

# Incidence et facteurs de risque de la séroconversion au virus de l'hépatite C

A. Bruandet<sup>1</sup>, D. Lucidarme<sup>2</sup>, J.-C. Desenclos<sup>1</sup>, D. Illef<sup>3</sup>, J. Harbonnier<sup>4</sup>, C. Jacob<sup>5</sup>, A. Decoster<sup>6</sup>, C. Delamare<sup>7</sup>, C. Cyran<sup>8</sup>, A.-F. Van Hoenacker<sup>9</sup>, D. Fremaux<sup>10</sup>, P. Josse<sup>11</sup>, J. Emmanuelli<sup>1</sup>, Y. Le Strat<sup>1</sup>, B. Filoche<sup>2</sup>

<sup>1</sup>InVS, <sup>2</sup>Saint-Maurice <sup>3</sup>Pathologie digestive, Hôpital Saint-Philibert, Lomme <sup>4</sup>Cire Nord <sup>5</sup>Centre Boris Vian, Lille <sup>6</sup>Centre Baudelaire, Metz <sup>7</sup>Biologie, Hôpital Saint-Philibert, Lomme <sup>8</sup>Biologie, Hôpital de Thionville <sup>9</sup>Le Square, Lens <sup>10</sup>Cèdre Bleu, Lille <sup>11</sup>Le Mail, Amiens <sup>12</sup>Ufatt, Nancy

## Contexte

La lutte contre l'hépatite C (VHC) constitue une priorité de santé publique. En France, en 1994, le nombre de personnes séropositives pour le VHC était estimé entre 500 000 et 650 000 personnes, soit environ 1 % de la population. Dans les pays occidentaux, le VHC serait responsable de 20 % des hépatites aiguës, 70 % des hépatites chroniques, 40 % des cirrhoses décompensées, 60 % des carcinomes hépatocellulaires et 30 % des transplantations hépatiques [1].

Les usagers de drogues intraveineuses (UDIV) représentent une population à haut risque de contamination au VHC [2].

Le partage de seringue a diminué grâce aux actions de réduction des risques, ce qui a permis de limiter l'épidémie due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sans avoir d'effets visibles sur l'épidémie de VHC [3-8]. Cette différence par rapport au VIH s'explique notamment par une transmission plus facile du VHC par le sang lors du partage du matériel de préparation de l'injection. Par ailleurs, la prévalence élevée du VHC chez les UDIV augmente encore les risques de contamination [9].

Afin de connaître l'incidence de l'infection par le VHC chez les UDIV du Nord-Est de la France ainsi que les modes résiduels de transmission, une étude de cohorte prospective a été réalisée.

## Matériels et méthodes

Les sujets inclus (1999-2000) dans la cohorte étaient des usagers volontaires séronégatifs pour le VHC, ayant utilisé la voie intraveineuse au moins une fois au cours de la vie et provenant de six centres de prise en charge du Nord-Est de la France.

Chaque sujet était dans un premier temps contacté par un membre de l'équipe du centre de prise en charge, qui fixait avec lui un rendez-vous avec un enquêteur formé n'appartenant pas à l'équipe. Si les sujets donnaient leur accord pour participer à l'étude, un prélèvement salivaire était réalisé afin de tester la présence d'anticorps anti-VHC et un questionnaire portant sur la situation sociodémographique, l'histoire de la toxicomanie, les pratiques d'injection durant les trois derniers mois (partage de seringue ou de matériel de préparation de l'injection : coton, cuiller, eau) était administré par des enquêteurs formés. Un prélèvement sanguin permettant de tester la présence d'anticorps anti-VHC était également réalisé dans le centre de prise en charge si possible, sinon dans un laboratoire privé. Les visites de suivi étaient trimestrielles pendant un an ou jusqu'à séroconversion. A chaque visite, un prélèvement salivaire était réalisé afin de tester la présence d'anticorps anti-VHC et un questionnaire portant sur les pratiques d'injection depuis le dernier entretien était administré par des enquêteurs formés. Le prélèvement sanguin permettant de tester la présence d'anticorps anti-VHC était réalisé dès qu'un test salivaire se révélait positif, sinon après un an de suivi dans les mêmes conditions qu'à l'inclusion.

