentes caractéristiques et sans l'hypothèse de survie post-hospitalière (PMSI MCO HAD 2004-2011)**

Patients hospitalisés avec une hépatite B chronique									
		Décès (N)	TI / 100 PA	IC 95%	RR	IC95%			p
Total		2 383	14,3	13,7	14,9				
Sexe									
	Femme	473	12,8	11,7	14,1				
	Homme	1910	14,7	14,0	15,3	1,143	1,033	1,264	0,0094
Age au diagnostic de complication									
	18-29	33	8,6	6,1	12,1				
	30-39	116	8	6,7	9,6				
	40-49	369	9,8	8,8	10,8				
	50-59	654	12,9	11,9	13,9				
	60-69	594	16,5	15,3	17,9				
	70-79	456	22,9	20,9	25,2				
	>=80	161	36,5	31,2	42,6				
Résidence									
	Ile de France	780	12,6	11,8	13,5				
	Nord-Ouest	270	17,9	15,9	20,1				
	Nord Est	399	16,2	14,7	17,8				
	Sud Est	618	14,1	13,1	15,3				
	Sud-Ouest	239	14,5	12,8	16,5				
	Outremer	63	17,6	13,7	22,5				
CHC									
	Non	<b>1379</b>	<b>10,5</b>	<b>9,9</b>	<b>11,1</b>				
	Oui	<b>1004</b>	<b>28,2</b>	<b>26,5</b>	<b>30</b>	<b>2,688</b>	<b>2,478</b>	<b>2,915</b>	<b>&lt;0,001</b>
Transplantation hépatique									
	Non	<b>2297</b>	<b>15,4</b>	<b>14,7</b>	<b>16,0</b>				
	Oui	<b>86</b>	<b>4,9</b>	<b>3,9</b>	<b>6,1</b>	<b>0,32</b>	<b>0,258</b>	<b>0,397</b>	<b>&lt;0,001</b>
Co-infection VIH									
	Non	<b>2195</b>	<b>14,9</b>	<b>14,3</b>	<b>15,5</b>				
	Oui	<b>188</b>	<b>9,6</b>	<b>8,3</b>	<b>11,0</b>	<b>0,643</b>	<b>0,554</b>	<b>0,746</b>	<b>&lt;0,001</b>
Dépendance à l'alcool									
	Non	<b>1297</b>	<b>13,1</b>	<b>13,4</b>	<b>13,8</b>				
	Oui	<b>1086</b>	<b>16,0</b>	<b>15,1</b>	<b>16,9</b>	<b>1,224</b>	<b>1,129</b>	<b>1,327</b>	<b>&lt;0,001</b>
Dépendance aux substances									
	Non	<b>2323</b>	<b>14,4</b>	<b>13,9</b>	<b>15</b>				
	Oui	<b>60</b>	<b>9,8</b>	<b>7,6</b>	<b>12,7</b>	<b>0,681</b>	<b>0,527</b>	<b>0,88</b>	<b>0,003</b>
Obésité									
	Non	<b>2153</b>	<b>14,9</b>	<b>14,3</b>	<b>15,6</b>				
	Oui	<b>230</b>	<b>9,9</b>	<b>8,8</b>	<b>11,3</b>	<b>0,666</b>	<b>0,582</b>	<b>0,764</b>	<b>&lt;0,001</b>
Diabète de type II									
	Non	<b>1931</b>	<b>14,8</b>	<b>14,2</b>	<b>15,5</b>				
	Oui	<b>452</b>	<b>12,3</b>	<b>11,2</b>	<b>13,4</b>	<b>0,826</b>	<b>0,745</b>	<b>0,915</b>	<b>&lt;0,001</b>
Séjours en HAD									
	Non	<b>2371</b>	<b>14,2</b>	<b>13,7</b>	<b>14,8</b>				
	Oui	<b>12</b>	<b>36,4</b>	<b>20,7</b>	<b>64</b>	<b>2,556</b>	<b>1,45</b>	<b>4,508</b>	<b>&lt;0,001</b>

