

EDITORIAL

Chers lecteurs:

Dans un article consacré à l'obésité dans le Volume 15 de ReFlections paru en septembre 2005, j'évoquais la prévalence de l'obésité et sa relation avec la mortalité. Je reprends aujourd'hui ce thème pour apporter un éclairage sur l'implication de RGA dans l'analyse et la compréhension des tendances épidémiologiques concernant l'obésité, qui je l'espère contribuera à inverser l'évolution observée.

Ce numéro de ReFlections traite également de trois autres thèmes qui devraient susciter votre intérêt : cancer de la prostate et PSA, hépatites virales B et C, et Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM).

J. Carl Holowaty M.D., D.B.I.M.



J. Carl Holowaty
cholowaty@rgare.com

UNE MISE AU POINT SUR L'OBÉSITÉ

By Dr. J. Carl Holowaty M.D., D.B.I.M.

Une mise au point sur l'obésité

L'obésité alliée à un mode de vie sédentaire sont corrélés à une surmortalité d'origine cardiovasculaire et toutes causes dans les deux sexes, comme le montrent les graphiques page suivante.

Même s'il est possible, à travers le processus de sélection des risques, d'affiner ces taux attendus de mortalité, le lien établi entre obésité d'une part et surmortalité et surmorbidity d'autre part demeure une préoccupation sérieuse en termes de santé et d'économie, que ce soit pour les patients, les assureurs ou les prestataires de soins de santé.

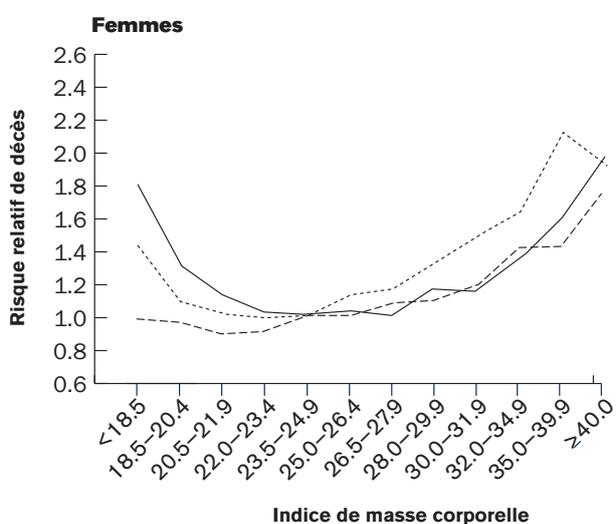
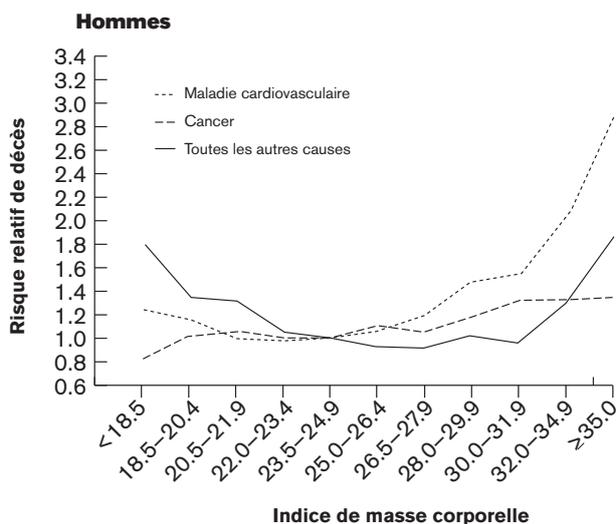
Voici quelques faits et chiffres issus de la *Campaign to End Obesity* :

- Le *Health Affairs Journal* et RAND nous apprennent que, sur chaque dollar dépensé pour la santé en Amérique, 83 cents sont consacrés à un patient en surpoids ou obèse.
- Selon le département américain de la Santé et des Services sociaux, le coût total annuel de l'obésité s'élève à 117 milliards de dollars aux Etats-Unis.

- Et d'après le *National Business Group on Health*, l'obésité est responsable de 39 millions de journées de travail perdues et de 63 millions de consultations médicales.
- L'obésité est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire, d'hypertension, de diabète et de divers cancers.



Sélection des risques



Risque relatif de décès résultant d'une analyse multi-variée par maladies cardiovasculaires, cancers et toutes autres causes chez des hommes et des femmes n'ayant jamais fumé, sans antécédent de maladie au début de l'étude, et en fonction de l'indice de masse corporelle. Le groupe de référence était composé de sujets ayant un indice de masse corporelle compris entre 23,5 et 24,9.

En dépit de cette accumulation de connaissances, pourtant facilement accessibles aux prestataires de soins de santé, au public et aux organismes gouvernementaux, le taux d'obésité continue d'augmenter en Amérique et dans de nombreux autres pays.

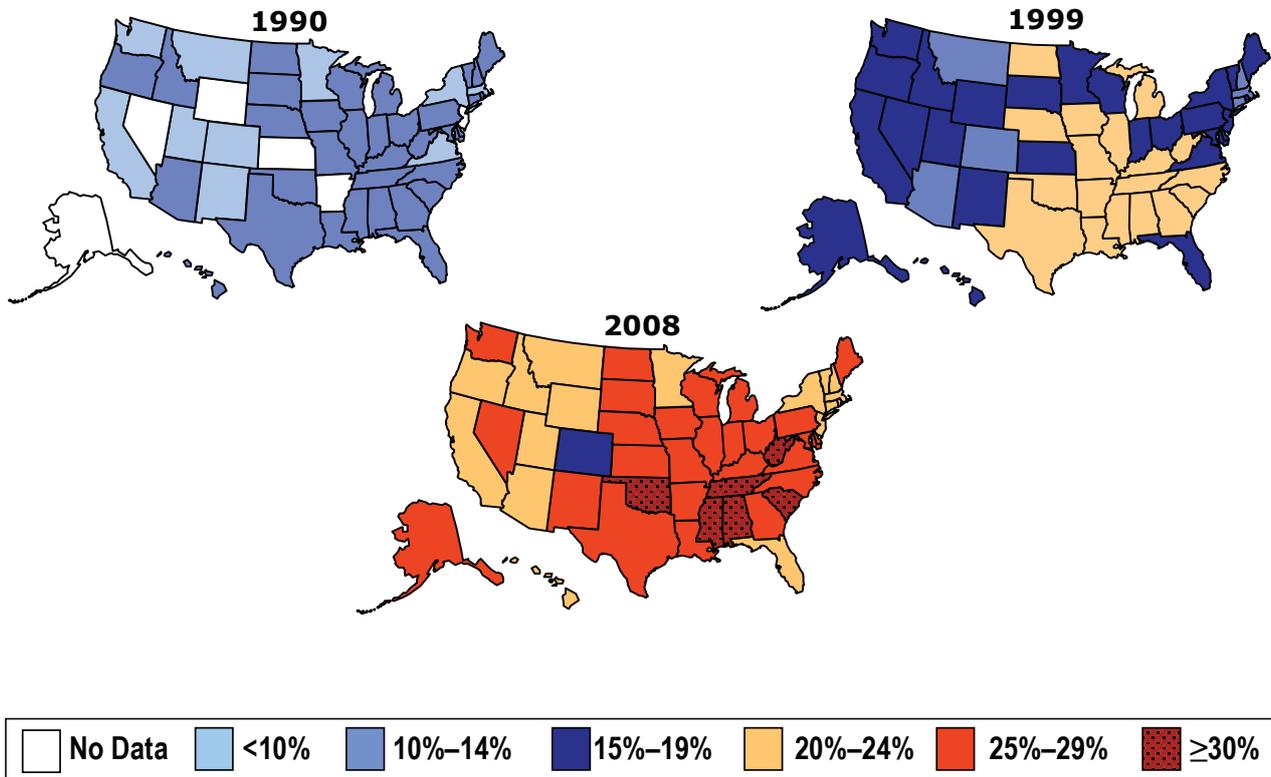
Il appartient à RGA, dans son rôle d'expert dans l'évaluation de la mortalité, non seulement de prendre la mesure de l'impact de l'obésité, de ses tendances et de sa prévalence, mais également de contribuer autant que possible à la compréhension de la cause et à la résolution de "l'épidémie d'obésité" actuelle. RGA a financé en ce sens divers projets qui, espérons le, conduiront à des améliorations de la morbi-mortalité associée.

RGA a créé en 1999 la *Longer Life Foundation* (LLF) en partenariat avec la *Washington University* de St Louis dans le Missouri, avec pour mission de financer des études destinées à favoriser la longévité et la qualité de vie et développer les moyens pronostiques. Au cours des onze années qui ont suivi, RGA a financé avec succès diverses études portant sur l'obésité de l'adulte et de l'enfant. On compte parmi les boursiers actuels des chercheurs qui continuent les premiers travaux engagés dans ce domaine. Une liste complète des bourses ainsi que des informations complémentaires sur la fondation sont disponibles sur www.longerlife.org.

