

Incidence et facteurs de risque de la séroconversion au virus de l'hépatite C dans une cohorte d'usagers de drogue intraveineux du Nord-Est de la France

Amélie Bruandet¹, Damien Lucidarme², Anne Decoster², Danièle Illef³, Jean Harbonnier⁴, Claude Jacob⁵, Catherine Delamare⁶, Christian Cyran⁷, Anne-Françoise Van Hoenacker⁸, Didier Frémaux⁹, Pascal Josse¹⁰, Julien Emmanuelli¹, Yann Le Strat¹, Bernard Filoche², Jean-Claude Desenclos¹,

¹Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, ²Centre hospitalier Saint Philibert, Lomme, ³Cellule interrégionale d'épidémiologie de Nord-Picardie, ⁴Centre Boris Vian, Lille, ⁵Centre Baudelaire, Metz, ⁶Centre Hospitalier de Thionville, ⁷Le Square, Lens, ⁸Le Cèdre Bleu, Lille, ⁹Drogue 80, Amiens, ¹⁰Ufatt, Nancy.

La transmission du virus de l'hépatite C (VHC) reste élevée chez les usagers de drogues intraveineux (UDIV) [1-3]. Si la politique de réduction des risques qui favorise l'accès des UDIV aux seringues stériles et aux traitements de substitution a permis de limiter sensiblement la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), son impact sur la transmission du VHC est pour le moment pas ou peu visible [4]. Cette différence tient au fait que la prévalence de l'infection à VHC est beaucoup plus élevée que celle du VIH et que le risque de transmission du VHC par le sang est plus élevée que celle du VIH lors du partage du matériel de préparation de l'injection [4-6]. 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 d'UDIV séronégatifs pour le VHC a été réalisée entre 1999 et 2001.

MÉTHODES

Les sujets inclus en 1999 et 2000 dans la cohorte étaient des volontaires, usagers 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 de la toxicomanie du Nord-Est de la France.

Chaque sujet était sollicité par un membre de l'équipe du centre de prise en charge, qui fixait avec lui un rendez-vous avec un enquêteur. En cas d'accord pour participer à l'étude, un prélèvement salivaire était réalisé pour rechercher les anticorps anti-VHC et un questionnaire portant sur la situation socio-démographique, 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 incluant le coton, la cuiller et l'eau) était administré. Un prélèvement sanguin pour rechercher les anticorps anti-VHC et anti-VIH était également réalisé. Une visite de suivi trimestrielle pendant un an ou jusqu'à séroconversion était proposé à chaque sujet inclus. A chaque visite, un prélèvement salivaire ainsi qu'un questionnaire portant sur les pratiques d'injection depuis le dernier entretien étaient réalisés. Un prélèvement sanguin était réalisé dès qu'un test salivaire se révélait positif, sinon après un an de suivi. A l'inclusion ainsi que lors de chaque visite de suivi, les membres des équipes de prise en charge sensibilisaient les UDIV aux risques liés à l'injection et à la prévention du VIH et du VHC.

La salive était recueillie à l'aide du système Salivette® (laboratoires Sarstedt, Allemagne). Sur la salive, un test ELISA de troisième génération (Elisa 3 : (HCV3-0 EIA, laboratoires Abbott, Rungis, France ou Monolisa anti-HCV, Biorad, Marnes la Coquette, France) était réalisé, et en cas de positivité un second test était effectué. Pour dépister les prélèvements sanguins nous avons eu recours à un test Elisa 3, confirmé par un second test en cas de positivité. Une PCR qualitative était aussi faite en vue de la mise en œuvre de la prise en charge clinique.

