



Étude de faisabilité pour la création d'un observatoire national des sous-types du virus de l'hépatite C, novembre 2000-avril 2001

R. Haus¹, C. Alloui², S. Alain², M. Bouvier², M. Branger², M.-L. Chaix², R. Cesaire², C. Delamare², J. Ducos², M. Gassin², A. Goffard², H. Lafeuille², M.-E. Lafon², P. Morand², J.-M. Pawlotsky², J. Riahi², K. Sandres², N. Sixt², F. Stoll-Keller², V. Thibault², M.-A. Trabaud², P. Trimoulet², F. Barin², P. Dény², E. Delarocque-Astagneau¹

¹Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

²Agence nationale de recherche sur le sida, Action concertée 11, Groupe VHC, France

INTRODUCTION

La diversité du virus de l'hépatite C (VHC) a été très rapidement constatée après sa découverte. On reconnaît actuellement six génotypes principaux subdivisés eux-mêmes en sous-types. La répartition géographique de ces génotypes varie selon les pays. En effet, les génotypes 1, 2 et 3 prédominent en Europe et aux Etats-Unis. En Afrique et au Moyen-Orient sont rencontrés en majorité les génotypes 4 et 5, le génotype 6 étant restreint à l'Asie du Sud-Est [1]. Au sein d'un même pays, la répartition peut être différente en fonction des modes de transmission. Ainsi en France, le génotype 3, sous-type 3a est prédominant chez les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse et le génotype 1, sous type 1b, est prédominant chez les patients ayant été contaminés par transfusion sanguine [1,2]. La mise en place, au plan national, d'un observatoire de surveillance des sous-types du VHC a pour but d'étudier les tendances épidémiologique de l'infection, de contribuer à orienter les politiques de prévention et de dépistage et de constituer des cohortes de sujets infectés par des génotypes rares. La mise en place d'un tel observatoire nécessitait une étude de faisabilité préalable qui fait l'objet de cet article.

MÉTHODES

Laboratoires participants

La création d'un observatoire des sous-types du virus de l'hépatite C est apparue prioritaire au sein de l'Action concertée 11 de l'ANRS. Vingt-trois laboratoires de centres hospitaliers universitaires ou régionaux répartis sur le territoire français ont été contactés et vingt d'entre eux ont accepté de participer à l'étude de faisabilité.

Recueil des données

Était inclus par chaque laboratoire sur une période de trois mois consécutifs tout nouveau patient (âge ≥ 18 ans) confirmé VHC+ au laboratoire (sérologies VHC+ ou PCR+) et n'ayant jamais bénéficié d'un traitement anti-viral spécifique.

Pour chaque patient inclus, le laboratoire complétait la fiche virologique sur laquelle les résultats des tests suivants étaient recueillis : recherche d'anticorps anti VHC par technique Elisa ou immunoblot, recherche de virémie par amplification de l'ARN du VHC, typage des souches de VHC (génotypage ou typage sérologique) selon les méthodes utilisées par le laboratoire.

Le clinicien en charge du patient inclus était sollicité par le laboratoire pour recueillir les données suivantes sur la fiche épidémiologique : sexe, âge, pays de naissance, facteurs de risque d'acquisition du VHC, notion de sérologie VHC antérieure négative, date de la première sérologie VHC positive. Les patients pour lesquels les fiches virologique et épidémiologique étaient complétées ont fait l'objet de l'analyse. Toutefois, pour les patients dont la fiche épidémiologique n'était pas complétée, le sexe, l'âge, la recherche de réplication virale et le typage des souches de VHC ont été analysés afin de comparer ces deux populations et de mieux rendre compte des biais potentiels.

Définition des inter-régions

Les laboratoires participants ont été regroupés en six inter-régions afin de faciliter la comparaison avec des données antérieurement publiées : Ile-de-France (Lariboisière, Necker, Bichat, La Pitié Salpêtrière, Henri Mondor et Avicenne), Sud-Ouest (Bordeaux, Limoges, Toulouse), Sud-Est (Lyon, Grenoble, Montpellier, Clermont-Ferrand), Nord-Est (Strasbourg, Metz, Dijon, Lille), Ouest (Nantes, Tours) et DOM (Martinique).