Etats-Unis - Evolution de l'obésité chez l'adulte*

BRFSS, 1990, 1999, 2008

(*IMC ≥ 30 , ou surpoids d'environ 14 kilos pour une taille de 163 cm)



RGA a également rejoint récemment la *Campaign to End Obesity*, qui regroupe des personnes et des organisations œuvrant ensemble pour inverser la coûteuse épidémie d'obésité en Amérique en s'engageant aux côtés des responsables politiques tout en les informant, en menant des actions de sensibilisation du public et des programmes de coopération entre les principales parties prenantes. Cette communauté d'intérêts réunit des représentants des facultés de médecine, des groupes pharmaceutiques, de l'*American Heart Association*, des services publics de radiotélévision, des fabricants d'articles de sport et des stratégestes. RGA a été invitée à participer à cette entreprise et à la soutenir comme représentant des assureurs vie. Pour plus d'informations : <http://obesitycampaign.org>.

J'espère pouvoir un jour publier dans ReFlections un article qui rendra compte de la diminution de

l'obésité en Amérique à un niveau optimal pour la santé, contribuant de ce fait à améliorer la mortalité grâce au recul des cardiopathies, du diabète et de toutes les autres pathologies associées à l'obésité. Nous continuerons jusque-là de suivre l'évolution de l'épidémie d'obésité et de tenter de contribuer à y mettre fin. ■

J. Carl Holowaty M.D., D.B.I.M.

Senior Vice President et Medical Director
RGA Reinsurance Company

Le Dr. J. Carl Holowaty est *Senior Vice President et Medical Director* auprès de la *RGA Reinsurance Company*. A la tête du département médical, il est en charge de la recherche, du développement et de la mise à jour du manuel de tarification de RGA, ainsi que de la publication de la newsletter médicale de RGA, *ReFlections*. Le Dr. Holowaty est par ailleurs *Deputy Medical Director de la Longer Life Foundation*. Le Dr. Holowaty, qui a fait ses études de médecine et de biochimie à l'*University of British Columbia*, est membre de différentes organisations professionnelles de l'assurance (AAIM, CLIMOA et MMDA).

CANCER DE LA PROSTATE ET PSA

By Dr. Robert Coates M.D., D.B.I.M, FLMI

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme. Aux Etats-Unis, on estime à plus de 192.000 le nombre de diagnostics de cancer de la prostate portés en 2009, dont plus de 27.000 conduiront au décès.

C'est aussi le cancer non cutané le plus fréquent de l'homme. Cet article étudie le cancer de la prostate par rapport à ses implications pour la sélection des risques.

Le tableau 1 ci-dessous donne les estimations 2009 de l'*American Cancer Society* pour les trois premières causes de nouveaux cas de cancers masculins et les trois principales causes de mortalité associée au cancer chez l'homme.

Tableau 1

| Cancer - Statistiques 2009 | |
|--|----------------|
| Hommes - Nouveaux cas de cancers | 766,130 |
| Prostate | 192,280 |
| Poumon | 116,090 |
| Côlon et rectum | 75,590 |
| Hommes - Mortalité associée au cancer | 292,540 |
| Poumon | 88,900 |
| Prostate | 27,360 |
| Côlon et rectum | 25,240 |

La prostate est une glande qui fait partie de l'appareil reproducteur masculin des mammifères. A la puberté, sous l'effet d'un androgène, la dihydrotestostérone, la prostate augmente de volume pour atteindre sa taille adulte de 20 grammes à 20 ans. L'hyperplasie bénigne de la prostate est une augmentation progressive du volume de la prostate qui constitue un phénomène physiologique après 45 ans et dont la cause est inconnue. Elle est constatée chez 90 % des hommes à 70 ans. Les cellules épithéliales des acini produisent l'antigène spécifique de la prostate (PSA).

La prostate est divisée en trois zones (voir l'illustration 1) : la zone centrale (ZC) qui entoure les canaux qui reçoivent les sécrétions des vésicules séminales et les canaux déférents qui partent des testicules ; la zone de transition (ZT) entourant l'urètre à la sortie de la vessie ; et la zone périphérique (ZP) qui représente le restant de la prostate. L'illustration ne reproduit pas l'apex, qui entoure l'urètre à sa sortie de la prostate.

Illustration 1

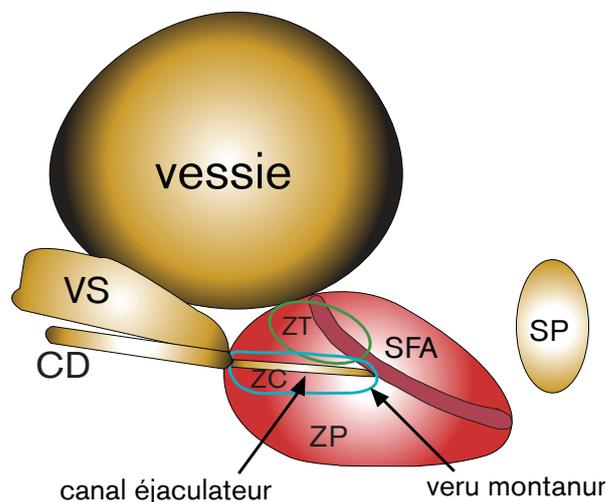


Illustration 1 - Anatomie de la prostate

VS=vésicule séminale, CD=canal déférent, SP=symphise pubienne ; la prostate a une forme ovalaire ; l'urètre (représenté en rouge) provient de la vessie et traverse la prostate. SFA= Stroma Fibro-musculaire antérieur.

La zone de transition (ZT) représente 5 à 10 % de la glande prostatique chez l'homme jeune. C'est le site principal de l'hyperplasie bénigne de la prostate qui se développe avec l'âge. Environ 20 % des cancers prostatiques siègent dans cette zone. La zone centrale représente 25 % du volume de la glande chez l'homme jeune. Seuls 1 à 5 % des cancers de la prostate se développent dans la zone centrale. La zone périphérique (ZP) comprend la majorité du tissu glandulaire. C'est la zone de prédilection des cancers de la prostate (75 % des cas). C'est cette région qui est palpable au toucher rectal.

L'incidence du cancer de la prostate est la suivante (pour 100.000 hommes) : 175 aux Etats-Unis, 55 en Suède et 24 en Israël. Les chiffres varient selon les groupes ethniques aux Etats-Unis (pour 100.000) : 255 pour les Afro-Américains, 161 pour les Caucasiens, 140 pour les Hispaniques et 96 pour les Asiatiques. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans. Environ 71 % des décès par cancer de la prostate se produisent à 75 ans et plus.

La mortalité par cancer de la prostate a diminué de 4 % par an entre 1999 et 2003, probablement grâce à la précocité du diagnostic et du traitement. En 1982, 33 % des cancers de la prostate étaient métastasés au moment du diagnostic, contre moins de 5 % en 2008. Ces données soulignent une nouvelle fois les progrès accomplis dans la précocité diagnostique. L'objectif de l'oncologue est en effet de diagnostiquer le cancer suffisamment tôt avant qu'il ne se propage.

La cause précise du cancer de la prostate n'est pas connue. Il est sensible à la présence de testostérone : il n'existe pas de cancer de la prostate chez les eunuques. L'hypothèse actuelle est celle de la survenue de mutations génétiques somatiques au cours de la vie qui peuvent aboutir au cancer. Environ 10 % des cancers prostatiques sont dus à des anomalies génétiques héréditaires telles que des mutations du gène BRCA2 et des altérations décrites sur les chromosomes 1, 17 et X. Seule l'analyse du gène BRCA2 est actuellement disponible en clinique.

On a identifié trois puissants facteurs de risque du cancer de la prostate et quatre facteurs de risque secondaires. Les principaux sont l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate et l'origine ethnique afro-américaine. Les estimations en fonction de l'âge sont les suivantes : présence de petits foyers cancéreux chez 29 % des hommes âgés de 30 à 40 ans ; d'un cancer de la prostate (le plus souvent non invasif) chez 64 % des hommes âgés de 60 à 70 ans ; et d'un cancer prostatique chez 75 % des hommes de 80 ans et plus. 70 à 75 % des cancers de la prostate sont diagnostiqués à partir de 65 ans.

Le risque de développer un cancer de la prostate est multiplié par deux si un apparenté du premier degré est atteint d'un cancer de la prostate et par un facteur de quatre au moins s'il existe des antécédents familiaux chez deux apparentés du premier degré ou plus.