Le taux d'incidence de la séroconversion VHC est défini par le rapport du nombre de séroconversions survenues au cours de la période de suivi rapporté au nombre de personnes années correspondantes. Il a été calculé selon les variables socio-démographiques et de prises de risques recueillies à l'inclusion. Pour évaluer l'association entre le risque d'infection par le VHC et le partage du matériel d'injection et de préparation (coton, cuiller, eau), nous avons utilisé le modèle de régression de Cox (procédure PHREG du logiciel SAS version 8.02, SAS Institute Inc., Carey, North Carolina, USA). Les informations concernant les pratiques d'injection et les comportements étant recueillis au cours du temps, nous les avons introduits comme tels dans le modèle de Cox. Pour la construction des modèles finaux les variables associées à la séroconversion en analyse univariée

($p < 0,20$) ont été incluses dans le modèle initial. Pour examiner l'effet propre de chaque variable de partage de petit matériel (coton, cuiller, eau), nous avons réalisé successivement un modèle de Cox pour chacune d'entre elles en ajustant pour le partage de la seringue, le sexe, la région, le traitement de substitution, l'utilisation de préservatif, l'injection quotidienne de cocaïne et l'ancienneté de l'injection. Le partage de la seringue a été codé comme suit : pas d'injection (classe de référence), injection sans partage, partage de seringue (avec ou sans partage de petit matériel), partage de petit matériel (sans partage de seringue).

RÉSULTATS

Sur 231 sujets inclus, 165 (71,5 %) ont complété le suivi. La cohorte est composée majoritairement d'hommes, a une moyenne d'âge de 27 ans et un niveau scolaire inférieur au baccalauréat pour 73 %. Elle bénéficie d'une protection sociale, et a le plus souvent un domicile stable. Trente trois pour cent des sujets ont déjà été incarcérés au moins une fois au cours de leur vie. On ne notait pas de différence importante entre les 165 sujets suivis et les 66 perdus de vue sauf pour la protection sociale et le traitement de substitution qui étaient plus fréquents chez les sujets suivis jusqu'à la fin de l'étude que chez ceux perdus de vue.

Les 165 sujets ont contribué à 178,4 personnes années de suivi et une infection par le VHC est survenue chez 16 d'entre eux soit un taux d'incidence de 9,0 pour 100 personnes années (PA) [IC95 % : 4,6-13,4]. L'incidence était de 10,9 pour 100 PA [IC 95 % : 4,7-17,1] chez les sujets qui s'étaient injectés lors des 6 derniers mois précédant l'inclusion. Aucune séroconversion VIH n'a été détectée pendant ce même suivi.

Les taux d'incidence selon les expositions recueillies à l'inclusion des sujets dans l'étude sont indiqués au tableau 1.

Tableau 1

Taux d'incidence selon les variables recueillies à l'inclusion (n=165)

	Variables d'intérêt	TI ^a (pour 100 PA ^b)	IC ^c 95 % du TI (pour 100 PA ^b)
Sexe	Femmes (n=29)	16,67	2-31
	Hommes (n=136)	7,41	3-12
Âge	> 25 ans (n=76)	6,09	7-11
	<= 25 ans (n=89)	11,43	6-18
Région	Est (n=55)	14,36	4-24
	Nord (n=110)	6,52	2-11
Habitat	Non précaire (n=149)	8,09	2-12
	Précaire (n=15)	17,84	4-24
Passage en détention	Non (n=114)	7,10	2-12
	Oui (n=51)	13,57	4-24
Ancienneté de l'injection	> 2 ans (n=124)	6,03	2-10
	<= 2 ans (n=41)	17,52	5-29
Traitement de substitution	Non (n=34)	14,09	2-26
	Oui (n=131)	7,70	3-12
Injection dans les 6 derniers mois	Non (n=62)	5,87	
	Oui (n=103)	10,89	
Injection quotidienne de cocaïne	Non (n=77)	7,04	1-26
	Oui (n=19)	36,54	7-66
Injection quotidienne d'héroïne	Non (n=69)	10,88	3-18
	Oui (n=27)	14,22	0-28

^aTI : taux d'incidence ; ^bPA : personnes années ; ^cIC95 % : intervalle de confiance à 95 % du risque relatif

En analyse multivariée (tableau 2), l'infection à VHC était 16,4 fois plus élevée [IC à 95 % : 1,4-190,6] chez les UDIV qui déclaraient partager le coton lors de l'injection et variait de 6,2 [IC à 95 % : 1,1-34,6] à 6,8 [IC à 95 % : 1,3-37,3] selon le modèle chez ceux qui déclaraient partager la seringue. Le risque relatif (RR) n'était que de 2,5 [IC à 95 % 0,3-21,6] quand on considérait ensemble le partage du coton, de la cuiller ou de l'eau.