Patients hospitalisés avec une hépatite C chronique

	Décès (N)	TI / 100 PA	IC 95%	RR	IC95%	p
Total	10 496	13,1	15,8 13,3			
Sexe						
Femme	3666	12,8	12,4 13,2			
Homme	6830	13,2	12,9 13,5	1,036	0,995 1,078	0,0849
Age au diagnostic de complication						
18-29	18	4,9	3,1 7,7			
30-39	374	6,3	5,7 7,0			
40-49	2175	9,1	8,8 9,5			
50-59	2150	11,7	11,2 12,2			
60-69	1885	13,1	12,5 13,7			
70-79	2598	19,2	18,5 20,0			
>=80	1296	32,6	30,8 34,4			
Résidence						
Ile de France	2753	11,6	11,2 12,1			
Nord-Ouest	1342	14,9	14,1 15,7			
Nord Est	1800	14,3	13,7 15,0			
Sud Est	2976	12,8	12,3 13,2			
Sud Ouest	1495	13,7	13,0 14,4			
Outremer	99	16,2	13,3 19,7			
CHC						
Non	<b>7223</b>	<b>10,5</b>	<b>10,3 10,7</b>			
Oui	<b>3273</b>	<b>28,0</b>	<b>27,1 29</b>	<b>2,665</b>	<b>2,558 2,778</b>	<b>&lt;0,001</b>
Transplantation hépatique						
Non	<b>10088</b>	<b>13,5</b>	<b>13,3 13,8</b>			
Oui	<b>408</b>	<b>7,1</b>	<b>6,4 7,8</b>	<b>0,523</b>	<b>0,474 0,577</b>	<b>&lt;0,001</b>
Co-infection VIH						
Non	<b>9392</b>	<b>13,4</b>	<b>13,2 13,7</b>			
Oui	<b>1104</b>	<b>10,5</b>	<b>9,9 11,1</b>	<b>0,779</b>	<b>0,732 0,829</b>	<b>&lt;0,001</b>
Dépendance à l'alcool						
Non	<b>4948</b>	<b>12,3</b>	<b>11,9 12,6</b>			
Oui	<b>5548</b>	<b>13,8</b>	<b>13,5 14,2</b>	<b>1,125</b>	<b>1,083 1,169</b>	<b>&lt;0,001</b>
Dépendance aux substances						
Non	<b>9584</b>	<b>13,8</b>	<b>13,5 14,1</b>			
Oui	<b>912</b>	<b>8,4</b>	<b>7,8 8,9</b>	<b>0,606</b>	<b>0,566 0,649</b>	<b>&lt;0,001</b>
Obésité						
Non	<b>9603</b>	<b>13,6</b>	<b>13,3 13,9</b>			
Oui	<b>893</b>	<b>9,1</b>	<b>8,5 9,7</b>	<b>0,665</b>	<b>0,621 0,712</b>	<b>&lt;0,001</b>
Diabète de type II						
Non	<b>8330</b>	<b>13,3</b>	<b>13,0 13,6</b>			
Oui	<b>2166</b>	<b>12,1</b>	<b>11,6 12,6</b>	<b>0,909</b>	<b>0,867 0,953</b>	<b>&lt;0,001</b>
Séjours en HAD						
Non	<b>10 431</b>	<b>13</b>	<b>12,8 13,3</b>			
Oui	<b>65</b>	<b>33,2</b>	<b>26 42,3</b>	<b>2,551</b>	<b>1,999 3,256</b>	<b>&lt;0,001</b>
Lymphome						
Non	<b>10 328</b>	<b>13</b>	<b>12,7 13,2</b>			
Oui	<b>168</b>	<b>19,4</b>	<b>16,6 22,5</b>	<b>1,491</b>	<b>1,28 1,736</b>	<b>&lt;0,001</b>

**ANNEXE 5 a : Analyse multivariée du risque de décès parmi les patients avec une complication d'hépatite et hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C, par régression log-logistique et sans l'hypothèse de survie hospitalière**