Nous l'avons dit plus haut, 10 % des cancers de la prostate sont dus à une mutation génétique héréditaire. On relève chez les Afro-Américains une incidence accrue de néoplasie prostatique intra-épithéliale (PIN) et de cancer de la prostate, ainsi que des tumeurs plus agressives avec un score de Gleason supérieur. Le taux de testostérone chez l'homme jeune est supérieur de 15 % chez les Afro-Américains par rapport aux populations blanches. La raison exacte de l'incidence plus élevée de PIN et de cancer de la prostate chez les Afro-Américains n'est cependant pas connue. Les quatre facteurs de risque secondaires du cancer de la prostate sont : une alimentation riche en graisses et en viande rouge, une inflammation chronique, une activité sexuelle réduite, ainsi que l'intervention

de facteurs environnementaux inconnus que suggère l'incidence croissante du cancer de la prostate observée chez des Asiatiques venus s'installer en Occident.

Les facteurs qui ne sont pas associés à une majoration du risque de cancer de la prostate sont : le tabac, l'alcool, l'hyperplasie (hypertrophie) bénigne de la prostate (HBP) et la vasectomie. Les facteurs alimentaires pouvant jouer un rôle dans la prévention du cancer de la prostate incluent le soja, les antioxydants (vitamine E, sélénium) et le lycopène (tomates).

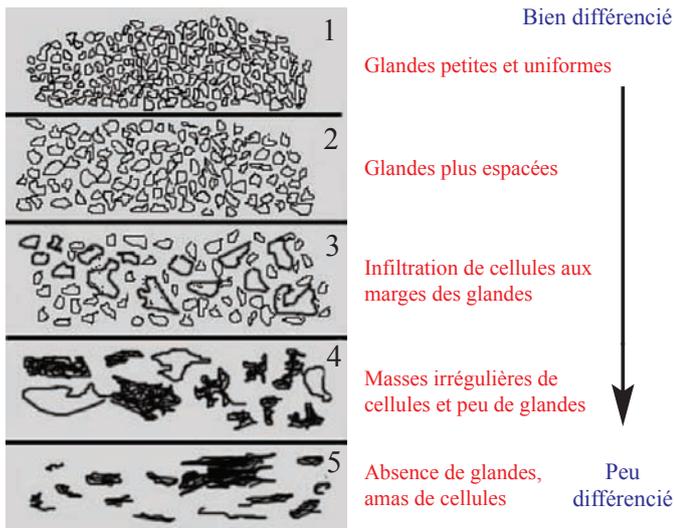
L'anatomopathologie du cancer de la prostate détermine le traitement et c'est sur ce critère que se fonde la sélection des risques en assurance vie. Environ 95 % des cancers prostatiques sont des adénocarcinomes ; environ 4 % sont des carcinomes transitionnels probablement à point de départ urétral ; et moins de 1 % sont des sarcomes ou des lymphomes. Comme mentionné précédemment, moins de 75 % des cancers de la prostate sont localisés dans la zone périphérique ; moins de 20 % dans la zone de transition ; et 1 à 5 % dans la zone centrale. Plus de 75 % des cancers de la prostate sont multifocaux - avec deux foyers tumoraux dans 41 % des cas, trois foyers tumoraux dans 28 % des cas et quatre foyers tumoraux ou plus dans 9 % des cas - et hétérogènes, c'est-à-dire qu'ils ont différents grades ou degrés de différenciation.

Le meilleur système de classification du cancer prostatique en fonction de la différenciation de ses cellules est celui de Gleason. Ce système distingue 5 grades de différenciation croissante allant du grade 1 bien différencié au grade 5 peu différencié. On prend en compte le grade respectif des deux contingents les plus largement représentés dans la tumeur et on additionne ces deux grades. On obtient ainsi un chiffre, de 2 à 10, qui représente le score de Gleason.

Le système de Gleason est le suivant : score 2-4 = bien différencié ; 5-6 = moyennement différencié ; 7 = certaines zones avec un aspect moyennement différencié et d'autres zones avec un aspect peu différencié ; 8-10 = peu différencié. C'est un anatomopathologiste du Minnesota, le Dr. Gleason, qui a conçu ce système (voir page suivante) utilisé dans le monde entier.

Graphique 2

Echelle de Gleason



Stadification du cancer de la prostate par le Dr Gleason

La classification TNM des tumeurs solides tient compte du grade histopathologique et du stade tumoral. Elle décrit l'extension de la tumeur primitive (stade T), l'absence ou la présence de propagation aux ganglions lymphatiques régionaux (stade N) et l'absence ou la présence de métastases à distance (stade M). La classification TNM aide à déterminer à la fois le traitement et le pronostic. C'est le système le plus utilisé aux Etats-Unis pour la stadification du cancer de la prostate.

Le tableau 2 ci-dessous indique la stadification du cancer de la prostate selon l'*American Urologic Society* et la classification TNM.

Tableau 2

Stadification du cancer de la prostate : AUS et TNM

| AUS | TNM | STADE | LESION |
|-------------|------------|-------|-------------|
| A-1—focale | T0NxM0 | I-A | A-1—focal |
| A-2—diffuse | T0NxM0 | I-B | A-2—diffuse |
| B | T1-2NxM0 | II | B |
| C | T3NxM0 | III | C |
| D-1 | TanyN+M0 | IV | D-1 |
| D-2 | TanyNanyM+ | IV | D-2 |

Les trois principaux facteurs pronostiques du cancer de la prostate sont le stade tumoral, le score de Gleason et le taux de PSA pré-thérapeutique. Les premiers stades du cancer ont un meilleur pronostic. Autrement dit les tumeurs T0 et T1 ont les statistiques de survie les plus favorables. Plusieurs statistiques viennent corroborer ce point : T1a – progression rare sur 10 ans ; T1b – taux de décès liés à la tumeur 10 % à 10 ans ; T2 – taux de survie sans métastase à 10 ans : bien différencié 81 %, moyennement différencié 58 %, peu différencié 26 % ; T3 – survie sans maladie 25 % ; taux de survie avec métastases à distance 10 % à 10 ans.

Il en est de même pour le score de Gleason. Autrement dit, les tumeurs possédant un score de Gleason faible ont un pronostic plus favorable. Les scores de Gleason 2 à 6 sont de pronostic favorable, le score 7 correspond à une catégorie intermédiaire et les scores 8 à 10 sont de pronostic défavorable. Le pronostic associé au PSA pré-thérapeutique est le plus favorable pour les valeurs < 10 ng/ml et le plus défavorable pour les valeurs > 20 ng/ml.

Il existe sept options thérapeutiques générales pour le cancer de la prostate : abstention thérapeutique avec surveillance, privation androgénique, cryothérapie, thérapie photodynamique, ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), chirurgie et radiothérapie. La chirurgie et la radiothérapie offrent un espoir de guérison. La survie à long terme est généralement meilleure après chirurgie (prostatectomie radicale) qu'après radiothérapie. Le tableau 3 affiche les données de survie du cancer de la prostate en fonction du traitement. On distingue deux types de radiothérapie : par faisceaux externes ou par implantation de grains radioactifs, qu'on appelle brachythérapie.

Le traitement du cancer de la prostate est recommandé chez les hommes jeunes, dans le cas d'une tumeur agressive selon le score de Gleason et le stade, et lorsque la probabilité de survie dépasse dix ans.

Tableau 3

Résultats du traitement du cancer de la prostate

| Survie à 10 ans - mortalité toutes causes : | |
|--|-----|
| Prostatectomie | 81% |
| Prostatectomie et radiothérapie | 68% |
| Radiothérapie | 61% |
| Abstention thérapeutique avec surveillance | 51% |

5.845 hommes âgés de 65 à 74 ans, ayant un diagnostic de cancer prostatique localisé ou régional, candidats à une prostatectomie en 1992 d'après les données SEER, suivi médian 11 ans.

Liu, et al: *J Clin Oncol* 2008; 97:583

Toutes les options thérapeutiques du cancer de la prostate comportent un risque de complications. Les principales complications de la chirurgie (prostatectomie radicale) sont une dysfonction sexuelle/impuissance et une incontinence urinaire de degré variable. Les principales complications de la radiothérapie externe et de la brachythérapie sont les lésions de la vessie ou de l'intestin (urétrite, rectite) et une dysfonction sexuelle/impuissance de degré variable. Les principales complications de l'abstention thérapeutique avec surveillance sont la progression métastatique et les troubles psychiques liés à la présence d'un cancer non traité, à type d'anxiété, de dépression et de risque de suicide.

Le taux de survie est le plus élevé lorsque le cancer est limité à la prostate, d'où l'importance d'un diagnostic précoce. Les deux examens de dépistage les plus utilisés sont le toucher rectal et la mesure de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). La biopsie de la prostate est la méthode de diagnostic de certitude. Le toucher rectal et le PSA feront l'objet d'un prochain numéro de ReFlections.