DISCUSSION

L'incidence de l'infection par le VHC au sein de cette cohorte d'usagers de drogue injecteurs intraveineux au moins une fois dans leur vie était de 9,0 pour 100 PA (10,9 pour 100 PA pour au moins une injection lors des six mois précédant l'inclusion). L'incidence de l'infection par le VIH était nulle. Outre le partage de la seringue qui apparaît important (RR d'environ 6,5) nous avons identifié le rôle spécifique du partage du coton dans la transmission du VHC avec un risque très élevé, bien qu'imprécis du fait des effectifs limités. En revanche, le partage de la cuiller, de même que celui de l'eau n'augmentaient pas le risque de manière significative.

La différence entre les sujets suivis et les sujets perdus de vue peuvent être à l'origine d'un biais de sélection qui peut affecter l'extrapolation de nos résultats à l'ensemble des UDIV. L'incidence réelle dans la population d'étude pourrait être supérieure à cette incidence estimée, les sujets perdus de vue étant moins insérés socialement et moins pris en charge. Cependant, nos résultats sont conformes avec ceux des études similaires réalisées dans d'autres pays occidentaux [7-10]. 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 des pratiques des personnes suivies. Des erreurs de classement de l'exposition des sujets sont à envisager mais l'information étant recueillie indépendamment de la connaissance de la séroconversion, celle-ci ne peut expliquer les différences observées. Les UDIV ont pu aussi donner des réponses « socialement désirables » sur les pratiques de partage. Là encore, cela a pu entraîner un biais de classement non différentiel sur l'exposition. Les deux biais discutés ci-dessus ayant tendance à ramener le RR vers 1, ils ne peuvent affecter les associations mises en évidence dans cette étude de cohorte prospective. La puissance statistique nécessaire à la mise en évidence d'une association entre le partage du petit matériel et la séroconversion s'est trouvée limitée du fait de la modestie des effectifs de sujets inclus et suivis.

Le modèle de Cox avec variables dépendantes du temps a permis de prendre en compte l'ensemble des données recueillies au sein de la cohorte, de l'inclusion à la date de point. Ceci a permis de prendre en compte les modifications des comportements des usagers de drogue au cours du temps. Dans une étude récente du même type que la nôtre réalisée à

Vancouver, cette analyse a été réalisée mais le partage de seringue et de petit matériel n'était pas associé à la séroconversion [8]. A Chicago, les auteurs ont mis en évidence le rôle du partage mais n'ont pas tenu compte des informations recueillies lors du suivi [9].

L'incidence de l'infection par le VHC reste élevée chez les usagers de drogues par voie veineuse malgré la politique de réduction des risques. Cette étude rappelle le rôle du partage de seringue et souligne celui du partage du coton. Néanmoins, comme les intervalles de confiance des RR du partage de seringue et du coton sont larges et se recouvrent, on ne peut pas affirmer que le partage du coton est un facteur de risque plus important que le partage de la seringue. Cette première étude de cohorte française d'UDIV négatifs pour le VHC et le VIH confirme, qu'en comparaison avec le VIH, l'efficacité, de la politique de réduction des risques demeure très limitée vis-à-vis du VHC et a permis de préciser les modes de transmission du VHC. Ces résultats devront être pris en compte pour adapter la prévention du VHC chez les UDIV en France.