Patients hospitalisés avec une hépatite B chronique et une complication		Time ratio ajusté	p	IC 95%		p global
Age	Femmes	1				
	Hommes	0,98	0,827	0,84	1,14	
	18-29	1				< 0,001
	30-39	1,05	0,858	0,62	1,77	
	40-49	0,84	0,481	0,52	1,36	
	50-59	<b>0,59</b>	<b>0,028</b>	<b>0,36</b>	<b>0,94</b>	
	60-69	<b>0,48</b>	<b>0,003</b>	<b>0,29</b>	<b>0,77</b>	
	70-79	<b>0,34</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,21</b>	<b>0,55</b>	
>80	<b>0,19</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,11</b>	<b>0,31</b>		
Résidence	Ile De France	1				
	Nord-Ouest	<b>0,61</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,49</b>	<b>0,75</b>	
	Nord Est	<b>0,71</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,59</b>	<b>0,86</b>	
	Sud Est	<b>0,85</b>	<b>0,041</b>	<b>0,72</b>	<b>0,99</b>	< 0,001
	Sud Ouest	<b>0,72</b>	<b>0,004</b>	<b>0,58</b>	<b>0,9</b>	
	Outremer	<b>0,63</b>	<b>0,022</b>	<b>0,43</b>	<b>0,94</b>	
Obésité	Non	1				
	Oui	1,72	<0,001	1,40	2,11	
Transplantation hépatique	Non	1				
	Oui	6,32	<0,001	4,64	8,61	
Diabète	Non	1				
	Oui	1,43	<0,001	1,22	1,68	
Dépendance à l'alcool	Non	1				
	Oui	<b>0,63</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,55</b>	<b>0,71</b>	
CHC	Non	1				
	Oui	<b>0,19</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,17</b>	<b>0,22</b>	
HAD	Non	1				
	Oui	0,43	0,098	0,16	1,17	



Patients hospitalisés avec une hépatite C chronique et une complication		Time ratio ajusté	p	IC 95%		p global
Age	Femmes	1				
	Hommes	<b>0,85</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,81</b>	<b>0,91</b>	
Age	18-29	1				< 0,001
	30-39	0,86	0,611	0,49	1,52	
	40-49	0,6	0,071	0,34	1,04	
	50-59	<b>0,43</b>	<b>0,004</b>	<b>0,25</b>	<b>0,76</b>	
	60-69	<b>0,37</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,21</b>	<b>0,64</b>	
	70-79	<b>0,24</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,14</b>	<b>0,41</b>	
	>80	<b>0,13</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,07</b>	<b>0,22</b>	
CHC	Non	1				
	Oui	0,29	<0,001	0,27	0,31	
Résidence	Ile De France	1				< 0,001
	Nord-Ouest	<b>0,76</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,69</b>	<b>0,83</b>	
	Nord Est	<b>0,77</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,84</b>	<b>0,71</b>	
	Sud Est	<b>0,89</b>	<b>0,002</b>	<b>0,96</b>	<b>0,83</b>	
	Sud Ouest	<b>0,79</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,72</b>	<b>0,86</b>	
	Outremer	<b>0,68</b>	<b>0,006</b>	<b>0,82</b>	<b>0,89</b>	
Obésité	Non	1				
	Oui	1,57	<0,0014	0,56	0,63	
Dépendance à l'alcool	Non	<b>1</b>				
	Oui	<b>0,59</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,56</b>	<b>0,63</b>	
Transplantation hépatique	Non	1				
	Oui	2,48	<0,001	1,18	1,43	
Lymphome non hodgkinien	Non	<b>1</b>				
	Oui	<b>0,49</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,39</b>	<b>0,61</b>	
HAD	Non	<b>1</b>				
	Oui	<b>0,44</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,3</b>	<b>0,65</b>	
VIH	Non	<b>1</b>				
	Oui	<b>0,71</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,65</b>	<b>0,78</b>	
Dépendance aux substances	Non	1				
	Oui	1,30	<0,001	1,18	1,43	
Diabète	Non	1				
	Oui	1,26	<0,001	1,17	1,34	

**ANNEXE 5 b : Modèle avec interaction de l'analyse multivariée du risque de décès parmi les patients avec une complication d'hépatite et hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C, par régression log-logistique et sans l'hypothèse de survie hospitalière**

