

**Docteurs Frédéric DUBOIS, Alain GOUDEAU et Francis BARIN, Virologues, Emilie GIRARD, Docteur en Pharmacie, Docteurs Josette PENGLOAN et Béatrice BIRMELE, Néphrologues et toutes les personnes du laboratoire de Virologie et du Service d'Hémodialyse – CHRU – TOURS**

## Évolution de la prévalence et de l'incidence des hépatites B et C dans le centre d'hémodialyse de Tours de Janvier 1977 à Janvier 2007

Ce travail est dédié à la mémoire du Professeur Philippe Maupas.

**L**es malades du centre d'hémodialyse du CHRU de Tours ont bénéficié du premier vaccin contre l'hépatite B, mis au point à Tours dès 1975 par le professeur Philippe Maupas et son équipe.

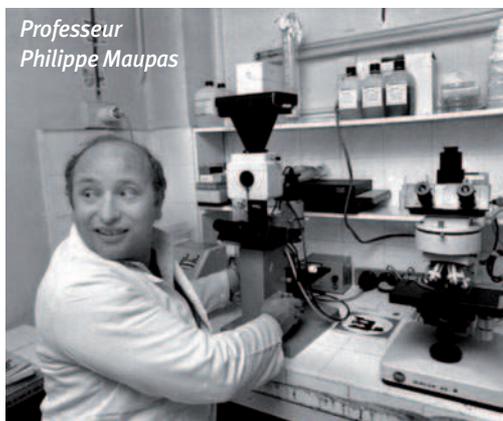


Pour juger de l'efficacité de ce vaccin, un suivi sérologique a été mis en place. La sérothèque constituée pour cette surveillance a ensuite été utilisée pour une étude rétrospective de l'hépatite C dans ce même centre.

La vaccination s'étant systématisée chez les malades hémodialysés à partir de janvier 1977, ce travail se propose de suivre l'évolution de la prévalence et de l'incidence des hépatites B et C chez ces patients sur une période de 30 ans, allant de janvier 1977 à janvier 2007 et d'analyser les raisons de cette évolution.

Au cours de la période étudiée, les mesures de prévention du risque ont évolué. Cette présentation n'abordera que les mesures de prévention spécifique aux hépatites B et C, sachant que des mesures d'hygiène universelle ont eu, elles aussi, un impact sur la diminution du risque de transmission des hépatites virales.

Ainsi, à titre d'exemple, en 1977, les prélèvements biologiques étaient pratiqués «à tube ouvert». En 1982, la prise en compte du risque lié au VIH a entraîné l'utilisation de systèmes clos de type vacutainer.



Professeur Philippe Maupas

### Évolution de la prévention du risque transfusionnel en France

Pendant la période étudiée, pour prévenir le risque transfusionnel de maladies virales, notamment des hépatites B et C différentes mesures de dépistage des donneurs de sang ont été mises en place successivement au cours du temps :

- 1971. Élimination du don de sang, les donneurs AgHBs positifs. La sensibilité des tests utilisés a progressé au cours des années avec, notamment, l'utilisation des anticorps monoclonaux.
- 1983-1985. Sélection clinique des donneurs.

- 1988. Élimination du don de sang, les donneurs ayant un marqueur indirect de l'hépatite NonA-NonB : ALAT supérieur à deux fois la limite haute de la normale ou présence d'Anti-HBc.

- 1990. Élimination du don de sang des donneurs avec des anticorps Anti-VHC décelés par les tests de première génération.

- 1991. Utilisation des tests Anti-VHC de deuxième génération.

- 1992. Le seuil des transaminases associé à l'éviction est abaissé à la limite supérieure de la normale.

- 1993. Utilisation des tests Anti-VHC de troisième génération et renforcement de la sélection clinique des donneurs.

- 1997. Sélection clinique

stricte des donneurs, allant jusqu'à l'élimination du don du sang tout sujet avec un antécédent de transfusion ou d'examen endoscopique dans les 6 mois précédant le don du sang.

- 2001. Diagnostic génomique viral (DGV) systématique chez les donneurs de sang pour l'Hépatite C et le VIH.

Que ce soit par exclusion des donneurs potentiellement infectés ou par des mesures biologiques dépistant les donneurs infectés ou possiblement infectés, l'ensemble de ces mesures a conduit à une réduction du risque de l'hépatite post-transfusionnelle qui est devenu progressivement un risque résiduel.

Pour l'hépatite C, ce risque résiduel correspond à la fenêtre sérologique, période après la contamination pendant laquelle les tests de dépistage recherchant les anti-VHC demeurent négatifs alors que débute une infection. Ce risque a été estimé à 1 pour 10 000 000 dons pour la période 2001-2003. L'objectif de la Détection Génomique Virale (DGV) est donc de faire disparaître ce risque résiduel. En fait, le bénéfice du dépistage génomique viral est limité à cause du faible risque résiduel, puisqu'il a permis d'écarter deux dons infectés par le VIH et trois dons par le VHC sur les 30 premiers mois.

Pour l'hépatite B, les années 80 ont vu une amélioration constante de la sensibilité des tests ELISA recherchant l'AgHBs, grâce notamment à l'utilisation des anticorps monoclonaux. On estime le risque résiduel à 1 pour 640 000 pour le VHB entre 2001 et 2003.

Pendant la période étudiée, vu les dates de mise en place des différentes mesures de prévention, le risque transfusionnel encouru par les malades hémodialysés dépend donc de la date des transfusions, et du nombre d'unités reçues.

### Évolution de la prévention active de l'hépatite B dans le centre d'hémodialyse de Tours

La sélection des donneurs AgHBs positif a permis, à partir des années 70, une maîtrise du risque transfusionnel, et pourtant l'hépatite B continuait à sévir à l'état d'endémie dans les centres d'hémodialyse. Cette endémie était due essentiellement à la dissémination intra-centre du VHB, conséquence de son haut degré d'infectiosité, malgré l'application stricte des «mesures d'hygiène universelle». Il était alors recommandé de séparer les sujets infectés de ceux qui ne le sont pas. Mais, devant les limites de cette stratégie (problèmes éthiques, abondance de patients...), le centre d'hémodialyse de Tours préférait une prévention active.

Ceci a motivé la mise au point d'un vaccin en 1975 par l'équipe du laboratoire de Virologie du CHU de Tours animée par Philippe Maupas. Le principe de ce vaccin dit « plasmatique » reposait sur la purification de l'antigène d'enveloppe du virus (AgHBs) présent en grande quantité dans le sérum des sujets infectés. Ainsi dès 1975, les patients et le personnel du centre

	1981	1984	1987	1990 *	1993
Patients présents dans le centre	69	74	71	69	68
Personnes transfusées	37 (54%)	28 (38%)	32 (45%)	24 (35%)	11 (16%)
Consommation annuelle	326	114	169	80	30
Consommation annuelle moyenne (par personne transfusée)	8,8	4,1	5,3	3,3	2,7
Personnes ayant reçu :					
moins de 2 culots	14	13	13	16	7
de 3 à 6 culots	7	11	12	6	4
de 7 à 9 culots	2	2	2	2	0
plus de 10 culots	14	2	5	0	0

\* Autorisation de mise sur le marché de l'érythropoïétine et sérologie Anti-VHC systématique pour tout don de sang

d'hémodialyse de Tours ont pu bénéficier de ce vaccin qui a été produit par le laboratoire de virologie de Tours jusqu'en mars 1981, date de l'obtention de son autorisation de mise sur le marché (HEVAC B Pasteur®). Le centre d'hémodialyse de Tours a été ainsi le premier centre au monde à bénéficier d'une prophylaxie active contre l'hépatite B. A partir de 1989, des vaccins produits par recombinaison génétique ont été ensuite mis sur le marché. Trois vaccins sont issus de la levure (Engerix B®, HBVaxDNA®, Fendrix®) et un autre est issu d'une cellule de mammifère (Genhévac B®).