A l'inclusion, lors de chaque visite de suivi, les membres des équipes de prise en charge informaient les UDIV des risques liés à l'injection et de la prévention du VIH et du VHC. L'étude a reçu l'accord du comité d'éthique de l'hôpital universitaire de Lille et de la Commission nationale informatique et liberté (Cnil).

Le recueil de salive était réalisé à l'aide du système Salivette® (laboratoires Sarstedt, Allemagne). Pour dépister les anticorps anti-VHC sur la salive, un test Elisa de troisième génération (Elisa 3) était réalisé, confirmé par un second test. Les techniques des laboratoires Abbott (HCV3-0 EIA, laboratoires Abbott, Rungis, France) et des laboratoires Pasteur (Monolisa anti-HCV, Biorad, Marnes la Coquette, France) ont été utilisées. Pour dépister les anticorps anti-VHC sur le sang, un test Elisa 3 était réalisé, confirmé par un second test Elisa 3 puis une PCR qualitative en vue de la mise en œuvre de la prise en charge clinique.

Une analyse multivariée a été réalisée afin d'estimer le risque de séroconversion au VHC associé au partage du petit matériel d'injection (coton, cuiller, eau) en ajustant sur les variables associées à la séroconversion en analyse univariée (partage de seringue, sexe, origine géographique, substitution, préservatif, injection de cocaïne, ancienneté de l'injection). Ces données de suivi ont été analysées à partir du modèle de Cox avec les variables de suivi (variables dépendantes du temps) [10].

## Résultats

Cent soixante-cinq UDIV sur les 231 inclus ont bénéficié d'un suivi et d'une sérologie finale. L'incidence de la séroconversion au VHC était de 9 % personnes-années (PA). Elle était de 11 % PA chez les injecteurs des six derniers mois précédant l'inclusion. L'analyse multivariée prenant en compte les variables dépendant du temps montrait les résultats suivants :

- le risque relatif ajusté (RR) de séroconversion était estimé à 16,4 [1,4-190,6] chez les UDIV qui déclaraient partager le coton ( $p < 0,05$ ) et à 6,3 [1,1-35,4] chez ceux qui déclaraient partager la seringue ( $p < 0,05$ ) ;
- le RR était de 2,5 [0,3-21,6] quand on considérait le petit matériel dans son ensemble (coton, eau ou cuiller).

## Discussion

La fréquence d'administration des questionnaires (tous les trois mois) a probablement permis de limiter le biais de mémoire lié à la mesure de l'exposition car les questions posées n'étaient pas trop éloignées de « l'événement ». On ne peut néanmoins exclure un possible biais de classement sur l'exposition. Il est non différentiel, cette information étant recueillie avant, et donc, indépendamment de la connaissance du statut sérologique VHC. Les UDIV ont pu donner des réponses « socialement désirables » à ces questions concernant le partage puisqu'ils se présentaient dans des centres de prise en charge de toxicomanes. Là encore, cela a pu entraîner un biais de classement non différentiel sur l'exposition.

Ces deux biais de classement ont tendance à ramener le RR vers 1. Les associations entre la séroconversion et respectivement le partage de la seringue et du coton ne peuvent être dues à ces biais.

Au total, l'incidence de l'infection par le VHC est élevée malgré les mesures de prévention. Cette étude rappelle le rôle du partage de seringue connu dans la littérature et souligne celui du partage du coton, même si les estimations de RR sont imprécises en raison d'un manque de puissance. Ces résultats seront utiles pour ajuster les mesures de politique de réduction des risques.