Patients hospitalisés avec une hépatite C chronique et une complication	Time ratio ajusté	p	IC 95%	p global
Femmes	1			
Hommes	0.86	<0,001	0.81	0.91
Age				
18-29	1			< 0,001
30-39	0.86	0.611	0.49	1.52
40-49	0.60	0.076	0.35	1.05
<b>50-59</b>	<b>0.45</b>	<b>0.005</b>	<b>0.26</b>	<b>0.78</b>
<b>60-69</b>	<b>0.38</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.22</b>	<b>0.67</b>
<b>70-79</b>	<b>0.25</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.14</b>	<b>0.43</b>
<b>&gt;80</b>	<b>0.13</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.07</b>	<b>0.22</b>
CHC				
Non	1			
Oui	0.29	<0,001	0.27	0.31
Résidence				
Ile De France	1			< 0,001
<b>Nord-Ouest</b>	<b>0.75</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.69</b>	<b>0.82</b>
<b>Nord Est</b>	<b>0.78</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.71</b>	<b>0.84</b>
<b>Sud Est</b>	<b>0.89</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.83</b>	<b>0.95</b>
<b>Sud-Ouest</b>	<b>0.79</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.72</b>	<b>0.86</b>
<b>Outremer</b>	<b>0.68</b>	<b>0.006</b>	<b>0.52</b>	<b>0.89</b>
Obésité				
Non	1			
Oui	1.67	<0,001	1.52	1.84
Dépendance à l'alcool – VIH -				
<b>Non</b>	<b>1</b>			
<b>Oui</b>	<b>0.58</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.55</b>	<b>0.62</b>
Dépendance à l'alcool – VIH+				
<b>Non</b>	<b>1</b>			
<b>Oui</b>	<b>0.72</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.62</b>	<b>0.84</b>
Transplantation hépatique				
Non	1			
Oui	2.53	<0,001	2.20	2.90
Lymphome non hodgkinien				
<b>Non</b>	<b>1</b>			
<b>Oui</b>	<b>0.48</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.38</b>	<b>0.61</b>
HAD				
Non	1			
Oui	0.44	<0,001	0.30	0.65
Dépendance aux substances				
Non	1			
Oui	1.28	<0,001	1.16	1.41

## Références bibliographiques

- Marcellin P, Asselah T. Hépatites virales. Rueil-Malmaison. DOIN editeurs.2008 ; 383 p.
- EASL International consensus conference on hepatitis B. 13-14 September 2002, Geneva J Hepatol. 2003;38(4):533-40.
- Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. JMV.2010 ;82(4):546-55.
- Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2006:112 p.
- Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, Antona D, Bovet M, Mechain M, Asselah T, Desenclos JC, Jouglu E. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. J Hepatol. 2008; 48:200-7.
- Gautier A. Mémoire de Master 2 Santé Publique. Etude épidémiologique des hospitalisations de patients atteints d'hépatite B ou C : utilisation du PMSI. 2011. 47p.
- Viral Hepatitis B. In: Heymann DL Eds. Control of communicable diseases manual. Washington DC: APHA;2008:284-93.
- Mast E, Mahoney FJ, Kane M, Margolis H. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA Eds. Vaccines. Philadelphia: Saunders, 2004:299-337.
- Van Houdt R, Bruisten SM, Koedijk FD, Dukers NH, Op de Coul EL, Mostert MC, et al. Molecular epidemiology of acute hepatitis B in the Netherlands in 2004: nationwide survey. J Med Virol. 2007;79(7):895-901.
- Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. Pediatr Infect Dis J. 1993;12(5):433-7.
- Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet. 1989;1(8643):889-93.
- Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Piroth L, Le Strat Y, et al. Prévalence des co-infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004. Bull Epidémiol Hebd. 2005;(23):109-12.
- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. Bull Epidémiol Hebd. 2010;(14-15):121-72.
- Antona D, Letort MJ, Lévy-Bruhl D. Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en France, 2004-2007. Bull Epidémiol Hebd. 2009;(20-21):196-9.
- Brouard C, Bousquet V, Léon L, Pioche C, Lot F, Semaille C, Larsen C. Incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France en 2010, enquête LaboHep 2010. Bull Epidémiol Hebd. 2013;(19):210-13.
- Larsen C, Pioche C, Brouard C, Chevaliez S, Couzigou P, Delarocque-Astagneau E, et al. Hépatite B chronique prise en charge dans les pôles de référence depuis 2008 : premiers résultats. BEHWeb 2010
- Brouard C, Gautier A, Saboni L, Jestin C, Semaille C, Beltzer N. Connaissances, perceptions et pratiques vis-à-vis de l'hépatite B en population générale en France métropolitaine en 2010. Bull Epidémiol Hebd. 2012 ;(29-30):196-9.333-38

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529–538.

Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infection on the natural history of compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2886-95.

Lavanchy D. Viral hepatitis: global goals for vaccination. *J Clin Virol.*2012;55(4):296-302.

Pol S. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB. 2006 ; 9 :188-93.

Péquignot F, Hillon P, Antona D, Ganne N, Zarski JP, Méchain M, et al. Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;(27):237-40.

Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Nov;34(10):1145-58.

Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2011 Oct;141(4):1212-9.