Actuellement comme au début de cette étude, une sérologie de l'hépatite B a été pratiquée systématiquement avant d'entreprendre la vaccination. Pour les sujets ayant des marqueurs d'infection actuelle (AgHBs positif) ou ancienne (AgHBs négatif / Anti-HBc positif), la vaccination est inutile. Pour les patients n'ayant pas de trace de contact avec le virus (Anti-HBc négatif) la vaccination doit être entreprise en consultation externe ou, à défaut, dès leur entrée dans le centre. Toutefois cette règle n'a été appliquée systématiquement qu'à partir de 1986. Avant cette date, pour certains patients, la vaccination n'était commencée qu'après plusieurs semaines de présence dans le centre. Le protocole de vaccination contre l'hépatite B dans le centre d'hémodialyse de Tours a progressivement évolué. À l'origine, le protocole vaccinal comprenait 3 injections à 3 mois d'intervalle avec un rappel à un an suivi de rappels tous les 5 ans. Des injections de rappels supplémentaires sont faites en cas de chute du titre des Anti-HBs.

Puis en 1981, le principe d'une primo-vaccination comprenant une quatrième injection a été adopté. À partir de 1986, pour les sujets non-vaccinés avant leur entrée dans le centre, ou connus pour être non-répondeurs à la vaccination, des injections mensuelles d'immunoglobulines spécifiques Anti-HBs ont été associées à la vaccination pendant les 5 premiers mois. À la suite de cette immunoprophylaxie, si les sujets étaient ou restaient non-répondeurs,

une injection de rappel était prévue à 6 mois en continuant l'injection d'immunoglobulines tous les deux mois. Cette pratique était reconduite en cas de non-réponse pendant 2 ans. Au terme de ces deux années, si le sujet restait non-répondeur, les injections d'immunoglobulines étaient abandonnées; en revanche des rappels annuels de vaccination étaient prévus. En 2011, la pratique de l'immunoprophylaxie a été abandonnée.

### Évolution de la prévention active de l'hépatite C dans le centre d'hémodialyse de Tours

L'existence d'une hépatite post-transfusionnelle « Non B » a été décrite pour la première fois en 1974. Mais le risque que constitue cette hépatite, dénommée alors «NonA-NonB», n'a été pris en compte que progressivement. À partir des années 1980 avec l'apparition du SIDA, deux situations à risque ont été clairement définies pour ces deux infections : l'usage de drogue par voie intraveineuse et la transfusion.

La prise en compte de ces deux risques par la responsable du centre d'hémodialyse de Tours a conduit à une révision des indications transfusionnelles en termes de risque-bénéfice. Les signes biologiques de l'anémie ont été reconsidérés au regard du risque transfusionnel. De 1977 à 1981 la transfusion était systématique dès que le taux d'hémoglobine descendait en dessous de 8g/100ml. Après 1981, la transfusion n'était plus systématique et seule la clinique était prise en compte pour décider d'une transfusion. Les effets secondaires de l'anémie comme l'asthénie étaient considérés comme plus acceptables que les risques d'une possible transmission transfusionnelle d'un virus.

Pour juger du réel impact de l'évolution des indications transfusionnelles, une étude de la consommation annuelle de culots sanguins par le centre d'hémodialyse de Tours a pu être retracée grâce aux archives du centre de transfusion sanguine (CTS) de Tours (Annexe 1).

La consommation en culots sanguins a diminué de 326 culots en 1981 à 30 en 1993, soit une chute d'un rapport de dix. On note que 54% des malades du centre d'hémodialyse ont été transfusés en 1981 contre 16% en 1993. Ce sont essentiellement les polytransfusions qui diminuent: 16 personnes reçoivent plus de 7 transfusions en 1981 contre seulement 4 en 1984 et 2 en 1990 et 0 en 1993. Parallèlement le nombre de patients qui ont subi 1 à 2 transfusions reste stable jusqu'en 1990. On constate que bien avant la mise sur le marché de l'érythropoïétine (1989), le centre avait déjà réduit sa consommation de culots sanguins de façon importante.

## Population et méthode

La population étudiée a été constituée à partir du registre qui regroupe les entrées et les sorties du centre par année. Pour chaque patient est noté le numéro d'entrée dans le centre, le nom, le sexe, la date de naissance, la date de la première dialyse, la date d'entrée dans le centre, la date de sortie et sa cause, ainsi que le diagnostic de la pathologie s'il est connu.

N'ont été retenues pour l'étude que les personnes qui sont restées présentes au minimum six mois dans le centre. Les séjours plus courts n'ont donc pas été comptabilisés.

## Population

### Effectif et moyenne d'âge

L'effectif des sujets dialysés présents dans le centre d'hémodialyse de Tours est passé de 42 personnes au 1<sup>er</sup> janvier 1977 à 70 personnes au 1<sup>er</sup> janvier 2007.

L'étude porte sur une population de 424 cas dont 186 femmes. Au cours des 30 années étudiées, du 1<sup>er</sup> janvier 1977 au 1<sup>er</sup> janvier 2007, un vieillissement de la

population a été observé. La moyenne d'âge des sujets est passée de 49 ans en 1977 à 72 ans en 2006, avec un maximum de 74 ans pour l'année 2005. (Tableau 1).

Ce vieillissement s'explique d'une part du fait de l'allongement de la durée moyenne de présence dans le centre (33 mois pour les malades présents au cours de l'année 1977 contre 112 mois pour ceux présents en 1996 suivi d'une légère diminution pour atteindre 73 mois de présence moyenne en 2006) et d'autre part du fait d'une moyenne d'âge plus élevée des sujets à leur entrée dans le centre (52 ans entre 1977 et 1981 contre 72 ans entre 2002 et 2006) (tableau 2).

## Flux des entrées et des sorties dans le centre

### Entrées

En moyenne les entrées sont de 13 par an avec un minimum de 5 en 1993 et un maximum de 29 en 2001. Entre 1977 et 2007, 382 patients sont entrés dans le centre dont 27.5% (105/382) dans le dernier quinquennat de l'étude. Avant leur entrée, 42% des patients (160/382) avaient déjà été dialysés dans un autre centre pendant au moins 3 mois ou avaient fait un rejet de greffe de rein. Au cours des 30 années étudiées, la proportion de patients ayant ce type d'antécédent se situe entre 31% et 57%.