Analyse des données

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi Info version 6.0. Lorsque plus d'un facteur de risque de transmission de l'hépatite C était identifié, une hiérarchisation des facteurs de risque était réalisée au moment de l'analyse : utilisation de drogue par voie intraveineuse ou nasale, transfusion avant 1991, exposition professionnelle, exposition nosocomiale, autre facteur de risque, aucun facteur de risque.

RÉSULTATS

Données épidémiologiques

Nombre de patients inclus, nombre de patients analysés et répartition par inter-région

Entre le 1^{er} novembre 2000 et le 1^{er} avril 2001, 1 486 nouveaux patients ont été inclus. Le nombre médian de nouveaux patients inclus par laboratoire était de 64 patients [7-211]. La fiche épidémiologique a été complétée pour 36,7 % des patients (546/1486), cette proportion variant de 5 % à 89 % selon le laboratoire. Au total, 546 patients pour lesquels la fiche épidémiologique était complétée ont été analysés. Parmi ceux-ci, 38,8 % (212/546) provenaient de la région parisienne, 35,7 % (195/546)

Tableau 1

Répartition des types de VHC obtenus par typage (sérotypage ou génotypage) en fonction de l'inter-région. Etude de faisabilité, observatoire national VHC, France 2000-2001

	Paris Ile-de-France ^b		Sud-Est		Sud-Ouest		Ouest		Nord-Est		DOM		TOTAL	
N analysés	211 ^b		195		45		33		47		14		545 ^b	
N typés (%)	173	(82,0)	181	(92,8)	28	(62,2)	28	(84,8)	36	(76,6)	13	(92,8)	459 ^{a,b}	(84,2)
Type N (%)														
1^b	93	(53,7)	100	(55,2)	19	(67,8)	16	(57,1)	22	(61,1)	10	(76,9)	260	(56,6)
2	16	(9,2)	19	(10,5)	4	(14,3)	1	(3,6)	8	(22,2)	2	(15,4)	50	(10,9)
3	33	(19,1)	47	(26,0)	4	(14,3)	9	(32,1)	4	(11,1)	1	(7,7)	98	(21,3)
4	30	(17,3)	14	(7,7)	1	(3,6)	2	(7,1)	2	(5,5)	0		49	(10,7)
5	1	(0,6)	1	(0,5)	0		0		0		0		2	(0,4)

^a 8 patients ont eu un sérotypage sans avoir eu de PCR (7 patients avaient un sérotype 1, 1 patient avait un sérotype 2)

^b le patient originaire d'Ile-de-France avec un sérotype mixte 1-3 a été exclu du tableau

du Sud-Est, 8,6 % (47/546) du Nord-Est, 8,2 % (45/546) du Sud-Ouest, 6 % (33/546) de l'Ouest et 2,6 % (14/546) des DOM.

Age, sexe, origine géographique

Parmi les 546 patients, 60,8 % étaient des hommes. L'âge médian était 42,7 ans [18,1-92,7]. Le pays de naissance était connu pour 478 patients (87,5 %) : 335 (70,1 %) étaient originaires de France métropolitaine, 23 (4,8 %) des DOM et 120 (25,1 %) d'un autre pays parmi lesquels l'Algérie et le Maroc étaient majoritairement retrouvés.

Date de la première sérologie VHC positive

La date de première sérologie positive était connue pour 88,1 % (481/546) patients. Elle se situait entre 1998 et 2001 pour 74,1 % des patients (356/481) et entre 1990 et 1997 pour 125 patients. Les variables âge, sexe, résultat PCR, typage VHC des patients diagnostiqués sur ces deux périodes ont été comparées. Aucune différence statistiquement significative liée à l'âge, au sexe, au résultat de la PCR et au résultat du typage n'est apparue entre les deux périodes.