Robert Coates M.D., D.B.I.M., FLMI
Vice President and Medical Director
RGA Reinsurance Company

Le Dr. Robert Coates, médecin d'assurance, compte plus de 25 ans d'expérience dont 18 années de pratique en médecine interne. Avant de rejoindre RGA, le Dr. Coates était en poste chez Allianz Re et Metropolitan Life. Il est membre de la *Midwestern Medical Directors Association* et de l'*American Academy of Insurance Medicine (AAIM)*, où il occupe les fonctions de secrétaire-trésorier. Il a aussi enseigné lors du cours triennal de médecine d'assurance organisé par l'AAIM en 1997, 2000 et 2003. Le Dr. Coates a écrit des articles pour le *Journal of Insurance Medicine* et est intervenu lors de conférences du secteur de l'assurance. Il est diplômé de l'*University of Minnesota*.

BIBLIOGRAPHIE SUR LE CANCER DE LA PROSTATE ET LE PSA

- ¹ Scher, HI: Benign and Malignant Diseases of the Prostate, Chapter 91, p 593-600, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th edition, 2008.
- ² Small, EJ: Prostate Cancer, Chapter 211, p 1516-1520 in *Cecil Medicine*, 23rd edition, 2008.
- ³ Jemal A, et al: Cancer Statistics, 2009, *CA Cancer J Clin*. 2009;59: p 225-249.
- ⁴ Titcomb, CP: Prostate Cancer, Chapter 3, section B in *ALU 201*, 2008; p 11-21
- ⁵ Theodorescu, D, Krupski, T: Prostate Cancer- Biology, Diagnosis, Pathology, Staging, and Natural History, Medscape article 458011, 16Jan09
- ⁶ Brosman, SA: Prostate-Specific Antigen, Medscape article 457394, 15Jun2006
- ⁷ Tryggvatottir, L, et al: Prostate Cancer Progression and Survival in BRCA2 Mutation Carriers, *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(12): p929-935
- ⁸ Ramirez, ML, Nelson, EC, Evans, CP: Beyond Prostate-Specific Antigen: Alternate Serum Markers, Medscape article 579549, 18Sep2008
- ⁹ Bensalah, K, Lotan, Y, Karam, JA, Sharlat, SF: New Circulating Biomarkers for Prostate Cancer, *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(12): p 112-120
- ¹⁰ Meagher, T: Is Untreated Prostate Cancer in Elderly men Insurable?; given at CLIMOA scientific meeting, Toronto, ON, 12 May 2009

MISE AU POINT SUR LES HÉPATITES VIRALES

By Dr. Oscar A. Cartaya M.D., M.P.H., M.S., D.B.I.M

Le terme d'hépatite virale regroupe un ensemble d'affections virales qui ont pour point commun leur organe cible, le foie, et la nature des lésions hépatiques causées. Elles diffèrent en revanche grandement dans leur histoire naturelle.

Cet article a justement pour but de clarifier plus précisément l'histoire naturelle des hépatites A, B et C. Nous verrons quelles sont les réponses immunes déclenchées et comment elles sont utilisées à des fins diagnostiques. Nous soulignerons également la fréquence de l'évolution vers une maladie hépatique terminale. Les hépatites virales ont toujours été source de confusion pour l'évaluation des risques de mortalité. Aussi nous espérons que cette mise au point apportera des éclaircissements utiles.

Qu'est-ce qu'une hépatite ?

Le terme d'hépatite désigne tout processus inflammatoire du foie, qui peut être dû à une maladie hépatique primitive (par exemple une hépatite virale) ou à une manifestation secondaire d'une autre maladie (telle que la mononucléose). Les étiologies des hépatites primitives sont nombreuses, il peut s'agir en particulier de produits chimiques, de l'alcool ou de médicaments (p.ex. le Dilantin), d'affections auto-immunes ou de maladies infectieuses. Les agents infectieux vont des parasites (abcès amibiens) aux virus qui peuvent infecter le foie primitivement (hépatite virale) ou secondairement (fièvre jaune). Parmi les nombreuses causes d'hépatite infectieuse, les virus des hépatites virales B et C (VHB et VHC) sont les principales étiologies.

Hépatite virale

On a en réalité identifié à l'heure actuelle cinq virus responsables d'hépatite primitive, appartenant tous à différentes familles de virus et ayant tous des caractéristiques très différentes :

1) Le virus de l'hépatite A est un picornavirus. Il s'agit d'un virus non enveloppé, au génome constitué d'un ARN simple brin. Il provoque une forme aiguë d'hépatite qui est généralement bien contrôlée par les défenses de l'organisme, la grande majorité des patients guérissant complètement et développant une immunité permanente

contre la réinfection. On observe dans un très petit nombre de cas une forme fulminante d'issue fatale. L'hépatite A n'évolue pas vers une hépatite chronique.

- 2) Le virus de l'hépatite B appartient à la famille des hantavirus. C'est un virus enveloppé dont le génome est constitué d'un ADN double brin. Il provoque une infection à forte prévalence qui peut devenir chronique et provoquer des lésions hépatiques à long terme.
- 3) Le virus de l'hépatite C est un flavivirus. C'est un virus constitué d'une enveloppe et d'un ARN simple brin. Il provoque une infection à forte prévalence qui devient habituellement chronique et provoque des lésions hépatiques à long terme.
- 4) Le virus de l'hépatite D du genre deltavirus possède un ARN simple brin. C'est un virus défectif qui dépend du VHB pour la production du virion. L'infection à VHD ne survient qu'en même temps qu'une infection à VHB, dont le pronostic s'en trouve aggravé. L'élimination du VHB et l'immunité contre le VHB contrôlent efficacement les infections par le virus de l'hépatite D.
- 5) Le virus de l'hépatite E appartient à la famille des calicivirus. C'est un virus non enveloppé dont le génome contient un ARN simple brin. Il est véhiculé par l'eau. Il peut être responsable d'hépatites par grandes épidémies et de décès occasionnels. On le trouve essentiellement dans les eaux polluées dans les régions où les conditions sanitaires et d'hygiène sont insuffisantes.

Les hépatites B et C sont les plus importantes en termes de prévalence et d'impact sur le risque de mortalité globale. On estime à plus de 350 millions le nombre de cas d'hépatite B en Asie ; le nombre de personnes atteintes d'hépatite C dans le monde est moins important. Ce sont des infections chroniques qui exposent à un risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. La mortalité associée aux hépatites B et C est considérable.

Sauf dans le cas des infections périnatales par le VHB, l'infection chronique est précédée d'une phase d'hépatite aiguë. Il existe une phase prodromique de durée variable, non spécifique : fatigue, tolérance diminuée à l'effort, douleurs, fièvre et dans certains cas amaigrissement. La clinique de l'hépatite aiguë passe souvent inaperçue. Les signes hépatiques spécifiques apparaissent ensuite : hépatomégalie, élévation des enzymes hépatiques, parfois un ictère à urines foncées. Ils doivent amener à faire réaliser un test immunologique de l'hépatite virale, qui confirme le diagnostic. Chaque type d'hépatite virale a sa propre histoire naturelle.

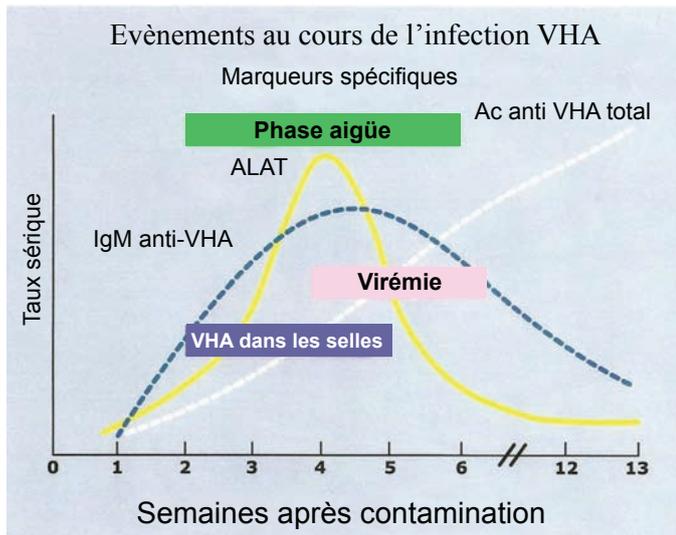
Histoire naturelle de l'hépatite virale

Nous allons plus précisément décrire l'évolution naturelle des trois principaux types d'hépatite virale : A, B et C.

Hépatite virale A

L'hépatite virale A se limite à une affection aiguë qui évolue vers la résolution complète et le développement d'une immunité permanente contre le VHA.

Graphique 1



Formation CDC, 2009

Le virus de l'hépatite A est transmis par voie fécale-orale (mains non lavées). La contamination est suivie d'une période largement asymptomatique d'une à deux semaines. Le virus est alors présent dans le sang et les selles.