Parmi les patients entrant dans le centre, 6% (23/382) avaient une sérologie Anti-VHC positive à leur entrée et 6% (22/382) étaient virémiques. En ce qui concerne le VHB, 14% (54/382) avaient une sérologie Anti-HBc positive et 1,8% (7/382) une sérologie AgHBs positive. Au cours des 30 années étudiées, la proportion de sujet entrant dans le centre avec des marqueurs d'infection par le VHB est restée relativement

stable. En revanche, la proportion de sujets ayant une sérologie Anti-VHC positive à leur entrée était plus forte dans le premier quinquennat de l'étude que dans les cinq derniers.

### Sorties

Parmi les 354 patients qui ont quitté le centre, 15% (54/354) avaient une sérologie Anti-VHC positive, 12% (44/354) étaient virémiques et 32% (114/354) avaient une sérologie Anti-HBc positive, 10% (37/354) étaient associées à une sérologie AgHBs positive.

Au cours des 30 années étudiées, la proportion de sujets sortant du centre avec un marqueur d'infection par le VHC a chuté. Elle est passée de 33% durant la période 1977-1981 à 6% durant le dernier quinquennat. De la même manière pour le VHB, dans le premier quinquennat 76% avaient une sérologie Anti-HBc positive (dont 17 AgHBs positif) contre seulement 14% sortants dans le dernier quinquennat (dont 1 seul AgHBs positif). La proportion de sujets sortant du centre avec un marqueur d'infection par le VHC ou le VHB chute dans ces 2 cas entre les périodes 1987-1991 et 1992-1996.

Différentes raisons sont à l'origine d'une sortie du centre d'hémodialyse : un changement de centre de dialyse, une dialyse à domicile, une greffe, un décès, une reprise de la fonction rénale (Tableau 2).

Le décès est la cause de sortie du centre la plus fréquente avec 74% des sorties (262/354). L'âge moyen au moment du décès était de 57 ans dans le premier quinquennat de l'étude contre 77 ans dans le dernier. A partir de 1992, les sorties pour greffe se sont raréfiées. Dans la deuxième moitié de l'étude de 1992 à 2006, seulement 2,3% des

**Tableau 1 : Évolution de la moyenne d'âge des malades présents dans le centre d'hémodialyse de Tours.**

Années	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	
<b>Présents dans l'année</b>	51	56	62	72	69	69	76	74	76	73	71	74	75	69	68	70	68	74	75	71	75	74	79	77	97	107	104	101	102	88	
Age moyen (ans)	<b>49</b>	51	52	54	56	57	56	58	59	59	61	63	65	66	68	68	68	68	69	69	68	70	71	71	72	73	73	72	74	<b>72</b>	
maximum	76	75	76	78	79	80	81	86	87	88	84	85	86	86	87	89	90	90	91	92	90	91	92	91	92	98	99	93	96	98	
minimum	17	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	39	37	37	35	37	
médiane	55	56	57	57	58	60	59	61	61	60	63	65	67	67	69	70	71	71	71	72	72	74	75	74	73	74	75	76	77	75	
<b>Age moyen (ans) à l'entrée</b>	<b>47</b>	48	49	51	52	54	52	53	55	55	56	57	59	60	61	61	61	61	61	61	61	63	64	64	66	67	68	67	69	<b>67</b>	
médiane	52	52	54	54	55	56	54	55	56	55	56	56	59	61	63	63	62	62	63	63	63	65	68	67	70	70	71	71	72	71	
<b>Présence moyenne (mois)</b>																															
au 31 décembre de l'année	33	40	38	40	48	54	59	69	73	72	81	85	82	83	88	92	100	102	103	112	100	98	91	92	82	76	79	78	76	73	
maximum	104	117	129	141	153	165	177	157	170	182	194	206	218	195	207	219	231	243	255	289	301	279	281	293	305	318	330	433	445	458	

**Tableau 2 : Flux des patients entrant et sortant du centre d'hémodialyse de Tours entre janvier 1977 et janvier 2007, étude par quinquennat**

Périodes	1977-1981	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2002-2006	Total
Entrent dans la période	67	50	38	42	80	105	382
Age moyen	52 (20-78)	55 (22-86)	69 (27-86)	68 (44 -89)	71 (35-91)	72 (35-97)	65(31-88)
Déjà dialysés (1)	21 (31%)	16 (32%)	19 (50%)	23 (55%)	46 (57%)	35 (33%)	160 (42%)
Infectés par le VHC (2)	7 (10,4%)	3 (6%)	2 (5,3%)	2(4,8%)	4(5%)	5 (4,8%)	23 (6%)
Dont virémiques (3)	7 (10%)	2 (4%)	2 (5%)	2 (5%)	4 (5%)	5 (5%)	22 (6%)
Infectés par le VHB (4)	9 (13,4%)	8 (16%)	4(10,5%)	7 (16,7%)	11(13,7%)	15 (14,3%)	54 (14%)
Dont AgHBs positif	1 (1,5%)	1 (2,0%)	0	1 (2,4%)	2 (2,5%)	2 (1,9%)	7 (1,8%)
Non infectés par le VHB	58	42	34	35	69	90	328 (86%)
Dont vaccinés	45 (78%)	37 (88%)	34 (100%)	35 (100%)	69 (100%)	90 (100%)	310 (81%)
Sortent dans la période	49	45	42	44	58	116	354
Infectés par le VHC (2)	16 (33%)	9 (20%)	12 (29%)	3 (7%)	7 (12%)	7 (6%)	54 (15%)
Dont virémiques (3)	15 (31%)	8 (18%)	7 (17%)	2 (5%)	6 (10%)	6 (5%)	44 (12%)
Infectés par le VHB (4)	37 (76%)	26 (58%)	19 (45%)	8 (18%)	8 (14%)	16 (14%)	114 (32%)
Dont AgHBs positif	17 (35%)	10 (22%)	8 (19%)	0	1 (1,7%)	1 (0,9%)	37 (10%)
Solde flux dans la période	18	5	-4	-2	22	-11	23
Infectés par le VHC (5)	-9	-6	-10	-1	-3	-2	-31
Dont virémiques (3)	-8	-6	-5	0	-2	-1	-22
Infectés par le VHB (4)	-28	-18	-15	-1	3	-1	-60
Dont AgHBs positif	-16	-9	-8	1	1	1	-30
Causes de sortie							
Changent de centre	10	10	3	8	3	16	50
(Age moyen)	52 (68-30)	51 (73-23)	49 (62-34)	68 (86-55)	68 (76-63)	67(91-45)	59 (91-23)
Greffés	16	7	11	1	1	3	39
(Age moyen)	32 (58-17)	35 (46-26)	51 (79-28)	51	47	53 (66-39)	45 (79-17)
Décédés	23	28	28	34	53	96	262
(Age moyen)	57 (76-25)	67 (88-46)	71 (87-47)	76 (91-65)	74 (93-45)	77 (98-41)	70 (98-25)
Reprise fonction rénale				1	1	1	2
(Age moyen)				55	78	64	66