Caractéristiques des patients pour lesquels une sérologie VHC antérieure négative était connue

La notion d'une sérologie VHC antérieure négative était connue pour 20 patients (4,9 %) parmi les 408 pour lesquels cette variable était renseignée. La date de cette sérologie était connue pour 18 patients et postérieure à 1992 pour 15 patients. L'année 1992 a été choisie en raison de la fiabilité des tests de dépistage réalisés à partir de cette date. Le délai médian entre la date de dernière sérologie négative et la date de première sérologie positive a pu être calculé pour 13 patients et était de deux ans [5 mois-8 ans et 3 mois]. Le facteur de risque usager de drogue par voie intraveineuse a été retrouvé pour 7 patients sur 13, 3 patients avaient un partenaire sexuel infecté par le VHC, 1 patient avait subi une intervention chirurgicale sans transfusion, 1 patient déclarait avoir eu une exploration fonctionnelle (coloscopie) et pour 1 patient aucun facteur de risque n'était noté.

Données virologiques

Répartition des types de VHC selon l'inter-région

Il existe une hétérogénéité importante concernant le nombre de patients analysés par inter-région : les régions Ile-de-France et Sud-Est représentent 74,5 % des patients analysés. Parmi les 546 patients analysés, 460 patients ont eu un typage virologique. Le VHC type 1 est le plus fréquemment retrouvé quelle que soit l'inter-région considérée. Le VHC type 4 est plus fréquemment retrouvé dans la région Ile-de-France (17,3 %) ($p=0,01$) (tableau 1).

Typage et facteurs de risque d'acquisition du VHC

Sur les 527 patients pour lesquels les facteurs de risque étaient connus, 83 (15,7 %) présentaient plus d'un facteur de risque. Les facteurs de risque et le résultat du typage du VHC étaient précisés pour 447 patients. L'usage de drogue par voie intraveineuse ou nasale (43,8 %) et la transfusion sanguine avant 1991 (25,2 %) étaient les deux plus fréquents facteurs de risque identifiés. Pour 69 patients (13,1 %), aucun facteur de risque n'a été retrouvé et, pour 49 patients (9,3 %), seule une exposition nosocomiale était signalée (tableau 2).

Parmi les 195 patients usagers de drogue par voie intraveineuse ou nasale pour lesquels un typage a été réalisé, les VHC type 1 (46,7 %) et 3 (32,3 %) étaient les plus fréquemment retrouvés, suivi du VHC type 4 (17,9 %) ; les génotypes 1a et 3a représentaient respectivement 27 % (43/159) et 23,9 % (38/159) des souches issues des patients génotypés usagers de drogue par voie intraveineuse ou nasale.

Parmi les 133 patients avec antécédent de transfusion avant 1991, 115 patients ont eu un typage : le VHC type 1 était le plus fréquemment retrouvé (73 %) ; le génotype 1b représentait 59,5 % (53/89) des patients génotypés avec antécédent de transfusion sanguine avant 1991.

Parmi les 69 patients pour lesquels aucun facteur de risque n'a été identifié, 55 patients ont eu un typage : le VHC type 1 a été retrouvé parmi 33 patients (60 %), principalement du sous-type 1b (22 patients : 40 %).

Typage et répllication virale

Une PCR VHC qualitative a été réalisée pour 516 patients ; 87,4 % (451/516) patients étaient virémiques. Au total, 97,1 % (438/451) des patients virémiques ont eu un typage (génotypage ou typage sérologique). Parmi ces patients, 80,6 % (353/438) ont eu un génotypage en première intention. La méthode de génotypage par InnoLiPA était la technique la plus souvent utilisée (75,1 %).

Parmi les 377 patients virémiques pour lesquels un génotypage a été effectué, les types VHC se répartissaient comme suit : type 1 : 54,6 %, type 3 : 22,5 %, type 2 : 11,9 %, type 4 : 10,3 % et type 5 : 0,5 %. Le génotype 1b (32,6 %), le génotype 1a (18,0 %) et le génotype 3a (16,2 %) étaient les trois génotypes les plus fréquemment retrouvés (tableau 3).

Parmi les 87 patients virémiques pour lesquels un typage sérologique a été réalisé, 26 patients étaient non sérotypables (24 ont été génotypés par la suite). Les types VHC se répartissaient comme suit : type 1 : 61 %, type 3 : 20,3 %, type 2 : 5,1 %, type 4 : 13,6 %.