C'est une période de haute infectivité. Les enzymes hépatiques (tests de la fonction hépatique) s'élèvent rapidement à la première semaine puis les manifestations cliniques apparaissent dès la deuxième semaine. La hausse de l'ALAT est particulièrement importante, jusqu'à atteindre sept fois la normale à la quatrième semaine de l'évolution. Les anticorps apparaissent avant le début de la symptomatologie pour atteindre rapidement leur pic. A la quatrième semaine de l'évolution, le taux sérique des anticorps IgG anti-VHA permet le contrôle de la maladie par le système immunitaire : peu à peu le virus devient indétectable dans le sang et les taux d'ALAT se normalisent. La résolution de l'infection est complète et une immunité permanente s'installe.

Dans un très petit nombre de cas, la production d'anticorps IgG anti-VHA peut être réduite voire absente. La virémie et les taux d'ALAT continuent d'augmenter et le patient décède en quelques semaines. Ces formes fulminantes sont rares.

L'hépatite A ne représente pas un problème significatif du point de vue de l'assurance vie. Un taux élevé d'anticorps anti-VHA traduit l'immunisation, soit par la vaccination soit par une infection antérieure aiguë. Il n'existe pas de forme chronique d'hépatite A.

Hépatite virale B

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN, ce qui le distingue des autres virus ayant pour cible le foie. C'est un gros virus dont la capsidie contient de nombreuses protéines nécessaires à la transcription de l'ADN viral en ARN viral, ainsi que la transcriptase reverse qui permet l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte.

Le VHB est un virus complexe et différents produits peuvent être sécrétés. L'antigène e (AgHBe) est une protéine virale non infectieuse dont la présence est rattachée à une réplication active du virus ; l'AgHBe témoigne d'une infection active sévère de pronostic défavorable. Au cours de la réplication du virus on peut retrouver dans le sang l'antigène e du VHB (AgHBe) et son anticorps (Ac anti-HBe), qui ne confère ni protection ni immunité.

Certains cas d'infection peuvent présenter des taux d'anticorps protecteurs conférant une immunité permanente. Environ 5 % des hépatites B aiguës évoluent vers une hépatite B chronique. Le mode de transmission du VHB est également unique en ce sens qu'il est à la fois horizontal et vertical.

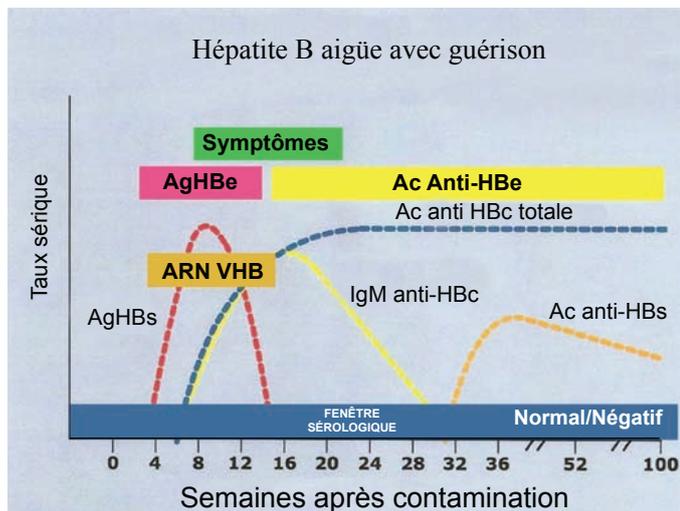
La transmission verticale (de la mère à l'enfant) survient presque exclusivement en Asie, où elle constitue le mode de contamination dominant. Elle donne lieu à une forme chronique et initialement asymptomatique (pendant de nombreuses années) de la maladie mais peut suivre à long terme la même évolution que l'hépatite B transmise horizontalement.

La transmission horizontale, par contact avec du sang ou des liquides biologiques de l'organisme (y compris les sécrétions sexuelles), est le mode dominant de transmission du VHB partout ailleurs dans le monde. L'hépatite aiguë initiale peut passer à la chronicité avec un pronostic sévère à long terme.

Hépatite B aiguë et chronique, transmise horizontalement (fréquente dans le monde)

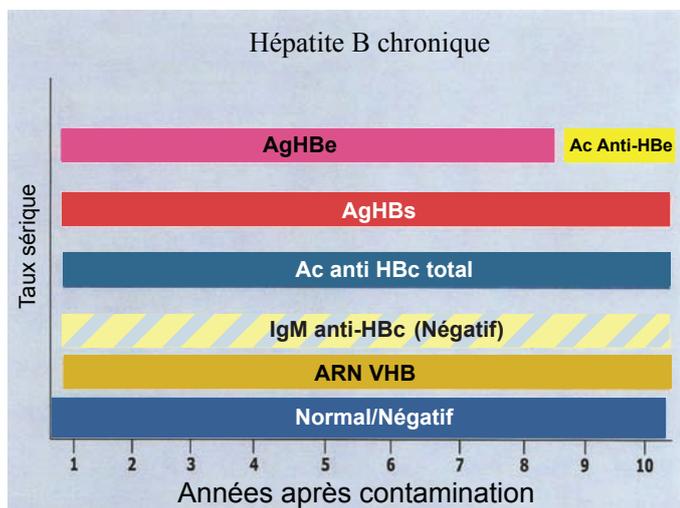
La forme d'hépatite B la plus fréquemment rencontrée dans le monde, à l'exception de l'Asie, est transmise horizontalement par le sang et les liquides biologiques infectés, y compris les sécrétions sexuelles. La phase clinique aiguë est nette et le passage à la chronicité fréquent.

Graphique 2



Formation CDC, 2009

Graphique 3



Formation CDC, 2009

L'exposition initiale au virus est suivie d'une longue phase asymptomatique qui peut durer jusqu'à 10 semaines. L'AgHBs (antigène de surface du VHB), l'ADN viral et l'AgHBe (antigène e du VHB) peuvent être cependant détectés très tôt dans le sang. Cette période, qui précède la production des anticorps et l'apparition de symptômes cliniques, est associée à une forte infectiosité.

Les anticorps de type IgM et IgG dirigés contre l'antigène de la capsid virale AgHBc (Ac anti-HBc) apparaissent avant la phase clinique et réussissent généralement à éliminer du sang le virus, l'AgHBs et l'AgHBe. Cependant, même en l'absence de virus circulant, l'immunité n'est pas acquise durablement tant qu'il n'y a pas de production d'Ac anti-HBs (anticorps contre l'antigène de surface) jusqu'à atteindre un titre protecteur. Il faut jusqu'à 10 mois pour voir apparaître les Ac anti-HBs. Une éventuelle réinfection par le VHB est donc possible dans cette fenêtre sérologique. Les Ac anti-HBe (anticorps contre l'antigène e) peuvent être d'apparition beaucoup plus précoce que les Ac anti-HBs mais ils ne sont pas protecteurs et ne confèrent pas l'immunité.

Environ 5 % des adultes atteints d'hépatite B aiguë et 30 à 50 % des cas de contamination dans la petite enfance ne fabriquent pas d'Ac anti-HBs et ne développent pas d'immunité. Ces patients évoluent vers une infection chronique par le VHB. Les patients ayant une hépatite B chronique ont des concentrations variables dans le sang d'AgHBs, d'ADN viral et aussi des taux variables d'Ac anti-HBc qui ne procurent pas d'immunité. Ils peuvent aussi avoir un AgHBe circulant témoignant d'une répllication active et/ou des Ac anti-HBe ne conférant pas l'immunité. Le taux de clairance spontanée du virus avec développement d'une immunité chez les patients atteints d'hépatite B chronique est de 1 % par an. Les raisons de cette élimination spontanée du virus ne sont pas connues.

Porteurs du VHB, transmission verticale (fréquente en Asie)

Le VHB peut être transmis verticalement de la mère à l'enfant durant la grossesse ou au cours de l'allaitement. Le risque de transmission est fonction du niveau d'activité de l'infection chez la mère. Environ 90 % des enfants nés de mères ayant une maladie active qui sont positives à la fois pour l'AgHBe et les Ac anti-HBe vont être infectés pendant la période périnatale. Seuls 10 % des enfants de mères infectées ayant une hépatite B faiblement active et qui sont AgHBs+ mais AgHBe- seront contaminés par cette voie.

Le mode de transmission vertical est fréquent en Asie mais nulle part ailleurs dans le monde. Les patients ont des taux variables d'AgHBs et d'ADN viral dans le sang, mais pas d'anticorps circulants contre le VHB.

Hépatite B chronique à long terme

L'hépatite B chronique à long terme a été abondamment étudiée en Asie, où elle représente une cause majeure de mortalité. Des lésions hépatiques auto-immunes sévères peuvent se constituer. L'évolution de l'hépatite chronique B est marquée par une phase de réaction immunologique vigoureuse qui entraîne une diminution du taux de virus circulant tandis qu'on observe un fort degré d'inflammation hépatique. L'élévation des enzymes hépatiques n'est pas directement corrélée à cette réaction inflammatoire bien qu'en général les transaminases augmentent, avec des taux fluctuants d'ALAT. La réaction inflammatoire est aggravée lorsqu'elle est associée à une consommation concomitante d'alcool et, dans ces cas, l'élévation des enzymes hépatiques et en particulier de l'ALAT est corrélée avec le degré d'inflammation hépatique.

