



Note de la rédaction

L'action concertée sur l'épidémiologie de l'hépatite C, coordonnée en 1994-1995 par le Réseau national de Santé publique, a fait l'objet d'un rapport diffusé en octobre 1995. Ce numéro spécial du B.E.H. reprend les 3 études de séroprévalence et l'enquête nationale sur les cas d'hépatite C chronique qui ont été utilisées pour estimer la population infectée par le V.H.C. en France.

Ce travail conduit à estimer que le nombre de personnes séropositives pour le V.H.C. est de 500 000 à 650 000, dont 80 % seraient porteurs du virus et les trois quarts ignoreraient leur statut sérologique. Bien qu'encore imprécise, l'histoire naturelle de cette infection (environ 50% des infections aiguës évolueraient vers une hépatite chronique, avec un risque important de cirrhose et d'hépatocarcinome) souligne l'impact potentiel de l'hépatite C sur la morbidité, la mortalité et sur le système de soins.

L'accroissement prévisible de cet impact lié à la longueur de la période de « latence » et à l'intensification du dépistage sera contrebalancé, sur le long terme, par la maîtrise des contaminations transfusionnelles, première cause de contamination jusqu'en 1990. Des questions demeurent quant à l'incidence actuelle et aux facteurs de risque de transmission chez les toxicomanes, nosocomiales, sexuelle et materno-fœtale. Par ailleurs, le long terme des traitements, le rôle des facteurs ou des cofacteurs de l'évolution clinique (génotype, charge virale, consommation d'alcool), la fréquence des guérisons spontanées, la mesure et l'évaluation de l'activité de dépistage sont encore à l'étude. Toutes ces raisons font de l'hépatite C un domaine prioritaire d'action et de recherche pour la santé publique.

(1) Rapport disponible sur demande au R.N.S.P., hôpital national de Saint-Maurice, 14, rue du Val-d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex.

ENQUÊTES

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

F. DUBOIS^{1,3}, J. C. DESENCLOS², N. MARIOTTE¹, A. GOUDEAU³ et le groupe d'étude⁴

INTRODUCTION

Jusqu'alors, pour juger de l'impact de l'hépatite C en France, l'essentiel des données de séroprévalence provenait d'études effectuées sur des populations exposées au risque (toxicomanes, hémophiles, hémodialysés,...) ou, pour ce qui est de la population générale, d'études réalisées chez des donneurs de sang ou des femmes enceintes [1, 2].

L'originalité du travail présenté ici est d'avoir été effectué sur une population non sélectionnée sur le risque ni sur des critères cliniques : des assurés sociaux bénéficiant d'un examen de santé pris en charge par une caisse primaire d'assurance maladie des travailleurs salariés. L'objectif principal était de déterminer le taux de séroprévalence anti-V.H.C. dans une telle population, d'estimer la proportion de sujets infectés par le V.H.C. (virémiques) et de préciser si la proportion de sujets touchés par le V.H.C. variait selon l'âge, le sexe ou la région de résidence.

POPULATION ET MÉTHODES

Population étudiée

L'étude a été réalisée sur un échantillon d'assurés sociaux ou ayants droit de 20 à 59 ans (hommes et femmes) bénéficiant d'un examen de santé pris en charge par une caisse primaire d'assurance maladie. L'échantillon, stratifié selon le sexe et l'âge (4 classes de 10 ans chacune), a été recruté dans les centres d'examen de santé (C.E.S.) des régions Île-de-France, Provence - Alpes - Côte d'Azur (P.A.C.A.), Lorraine, Centre. Dans chaque C.E.S., parmi les sujets bénéficiant d'un examen de santé, les volontaires ont été recrutés par un tirage au sort aléatoire avec une fraction de sondage fonction de l'importance de la population du département (recensement 1990), de la fréquentation et de l'absentéisme habituel du C.E.S., de façon à obtenir un effectif total de 6 000 (1 500 par région et 750 par classe d'âge

et de sexe). Chaque sujet sélectionné recevait, joint au courrier de convocation pour la prise de sang de l'examen de santé, une note d'information et un formulaire de consentement.

¹ Institut régional pour la Santé (I.R.S.A.), 45, rue de la Parmentière, 37520 La Riche.