Parmi les 40 patients non virémiques qui ont eu un typage sérologique 25 patients (62,5 %) étaient non sérotypables, 10 patients

étaient sérotype 1, deux sérotype 4, un sérotype 2, un sérotype 3 et un sérotype mixte 1-3.

Comparaison des patients pour lesquels seule la fiche virologique était complétée avec les patients pour lesquels les fiches épidémiologique et virologique étaient complétées

Des données sur l'âge ou le sexe ou le typage étaient disponibles pour 230 personnes parmi les 940 (24,5 %) personnes incluses dont la fiche épidémiologique n'a pas été complétée. Une PCR a été réalisée pour 120 patients, 102 (84,2 %) étaient virémiques *versus* 87,4 % ($p=0,3$) parmi les 546 patients analysés. Parmi ces 102 patients, 91,1 % ont eu un typage. Les types de VHC se répartissaient comme suit : 56,5 % de VHC type 1 (1b : 25 %, 1a : 23,9 %) *versus* 55,5 % ($p=0,6$) parmi les 546 patients analysés, 20,6 % de type 3 *versus* 22,2 % ($p=0,7$), 13,1 % de type 2 *versus* 11 % ($p=0,7$), 10,8 % de type 4 *versus* 10,8 % et 1 % de type 5.

DISCUSSION

L'étude a été réalisée à partir des laboratoires de virologie volontaires de centres hospitaliers universitaires ou régionaux. Les patients inclus dans cette étude sont des patients nouvellement diagnostiqués séropositifs pour le VHC par les laboratoires participants. La proportion de retour des fiches épidémiologiques (36,7 % des sujets inclus) soulève la question de la représentativité des patients pour lesquels les deux fiches (épidémiologique et virologique) étaient complétées par rapport à l'ensemble des nouveaux patients inclus par les laboratoires de virologie des centres hospitaliers participants. Cependant, les caractéristiques d'âge, de sexe et de typage VHC d'un échantillon de patients infectés par le VHC dont seule la fiche virologique était complétée apparaissent comparables à celles des patients infectés par le VHC pour lesquels les deux fiches étaient complétées.

La méthode utilisée pour la création d'un observatoire du virus de l'hépatite C s'est inspirée de celle utilisée dans le cadre d'un observatoire des souches du VIH. Le recueil des données virologiques et épidémiologiques de l'observatoire des souches du VIH, réalisé entre septembre 1996 et mars 1998, reposait sur un réseau de laboratoires hospitaliers français volontaires et sur la collaboration des cliniciens [3]. La proportion de retour d'informations épidémiologiques diffère peu entre l'observatoire

VHC et l'observatoire VIH (36,7 % *versus* 40 %). Cependant, il y a probablement, dans l'observatoire VHC, une sous-évaluation du nombre de patients à inclure. En effet, des laboratoires de virologie ont peut-être plus volontiers notifié et transmis les données des patients infectés par le VHC pour lesquels la fiche épidémiologique avait été complétée par le clinicien, conduisant ainsi à une surestimation du taux de retour des fiches épidémiologiques dans l'observatoire VHC. Dans cette hypothèse, le retour d'information moins performant au sein de l'observatoire VHC pourrait être expliqué par la plus grande diversité des spécialités médicales des médecins prenant en charge des patients infectés par le VHC et par leurs différentes modalités d'exercice (hospitalier ou libéral). De plus, la proportion de retour des fiches épidémiologiques vers les virologues dépend fortement de la coopération virologue-clinicien au niveau local et des moyens affectés *in situ* à l'étude.