Le degré et la durée de la lésion inflammatoire induite durant cette phase déterminent l'issue de la maladie à long terme ; des réactivations virales aiguës ou subaiguës peuvent survenir. Le taux annuel de cirrhose chez les patients ayant une hépatite B chronique à lésions inflammatoires sévères est d'environ 2,1 %. La mise en évidence d'une fibrose sur une biopsie antérieure est un facteur péjoratif d'évolution vers la cirrhose.

Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire est très fréquent en Asie et relativement rare dans le reste du monde. Sa cause principale est l'hépatite chronique à long terme ; en Asie, 70 à 80 % des cas sont associés à une infection chronique à long terme par le VHB, essentiellement parmi les patients ayant été infectés verticalement. Le carcinome hépatocellulaire est caractérisé par une prédominance masculine avec un ratio homme-femme de 3/1. Son incidence augmente avec la durée de l'hépatite chronique (plus de 40 ans), des taux d'ALAT élevés et probablement la coexistence d'un diabète. Le carcinome hépatocellulaire est résistant au traitement. Le seul espoir de guérison est de pouvoir le dépister suffisamment tôt pour que l'excérèse chirurgicale soit curative. Les échographies hépatiques répétées et les dosages répétés d'alpha-fœtoprotéine sont les seules méthodes de suivi clinique disponibles permettant de détecter précocement le développement d'un carcinome hépatocellulaire tant qu'il est accessible à la chirurgie.

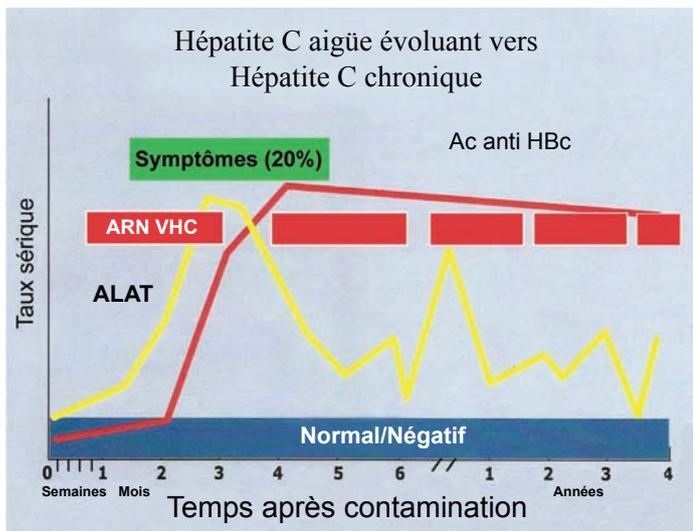
Hépatite virale C

Le virus de l'hépatite C est un petit virus à ARN dont le fonctionnement est beaucoup moins complexe que celui du virus de l'hépatite B. L'infection des cellules cibles et la production virale débutent beaucoup plus rapidement que dans le cas du VHB. Cette production virale est relativement variable : il peut y avoir des périodes d'infection virale active sans libération de nouveaux virus dans la circulation (copies), ou bien sortie de particules virales tronquées ou complètes (virions). Le virus de l'hépatite C est transmis uniquement par la voie horizontale, par contact avec du sang ou des liquides biologiques infectés, y compris les sécrétions sexuelles. Aucune transmission verticale du VHC de la mère à l'enfant n'a été documentée.

Hépatite C aiguë et chronique

L'infection aiguë par le virus de l'hépatite C comporte une phase prodromique de très courte durée. Les symptômes cliniques et la virémie débutent en général une semaine après l'exposition. A la deuxième semaine, on enregistre une élévation significative des taux d'ALAT et le début de la production d'anticorps dirigés contre le VHC (Ac anti-VHC), atteignant leur pic à la quatrième semaine qui suit l'exposition. Les Ac anti-VHC parviennent à contrôler l'infection dans 15 % des cas, avec diminution progressive des taux sanguins d'ALAT, disparition de la virémie et des symptômes cliniques. Il n'y a pas d'immunité permanente contre le VHC et la réinfection est possible.

Graphique 4



CDC Training Slide, 2009

Dans 85 % des cas d'hépatite C aiguë, la production d'Ac anti-VHC ne réussit pas à contrôler l'infection, qui devient chronique. L'hépatite C chronique est caractérisée par des taux fluctuants d'ALAT et un mode inégal de libération des virus et des produits viraux dans la circulation. Le niveau de la virémie du VHC est donc relativement variable et peut devenir indétectable pendant certaines périodes alors que l'infection reste active dans le foie. C'est pourquoi une charge virale nulle chez des patients ayant une hépatite C chronique n'indique pas la guérison avant qu'elle ne soit confirmée par une charge virale négative six mois après. De la même manière, l'élévation fluctuante de l'activité des enzymes hépatiques n'est pas directement corrélée au degré d'activité de l'infection par le VHC, bien qu'elle puisse être liée à d'autres causes telles qu'un abus concomitant d'alcool.

En raison de cette variabilité sérologique, les tests de dépistage immunologique standard de l'hépatite C peuvent donner des résultats indéterminés. Il faut alors procéder à des tests de confirmation. Les deux tests les plus utilisés en pratique générale sont, par ordre d'importance : RIBA et NAT. Le test RIBA est généralement utilisé par les laboratoires cliniques et les laboratoires des assurances. Le test NAT, technique d'amplification et de détection très sensible des acides nucléiques du VHC, est jusqu'à présent utilisé uniquement pour le dépistage des dons du sang.

Le test RIBA recherche différentes protéines virales dans le sang. Un test de confirmation positif doit mettre en évidence au moins deux protéines virales. La présence d'une seule protéine virale ne suffit pas à confirmer la présence d'une infection active par le VHC.

Hépatite C chronique à long terme

La cirrhose constitue l'évolution à long terme la plus grave de l'hépatite chronique C, mais pas la plus fréquente. Il est bien établi que 80 % des hépatites C chroniques à long terme se stabilisent et ne se compliquent pas de cirrhose. Les facteurs majorant l'incidence de la cirrhose chez les patients ayant une hépatite C chronique à long terme sont les suivants : a) consommation excessive d'alcool supérieure à 50 g par jour ; b) infection chronique évoluant depuis plus de 20 ou 30 ans ; c) infection initiale après 40 ans ; d) stéatose ou fibrose à la biopsie ; e) infections concurrentes par plusieurs virus ; f) sexe masculin ; g) patient immunodéprimé.

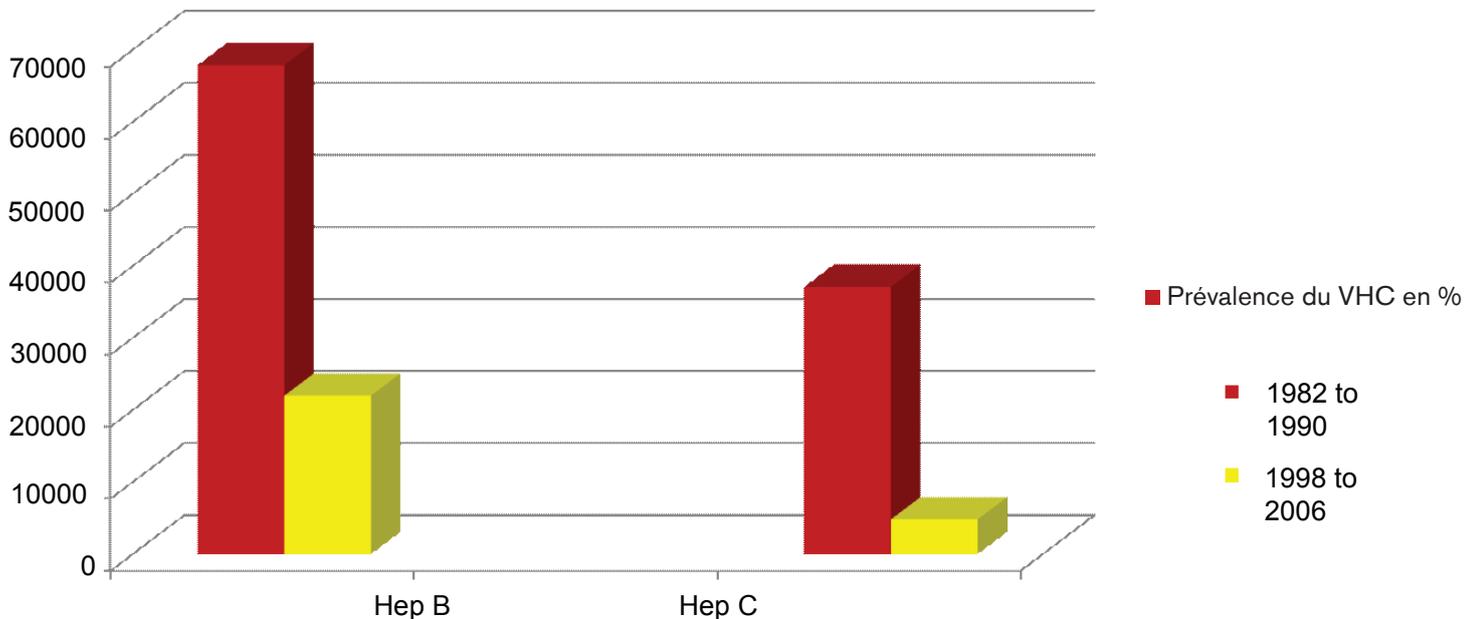
Ni le taux d'ALAT, en l'absence de consommation d'alcool, ni le taux de virus circulant ne sont corrélés au développement de la cirrhose. La cirrhose terminale due à une hépatite C chronique à long terme est l'une des principales causes de transplantation hépatique dans le monde, à l'exception de l'Asie.

