

6

Incidence et prévalence des hépatites C et G

Les connaissances sur l'épidémiologie des virus des hépatites C et G (VHC, VHG) évoluent avec l'amélioration des tests de dépistage disponibles et surtout en fonction de l'application des directives données aux praticiens quant à leur utilisation. Actuellement, il apparaît clairement que seules des données fragmentaires existent, même pour le VHC. En ce qui concerne le VHG, il n'existe encore aucun test de dépistage disponible, et il serait indispensable de préciser les connaissances en particulier sur le pouvoir pathogène de ce virus avant de définir les données à acquérir et donc les actions à préconiser.

Hépatite C

L'identification du virus de l'hépatite C en 1989, la mise au point de tests sérologiques et de détection du virus par PCR ont permis de mieux étudier sa transmission. S'il est acquis que la voie parentérale (transfusion, injections, toxicomanie) représente la voie majeure de transmission du VHC, des incertitudes demeurent quant à la quantification du risque de transmission sexuelle et par contact de personne à personne. Par ailleurs, le risque de transmission nosocomiale est discuté sans que l'on en connaisse l'importance réelle.

Avant le dépistage systématique des donneurs de sang pour le VHC, la transfusion sanguine était le mode de transmission le plus important. La sélection des donneurs, l'élimination des donneurs ayant une activité sérique alanine-aminotransférases (ALAT) élevée et, plus récemment, l'utilisation des tests de dépistage des anticorps anti-VHC (1990) a considérablement réduit ce risque. Dans une étude cas-témoins effectuée chez des assurés sociaux de quatre régions (Groupe de l'Action Concertée hépatite C, 1995), la transfusion sanguine avant 1990 était le 2^{ème} facteur de risque après la toxicomanie (*odds ratio* = 7,0). Le risque lié à une transfusion après 1990 persistait, mais de manière beaucoup plus faible (*odd ratio* = 3,2), probablement du fait que les tests de première génération avaient une sensibilité d'environ 60 %. La prévalence élevée chez les hémodialysés est aussi expliquée en grande

partie par les antécédents de transfusion avant le dépistage des donneurs de sang. Le risque transfusionnel résiduel pour les tests de 2^{ème} génération estimé en France entre 1992 et 1994 par la méthode de Bush est de 4,6 nouvelles infections par million de dons (intervalle de confiance à 95 % : 1,4-12,1) (Couroucé et Pillonel, 1996).

En dehors du facteur VIII utilisé chez les hémophiles, les gamma globulines intra-veineuses ont été impliqués à plusieurs reprises : Gammagard (Bjoro et coll., 1994) ainsi que la gammaglobuline anti-rhésus utilisée pour la prévention de l'iso-immunisation rhésus chez les femmes enceintes rhésus négatives (Power et coll., 1994) en Irlande et en ex-Allemagne de l'Est. La transmission par les gammaglobulines anti-rhésus semble liée au procédé de traitement des immunoglobulines. En effet, dans les deux épidémies rapportées, le traitement ne comportait qu'une phase d'élimination (chromatographie) sans inactivation (Power et coll., 1994). En France, deux études rétrospectives n'ont pas retrouvé de relation entre le statut rhésus négatif et la séropositivité pour le VHC (RNSP 1996, données non publiées).

La réalité du risque professionnel lors d'accidents d'exposition au sang de patients infectés est documentée par la fréquence de l'hépatite C comme cause de maladie professionnelle chez le personnel soignant (46 % des cas d'hépatite professionnelle déclarée à l'Assistance Publique de Paris en 1991), par le niveau de séroprévalence VHC supérieur chez le personnel de soins par comparaison avec la population générale dans plusieurs études et par la mise en évidence précise de séroconversion chez des soignants victimes d'exposition percutanée à du sang de patients infectés par le VHC : 3 % en moyenne chez les soignants exposés au moins une fois à du sang infecté (Kiyosawa et coll., 1991). La médecine traditionnelle (scarifications, acupuncture...) a joué un rôle important dans certaines régions du monde, au Japon en particulier (Kiyosawa et coll., 1994). L'utilisation de seringues non stérilisées en dehors d'un cabinet médical a aussi été impliquée en Italie (Chiaramonte et coll., 1996) mais pas en France (Groupe de l'Action Concertée hépatite C, 1995). La transmission par les rasoirs contaminés lors de micro-saignements a été argumentée en Sicile sur le fait que la prévalence des anticorps anti-VHC est plus élevée chez les barbiers qui utilisent leur rasoirs de travail pour eux-mêmes (Chiaramonte et coll., 1996).

Le mode de transmission sanguine est probablement le plus efficace chez le toxicomane intraveineux. Le risque relatif associé est le plus élevé dans les différentes études publiées à ce jour (Groupe de l'Action Concertée hépatite C, 1995 ; Chiaramonte et coll., 1996) et la prévalence est très élevée chez les toxicomanes intra-veineux : 51 % selon l'observatoire français des drogues et des toxicomanes, 70 % et même 90 % dans certaines études. Les efforts de prévention auprès des toxicomanes (information, dépistage, conseil, programme d'échange de seringues...) se sont accompagnés d'une baisse de la prévalence de l'infection par le VIH depuis plusieurs années dans ce groupe.