(1) Malades ayant déjà été dialysés au moins 3 mois dans un autre centre et/ou ayant fait un rejet de greffe  
(2) Parmi les 23 malades ayant été infectés par le VHC (Anti-VHC positif), 9 (39%) l'ont été aussi par le VHB.  
(3) Avant 1994 les patients ont été considérés virémiques en cas de profil RIBA évocateur (voir critère au Chapitre Population et Méthodes, paragraphe Techniques de laboratoire). Après cette date la recherche de l'ARN du VHC a été faite de façon prospective.  
(4) Sujets ayant une sérologie Anti-HBc positive.  
(5) Parmi les 54 malades ayant été infectés par le VHC (Anti-VHC positif), 33 (61%) l'ont été aussi par le VHB.

patients (5/218) sortent du centre en vue d'une greffe de rein. Alors que durant la première moitié de l'étude, de 1977 à 1991 la greffe constituait 25% des sorties (34/136). En effet les patients présents dans le centre sont de plus en plus âgés et n'ont pas un assez bon état général leur permettant d'être greffés.

## Techniques de laboratoire

La surveillance des marqueurs sériques des hépatites B et C a été mensuelle de 1977 à 1983, trimestrielle de 1984 à 1989, puis annuelle de 1990 à 2007. Cependant, une surveillance plus rapprochée était effectuée chez les patients en cours de primo-vaccination ou non répondeurs à la vaccination contre l'hépatite B, ainsi qu'en cas d'élévation du taux d'ALAT.

### Hépatite B

Des sérologies de l'hépatite B ont été régulièrement réalisées au cours des 30 années étudiées afin de permettre la surveillance des malades ainsi que d'étudier l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B. Pour ces analyses (AgHBs, AgHBe, Anti-HBc, IgM Anti HBc, Anti-HBs), les trousseuses utilisées ont d'abord été de type radio-immunologique (RIA) puis de type immuno-enzymatique (EIA). Au cours des 30 années étudiées, différentes trousseuses ont été utilisées, les changements de réactifs étant conditionnés par l'arrivée sur le marché de tests plus performants (tests monoclonaux par exemple) mais aussi en fonction de l'appel d'offre du CHU de Tours. Qu'il soit produit à partir de plasma de sujets infectés par le VHB ou par recombinaison génétique, le vaccin contre l'hépatite B, n'est constitué que de l'antigène de surface du VHB (AgHBs). Il est alors possible de distinguer sérologiquement un sujet immunisé par le vaccin (seuls les Anti-HBs sont détectables) de celui qui l'a été à la suite d'un contact avec le VHB (les Anti-HBs sont alors associés aux Anti-HBc). Chez un sujet (vacciné ou non)

toute apparition durable d'Anti-HBc (associé ou non à une détection de l'AgHBs) témoigne donc d'un contact avec le VHB. Par ailleurs, tout sujet Anti-HBc négatif, qui à distance des injections d'immunoglobulines Anti-HBs a eu un titre d'Anti-HBs supérieur à 10 UI/l, au moins sur deux prélèvements, a été considéré répondeur à la vaccination.

### Hépatite C

A partir de 1990, des sérologies Anti-VHC ont été faites de façon prospective avec le réactif commercialisé à l'époque par la société Ortho Diagnostic Systems. Dès leur arrivée sur le marché les tests de seconde (mai 1991) puis de troisième génération ont été ensuite utilisés. A partir de 1993, l'ARN du VHC est recherché annuellement par amplification génique (Amplicor ROCHE®) chez les sujets qui ont ou ont eu une sérologie Anti-VHC positive par un test ELISA. Ce test a été utilisé jusqu'au terme de cette étude en janvier 2007.

La sérothèque mise en place pour surveiller l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B a été utilisée pour l'exploration rétrospective des sérologies Anti-VHC avec une trousse de troisième génération (Ortho HCV 3.0 ELISA®). Les sérologies Anti-VHC positif

par un test ELISA ont ensuite été explorées avec un Recombinant Immunoblot Assay de troisième génération (Chiron RIBA HCV 3.0®). Ainsi, une sérologie annuelle est pratiquée dès janvier 1977 pour chaque sujet inclus dans l'étude. En cas de séroconversion des sérums intermédiaires étaient testés pour préciser la date de séroconversion. Ainsi en 1994, l'ensemble des malades du centre a été exploré rétrospectivement. Cependant, la recherche de l'ARN du VHC n'ayant pas pu être faite rétrospectivement entre 1977 et 1993, l'estimation de la proportion de sujets virémiques a été faite sur la base du profil Anti-VHC obtenu avec le test Immunoblot RIBA. Les sujets ont été considérés comme infectés par le VHC en cas de profil RIBA compatible avec l'existence d'une virémie. Ceci correspond aux deux situations suivantes :

- Le début de l'infection : séroconversion par enrichissement du profil Anti-VHC RIBA.
- L'infection chronique: profil Anti-VHC RIBA stable associant au moins les anticapsides et les anti-NS3 avec une réactivité forte (3 ou 4 +), quelle que soit l'intensité des deux autres réactivités anti-NS4 et anti-NS5. Il a été établi que ce dernier type de profil RIBA est associé dans plus de 90% des cas à l'existence d'une virémie.

## Résultats

### Évolution de la prévalence

#### • Hépatite B

En 30 ans, la prévalence des sujets ayant eu un contact avec le VHB (Anti-HBc positif) est passée de 67% (28/42) en janvier 1977 à 19% (13/68) en janvier 1991, puis fluctue entre 22 et 14% entre 1992 et 2007. Parallèlement, la prévalence des sujets infectés (AgHBs positif) a chuté de 31% (13/42) en janvier 1977 à 1,6% en janvier 1991 pour atteindre 0% en janvier 1996. Cette prévalence oscille ensuite entre 1,2 et 4,3% durant la période 1997-2007. Un pic de prévalence a été observé en janvier 1978 avec 89% de patients Anti-HBc positif dont la moitié avait une sérologie AgHBs positive soit 44,5% de l'effectif du centre (figure 1).

Parmi la population des malades sans marqueurs d'infection, donc à risque d'hépatite B, la proportion de sujets vaccinés contre l'hépatite B passait de 14% (2/14) en 1977 à 82% (9/11) en 1979 pour atteindre 100% (23/23) à partir de 1981. La proportion de sujets ayant développé une réponse vaccinale représentait seulement 2% (1/42) de la population du centre au 1<sup>er</sup> janvier 1977. Elle progressait ensuite rapidement avec 28% (16/57) en 1980, 52% (34/65) en 1987 pour atteindre un maximum de 76% (47/62) en 1992 et diminuer jusqu'à 57% (40/70) en 2007 avec un minimum de 52% en 2003 (figure 2).

Dans le centre, de 1981 à 2007, seulement 74% des patients vaccinés étaient répondeurs au vaccin. Le maximum est de 88% en 1991 et le minimum est de 56% en 2002.