Epidémiologie des hépatites virales B et C

Les hépatites B et C sont les hépatites virales les plus importantes en termes de risque de mortalité et de complications. En Asie, la forme d'hépatite virale la plus fréquente est l'hépatite B chronique due à la transmission verticale du VHB de la mère à l'enfant pendant la période périnatale. Dans le reste du monde, le principal mode de transmission du VHB et du VHC est horizontal, par contact avec du sang et des produits sanguins infectés, essentiellement au cours de transfusions.

La notion de populations à risque d'hépatite virale se justifie partout dans le monde sauf en Asie où la contamination se fait essentiellement de la mère à l'enfant. Dans le reste du monde, la majorité des nouveaux cas d'hépatite C résultent d'une exposition au virus par contact avec du sang ou des produits sanguins infectés. Avant l'introduction en 1990 du dépistage systématique des dons du sang, la principale voie de transmission du VHC était transfusionnelle. Le risque d'infection aiguë par le VHC après transfusion était à l'époque compris entre 5 et 10 %. A partir du début des années 1990, l'incidence de l'hépatite virale C post-transfusionnelle a chuté.

Moyenne estimée des nouveaux cas d'hépatite virale aiguë B et C avant et après le dépistage sanguin systématique, Etats-Unis



Le dépistage efficace des produits des banques de sang a diminué l'incidence estimée des nouveaux cas d'hépatite B et C

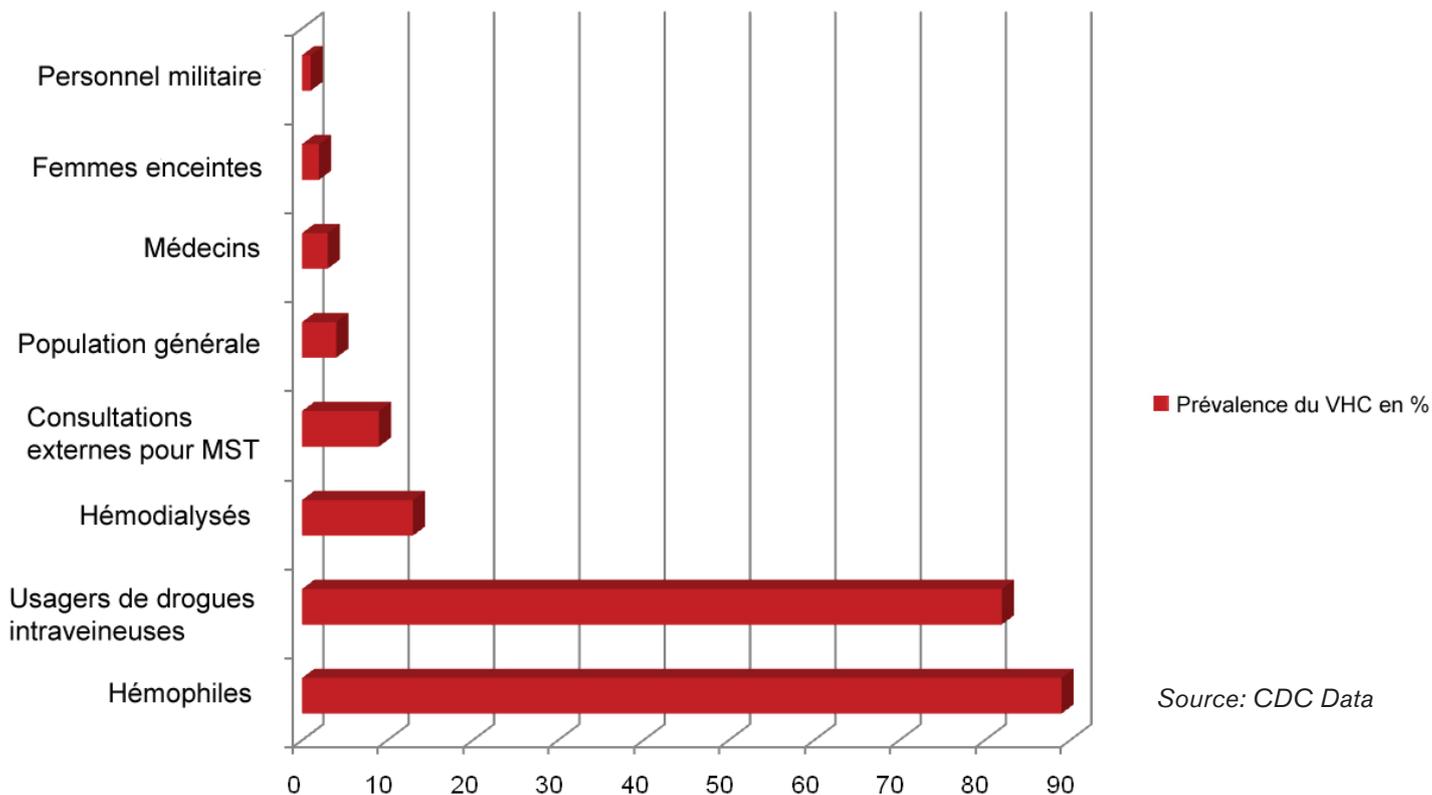
Source: CDC Data 1980 to 2006

Le développement de vaccins efficaces contre l'hépatite A et l'hépatite B a posé un autre jalon tout aussi important dans le contrôle de l'hépatite virale. Il existe actuellement des vaccins qui peuvent être utilisés sans danger chez les enfants en bas âge. De nombreux adultes ayant une exposition liée à l'exercice professionnel sont par ailleurs vaccinés.

Des études réalisées sur l'hépatite B en dehors de l'Asie montrent que, avant l'instauration des programmes de vaccination généralisée contre les hépatites A et B, environ 80 % des nouvelles infections aux Etats-Unis survenaient parmi les adultes de tous âges, environ 8 % chez les enfants et les adolescents et environ 4 % pendant la période périnatale.

En 2005, après le lancement de ces plans de vaccination, l'incidence des nouveaux cas d'hépatite B aux Etats-Unis était la plus élevée parmi les jeunes adultes (entre 25 et 40 ans). Environ 79 % de ces patients ont reconnu des contacts sexuels à risque ou une toxicomanie intraveineuse. Le nombre de nouveaux cas parmi les adolescents, les enfants et les nourrissons a chuté avec la vaccination. Il faut espérer que les programmes de vaccination en Asie réussiront à contrôler le taux de transmission verticale du VHB.

Prévalence du VHC dans certains groupes de population



Les chiffres de la prévalence de l'hépatite C aux Etats-Unis identifient clairement les groupes de population ayant le risque d'infection le plus élevé.

Nouveaux développements

Les découvertes sur les hépatites virales ont été nombreuses ces dernières années. Nous évoquerons uniquement celles qui nous semblent les plus significatives pour le futur :

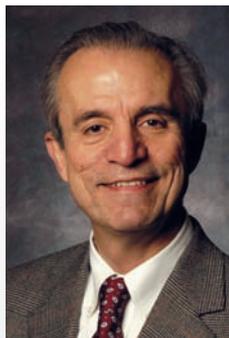
1. On a constaté l'émergence de souches mutantes du VHB et du VHC, présentes en forte proportion en Asie et parmi des groupes de patients ayant un antécédent d'exposition multiple ou fréquente (c'est-à-dire les usagers de drogue intraveineuse). Certaines de ces souches sont associées à un risque très supérieur de cirrhose précoce et de carcinome hépatocellulaire. Un taux de cirrhose voisin de 60 % sur moins de 35 ans a ainsi été documenté.

2. Des infections multiples par des souches différentes du même virus, ou différents virus, toutes pouvant être actives au même moment, ont été abondamment documentées. Dans certaines études, l'incidence de la cirrhose précoce et du carcinome hépatocellulaire est plus élevée parmi les patients ayant des infections actives à souches multiples ou à virus multiples.