Les facteurs de risque d'acquisition du VHC des patients de notre étude dont la date de dernière sérologie antérieure négative était connue peuvent être comparés à ceux des patients d'une étude française portant sur des donneurs de sang confirmés positifs pour le VHC entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 2000 ayant présenté une séroconversion pour le VHC (don négatif, antérieur au don positif, testé pour le VHC avec des réactifs de 2^e ou 3^e génération) [4]. Dans cette étude, 70 % des donneurs avaient pu être interrogés sur leurs facteurs de risque entre les deux sérologies. L'exposition nosocomiale était le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé (33 % des donneurs interrogés) alors que, dans notre étude, ce facteur de risque était retrouvé pour 2 patients sur 13 (15,4 %). Pour 30,4 % des donneurs interrogés, aucun facteur de risque n'avait pu être retrouvé et 21 % des donneurs interrogés (*versus* 7/13 patients dans notre étude) déclaraient un antécédent d'usage de drogue par voie intraveineuse ; cette différence s'explique par le fait que les donneurs de sang sont sélectionnés sur l'absence de facteur de risque.

La distribution des principaux génotypes du VHC observée dans notre étude se rapproche de celle préalablement rapportée dans une étude française [2]. Cependant, les critères d'inclusion de ces deux études ne sont pas identiques. En effet, l'étude réalisée entre 1989 et 1997 portait sur l'ensemble de patients séropositifs vis-à-vis du VHC, virémiques, diagnostiqués dans les 14 centres hospitaliers concernés. La comparaison de ces deux

Tableau 2

Répartition des types de VHC obtenus par typage (sérotypage ou génotypage) en fonction des facteurs de risques hiérarchisés. Etude de faisabilité, observatoire national VHC, France 2000-2001

	Usager de drogue par voie IV ou nasale ^{b, e}		Transfusion sanguine avant 1991		Exposition nosocomiale ^c		Exposition professionnelle		Autres facteurs de risque ^d		Aucun facteur de risque identifié	
N exposés	231		133		49		8		37		69	
N typés (%)	195	(84,4)	115	(86,4)	45	(91,8)	6	(75,0)	31	(83,8)	55	(79,7)
Type N (%)												
1^e	91	(46,7)	84	(73,0)	26	(57,8)	5	(83,3)	14	(45,1)	33	(60,0)
2	6	(3,0)	18	(15,6)	9	(20,0)	0		3	(9,7)	10	(18,2)
3	63	(32,3)	11	(9,6)	6	(13,3)	0		9	(29,1)	9	(16,3)
4	35	(17,9)	2	(1,7)	3	(6,7)	1	(16,7)	5	(16,1)	2	(3,6)
5	0		0		1	(2,2)	0		0		1	(1,8)

^a les données sur les facteurs de risque et le type de VHC étaient disponibles pour 447/546 patients

^b 17/231 patients avaient un antécédent d'utilisation de drogue par voie nasale seule

^c hémodialyse, endoscopie, interventions chirurgicales en France (patients non transfusés et non usagers de drogue par voie intraveineuse ou nasale)

^d piercing, tatouage, partenaire sexuel VHC+, soins dentaires, interventions chirurgicales à l'étranger (patients non transfusés et non usagers de drogue par voie intraveineuse ou nasale)

^e le patient usager de drogue par voie intraveineuse avec un sérotype mixte 1-3 a été exclu du tableau

Tableau 3

Répartition des génotypes et des sérotypes parmi les sujets virémiques et non virémiques.

Etude de faisabilité, observatoire national VHC, France 2000-2001

Génotype	Virémiques ^a		Non virémiques ^b	
	N	%	N	%
Total 1	206	54,6	-	-
1a	68	18	-	-
1a/1b	4	1,1	-	-
1b	123	32,6	-	-
1 indéterminé	11	2,9	-	-
Total 2	45	11,9	-	-
2a	3	0,8	-	-
2a/2c	20	5,3	-	-
2b	4	1,1	-	-
2c	1	0,2	-	-
2 indéterminé	17	4,3	-	-
Total 3	85	22,5	-	-
3a	61	16,2	-	-
3c	1	0,2	-	-
3 indéterminé	23	6,1	-	-
Total 4	39	10,3	-	-
4c/4d	9	2,4	-	-
4d	1	0,2	-	-
4 indéterminé	29	7,7	-	-
Total 5	2	0,5	-	-
5a	2	0,5	-	-
TOTAL	377	100		