#### • Hépatite C

En 30 ans, la prévalence des sujets ayant eu un contact avec le VHC (Anti-VHC positif) a chuté de 26% (11/42) en janvier 1977 à 14% (9/65) en janvier 1996 et 6% (4/70) en janvier 2007. Comme pour l'hépatite B, un pic de prévalence a été observé en janvier 1978 avec 40% (18/45) de sujets Anti-VHC positif. La prévalence des sujets Anti-VHC positif n'est passée en dessous des 20% qu'après 1989.

Figure 1 : Evolution de la prévalence des infections par le VHB. (Situation du centre d'hémodialyse de Tours au mois de Janvier de chacune des années)

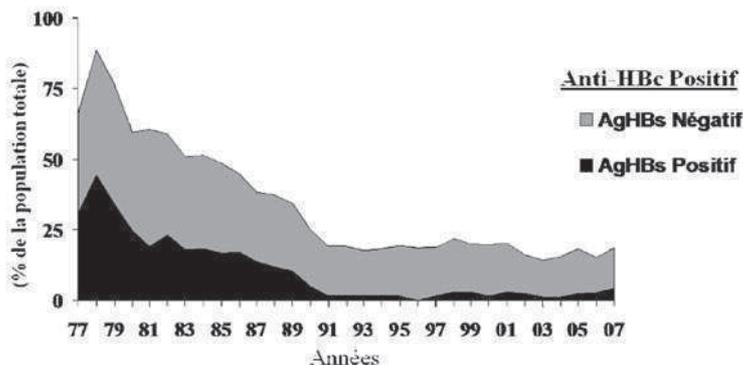


Figure 2 : Prévalence des sujets à risque d'une infection par le VHB (anti-HBc négatif). (Situation du centre d'hémodialyse de Tours au mois de Janvier de chacune des années)

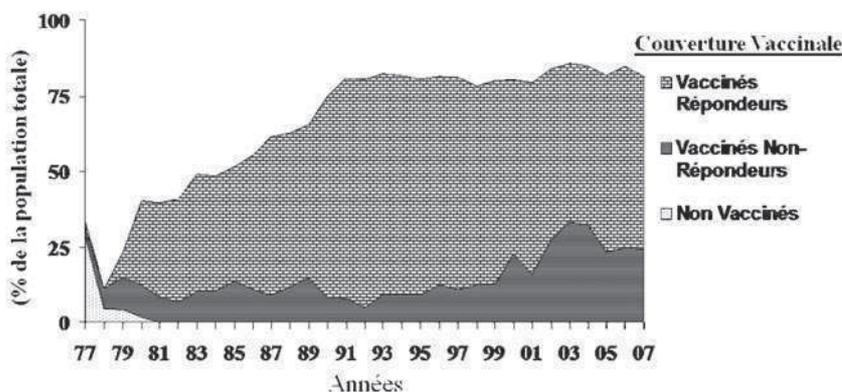
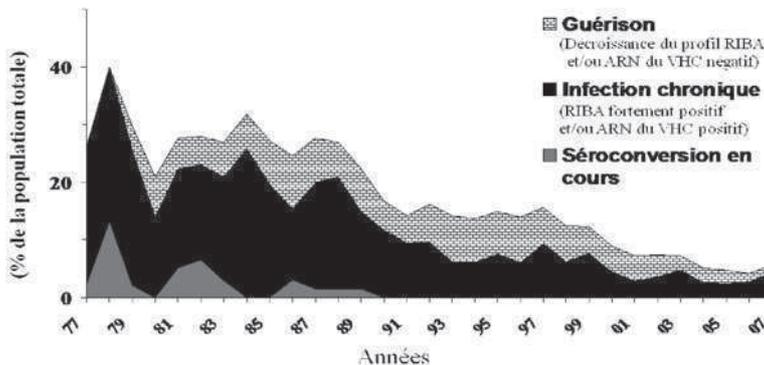


Figure 3 : Évolution de la prévalence des infections par le VIH (Situation du centre d'hémodialyse de Tours au mois de janvier de chacune des années)



La prévalence des sujets infectés par le VHC (profil RIBA compatible avec une virémie et/ou ARN du VHC positif) a fluctué entre 27% et 12% de 1977 à 1990. Le seuil de moins de 10% de sujets infectés a été franchi en janvier 1991. Cette prévalence diminue ensuite progressivement jusqu'à 4,5% en 2000. Puis on a une prévalence qui varie de 4,8% à un minimum de 2,4% pour 2005. En janvier 2007, la prévalence de l'hépatite C dans le centre est de 4,3% (figure 3).

### Évolution de l'incidence

#### • Hépatite B

Pour le calcul de l'incidence, toutes les personnes Anti-HBc négatives, qu'elles soient vaccinées ou non, ont

été considérées comme étant exposées au risque d'infection.

#### Le devenir des sujets exposés

Durant les 30 années d'étude, 14% (48/343) des 343 patients soumis au risque d'une infection par le VHB se sont infectés.

Avant 1981, date à partir de laquelle tous les patients du centre sont vaccinés, 91,7% (22/24) des patients qui n'étaient pas vaccinés (dont 7 incomplètement) ont été infectés contre 8,2% (26/319) des patients qui l'étaient (p<10<sup>-6</sup>). Parmi les patients vaccinés, 41,5% (22/53) des non-répondeurs se sont infectés contre seulement 1,4% (3/221) des patients répondeurs et 2,2% (1/45) des patients sous immunoglobulines Anti-HBs (tableau 3).

**Tableau 3 : Devenir des sujets exposés au risque d'infection par le VHB dans le centre d'hémodialyse de Tours en fonction du statut vaccinal (1977-2007)**

	Total	Non-vaccinés ou incomplètement*	Vaccinés			
			Total	Non-Répondeur	Sous IgG Anti-HBs	Répondeur
Population totale	343	24	319	53	45	221
Total infectés	48	22	26	22	1	3
% infectés	14,0%	91,7%	8,2%	41,5%	2,2%	1,4%
Infection chronique	23	16	7	7	0	0
(% des cas d'infection)	47,9%	72,7%	26,9%	31,8%		
Evolution favorable	25	6	19	15	1	3
(% des cas d'infection)	7,3%	27,3%	73,1%	68,2%	100%	100%

\* La vaccination a été considérée incomplète quand la séroconversion AgHBs et/ou Anti-HBc est survenue dans un délai inférieur à 16 semaines après le début de la vaccination. Tous les cas de cette catégorie sont survenus avant la mise en place en 1986, de la sérovaccination systématique des sujets non vaccinés ou non répondeurs à leur entrée dans le centre.

Les cas d'infection dans le centre d'hémodialyse de Tours sont survenus en très grande majorité avant 1987. On dénombre 43 cas (90%) dans la première décennie de l'étude et 36 cas (75%) au cours des 5 premières années (Figure 4).