² Réseau national de santé publique (R.N.S.P.), 14, rue du Val-d'Osne, 94410 Saint-Maurice.

³ Laboratoire de virologie (C.N.R.S. U.R.A. 1334), C.H.U. Bretonneau, 2, boulevard Tonnelé, 37044 Tours.

⁴ **Organismes ayant participé au groupe d'étude** : les centres d'examen de santé des caisses d'assurance maladie des travailleurs salariés, le laboratoire de virologie du C.H.U. de Tours, le Centre interdisciplinaire des sciences de la Santé et le Réseau national de santé publique.

Participants au groupe d'étude par organisme :

Centres d'examen de Santé (C.E.S.) : Caisse nationale d'assurance maladie : H. Allemand, J.-P. Giordanella; I.R.S.A. : J. Tichet, C. Thévenas, E. Cacès, J.-M. Jacquelin; C.E.S. de la région Paris-Île-de-France : B. Varsat, M.-N. René, J.-P. Tilliet, P. Raboutet, P. Leray, P. Janer, A.-M. Pot, B. Fournier, G. Maltesse, J. Campion, I. Lebrun; C.E.S. de la région Provence - Alpes - Côte-d'Azur : R. Didelot, A.-M. Pignol, P. Gomez, A.-M. Estopina-Gil, A.-M. Lebas; C.E.S. de la région Lorraine : J. Henny, C. Aubry, D. Deforges, N. Radet, D. Seyve; C.E.S. de la région Centre : D. Arondell, M. Novak, C. Calvet, J.-M. Le Mauff, P. Lépinay; Laboratoire de virologie du C.H.U. de Tours : L. Buzelay; Centre interdisciplinaire des sciences de la santé : E. Guignard; Réseau national de santé publique : J. Drucker.

Étude financée par le Fonds d'Intervention en Santé publique du Réseau national de Santé publique.

Sur l'ensemble des C.E.S. des 4 régions, pendant la durée de l'étude (mai à octobre 1994), 45 377 personnes avaient demandé à bénéficier d'un examen de santé. Parmi elles, 9 730 ont été sélectionnées par tirage systématique et 6 283 ont participé à l'étude. Le taux moyen de refus a été de 7 % et l'absentéisme (de 11 à 33 % selon les C.E.S.) n'a pas été significativement différent de ce qui est habituellement observé dans les C.E.S.

Tests de laboratoire

Les sérologies anti-V.H.C. de dépistage ont été effectuées avec une trousse ELISA de troisième génération (Ortho Diagnostic Systems). En cas de positivité du test ELISA, un contrôle a été effectué sur une seconde prise de sang avec 2 types de test : le même test ELISA que celui utilisé lors de la première prise de sang et un second test, de type immunoblot (RIBA Chiron corporation). Selon le fabricant du test RIBA, seuls les sérums possédant 2 des 4 anticorps détectables par le test immunoblot sont anti-V.H.C. positif. Avec ce critère, les sérologies ELISA-positif mais RIBA-négatif ou « indéterminé » (immunoblot avec une seule bande positive) doivent être considérées comme négatives.

Sur le second prélèvement, adressé par courrier express (en moins de 24 h), la recherche sérique de l'ARN du V.H.C. (témoignant de l'existence d'une virémie) a été faite par amplification génique par 2 techniques différentes : Amplicor HCV Test (Roche Diagnostic Systems) et INNO-LIPA HCV (Innogenetics), ce dernier test permettant le génotypage du V.H.C.

L'activité sérique de l'ALAT des 6 283 volontaires a été dosée. Une norme a été déterminée par région selon le sexe et les tranches d'âge, d'après la formule $N = \text{moyenne} + 2 \text{ écarts types}$, après exclusion de 2,5 % des valeurs les plus hautes et les plus basses, conformément aux recommandations de la Direction générale de la Santé pour déterminer le seuil d'exclusion du don du sang en 1988.

RÉSULTATS

86 des 6 283 sérologies étaient positives avec le test anti-V.H.C. ELISA. Après contrôle, 14 d'entre elles ne répondaient pas aux critères de positivité du fabricant du test RIBA. Avec le critère de positivité RIBA – au moins 2 bandes positives, 72 sérologies (1,15 %) étaient positives.