72 Cependant, dans le même temps, il ne semble pas que l'impact de la

prévention sur l'infection par le VHC ait été aussi important. Une étude réalisée chez les toxicomanes australiens a en effet montré que la politique de réduction de risque dans cette population n'avait pas affecté l'incidence de l'infection par le VHC qui se maintient à un niveau élevé (environ 15 % personne années) alors que l'incidence du VIH a sensiblement été réduite (Crofts et Thompson, 1996).

Plusieurs hypothèses sont habituellement proposées pour expliquer cette apparente divergence entre la diffusion du VIH et du VHC chez les toxicomanes intraveineux. La probabilité d'acquérir un agent infectieux lors de l'utilisation de matériel ayant déjà été partagé par un autre toxicomane dépend de la prévalence de l'infection dans la population de toxicomanes et de la probabilité moyenne de transmission lors de l'injection à l'aide de matériel d'injection provenant d'un toxicomane infecté. Chez le toxicomane, la prévalence de l'infection par le VHC, beaucoup plus élevée que celle du VIH, favorisera pour un même niveau de partage de matériel d'injection la transmission du VHC. Par ailleurs, il semblerait que le VHC soit plus résistant dans le milieu extérieur que le VIH (sensibilité moindre aux désinfectants ?) et, de ce fait, il est possible que pour une utilisation de matériel d'injection provenant d'un toxicomane infecté, la probabilité intrinsèque de la transmission du VHC soit supérieure à celle du VIH. Le seuil du nombre d'échanges de matériel d'injection associés à la contamination pourrait de ce fait être beaucoup plus faible pour le VHC que pour le VIH. Si ces hypothèses étaient vérifiées, le niveau de réduction de risque devra donc être plus important pour réduire d'autant la transmission du VHC. Le partage de seringue est un marqueur de risque qui résume en réalité une multitude de facteurs de risque « biologique » de transmission (donner sa seringue à un autre toxicomane ou utiliser celle d'un autre toxicomane ; partager une seringue avec aiguille, une seringue sans aiguille ; partager avec ou sans désinfection, partager la même « cuillère », le même coton, le filtre, désinfecter des seringues dans un produit commun à plusieurs toxicomanes, modalité et durée de la désinfection...). Le type de drogue utilisée peut aussi interférer avec la préparation et la désinfection (héroïne « blanche » vs héroïne « brune », cette dernière se dissout moins bien que la « blanche »...). L'analyse de ces différentes pratiques pourrait permettre d'identifier certains facteurs de risque très spécifiques de la transmission du VHC. A ce jour, peu d'études abordant ces différents aspects ont été publiées, de même que les circonstances amenant les toxicomanes intraveineux à partager leur matériel d'injection.

Le VHC n'est pas détecté par PCR dans le sperme ni les sécrétions génitales (Liou et coll., 1992 ; Semprini et coll., 1997). Si la transmission sexuelle du VHC semble exister, elle est très imprécisément quantifiée et sûrement très rare. De nombreuses études de séroprévalence anti-VHC chez des patients atteints de maladies sexuellement transmissibles (MST) indiquent des prévalences souvent faibles, mais qui peuvent toutefois atteindre 30 % selon le groupe étudié. Cependant, dans les études où la prévalence élevée est

compatible avec une transmission sexuelle du VHC, on ne peut exclure un biais lié au recrutement des patients et/ou à la concomitance d'antécédents de toxicomanie inavoués, ce qu'a bien montré une étude récente (Conry-Cantellina et coll., 1996). Les études prospectives de couples dont un des partenaires est infecté indiquent que la transmission sexuelle d'une personne infectée à son partenaire est très rare (Conry-Cantellina et coll., 1996 ; Bresters et coll., 1993). Ces études prospectives ont, cependant, porté sur des échantillons limités et/ou suivis sur une relative courte durée. C'est ainsi qu'une de ces études, qui suggère une transmission sexuelle nulle (Bresters et coll., 1993), est néanmoins compatible avec un risque pouvant atteindre 22 % (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %. D'autres auteurs suggèrent que, si le risque de transmission sexuelle du VHC est nettement moindre que celui du VHB, il pourrait augmenter avec la durée de la relation (Akahane et coll., 1994), l'importance de la charge virale du partenaire infecté et le génotype viral impliqué.

La transmission horizontale (sexuelle et sanguine exclue) par contact de personne à personne a fait l'objet de plusieurs publications succinctes dont certaines (Japon et Italie) font état de la possible transmission intra familiale non sexuelle du VHC. Dans ces enquêtes, la séroprévalence dans les familles de sujets infectés a été comparée à celle de familles témoins. Il ne s'agit donc pas de l'étude de la séroconversion VHC selon la présence d'infection à VHC dans la famille. De plus aucune de ces études ne peut exclure formellement une contamination parentérale (Conry-Cantellina et coll., 1996).