**Tableau 1 – Risques relatifs ajustés estimés à partir de modèles de Cox avec variables dépendantes du temps : analyse des données recueillies au cours du suivi (n=165)**

	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3		Modèle 4	
	RR ajusté	IC 95 %	RR ajusté	IC 95 %	RR ajusté	IC 95 %	RR ajusté	IC 95 %
<b>Partage matériel de préparation de l'injection<sup>b</sup></b>								
Global	2.5	0,29-21,62	-	-	-	-	-	-
Coton	- <sup>c</sup>	-	16,41**	1,41-190,6	-	-	-	-
Cuiller	-	-	-	-	2.5	0,29-21,62	-	-
Eau	-	-	-	-	-	-	4.88	0,52-45,89
<b>Partage seringue</b>								
Injection sans partage	6,82**	1,25-37,26	6,31**	1,13-35,35	6,82**	1,25-37,26	6,22**	1,12-34,60
Pas d'injection	1.34	0,37-4,92	1.13	0,30-4,21	1.34	0,37-4,92	1.23	0,33-4,54
<b>Sexe (Hommes/Femmes)<sup>d</sup></b>								
Homme	0.5	0,15-1,60	0.62	0,18-2,19	0.5	0,15-1,60	0.5	0,16-1,58
Femme	0.91	0,29-2,85	0.78	0,24-2,52	0.91	0,29-2,85	0.87	0,28-2,75
<b>Région (Nord/Est)<sup>d</sup></b>								
Nord/Est	0.41	0,12-1,40	0.37	0,11-1,27	0.41	0,12-1,40	0.38	0,11-1,32
<b>Traitement de substitution</b>								
Utilisation de préservatif	0.4	0,11-1,45	0.41	0,11-1,50	0.4	0,11-1,45	0.41	0,11-1,51
<b>Injection quotidienne de cocaïne</b>								
Injecteur depuis moins de deux ans	1.14	0,17-7,91	1.16	0,16-8,53	1.14	0,17-7,91	1.25	0,17-8,97
<b>Injecteur depuis plus de deux ans</b>								
Injecteur depuis moins de deux ans	1.49	0,47-4,75	1.63	0,50-5,30	1.49	0,47-4,75	1.6	0,50-5,20

<sup>a</sup> RR : risque relatif multivarié ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % du risque relatif

<sup>b</sup> exclusivement c'est-à-dire sans partage de seringue. En revanche, le partage de seringue peut comprendre des personnes qui partagent également du matériel de préparation

<sup>c</sup> variable absente du modèle

<sup>d</sup>  $p < 0,05$

<sup>e</sup> variable ne dépendant pas du temps

## Références

- Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The collaborative study group. *Hepatology* 1997; 25:1490-96.
- Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334(26):1691-96.
- Hernandez-Aguado I, Ramos-Rincon JM, Avinio MJ, Gonzalez-Aracil J, Perez-Hoyos S, de la Hera MG. Measures to reduce HIV infection have not been successful to reduce the prevalence of HCV in intravenous drug users. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(6):539-44.
- ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Les chiffres clés : sida et hépatite C. Médecine-Sciences Flammarion, 1-86. 2000.
- Hagan H, McGough JP, Thiede H, Weiss NS, Hopkins S, Alexander ER. Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. *Am J Epidemiol* 1999; 149(3):203-13.
- Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershov R, Bailey SL, Williams IT, Williamson J et al. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am J Epidemiol* 2002; 155(7):645-53.
- Miller CL, Johnston C, Spittal PM, Li K, Laliberte N, Montaner JS et al. Opportunities for prevention: hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injection drug users. *Hepatology* 2002; 36(3):737-42.
- Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Bourgeois P, Stein E, Evans JL et al. Hepatitis C virus seroconversion among young injection drug users: relationships and risks. *J Infect Dis* 2002; 186(11):1558-64.
- Mathe C, Buntinx F, van Damme P. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. *J Viral Hepat* 2002; 9(3):157-73.
- Cox DR. Regression models and lifetables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society Series B* 1972; 34:187-220.