#### Cas incidents et calcul de l'incidence

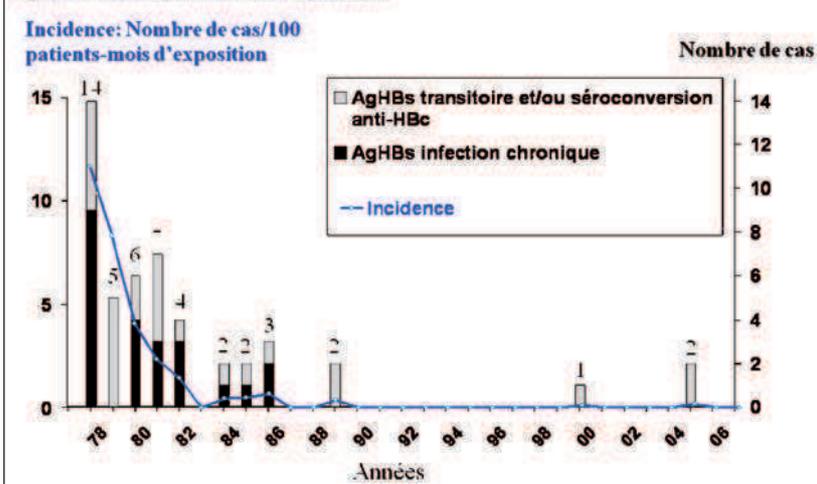
Dans le centre d'hémodialyse de Tours, sur les 30 années étudiées, les deux derniers cas incidents ayant évolué vers la chronicité se sont déclarés en 1985 (figure 4). Puis, 2 cas d'infection ont lieu en 1988, et au cours des 10 dernières années, 1 cas d'infection survient en 1999 et 2 cas en 2004. Ces 3 derniers cas montrent une séroconversion Anti-HBc sans que ne soit détecté l'AgHBs. Cette séroconversion est suivie d'une séroréversion après 1 à 2 ans.

L'incidence annuelle a été calculée pour une année donnée rapportée au nombre de mois/patients exposés au risque. L'incidence diminue de 11.67 cas/100 patients/mois en 1977 à 1,45 cas/100 patients/mois en 1981 pour atteindre des valeurs situées entre 0 et 0.67 cas/100 patients/mois de 1982 à 1988. Puis de 1997 à 2007, l'incidence est nulle exceptée pour les années 1999 et 2004 avec respectivement 0,13 et 0,19 cas/100 patients/mois.

#### Délai entre l'entrée dans le centre et l'infection à VHB

Le délai moyen entre l'entrée dans le centre et l'apparition de marqueurs d'infection (AgHBs et/ou Anti-HBc) est de 63 semaines. Il n'était que de 38 semaines (maximum : 195) pour les 32 sujets qui se sont infectés entre janvier 1977 et décembre 1980 alors qu'il était de 102 semaines (maximum : 349) pour les 13 sujets qui se sont infectés entre janvier 1981 et décembre 1988. Ce délai moyen entre l'entrée dans le centre et l'apparition de marqueurs d'infection est de 164 semaines pour les 3 derniers cas apparus entre 1988 et 2006.

**Figure 4 : Incidence annuelle des hépatites B**



Pour deux patients, la séroconversion a eu lieu dans le mois qui a suivi leur entrée dans le centre de Tours, le contage était donc imputable au centre où ils étaient précédemment pris en charge.

#### Symptomatologie des infections

Parmi les 129 sujets ayant eu des marqueurs d'infection par le VHB (AgHBs et/ou Anti-HBc positif) durant leur séjour dans le centre d'hémodialyse de Tours, 48 se sont infectés après leur entrée dans le centre.

On note que 33% (16/48) des sujets sont restés asymptomatiques sans élévation de leur taux d'ALAT au moment de la séroconversion. Seulement 1 patient a fait une hépatite aiguë symptomatique avec un ictère et un pic d'ALAT à 1100 UI/l. Les 31 autres patients ont seulement présenté une asthénie avec un taux d'ALAT modéré (56 à 588 UI/l) et une sérologie AgHBs positive. Pour 10 cas dont les 3 derniers cas, la détection de l'AgHBs n'a été que transitoire (moins de 1 mois pour 6 cas ; 6 mois pour 1 cas ; entre 1 et 2 ans pour 3 cas).

#### Évolution des infections

Parmi les cas incidents survenus chez les malades non vaccinés, 72,7% (16/22) ont évolué vers la chronicité alors que

chez les sujets non répondeurs à la vaccination, le taux d'évolution vers la chronicité, bien que plus faible, reste élevé 31,8% (7/22). Cependant, ni les 3 patients vaccinés répondeurs, ni le patient sous immunoglobulines n'ont présenté d'infection chronique (tableau 3).

Durant les 30 ans d'étude, 43 personnes ont été porteuses chroniques de l'AgHBs dans le centre: 13 l'étaient déjà au début de l'étude en 1977, 23 le sont devenues au cours de leur séjour dans le centre et 7 sont entrées dans le centre avec le statut AgHBs positif durant cette période. Seulement 3 de ces 43 personnes étaient présentes à la fin de l'étude en janvier 2007. Ces 3 personnes faisaient partie des personnes AgHBs positif à leur entrée dans le centre d'hémodialyse.

Durant cette étude, 3 cas de séroconversion (de l'AgHBs vers les Anti-HBs) ont été observées, après 3 ans, 11 ans et 14 ans de chronicité.

#### • Hépatite C

#### Le devenir des sujets exposés

La totalité des cas incidents ont eu lieu dans les 12 premières années de l'étude, de 1977 à 1988, le dernier cas datant d'août 1988.

Durant les 20 premières années de l'étude, 11% (24/214) des patients exposés au risque d'hépatite C (anti-HCV négatif) ont été infectés. Parmi ces 24 cas, 92% (22/24) sont survenus durant la première décennie et 63% (15/24) pendant les cinq premières années.

Pour 83% (20/24) des cas incidents, une notion de transfusion sanguine peut être rapportée : 75% (15/20) ont été transfusés dans les 2 à 6 mois précédents la séroconversion et 65% (13/20) dans les 2 à 4 mois précédents.

### Cas incidents et calcul de l'incidence

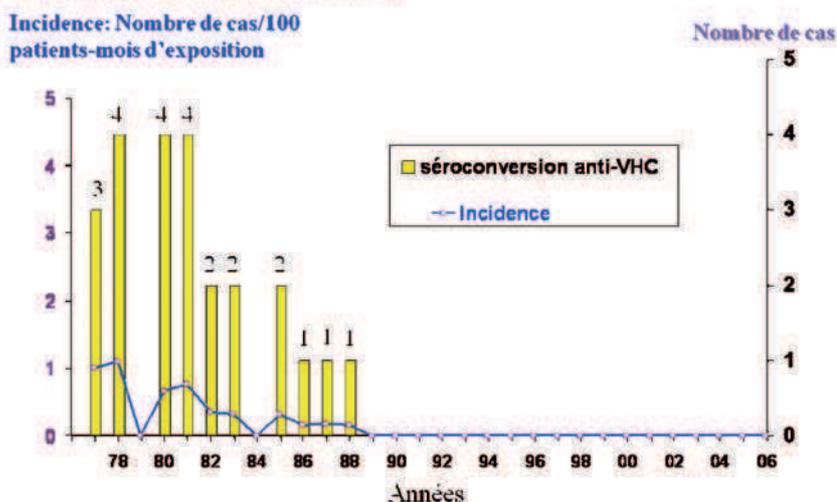
L'incidence annuelle est basse puisqu'elle est passée de 1 cas pour 100 patients/mois d'exposition en 1977 à 0.33 cas pour 100 patients/mois en 1983 et 0.16 cas pour 100 patients/mois en 1988. L'incidence maximale a lieu en 1978 avec 1.11 cas pour 100 patients/mois.