RÉFÉRENCES

- [1] 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; 25:1490-1496.
- [2] Pillonel J, Laperche S. Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France. *B E H* 2001; 46:207-209.
- [3] 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):1691-1696.
- [4] Emmanuelli J, Jauffret M, Barin F. Epidémiologie du VHC chez les usagers de drogues, France, 1993-2002. *BEH* 2003; 16-17:97-99
- [5] 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):539-544.
- [6] 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):203-213.
- [7] 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):645-653.
- [8] Miller CL, Johnston C, Spittal PM, et al. Opportunities for prevention: hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injection drug users. *Hepatology* 2002; 36:737-742.
- [9] Hagan H, Thiede H, Weiss NS, Hopkins SG, Duchin JS, Alexander ER. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health* 2001; 91(1):42-46.

Tableau 2

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 ^a ajusté	IC 95 %	RR ajusté	IC 95 %	RR ajusté	IC 95 %	RR ajusté	IC 95 %
Partage matériel de préparation de l'injection ^b	Global	2,50	0,29-21,62	- ^c	-	- ^c	-	- ^c	-
	Coton	- ^c	-	16,41**	1,41-190,6	- ^c	-	- ^c	-
	Cuiller	- ^c	-	- ^c	-	2,50	0,29-21,62	- ^c	-
	Eau	- ^c	-	- ^c	-	- ^c	-	4,88	0,52-45,89
Partage seringue		6,82**	1,25-37,26	6,31**	1,13-35,35	6,82**	1,25-37,26	6,22**	1,12-34,60
Injection sans partage		1,34	0,37-4,92	1,13	0,30-4,21	1,34	0,37-4,92	1,23	0,33-4,54
Pas d'injection		1	-	1	-	1	-	1	-
Sexe (Hommes/Femmes) ^d		0,50	0,15-1,60	0,62	0,18-2,19	0,50	0,15-1,60	0,50	0,16-1,58
Région (Nord/Est) ^d		0,91	0,29-2,85	0,78	0,24-2,52	0,91	0,30-2,85	0,87	0,28-2,75
Traitement de substitution		0,41	0,12-1,40	0,37	0,11-1,27	0,41	0,12-1,40	0,38	0,11-1,32
Utilisation de préservatif		0,40	0,11-1,45	0,41	0,11-1,50	0,40	0,11-1,45	0,41	0,11-1,51
Injection quotidienne de cocaïne		1,14	0,17-7,91	1,16	0,16-8,53	1,14	0,17-7,91	1,25	0,17-8,97
Injecteur depuis moins de 2 ans		1,49	0,47-4,75	1,63	0,50-5,30	1,49	0,47-4,75	1,60	0,50-5,20

^a RR : risque relatif multivarié ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % du risque relatif

^b exclusivement c'est à dire sans partage de seringue. En revanche, la partage de seringue peut comprendre des personnes qui partagent également du matériel de préparation

^c variable absente du modèle

** p<=0,05

^d variable ne dépendant pas du temps

Directeur de la publication : Pr Gilles Brucker, directeur général de l'InVS
 Rédactrice en chef : Florence Rossolin, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
 Comité de rédaction : Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Jean-Pierre Aubert, médecin généraliste ; Dr Juliette Bloch, InVS ; Eugénia Gomes do Espírito Santo, InVS ; Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Magid Herida, InVS ; Dr Yuriko Iwatsubo, InVS ; Dr Loïc Jossier, InVS ; Eric Jouglu, Inserm CépiciDc ; Dr Agnès Lepoutre, InVS ; Nathalie Lydré, Inpes ; Laurence Mandereau-Bruno, InVS, Hélène Therre, InVS.
 N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466
 Institut de veille sanitaire - Site internet : www.invs.sante.fr

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH abonnements
 12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex
 Tel : 01 41 79 67 00 - Fax : 01 41 79 68 40 - Mail : abobeh@invs.sante.fr
 Tarifs 2004 : France 46,50 € TTC - Europe 52,00 € TTC
 Dom-Tom et pays RP (pays de la zone francophone de l'Afrique, hors Maghreb, et de l'Océan Indien) : 50,50 € HT
 Autres pays : 53,50 € HT (supplément tarif aérien rapide : + 3,90 € HT)