Plus d'une dizaine d'études ont été conduites pour estimer le risque de transmission mère-enfant du VHC. Les résultats de ces études montrent d'une part la rareté de l'infection VHC chez le nourrisson et le jeune enfant et d'autre part, suggèrent que la transmission mère-enfant du VHC (mères non infectées par le VIH) est rare. Les études récentes reposant sur une mesure de la virémie par PCR et un suivi suffisamment prolongé du nourrisson (18 ou 24 mois) sont compatibles avec une transmission mère-enfant négligeable voire nulle (Reinus et coll., 1992 ; Roudot-Thoraval et coll., 1993 ; Zanetti et coll., 1995). Plusieurs auteurs ont rapporté un taux de transmission plus élevé si la mère était coïnfectée par le VIH (Zanetti et coll., 1995). L'immunodéficience induite par le VIH favoriserait la réplication du VHC qui, atteignant des concentrations plus élevées, serait transmis plus aisément au fœtus. Il n'existe pas dans la littérature actuelle d'informations permettant d'évaluer la relation entre le stade de l'infection VHC de la mère et la transmission au nouveau né. Par ailleurs, si la transmission mère-enfant semble bien exister, on ne sait pas quand celle-ci intervient (transmission intra-utérine, périnatale voire post natale) (Nousbaum et coll., 1995).

Depuis la maîtrise de la transmission par la transfusion sanguine, la transmission iatrogène est de plus en plus discutée comme une source potentiellement importante de transmission du VHC. Pour les hémodialysés, patients les plus étudiés à ce jour, il apparaît qu'en dehors de la transfusion, la transmission

nosocomiale ne doit pas être négligée (Simon et coll., 1994 ; Allander et coll., 1994). Celle-ci pourrait être liée au matériel de dialyse (Simon et coll., 1994), mais le mode de transmission le mieux documenté épidémiologiquement (Allander et coll., 1994) correspond à des brèches dans les règles d'hygiène et des précautions universelles, en particulier par les contaminations de surface lors des actes infirmiers (pose de cathéters). A ce jour, il n'existe pas de consensus sur la nécessité de traiter les patients séropositifs pour le VHC avec des machines réservées (Centers for Disease Control and Prevention, 1994).

Pour les autres sources possibles de transmission iatrogène, de nombreuses interrogations persistent. Les biopsies endoscopiques ont été impliquées dans une étude (Andrieu et coll., 1995) ; la cholangiographie rétrograde (Tennenbaum et coll., 1993) a aussi été rapportée ainsi que lors d'anesthésie en Australie (Chant et coll., 1994). Outre ces gestes invasifs, la transmission lors des gestes médicaux de routine associés au non respect des règles d'hygiène et des précautions universelles a été documentée à plusieurs reprises (Allander et coll., 1995). La chirurgie dentaire a été invoquée comme mode possible de transmission du VHC de patient à patient. Une enquête cas-témoins en Italie indique un excès de risque faible mais statistiquement significatif pour les soins dentaires (Mele et coll., 1994). Les informations collectées chez les donneurs de sang réguliers, ayant fait une séroconversion au VHC suggèrent que cette séroconversion pourrait être d'origine nosocomiale dans une proportion non négligeable de cas. En effet, parmi les 30 cas de séroconversion observés en 1994 chez les donneurs de sang réguliers, les facteurs de risques retrouvés à l'interrogatoire après la découverte de la séropositivité sont les suivants (23 des 30 donneurs ont pu être interrogés) : 8 cas de toxicomanie (35 %) ; 8 cas avec exposition nosocomiale (35 %) dont 6 manœuvres endoscopiques, 1 cas avec exposition professionnelle (infirmière), 1 cas dont le partenaire sexuel était infecté et 5 cas (22 %) où aucun facteur n'a été retrouvé (Couroucé, INTS, 1996). L'importance quantitative réelle de la transmission nosocomiale doit être évaluée. Cependant, elle est maîtrisable dès maintenant par l'application stricte des précautions universelles et des règles d'hygiène et de désinfection.

Incidence et prévalence en France

Trois études de prévalence, deux portant sur un échantillon représentatif de femmes ayant terminé une grossesse en Ile-de-France et en Provence-Alpes-Côte-d'Azur et une auprès d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé, ont été réalisées en 1994 (Dubois et coll., 1996 ; Couturier et coll., 1996). A ces trois études s'ajoutent l'estimation du nombre de patients atteints d'hépatite C chronique ayant eu recours au traitement par l'interféron entre 1991 et 1994 (Roudot-Thoraval et coll., 1996) et une étude cas-témoins réalisée au sein de l'enquête de séroprévalence auprès des assurés sociaux (Groupe de l'Action Concertée hépatite C, 1995) qui permet de préciser les principaux facteurs d'acquisition de l'hépatite C en France. La confrontation des

résultats de ces études entre elles et avec d'autres données disponibles permet de proposer une estimation du nombre de personnes infectées par le VHC en France.

Une étude de séroprévalence (Couturier et coll., 1996) a été réalisée au sein de l'enquête Prevagest, étude anonyme non corrélée de séroprévalence du VIH réalisée en Ile-de-France et en Provence-Alpes-Côte d'Azur dans la population de l'ensemble des femmes enceintes terminant une grossesse sur une période d'un mois, quel que soit le mode de terminaison -accouchement, fausse-couche spontanée (FCS), interruption volontaire ou thérapeutique de grossesse (IVG/ITG), grossesse extra-utérine (GEU). Le mode de terminaison de la grossesse, l'âge, le département de domicile principal et le pays de naissance ont été notés pour chaque femme et trois gouttes de sang ont été recueillies sur un papier buvard. Le sérodiagnostic VHC a été fait à partir d'éluats de sang séché (trousses Ortho-HCV 3.0 Elisa et Chiron-Riba HCV 3.0). Sont considérées comme séropositives pour le VHC les femmes dont le sérum est positif pour les anticorps anti-VHC, à la fois par test immuno-enzymatique (Elisa) de 3^{ème} génération et par *Recombinant Immuno-Blot Assay* (RIBA) de 3^{ème} génération (au moins 2 bandes positives).