Depuis 1988, il n'y a pas eu de nouveau cas d'infection dans le centre (figure 5).

### Délai entre l'entrée dans le centre et l'infection à VHC

Le délai moyen entre l'entrée dans le centre et l'apparition de marqueurs sériques d'infection (Anti-VHC) est de 129 semaines. Ce délai moyen n'était que de 94 semaines (maximum: 310) pour les 11 sujets qui se sont infectés entre janvier 1977 et décembre

Figure 5: Incidence annuelle des hépatites C



1980 contre 159 semaines (maximum: 491) pour les 13 sujets qui se sont infectés entre janvier 1981 et décembre 1988.

Pour 2 des patients, la séroconversion est apparue durant le premier mois de leur entrée au centre d'hémodialyse de Tours. Leur contamination a donc eu lieu dans le centre qu'ils fréquentaient auparavant.

### Symptomatologie des infections

Sur les 24 patients qui se sont infectés dans le centre, 3 (12.5%) n'ont présenté aucun symptôme et n'ont pas eu d'élévation des ALAT au moment de la séroconversion. Une seule personne a fait une hépatite aiguë avec une élévation des ALAT à 1044 UI/l et pour les 20 autres patients (83%), l'élévation des ALAT était modérée (57 à 482 UI/l).

On constate que pour 4 patients parmi les 20 patients précédents, la séroconversion Anti-VHC était contemporaine d'une infection récente par le VHB.

### Évolution des infections

Parmi les 58 sujets qui, durant leur séjour dans le centre d'hémodialyse de Tours entre 1977 et 2007, ont eu des marqueurs d'infection par le VHC (Anti-VHC positif), 11 étaient présents au début de l'étude en janvier 1977, 23 sont entrés séropositifs dans le centre et 24 le sont devenus durant leur séjour. En janvier 2007, il ne restait que 4 patients ayant des marqueurs d'infection dont 3 sont toujours infectés par le VHC (ARN VHC positif).

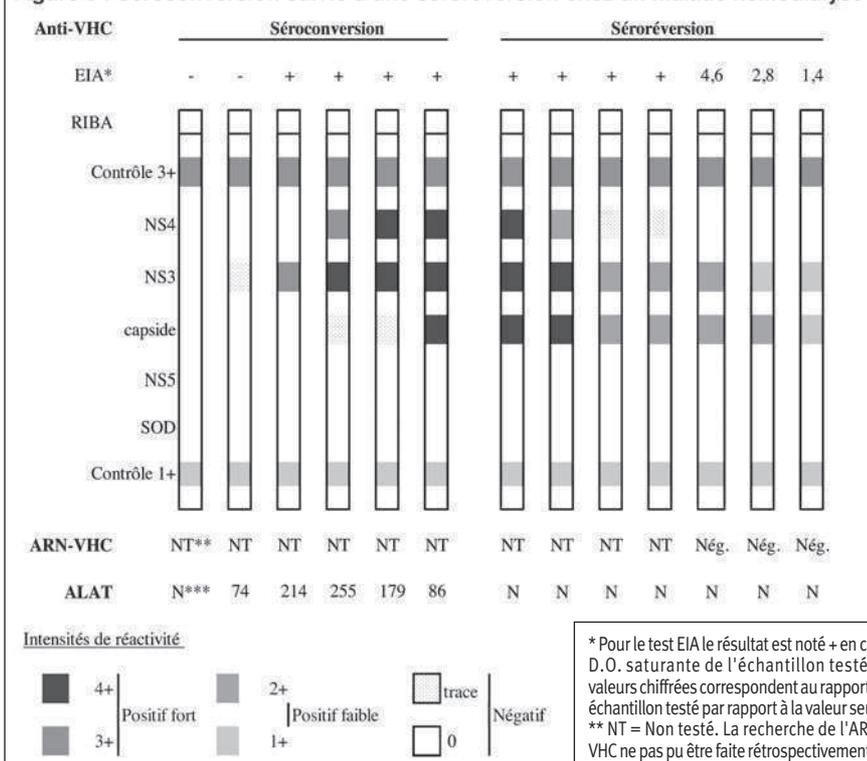
Pour 15 des 24 cas de séroconversion une surveillance de plus de 5 ans a été possible. 7 ont évolué vers la chronicité et 8 vers la guérison :

- Le diagnostic d'évolution vers la chronicité des 7 cas repose sur la persistance d'un profil RIBA Anti-VHC stable, compatible avec l'existence d'une virémie. Ce principe a pu être confirmé pour 4 de ces 7 cas, une PCR ayant pu être réalisée à partir de 1993 montrant une positivité de l'ARN du VHC sur au moins 2 prélèvements.

- Le diagnostic d'évolution vers la guérison des 8 cas repose sur l'observation d'une évolution vers une séroréversion, c'est-à-dire une diminution du profil de positivité Anti-VHC avec le test RIBA au cours de la surveillance. Cette évolution vers une séroréversion débutait entre 1 et 13 ans après le début de séroconversion. L'évolution vers la guérison a pu être confirmée par une recherche de l'ARN du VHC négative par PCR pour 4 sujets encore présents dans le centre en 1993, date à partir de laquelle la PCR a commencé à être pratiquée.

La figure 6 illustre un de ces cas de guérison.

Figure 6 : Séroconversion suivie d'une séroréversion chez un malade hémodialysé



\* Pour le test EIA le résultat est noté + en cas de D.O. saturante de l'échantillon testé. Les valeurs chiffrées correspondent au rapport D.O. échantillon testé par rapport à la valeur seuil.  
 \*\* NT = Non testé. La recherche de l'ARN du VHC ne pas pu être faite rétrospectivement.  
 \*\*\* N = Valeur de l'activité sérique de l'ALAT dans les limites de la normale.  
 Nég = Négatif

Pour deux patients du centre, une séroréversion presque totale a été observée, c'est-à-dire qu'ils sont passés d'un statut de nette séropositivité Anti-VHC à celui d'une sérologie Anti-VHC quasi-indétectable.

Parmi les 34 patients ayant une sérologie Anti-VHC positive au moment de leur entrée dans l'étude (11 sujets présents en janvier 1977 et 23 entrent au cours de l'étude), 9 patients sont restés dans le centre plus de 5 ans :

- 6 patients avaient un profil RIBA Anti-VHC stable, compatible avec l'existence d'une infection chronique, confirmée par la détection de l'ARN du VHC dans les 4 cas pour lesquels le test a pu être réalisé.

- 3 patients ont évolué vers la guérison, le diagnostic reposant sur une évolution vers une séroréversion débutant 1 ou 2 ans après l'entrée dans l'étude. Pour 2 cas, le diagnostic a été confirmé par une recherche de l'ARN du VHC négative.