Kwak MS, Choi JW, Lee JS, Kim KA, Suh JH, Cho YS. Long-term efficacy of entecavir therapy in chronic hepatitis B patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir. *J Viral Hepat.* 2011 Oct;18(10):432-8.

Antona D, Lévy-Bruhl D, Delarocque-Astagneau E. Déclaration obligatoire des hépatites B aiguës : résultats de la première année de surveillance, France, 1er mars 2003-1er mars 2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2005 ; (31) : p. 157-160.

Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, De Peretti C, Niel X, *et al.* Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2007 ; (6) : p. 45-49.

Fonteneau L, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires en France – 2004-2009. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, août 2010, 14 p.

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;25:1490-96

Couturier E, Brossard Y, Rotily M, Obadia Y, Rey D, Larsen M, et al. Séroprévalence des anticorps anti-VHC dans un échantillon exhaustif de femmes ayant terminé une grossesse en région Ile de France-Alpes-côte d'azur. *Bull Epidemiol Hebd* 1996;5:19-20

Desenclos JC, Dubois F, Couturier E, Pillonel J, Roudot-Thoraval F, Guignard E, *et al.* Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France, 1994-1995. *Bull Epidemiol Hebd* 1996;5:22-23

Pillonel J , Legrand D , Sommen C , Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. Numéro thématique. Don de sang : surveillance du risque infectieux et sécurité transfusionnelle. *Bull Epidemiol Hebd*, N° 39-40, 2012.

Jauffret-Roustide M, Le SY, Couturier E, Thierry D, Rondy M, Quaglia M, et al. A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infect Dis* 2009;9:113.

- Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguères B, Lot F, Campins M, Colombo C et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure ; a European case-control study. *Clin Infect Dis* 2005;41 : 1423-30.
- Lot F, Miguères B, Abiteboul D. Contaminations professionnelles par le VIH et le VHC chez le personnel de santé, France, point au 31 décembre 2004. *Bull Epidemiol* 2005 ; 236 : 115-6.
- Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36:S106-S113.
- Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, Gish RG, Busch MP, Reingold AL, Alter MJ. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013; 57:881-9.
- Le Talec J.-Y, Delarocque-Astagneau E, Larsen C, Linard F, Velter A. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men (MSM) in France in 2006 and 2007: interviews with patients (HEPAIG qualitative study, ANRS 07342); Poster: THPE0850; XVII international AIDS conference, Mexico, August 2008
- Hourigan LF , Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology*. 2008 ;47:2127-33.
- Chemlal K , Bouscaillou J , Jauffret Roustide M , Semaille C , Barbier C , Michon C ,Valantin MA , Cate L. Offre de soins en milieu carcéral en France : infection par le VIH et les hépatites. *Enquête Prévacar. Bull Epidemiol Hebd*, N°10-11 ,2012.
- Deuffic-Burban S, Hollebecque A et al. Modélisation de la morbi-mortalité de l'infection virale C en France. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : A130
- Poynard T,Ratziu V, Charlotte F, Goodmeu Z, Mchutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression with patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 34 (2001) 730-739.
- Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall NH, Shorthouse C, Clouston A et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-9.
- Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, Pawlostky JM, Dhumeaux D, Lotersztajn S, Mallat A. Daily Cannabis Smoking as a Risk Factor for Progression of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *HEPATOLOGY*, July 2005. 63-71.
- Arthur Y. Kim, Shauna Onofrey, and Daniel R. Church. An Epidemiologic Update on Hepatitis C Infection in Persons Living With or at Risk of HIV Infection. *JID* 2013 :207 (Suppl 1)
- Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003 ;38 : 257-65.
- Yu MW, Chang HC, Chang SC, Liaw YF, Liu SM, Liu CJ et al. Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: impact on hepatitis B and C related risk. *Hepatology* 2003; 38:1393-400.
- Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1150-9.
- Petit J.-M., Bouillet B. . Diabète et infection par le virus de l'hépatite C* 2010 Elsevier Masson.
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010 28;376(9742):705-16

Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, Boitard J, Henrion J, Yazdanpanah Y, Mathurin P. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: A modeling approach in France; *J Hepatol* 2008 ; 49 : 175-183

Deuffic-Burban S., Deltrente P., Buti M., Stroffolini T., Parkes J. et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012;143:974-985.

ATI. Aide à l'utilisation des informations de chaînage. 2011 Jul. 22p.