En Ile de France, parmi les 7 070 femmes incluses dans l'enquête de séroprévalence VHC, 90 étaient positives en Elisa, dont 84 (93 %) Riba positives. La prévalence globale, pondérée pour le pays de naissance, des femmes porteuses d'anticorps anti-VHC était de 1,22 %. Les femmes ayant eu une IVG/ITG auraient une prévalence VHC presque 5 fois plus élevée que les femmes ayant eu une FCS/GEU et presque 2 fois plus élevée que les accouchées (tableau 6.I). L'estimation de la prévalence pondérée du VHC augmente avec l'âge jusqu'à 39 ans, mais de manière non significative. La prévalence du VHC ne diffère pas significativement selon le pays de naissance. Parmi les 84 femmes Elisa et Riba positives, 11 étaient également infectées par le VIH (13 %).

Dans la région PACA, 5 811 femmes ont été étudiées entre avril et mai 1994. Sur 5 803 femmes testées, 63 sont séropositives pour le VHC, pour un taux de prévalence globale pondérée des anticorps anti-VHC de 1,18 %. Les femmes ayant eu une IVG/ITG ont une prévalence 2 fois plus élevée que les accouchées (tableau 6.I). Il n'y a pas de différence significative des estimations de la prévalence pondérée selon la classe d'âge. La prévalence du VHC pour les femmes nées en France métropolitaine est de 1,31 % (0,96-1,66) et celle des femmes nées en Afrique subsaharienne ou aux Caraïbes est de 0,98 % (0,20-2,88). Pour les femmes nées au Maghreb, la prévalence est de 0,48 % (0,16-1,11), 2 fois moins élevée (risque relatif = 2,75 ; IC : 1,10-6,87) que celle des femmes nées en France métropolitaine. Parmi les 63 femmes RIBA positives, 6 sont également infectées par le VIH (9,5 %).

L'étude de Dubois et coll. (1996) avait pour objectifs de mesurer la prévalence de l'infection par le VHC dans un échantillon national, d'apprécier la prévalence de la virémie VHC et la distribution des génotypes du VHC, et de

Tableau 6.1 : Prévalence pondérée du VHC chez les femmes enceintes, en Ile-de-France (octobre 1992 - février 1993) et dans la région PACA1 (avril-mai 1994) (Couturier et coll., 1996).

	Prévalence ² (%) et intervalle de confiance 95 %			
	Ile de France		PACA	
<i>Globale</i>	1,22	(0,96-1,48)	1,18	(0,90-1,45)
<i>Par type de terminaison de grossesse</i>				
Accouchement	1,05	(0,76-1,35)	0,93	(0,64-1,22)
IVG/ITG	2,05	(1,34-2,75)	2,09	(1,26-2,91)
FCS/GEU	0,44	(0,05-1,55)	1,30	(0,39-3,15)
<i>Par tranche d'âge (années)</i>				
≤ 19	0,00	(0,00-1,75)	0,55	(0,01-2,82)
20-29	1,13	(0,78-1,48)	1,23	(0,83-1,63)
30-39	1,43	(1,00-1,86)	1,20	(0,76-1,64)
≥ 40	1,05	(0,28-2,77)	0,83	(0,10-2,90)

¹ : Provence Alpes Côte d'Azur ; ² : pondérée sur le pays de naissance

IVG : interruption volontaire de grossesse ; ITG : interruption thérapeutique de grossesse ; FCS : fausse-couche spontanée ; GEU : grossesse extra-utérine.

préciser les facteurs de risque d'acquisition d'une infection par le VHC. Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon représentatif d'assurés sociaux volontaires pour un examen de santé dans les régions Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte-d'Azur (PACA), Lorraine et Centre. Six mille deux cent quatre vingt trois personnes âgées de 20 à 59 ans ont ainsi été sélectionnées par tirage au sort parmi 45 377 assurés sociaux bénéficiant d'un examen de santé pris en charge par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie. La séropositivité pour le VHC était définie par un test immuno-enzymatique (Elisa) de 3^{ème} génération positif et un test immunoblot (Riba) de 3^{ème} génération positif (au moins 2 bandes positives). Afin d'étudier les modes de d'acquisition de l'infection par le VHC, une enquête cas-témoins a été réalisée au sein de l'enquête de prévalence. Cas et témoins (2 par cas) ont été appariés sur l'âge, le sexe et le centre d'examen de santé. Les informations démographiques et sur les facteurs de risque ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire administré en double insu chez les cas et les témoins. L'analyse de l'enquête cas témoins n'a considéré que les cas dont le test Riba était positif.