La séroprévalence selon le sexe et l'âge est présentée à la figure 1. Des différences significatives de séroprévalence ont été constatées en fonction de l'âge chez les hommes, et de la région de résidence pour l'ensemble des 2 sexes (tabl. 1).

La recherche sérique de l'ARN du V.H.C. a été réalisée sur les 86 sujets détectés anti-V.H.C. ELISA positif. Les 2 techniques utilisées ont donné des résultats concordants. La totalité des 14 cas RIBA-négatif ou « indéterminé » avaient une virémie négative. Parmi les 72 cas anti-V.H.C. RIBA-positif, 58 (80,6 %) avaient une virémie positive. En rapportant les 58 virémiques à l'ensemble des 6 283 sujets testés en anti-V.H.C., la prévalence de la virémie peut être estimée à 0,92 %.

La séroprévalence anti-V.H.C. était significativement plus élevée (11,46 %) parmi les 314 sujets qui avaient une élévation de l'ALAT par rapport aux 5 969 autres (0,60 %, $p < 10^{-6}$). De la même manière parmi les 72 cas anti-V.H.C. séropositif, 35 (97 %) des 36 sujets ayant une élévation de l'ALAT étaient virémiques contre 23 (64 %) des 36 qui avaient une ALAT normale ($p < 0,001$). La richesse du profil RIBA intervenait aussi sur l'existence d'une virémie. Ainsi parmi les sujets ayant des ALAT normales, pour une positivité du test RIBA à 2, 3 ou 4 bandes, le pourcentage de virémiques était respectivement de 27 %, 60 % ou 93 %.

Parmi les 58 virémies, les génotypes 1b ($n = 21$, 36 %), 1a ($n = 12$, 21 %), 2a ($n = 10$, 17 %) et 3 ($n = 10$, 17 %) étaient les plus fréquents. Leur répartition différait selon le sexe et l'âge (tabl. 1). Les sujets de moins de 40 ans étaient infectés à 61 % (19/31) par les génotypes 1a ou 3 (12/19 étant des hommes), alors que les sujets de plus de 40 ans étaient infectés à 89 % (24/27) par les génotypes 1b ou 2a (16/24 étant des femmes). 7 des 12 génotypes 1a étaient issus de la région P.A.C.A.

DISCUSSION

En France, à ce jour, l'essentiel des chiffres de prévalence provient d'études sur des populations à risque ou d'études effectuées chez les donneurs de sang ou les femmes enceintes [1, 2]. Cette étude de séroprévalence anti-V.H.C. est la première à avoir été menée chez des sujets issus d'une population générale, non sélectionnés sur des facteurs de risque. Les caractéristiques démographiques de la population étudiée étaient connues. Sa structure a pu ainsi être comparée à celle de la population des 20-59 ans du recensement I.N.S.E.E. de 1990. Les personnes en situation précaire (chômeurs, personnes bénéficiant du R.M.I.) pouvaient être recrutées. La procédure adoptée pour le recrutement des volontaires minimisait les biais de sélection : le tirage au sort des sujets était réalisé avant qu'ils aient connaissance de l'enquête, la note d'information précisait aux personnes ayant la notion d'une sérologie anti-V.H.C. (positive ou négative) qu'elles ne devaient pas s'exclure de l'étude. Pendant la période de l'étude, l'absentéisme parmi les sujets sélectionnés a été identique à celui habituellement constaté dans les C.E.S. et le taux de refus a été minime. Le second échantillon prélevé a permis de faire des études virologiques (virémie et génotypage). La représentativité de la population étudiée présente toutefois quelques limites. L'étude n'a été menée que sur 4

régions de France. Le mode de recrutement a exclu les moins de 20 ans, les plus de 59 ans et les assurés sociaux relevant d'autres caisses d'assurance maladie (notamment les agriculteurs). La taille de l'échantillon a limité la précision de certaines estimations.

Les 72 sérologies anti-V.H.C. RIBA-positif sont-elles le reflet de la totalité des sujets ayant eu un contact avec le V.H.C. parmi les 6 283 personnes testées ? Les sérologies RIBA-indéterminé sont-elles des réactions non spécifiques ou des témoins d'infections anciennes ? Les anti-NS5 ou anti-NS4 isolés sont connus pour être de très probables réactions non spécifiques, en revanche les anti-NS3 ou anticorps isolés pourraient témoigner d'un contact actuel ou ancien avec le V.H.C. [3, 4]. La prévalence des personnes ayant été en contact avec le V.H.C. de 1,15 % doit donc être considérée comme un chiffre minimum.