Baude C. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. Paris, France : Ministère du Travail, de l'emploi et de la santé ; 2011. 120 p. Bulletin officiel No : 2011/6 bis Fascicule spécial

Baude C. Manuel des groupes homogènes de malades, 11ème version de la classification 2ème révision (11c) Version 13.11c de la fonction groupage. Paris, France : Ministère de la Santé et des sports ; 2011. 526 p.

Baude C. Guide méthodologique de production des recueils d'informations standardisés de l'hospitalisation à domicile. Paris, France : Ministère du Travail, de l'emploi et de la santé ; 2012 Avril. 152 p. Bulletin officiel No : 2012/7 bis Fascicule spécial

Desquilbet L, Meyer L. Variables dépendantes du temps dans le modèle de Cox. Théorie et pratique. *RESP* 2005 ; 53 :51-68.

Madec Y. Données de survie. Ecole Pasteurienne d'infectiologie, épidémiologie et biostatistique. 2010

Clark TG, Bradburn MJ, Love SB and Altman DG. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *British Journal of Cancer*, 2003, 89, 232 – 238

Bradburn MJ, Clark TG, Love SB and Altman DG. Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods. *British Journal of Cancer* , 2003, 89, 431 – 436

Bradburn MJ, Clark TG, Love SB and Altman DG. Survival Analysis Part III: Multivariate data analysis – choosing a model and assessing its adequacy and fit. *British Journal of Cancer* , 2003, 89, 605 – 611

Clark TG, Bradburn MJ, Love SB and Altman DG. Survival Analysis Part IV: Further concepts and methods in survival analysis. *British Journal of Cancer*, 2003, 89, 781 – 786

Grammatico-Guillon L. Mémoire de Master 2 de santé publique. Relation entre prévalence des infections à *Staphylococcus Aureus* résistant à la méticilline et indicateurs de lutte contre les infections nosocomiales. Une analyse multiniveau. 2008

Goldstein H, Browne W, Rasbash J. Multilevel Modelling of medical data. *Statistics in Medicine*. 2002

Chaix B, Chauvin P. The contribution of multilevel models in contextual analysis in the field of social epidemiology: a review of literature. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2002 ; 50(5):489-99.

Wilson d'Almeida K, Pateron D, Kierzek G, Renaud B, Semaille C, de Truchis P, Simon F, Leblanc J, Lert F, Le Vu S, Crémieux AC. Understanding Providers' Offering and Patients' Acceptance of HIV Screening in Emergency Departments: A Multilevel Analysis. ANRS 95008, Paris, France. *PLoS One*. 2013;8(4):e62686.

Kaufman JS. Multilevel Analysis. Department of Epidemiology, Biostatistics & Occupational Health. McGill University. Montreal, Quebec. 2012

Le Vaillant M. Cours sur l'analyse multiniveaux. Ecole doctorale de Santé Publique. CERMES-INSERM U988. 2013.

ATIH. Le décès dans le PMSI-MCO, validation et précautions d'utilisation, quelques résultats. Février 2010.

Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, Barange K, Canva V, Doffoel M, Cales P, the Fédération nationale des Pôles de référence et des Réseaux Hépatites. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: Predominant frequency of HBe antigen negative cases. *Journal of Hepatology* 45. 2006. 355–360

Brindisi M-C, Potignon C, Musat A, Hillon P, Rat P, Osmak L, Rigaud D, Vergès B. Impact financier pour les établissements hospitaliers du mauvais codage PMSI de la dénutrition et de l'obésité. Étude au sein du pôle des pathologies digestives, endocriniennes et métaboliques du CHU de Dijon. *Nutrition clinique et métabolisme*, Dec 2010,24 :118-119

Tardif L. Étude méthodologique du chaînage des séjours. Base PMSI MCO 2004, Document de travail n°116, Série statistiques, DREES, 2007 Oct. 67 p.

Quantin C, Benzenine E, Ferdynus C, Sediki M, Bardou M, Gouyon JB, Morel P, Sagot P. Est-il possible de construire un indicateur de morbidité maternelle sévère à partir des données PMSI complétées par celles de l'EFS? EMOIS Nancy 2011.

Bouyer J. Régression logistique Modélisation des variables quantitatives. cel-00794996, version 1 – 2013.

Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable Model - Building: A Pragmatic Approach to Regression Analysis based on Fractional Polynomials for Modelling Continuous Variables*. Edition John WILEY & Sons, Ltd. 2008