Sur 6 283 sérums testés, 90 étaient positifs par le test Elisa, dont 72 par le test Riba. La séroprévalence anti-VHC, égale à 1,15 %, ne variait pas significativement selon le sexe (1,30 % chez les femmes et 0,99 % chez les hommes. Chez les femmes, aucune différence n'était constatée selon l'âge (figure 6.1). En revanche, chez les hommes, la séroprévalence variait en fonction de l'âge. La séroprévalence variait selon les régions : 1,04 % en Ile-de-France, 1,82 %

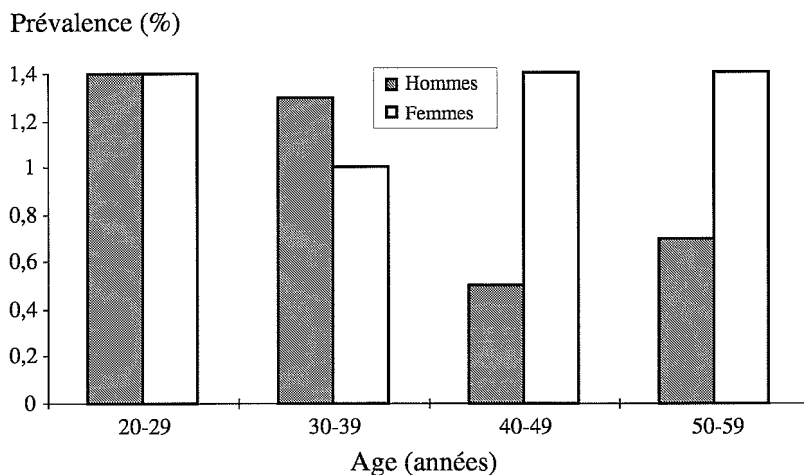


Figure 6.1 : Séroprévalence de l'infection par le VHC selon l'âge et le sexe, dans une population d'assurés sociaux des régions Centre, Ile de France, Lorraine et Provence-Alpes-Côte d'Azur, 1994 (Dubois et coll., 1996).

en PACA, 1,01 % en Lorraine et 0,72 % en région Centre ($p < 0,05$). Parmi les 72 sujets ayant une sérologie anti-VHC RIBA-positif, 17 (24 %) avaient connaissance de leur positivité avant cette étude. Cinquante huit des 72 sujets séropositifs pour le VHC (80,6 %) avaient une virémie positive soit, rapportés aux 6 283 sujets de l'enquête, une prévalence de 0,9 %.

L'analyse multivariée montrait que parmi les facteurs d'acquisition d'une infection par le VHC, seulement la toxicomanie IV (Odds ratio [OR] = 29,2), les antécédents de transfusion (OR = 7,0) et l'absence d'activité professionnelle (OR = 3,1) étaient statistiquement significatifs. Pour les autres variables associées au statut VHC, en analyse brute, aucune d'elle n'est significative au seuil de 5 % en dehors de l'antécédent de test de dépistage VHC. On remarque néanmoins que l'OR ajusté est de 2,0 pour les antécédents de chirurgie à risque de transfusion et de 3,1 pour les antécédents d'avortement chez les femmes. Les 72 cas détectés anti-VHC positifs peuvent être regroupés en trois groupes selon les facteurs de risque : transfusion : 22 toxicomanie : 21, dont une personne cumulant un antécédent de transfusion, ni transfusion, ni toxicomanie : 29 sujets, dont 14 étaient sans activité professionnelle, 6 avaient un antécédent d'IVG et 2 avaient des antécédents de chirurgie à risque de transfusion.

La prévalence auprès des candidats à l'autotransfusion a été estimée à partir des données fournies par les établissements de transfusion sanguine pour 33 441 patients candidats à une transfusion autologue et représentant 63,5 % de tous les candidats à une transfusion autologue en 1993. La population

faisant l'objet de cette enquête ne peut être considérée comme représentative de la population française. Cependant, elle permet de fournir des données de prévalence selon l'âge et le sexe dans une population qui ne subit pas une sélection sur les facteurs de risque. La prévalence globale de l'infection VHC était de 1,3 % chez les candidats à une transfusion autologue et différait peu selon le sexe (figure 6.2). La prévalence chez les donneurs autologues avait tendance à augmenter avec l'âge après 50 ans, surtout chez les femmes. Elle était aussi sensiblement supérieure chez les hommes de 30 à 39 ans que chez ceux plus jeunes ou plus âgés. Cette prévalence élevée chez les hommes de 30 à 39 ans serait liée à la fréquence des polytraumatismes de la route survenus à cet âge et entre 20 et 29 ans. En effet, ces jeunes polytraumatisés lors d'accident de la route ont été transfusés avant la mise en place du dépistage obligatoire du VHC chez les donneurs de sang et ont subi ensuite des reprises chirurgicales avec autotransfusion.

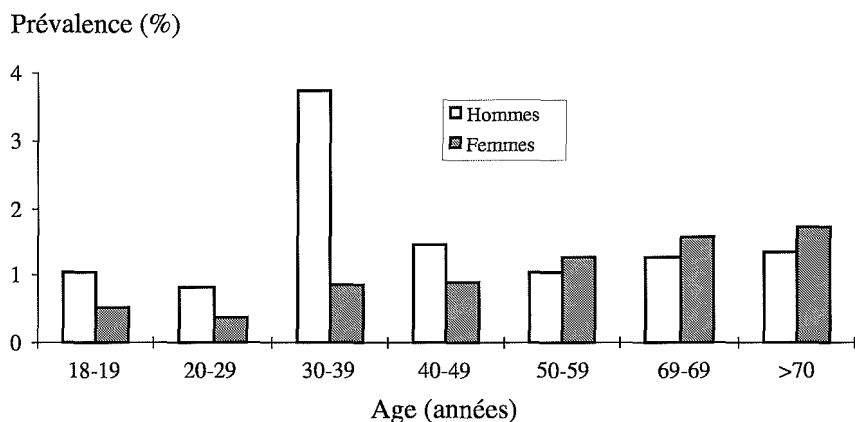


Figure 6.2 : Prévalence de l'infection par le VHC selon l'âge et le sexe chez des patients candidats à une transfusion autologue, France, 1993 (Source : AFS, INTS, RNSP).