Des différences de séroprévalence et de répartition des génotypes en fonction de l'âge, du sexe et des régions ont été constatées (tabl. 2). Comme l'a révélé une étude cas-témoins réalisée à partir des 72 cas anti-V.H.C. séropositif [5], ces différences étaient en fait le reflet du lien entre sexe, âge et modes de transmission principaux du V.H.C. (toxicomanie et transfusion).

La présence d'anti-V.H.C. permet d'affirmer l'existence d'un contact avec le V.H.C. mais elle ne permet pas de distinguer une infection actuelle d'un contact ayant évolué vers la guérison. La présence sérique de l'ARN du V.H.C. est un meilleur témoin de l'existence d'une hépatite C chronique. Pour 58 des 72 cas (80,6 %), l'ARN du V.H.C. a été détecté, ce qui représente sur l'ensemble de la population étudiée une prévalence de la virémie de 0,92 %.

Cette étude a permis de mettre en évidence que l'activité sérique de l'ALAT est un indicateur qui doit faire suspecter une infection par le V.H.C. : la séroprévalence anti-V.H.C. était significativement plus forte chez les 314 sujets ayant une augmentation de l'activité sérique de l'ALAT que chez les 5 969 autres (11,46 % contre 0,60 %, $p < 10^{-6}$). De plus, seulement 23 (64 %) des 36 sujets qui avaient une ALAT considérée comme normale étaient virémiques contre 35 (97 %) des 36 qui avaient une élévation de l'ALAT ($p < 0,001$). Dans cette étude, un dépistage orienté par une élévation de l'activité sérique de l'ALAT aurait permis de dépister 36 (50 %) des 72 cas anti-V.H.C. RIBA-positif et 35 (60 %) des 58 sujets virémiques, en ne testant que 314 (5 %) des 6 283 personnes.

Au total, les résultats obtenus (1,15 % de séroprévalence avec 80,6 % de virémiques parmi les sujets séropositifs) confirment que l'hépatite C est un important problème de santé publique. Certains points restent à préciser. Les 14 cas qui ont une sérologie anti-V.H.C. RIBA-positif avec une virémie négative correspondent-ils à des sujets ayant des infections évoluant favorablement ou à des personnes à une phase de latence de l'infection ? L'existence d'une virémie avec des transaminases strictement normales est-elle le reflet d'une infection asymptomatique ? Les sujets virémiques avec une élévation de l'activité sérique de l'ALAT ont-ils (ou évolueront-ils vers) une pathologie du foie ? Seules, des études de suivi de cohorte répondraient à ces questions. De telles études apporteraient des informations sur l'histoire naturelle de la maladie et préciseraient la proportion d'infection évoluant vers la chronicité.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PILLONEL J., COUROUCÉ A.-M., LAPORTE A., BRUNET J.-B. – Le dépistage du V.I.H., de la syphilis et des hépatites B et C dans les établissements de transfusion sanguine (E.T.S.). – *B.E.H.* 1992; 39 : 185-87.
- [2] ROUDOT-THORAVALL F., DEFORGES L., GIROLLET J.-P., et al. – Prévalence des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (tests ELISA 2 et RIBA 2) dans une population de femmes enceintes en France. – *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1992; 16 : 255-59.
- [3] GOESER T., MÜLLER H.-M., SOLBACH C. et al. – Prevalence and serological manifestation of hepatitis C virus infection in patients with hepatitis non-A, non-B : a follow-up study. – *Press. Med.* 1994; 23 : 793-96.
- [4] UYTENDAELE S., CLAEYS H., MERTENS W., VERHAERT H., VERMYLEN C. – Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for H.C.V. antibodies. – *Vox Sang.* 1994; 66 : 122-29.
- [5] Groupe de l'action concertée hépatite C. – Rapport de l'Action Concertée hépatite C. – Réseau national de Santé publique, Saint-Maurice, octobre 1995.

Figure 1. – Séroprévalence anti-V.H.C. selon l'âge et le sexe