3. De nombreux patients sans signes d'infection active par le VHB ou le VHC (sans signe de virémie ou de particules virales circulantes) qui sont décédés de cirrhose terminale ou de carcinome hépatocellulaire, avaient un matériel génomique viral viable incorporé dans le génome de leurs cellules hépatiques. Il est donc possible qu'une hépatite virale active évolue à long terme tout en étant indétectable par les moyens actuels.

Conclusions

Les hépatites virales constituent un groupe d'affections variées dont la distribution géographique est étendue et le pronostic à long terme sévère. Elles posent des problèmes pour le diagnostic et l'évaluation de la sévérité, elles sont de ce fait difficiles à tarifer. On soulignera ici la nécessité de sélectionner les cas d'hépatite B chronique à long terme sur la base des taux d'alpha-fœtoprotéine ou des échographies hépatiques. Nous espérons que cette mise au point sera utile à la tarification de ces affections complexes et variées. ■



Oscar A. Cartaya M.D., M.P.H., M.S.,
D.B.I.M.
ocartaya@rgare.com

Le Dr. Oscar Cartaya est Vice President et *Medical Director* auprès de la *RGA Reinsurance Company*, où il a la charge des services de conseil et de formation pour les départements de sélection des risques et de gestion des sinistres de la division US de RGA. Il est membre de l'*Academy of Insurance Medicine*, de la *Canadian Life Insurance Medical Officers Association* et de la *Midwestern Medical Directors Association*.

RÉFÉRENCES

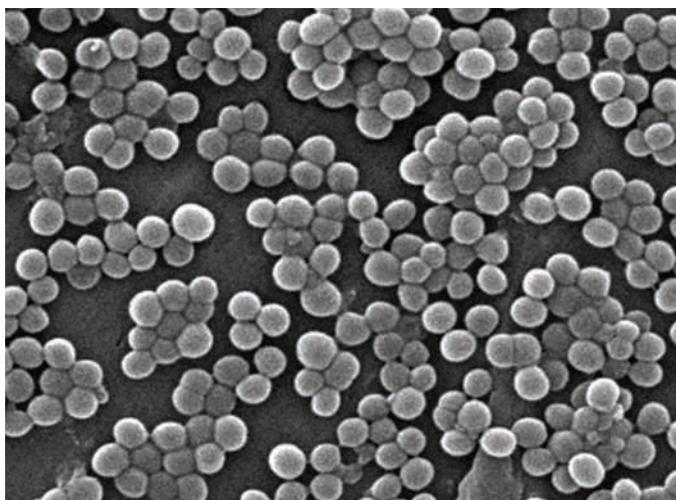
1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). On Line Content: Statistics, Professional Resources, Viral Hepatitis Pink Book Chapters.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Division of Viral Hepatitis. On Line Serology Training.
3. Chen, C.H., et. al. "Clinical significance of Hepatitis B virus (HBV) genotypes and precore and core mutations affecting HBV_e antigen expression in Taiwan." *J. Clin. Microbiol.* 2005 Dec.; 43(12):6000-6.
4. Chu, C.M. "Natural history of chronic Hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma." *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000 May; 15 Suppl: E25-30.
5. El-Seraq, H.B. "The role of Diabetes in Hepatocellular Carcinoma: A case control study among United States veterans." *Am. J. Gastroenterol.* 2001 Aug; 96(8): 2462-7.
6. Leone, N., et. al. "Natural history of Hepatitis C virus infection: from chronic Hepatitis to Cirrhosis to Hepatocellular Carcinoma." *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2005 Mar; 51(1): 31-46.
7. Matsuoka, S., et. al. "Influence of occult Hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and Hepatocellular Carcinoma." *Intervirol.* 2008; 51(5): 352-61. Epub 2009 Jan 7.
8. Monosaki, S., et. al. "HBsAg negative Hepatitis B virus infections in Hepatitis C virus associated Hepatocellular Carcinoma." *J. Viral Hepat.* 2005 May; 12(3): 325-9.

EPIDÉMIE DU STAPHYLOCOCCUS AUREUS RÉSISTANT À LA MÉTHICILLINE (SARM) : UN RAPIDE ÉTAT DES LIEUX

By Dr. Oscar A. Cartaya M.D., M.P.H., M.S., D.B.I.M

Nous vous proposons de faire un rapide état des lieux d'un problème relativement nouveau qui ne cesse de s'accroître, à savoir la propagation du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Les spécialistes de la sélection des risques n'ont guère prêté attention jusqu'à présent à ce phénomène qui, dans certaines circonstances, comporte un risque de mortalité très important.

Le SARM est un staphylocoque mutant qui, comme les souches normales du *Staphylococcus aureus*, colonise de façon inoffensive la peau et la muqueuse nasopharyngée. Environ 30 % de la population générale est colonisée par le *S. aureus*, dont un pourcentage inconnu est porteur de souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline. Cette bactérie dangereuse est cliniquement difficile à différencier des souches sensibles à la méthicilline et est susceptible de provoquer des infections invasives qui sont difficiles à traiter et qui peuvent entraîner une nécrose tissulaire extensive.

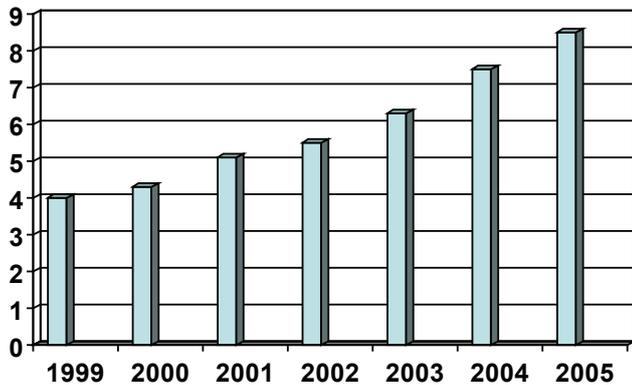


Morphologiquement, une colonie de souches de S. aureus résistantes à la méthicilline ne se distingue pas des colonies de souches de S. aureus sensibles à la méthicilline.

Si l'incidence des infections invasives à SARM est encore relativement faible, elle augmente régulièrement et devient une cause majeure de pneumonie, d'infections du site opératoire et d'infections cardiovasculaires. Le réservoir de ces staphylocoques est constitué par les patients infectés et colonisés, leurs apparentés, et ainsi de suite.

On distingue deux types d'infections à SARM : l'une acquise à l'hôpital (SARM hospitalier) et l'autre associée à la communauté (SARM communautaire). Leur pouvoir invasif (capacité à envahir les tissus et les organes profonds) et leur mode de résistance aux antibiotiques sont différents. Le SARM communautaire est le plus invasif mais aussi le plus facilement traitable des deux.

SARM pour 1000 sorties d'hospitalisation



Source: Klein, EID, 2007

Le SARM représente un problème significatif. En 2008-2009, l'Association for Professionals in Infection Control (APIC) a estimé à 34 pour 1000 la proportion de SARM isolés parmi les infections à l'hôpital, soit 8,6 plus que les chiffres estimés pour la période 1999-2000. La mortalité associée aux infections invasives provoquées par ces bactéries est élevée. Le rapport 2005 de l'Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network (ABCs/EIPN) estime à 94.000 le nombre d'infections invasives à SARM dans les hôpitaux américains, dont 19.000 décès (18 %). Ces estimations étaient basées sur les données CDC (Centers for Disease Control) de 2003.

Une étude menée entre juillet 2005 et décembre 2005 a dénombré 1.598 décès sur 5.287 cas d'infections invasives à SARM, tous hospitalisés, soit un taux de mortalité de 30,2 % (JAMA, 2007, Klevens).

En résumé, il s'agit d'une pathologie dont l'incidence augmente régulièrement, qui n'est pas facilement diagnostiquée, qui est difficile à traiter et qui est susceptible de provoquer des infections invasives nécrosantes des tissus profonds, du cœur et des poumons dont la mortalité est très élevée. Ce rapide état des lieux entend sensibiliser le monde de l'assurance. Nous rencontrons en effet ce type de cas au stade de la sélection des risques et de la gestion des sinistres décès. Les infections actives invasives à SARM sont dangereuses et leur mortalité élevée : il appartient donc aux tarificateurs de les prendre sérieusement en compte. En revanche, on n'observe pas de surmortalité liée à la colonisation de la peau ou du nasopharynx par le SARM. ■

RÉFÉRENCES

1. Klein, E., et al. "Hospitalizations and deaths caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 1999-2005." *Emerging Infectious Diseases* 2007; 13(12): 1840-1846.
2. Klevens, R.M., et al. "Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States." *J.A.M.A.* 2007, Oct 17; 298(15): 1763-1771.
3. Kurrus, T. "Transparency and reporting of hospital acquired infectious diseases." 27th Annual Summer Update in Clinical immunology, Microbiology, and Infectious Diseases, University of Utah School of Medicine 2009, July 13-17. Jackson, WY.