Afin d'évaluer l'importance de la population de patients atteints d'hépatite C chronique ayant eu recours aux soins en France entre 1991 et 1994, une étude portant sur un échantillon aléatoire des services habilités à prescrire l'interféron α a été réalisée (Roudot-Thoraval et coll., 1996). Trente services répartis sur le territoire français métropolitain ont été enquêtés et ont permis d'identifier 6 664 patients. Parmi les malades, 59,1 % étaient des hommes et 40,9 % des femmes. L'âge moyen était de $45,3 \pm 15,4$ ans, un peu plus élevé chez les femmes ($48,3 \pm 15,7$ ans) que chez les hommes ($43,0 \pm 14,9$ ans, $p < 0,001$) (figure 6.3). Cette différence était liée à un plus grand nombre d'hommes dans la tranche 20-40 ans, le plus souvent toxicomanes. La source de contamination pouvait être : un antécédent de transfusion dans 37 % des cas (plus

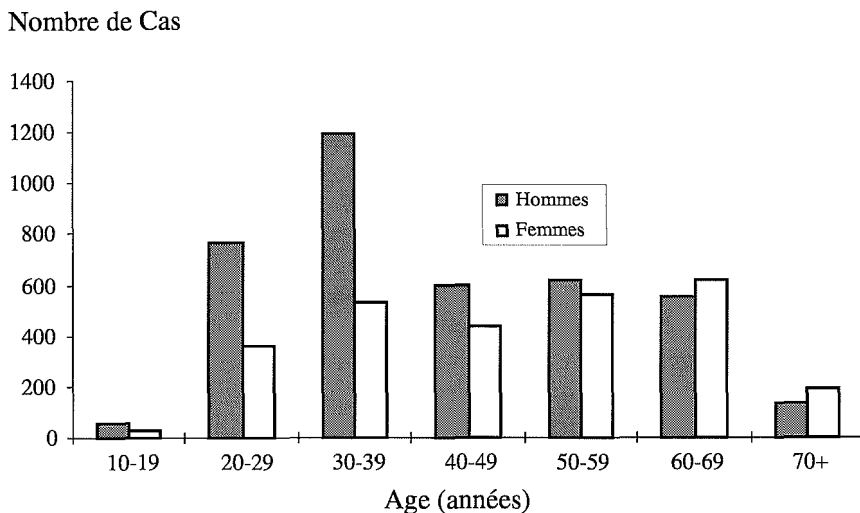


Figure 6.3 : Nombre de cas d'hépatite chronique C diagnostiqués en France sur la période 1991-1993, selon l'âge et le sexe (Roudot-Thoraval et coll., 1996).

fréquent chez les femmes, 43,6 % que chez les hommes, 32,5 %), une toxicomanie intra-veineuse dans 23,1 % des cas (plus fréquente chez les hommes, 29,9 % que chez les femmes, 13,2 %), un séjour dans un lieu de soins pouvant évoquer une contamination nosocomiale dans 14,9 % des cas, un autre facteur de risque dans 4,5 % des cas. On ne retrouvait aucune source connue de contamination dans 20,4 % des cas. Le diagnostic d'hépatite C est fait tardivement, en moyenne 10 ans après la date de contamination supposée. Une biopsie hépatique a été réalisée chez 5 789 des malades inclus dans l'enquête (86,9 %). Le résultat était : foie normal ou anomalies non spécifiques 3,7 %, hépatite chronique (HC) avec activité minimale 27,2 %, HC modérément active 39,3 %, HC avec activité et/ou fibrose marquées 8,4 %, cirrhose constituée 21,4 %. L'existence d'une cirrhose était plus fréquente chez les malades ayant pu être contaminés par voie nosocomiale (31,5 %), aucune source connue (28,5 %) ou une contamination transfusionnelle (23,4 %) que chez les malades contaminés par toxicomanie intra-veineuse (7 %) ou par une autre source (11,9 %). Un diagnostic de carcinome hépatocellulaire a été porté dans 3,6 % des cas. Globalement, 54 % des malades ont été traités par l'interféron α .

L'extrapolation à partir des fractions sondées permet d'estimer pour la période de l'étude le nombre de malades atteints d'hépatite chronique C et répondant aux critères de sélection de l'enquête, dans l'ensemble des hôpitaux, à $15\,000 \pm 500$ malades. Ce nombre peut être majoré de 5 % correspondant à l'estimation du pourcentage de dossiers introuvables et de 10 % correspondant au pourcentage de malades vus une seule fois ou à transaminases normales. Ainsi, en l'absence de modifications importantes des modalités de

dépistage, ces résultats laissent prévoir, à court terme, 6 000 nouveaux malades diagnostiqués et 3 500 à 5 000 nouveaux malades traités par an.