Sérotipe	N	% ^d	N	% ^d
1	36	61	10	66,7
2	3	5,1	1	6,7
3	12	20,3	1	6,7
4	8	13,6	2	13,3
Mixte 1-3	0	-	1	6,6
Non sérotypable	26 ^c	-	25	-
Total	87	100	40	100

^a un typage (génotypage ou sérotypage) a été réalisé pour 97,1 % (438/451) des patients virémiques

^b un typage (sérotypage) a été réalisé pour 61,5 % (40/65) des patients non virémiques

^c parmi les 26 patients virémiques non sérotypables, 24 ont eu un génotype

^d les patients non sérotypables n'ont pas été pris en compte dans le calcul des pourcentages

études (en tenant compte uniquement des patients virémiques de notre étude) conduit aux résultats suivants : le génotype 1b reste le génotype le plus fréquemment retrouvé en France (32,6 % dans notre étude *versus* 40,4 %), suivi du VHC type 3 (22,5 % dans notre étude *versus* 16 %). Cependant, le VHC génotype 4 apparaît plus fréquent dans notre étude. En effet, le génotype 4

représentait 4,1 % des génotypes identifiés entre 1989 et 1997 *versus* 10,7 % dans notre étude. En Ile-de-France, le VHC type 4 représente 17,3 % des cas de cette étude *versus* 3 %. Ce phénomène avait été déjà rapporté dans le travail de Morice et coll, en 2001 qui soulignait une proportion importante du VHC type 4 parmi la population de Seine-Saint-Denis et la diffusion de deux sous-types 4 (4a et 4d) parmi les usagers de drogue par voie intraveineuse (5). Dans notre étude, la proportion élevée de type 4 était également majoritairement observée parmi les usagers de drogue par voie intraveineuse (17,9 %). L'ensemble de ces données suggère donc fortement l'hypothèse d'une émergence du VHC type 4 en France.

CONCLUSION

La faisabilité de mise en place d'un observatoire des souches du VHC en France dépend de la coopération virologue-clinicien au sein du centre hospitalier. Une coopération optimale au niveau local devrait améliorer le retour d'informations épidémiologiques. Le VHC type 1 reste le type le plus fréquemment retrouvé en France, suivi du VHC de type 3 puis du VHC de type 2. Il apparaît une possible émergence du VHC de type 4, principalement en Ile-de-France, parmi les usagers de drogue par voie intraveineuse. Selon différentes études internationales, le génotype 4 apparaît moins sensible au traitement antiviral mais peu d'études sont actuellement disponibles en France. Des études complémentaires seraient donc nécessaires pour confirmer l'émergence du VHC type 4 et étudier l'efficacité de l'association interféron pégylé-ribavirine sur ces patients.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les laboratoires qui ont accepté de participer à cette étude ainsi que les cliniciens concernés. Ce travail a bénéficié du soutien financier de l'Agence nationale de recherche sur le sida.

RÉFÉRENCES

- [1] Asleep T, Martinot M, Boyer N, Marcellin P. Variabilités génétiques du virus de l'hépatite C : implications cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 175-84.
- [2] Martinot-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duverlie G et al. Hepatitis C genotypes in France : relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. The GEMHEP. *Journal of Viral Hepatitis*. 1999 ; 6 : 435-443.
- [3] Couturier E, Damond F, Roques P, Fleury H, Barin F, Brunet JB et al. HIV 1 diversity in France, 1996-1998. The AC 11 laboratory network. *AIDS* 2000 Feb 18 ; 14(3) : 289-96.
- [4] 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 de 1991 à 2000. *BEH* 2001 ; 46.
- [5] Morice Y, Roulot D, Grando V, Stirnemann J, Gault E, Jeantils V et al. Phylogenetic analyses confirm the high prevalence of hepatitis C virus (VHC) type 4 in the Seine Saint Denis district (France) and indicate seven different VHC-4 subtypes linked to two different epidemiological patterns. *J Gen Virol* 2001 May ; 82 : 1001-12
- [6] Pontisso P, Ruvoletto MG, Nicoletti M, Tisminetzky S, Gerotto M, Levrero M et al. Distribution of three major hepatitis C virus genotypes in Italy. A multicentre study of 495 patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 1995 ; 2(1) : 33-8.