L'estimation du nombre de personnes séropositives pour le VHC ne peut être directement calculée à partir des enquêtes de séroprévalence présentées ci-dessus dans la mesure où les sujets âgés de moins de 20 ans et de plus de 59 ans n'ont pas été inclus et que les toxicomanes intraveineux (IV) sont probablement sous-représentés dans ces enquêtes. Cependant, en combinant les sources d'information présentées ci-dessus et sous l'hypothèse que 51 % des 139 000 toxicomanes intraveineux (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanie, Carpentier et Costes, 1995) sont séropositifs pour le VHC, on peut raisonnablement estimer que 500 000 à 650 000 personnes sont séropositives pour le VHC en France, parmi lesquelles 400 000 à 500 000 seraient virémiques (Groupe de l'Action Concertée hépatite C, 1995). La figure 6.3 présente le nombre de cas d'hépatites C chroniques diagnostiqués en France, entre 1991 et 1993, et leur répartition selon l'âge et le sexe.

Cette estimation, basée sur des données épidémiologiques validées et cohérentes, doit être interprétée avec prudence. Des études de prévalence complémentaires sont nécessaires pour explorer les groupes d'âge non inclus dans ces premières enquêtes (avant 20 ans et après 60 ans). Si cette estimation est inférieure à celles avancées lors des trois dernières années, l'importance de la population touchée par le VHC n'en est pas moins considérable et la proportion élevée (80 %) de virémiques parmi les sujets séropositifs pour le VHC en souligne la gravité.

Epidémiologie en milieu tropical et subtropical

La fréquence de l'infection par le virus de l'hépatite C est très variable en zone intertropicale (Delaporte et coll., 1995). En ce qui concerne l'Afrique, les taux de séroprévalence les plus élevés (de l'ordre de 6 % tous âges confondus) sont observés dans la zone équatoriale, tout particulièrement au Gabon et au sud-Cameroun. La prévalence de l'infection par le VHC, qui concerne essentiellement l'adulte, augmente avec l'âge. Le rôle respectif des différents modes de transmission demeure méconnu dans ce milieu. D'une façon générale, le VHC est transmis par voie percutanée et le rôle de la transmission nosocomiale est important (transmission transfusionnelle, ou à l'occasion de soins réalisés dans des conditions d'hygiène précaires). Le rôle des transmissions maternelle et sexuelle semble réduit. Ce facteur nosocomial pourrait jouer un rôle important, mais n'est sans doute pas suffisant pour expliquer le profil épidémiologique de l'hépatite C dans ses zones d'hyperendémie. La transmission sexuelle occuperait-elle une place plus importante qu'ailleurs ? Aucun argument ne permet actuellement de l'affirmer. Par ailleurs, plusieurs points restent à préciser, portant sur l'identité des génotypes circulant en Afrique (qui influencent la pathogénicité du VHC) et sur l'existence d'une relation génotypes/contagiosité qui serait liée à des différences concernant les taux de virémie.

Hépatite G

Des tests sensibles et fiables existent pour la détection des virus hépatotropes actuellement bien caractérisés (A, B, C, D, E). Néanmoins l'étiologie d'un nombre non négligeable d'infections présentant les caractéristiques d'une hépatite virale reste indéterminée suggérant l'existence d'agents responsables restant à identifier. C'est dans cette optique que le virus de l'hépatite G, VHG également connu sous le nom de GBV-C, est étudié actuellement et qu'il convient d'approfondir les données disponibles non seulement sur son pouvoir pathogène mais aussi sur son épidémiologie afin de se donner dans les meilleurs délais, si nécessaire, les moyens de prévenir sa dissémination.

Le VHG, qui est transmis par voie parentérale, est souvent trouvé chez des sujets porteurs d'un autre virus à transmission parentérale comme le VHC. Il présente une fréquence élevée, de 3 à 5 % chez les hémodialysés, de 19 % chez les hémophiles et de 21 à 32 % chez les polytransfusés (Corwin et coll., 1996 ; Simons et coll., 1996, tableau 6.II). Les différents modes de transmission incriminant des liquides biologiques autres que le sang ne sont pas documentés. Actuellement, les groupes à risques sont donc tous les sujets susceptibles de recevoir du sang ou un dérivé sanguin. La question du dépistage systématique des donneurs est actuellement débattue activement et sera grandement facilitée quand des tests sérologiques seront mis au point et diffusés.

Tableau 6.II : Fréquence de détection du virus de l'hépatite G suivant le contexte clinique et la population considérée (Corwin et coll., 1996, Simons et coll., 1996).

	Fréquence (%)
<i>Contexte clinique</i>	
Hépatites aiguës	0,3
Hépatites fulminantes	9-50
Hépatites chroniques	10
Hépatites chroniques VHC +	7-38
Cirrhoses	6
Cancer du foie	12
<i>Population</i>	
Donneurs de sang	1-2
Donneurs rémunérés (USA-Egypte)	13-20
Hémodialysés	3-5
Hémophiles	19
Polytransfusés	10-32
Toxicomanes	16-32

Il n'existe pas de données fiables sur la prévalence du VHG : en effet, aucun test de dépistage n'est encore disponible. Les chiffres dont on dispose ont été obtenus sur un nombre restreint de donneurs de sang, par détection de l'ARN viral. Les résultats obtenus montrent que le virus est présent chez au moins 1 à 2 % des donneurs de sang (Linnen et coll., 1996 ; Alter et coll., 1997). En France, selon l'Agence Française du Sang, la prévalence de l'infection par le VHG est vraisemblablement aux alentours de 2 à 3 %. De plus, 7 à 40 % des pools de plasma utilisés pour la fabrication des dérivés sanguins sont positifs au VHG (Nübling et Lower, 1996), et le virus a été retrouvé dans les lymphocytes (Thomas et coll., 1996). Le fait qu'il n'existe pas de relation entre le taux sanguin de transaminases hépatiques du donneur et la présence du virus (Linnen et coll., 1996 ; Alter et coll., 1997) ne permet pas de réduire le risque transfusionnel par des méthodes indirectes.

BIBLIOGRAPHIE

Akahane Y, Kojima M, Sugai Y. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1994, **120** : 748-752

Allander T, Medin C, Jacobson SH, Grillner L, Persson MA. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit : molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994, **43** : 415-419

Allander T, Gruber A, Naghavi M et coll. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet* 1995, **345** : 603-607

Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J et coll. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997, **336** : 747-754

Andrieu J, Barny S, Colardelle P et coll. Prévalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalisée en gastroentérologie : rôle des biopsies per-endoscopiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : 340-345

Bjoro K, Froland SG, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994, **331** : 1607-1611

Bresters D, Mauser-Bunschoten EP, Reesink HW et coll. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1993, **342** : 210-211

Carpentier C, Costes JM. Drogues et toxicomanies : indicateurs et tendances. Direction Générale à la Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie - Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, Paris, 1995

Centers for Disease Control and Prevention. What are the recommendations for control of hepatitis C in chronic hemodialysis centers. *Hepatitis surveillance report* 1994, **55** : 5-8

Chant K, Kociuba K, Munro R et coll. Investigation of possible patient-to-patient transmission of hepatitis C in hospital. *Bull N South Wales Public Health* 1994, 5 : 47-51

Chiaromonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U et coll. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection : a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1996, 24 : 129-134

Conry-Cantellina, Van Raden M, Gibble J et coll. Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996, 334 : 1691-1696

Corwin AL, Hyams K, Mitchell B et coll. Evidence of worldwide transmission of hepatitis G Virus. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease* 1996 (résumé N° C192)

Couroucé AM, Pillonel J. Estimation du risque de transmission des virus des hépatites B et C et des rétrovirus par transfusion de dérivés sanguins labiles. *BEH* 1996, 11 : 54-55

Couroucé AM and the French Blood Transfusion Centers. Seroconversions to HCV in repeat blood donors. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease*. Rome, 1996

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

Crofts N, Thompson S. Control of hepatitis C virus infection among injecting drug users in Australia. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease*. Rome, April 21-25, 1996. Abstract N° B270

Delaporte E, Dazza MC, Larouzé B. Epidémiologie du virus de l'hépatite C. *Med Mal Infect* 1995, 25 : 1084-1088

Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un échantillon national d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé de la sécurité sociale. *BEH* 1996, 5 : 17-19

Groupe de l'Action Concertée hépatite C. Action concertée hépatite C : résultats et propositions. Réseau National de Santé Publique, Saint-Maurice, France, octobre 1995

Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et coll. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 1991, 115 : 367-369

Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T et coll. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan : community acquired infection. *Gastroenterology* 1994, 106 : 1596-1602

Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY et coll. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus : a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996, 271 : 505-508

Liou TC, Chang T, Young KC, Lin XZ, Lin CY, Wu HL. Detection of HCV-RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. *J Med Virol* 1992, **37** : 197-202

Mele A, Saggiocca L, Manzillo G et coll. Risk factors for acute non A, non B hepatitis and their relationship to antibodies for hepatitis C virus. A case-control study. *Am J Public Health* 1994, **84** : 1640-1643

Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B et coll. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995, **122** : 161-168

Nübling CM, Lower J. GB-C genomes in a high-risk group, in plasma pools, and in intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1996, **347** : 68

Power JP, Lawlor E, Davidson F et coll. Hepatitis C viremia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994, **344** : 1166

Reinus JF, Leikin EL, Alter HJ et coll. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992, **117** : 881-886

Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Thiers V et coll. Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in HIV-seronegative women. *Hepatology* 1993, **17** : 772-777

Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidémiologie et morbidité du virus de l'hépatite C en France. *BEH* 1996, **5** : 20-21

Rubio A, Rey C, Sanchez-Quijano A, Leal M et coll. Is hepatitis G virus transmitted sexually ? *JAMA* 1997, **277** : 532-533

Semprini AE, Persico T, Thiers V, Oneta M et coll. Absence of hepatitis C virus and detection of HGV/GBV-C RNA sequences in the semen of infected males. 1997, soumis.

Simon N, Couroucé AM, Lemarrec N, Trépo C, Ducamp S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994, **46** : 504-511

Simons JN, Desai SM, Mushahwar IK. The GB viruses : isolation, characterization, diagnosis and epidemiology. *Viral Hepatitis Rev* 1996, **2** : 229-246

Tennenbaum R, Colardelle P, Chochon M et coll. Hépatite C après cholangiographie rétrograde. *Gastroenterol Clin Biol* 1993, **17** : 763-764

Thomas H C, Karayiannis P, Hadziyiannis S et coll. Clinical significance of HGV infection in Europe. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease*, 1996 (résumé N° 121)

Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S et coll. Mother to infant transmission of hepatitis C virus infection. *Lancet* 1995, **345** : 289-291