## Discussion

### Hépatite B

- **L'impact de la vaccination**

L'extinction de l'épidémie à VHB dans le centre est le reflet de la grande efficacité de la vaccination contre le VHB. Les figures 1, 2 montrent une diminution du nombre de patients Anti-HBc positif parallèlement à une augmentation de la proportion de patients vaccinés. L'impact de l'immunisation des patients dialysés se concrétise dès 1981. Environ 75% des cas incidents d'hépatite B ont été observés entre 1977 et 1981, période qui correspond à la généralisation de la politique vaccinale.

En 30 ans d'études, il n'a pas été observé de cas d'infection chronique chez les patients répondeurs au vaccin ou protégés par l'injection d'immunoglobulines Anti-HBs.

- **Réponse à la vaccination**

Au début de l'étude en janvier 1978, la majorité des patients (89%) avaient déjà eu un contact avec le virus. Le centre comptait alors seulement 5 patients non infectés dont 3 qui étaient vaccinés mais non répondeurs. Parmi la population du centre, la proportion de sujets vaccinés développant une réponse vaccinale

progressait ensuite rapidement avec 28% de réponse vaccinale en 1980 et 52% en 1987. Un maximum est atteint en 1992, avec 76% de sujets répondeurs et ce pourcentage diminue jusqu'à 57% en 2007 avec un minimum de 52,4% pour 2003 (figure 2).

La mauvaise réponse à la vaccination des hémodialysés a été rapportée pour être en relation avec l'immunodépression induite par l'insuffisance rénale chronique, mais elle est aussi liée à l'âge des patients. En effet, il a été prouvé que l'efficacité du vaccin décroît avec l'âge et ceci dès l'âge de 40 ans. Or, la moyenne d'âge des patients du centre est de 64 ans sur les 30 années étudiées. Elle passe de 49 ans en 1977 à 72 ans en 2006. Une étude publiée en 1982 sur l'essai clinique du vaccin contre l'Hépatite B en France, dans les centres d'hémodialyses du Val de Loire, montrait une très bonne réponse à la vaccination chez le personnel soignant (94,4%) et une réponse variable en fonction de l'âge chez les patients hémodialysés chroniques. En effet, les taux de séroconversion Anti-HBs étaient de 95% chez les jeunes patients de moins de 20 ans et diminuaient à 38% chez les patients de plus de 60 ans. Cependant, l'étude dans le centre d'hémodialyse de Tours ne me permet pas de dégager une différence significative entre la réponse vaccinale des patients âgés de plus de 40 ans ou de moins de 40 ans, du fait d'un faible effectif de patients de moins de 40 ans (24 patients).

- **La prévalence**

En 30 ans, la prévalence des sujets ayant eu un contact avec le VHB (Anti-HBc positif) est passée de 67% en janvier 1977 à 18,6% en janvier 2007. Parallèlement, la prévalence des sujets infectés (AgHBs positif) chutait de 31% en janvier 1977 à 4,3% en janvier 2007.

La figure 1 met en évidence plusieurs dates clés. Janvier 1978 marque un pic de prévalence de sujets Anti-HBc positif (89% de la population du centre) et de sujets porteurs d'une infection chronique (44,5% de la population de centre). Janvier 1991 marque une transition entre 2 périodes : de 1978 à 1991, les prévalences des Anti-HBc et de l'AgHBs diminuent progressivement, alors que de 1991 à 2007 ces prévalences se stabilisent.

Ainsi, après 1991, les sujets ayant une sérologie AgHBs positive ne correspondaient qu'à des sujets qui étaient déjà porteurs chroniques à leur entrée dans le centre. En effet, l'incidence intracentre de nouveaux cas a été nulle depuis 1985, et ce malgré la persistance de ce risque, comme le montrent les cas de séroconversion Anti-HBc en 1988, 1999 et 2004. Ceci montre que l'éradication de l'infection chronique est un objectif qui peut être atteint.

- **L'incidence**

De 1977 à 2007, 14% des patients à risque d'hépatite B (Anti-HBc négatif) ont été infectés. Parmi les patients non-vaccinés 91,7% se sont infectés contre seulement 8,2% des patients vaccinés. De plus, parmi les patients vaccinés, 41,5% des non-répondeurs se sont infectés contre 1,4% des patients répondeurs et 2,2% des patients sous immunoglobulines Anti-HBs (Tableau 3). Même en l'absence d'immunité humorale objectivable, la différence entre les pourcentages d'infection des non-vaccinés et des non-répondeurs peut s'expliquer par l'existence d'une immunité protectrice chez certains des non-répondeurs.

Les cas d'infection dans le centre d'hémodialyse de Tours sont survenus en très grande majorité avant 1987 avec 90% dans la première décennie de l'étude et 75% au cours des 5 premières années. La majorité des cas d'infection a eu lieu avant l'application du protocole de vaccination renforcé en 1986, incluant la vaccination des patients avant l'entrée dans le centre et l'injection d'immunoglobulines Anti-HBs chez les patients en cours de vaccination ou non-répondeurs au moment de leur entrée dans le centre. Depuis la mise en place de ce protocole, seulement 5 cas d'infections ont été observés.

Dans le centre d'hémodialyse de Tours, sur les 30 années étudiées, les deux derniers cas incidents ayant évolué vers la chronicité se sont déclarés en 1985. Puis au cours des 20 dernières années de l'étude, on observe seulement 2 cas d'infections en 1988, 1 cas en 1999 et 2 cas en 2004. Les 3 derniers cas ont concerné des patients qui étaient répondeurs à la vaccination mais dont l'immunité humorale Anti-HBs n'était plus détectable.

Il est important de signaler que ces sujets n'ont pas fait d'infection durable. Seule une séroconversion Anti-HBc isolée a été observée, avec une disparition des Anti-HBc en 1 à 2 ans.

Le pourcentage de cas incidents dans la population totale du centre a chuté très rapidement de 33% en 1977 à 7% en 1981. Puis ce pourcentage oscille entre 0% et 4,5% durant la période 1982-1988 et entre 0% et 2,6% de 1989 à 2007. Ce pourcentage élevé de cas incidents en 1977 montre qu'au début de l'étude, l'hépatite B sévissait dans le centre d'hémodialyse de Tours. A cette époque, pour un patient entrant dans le centre de Tours, le risque d'infection par le VHB dans les 5 mois après son admission avait été estimé à 38%.

La quasi-totalité des infections par le VHB peut être imputée à une dissémination nosocomiale dans le centre, puisqu'en 1977 le risque de transmission de l'hépatite B via les transfusions sanguines était déjà très. De par l'intense virémie des hépatites B et du fait de la longue résistance du virus dans l'environnement, de faibles brèches dans l'application des précautions d'hygiène universelles ont permis la dissémination du virus de patient à patient dans le centre.

- **Délai entre l'entrée dans le centre et l'infection à VHB**

Le délai moyen entre l'entrée dans le centre et l'apparition de marqueurs d'infection (AgHBs et/ou Anti-HBc) est de plus en plus long au cours de l'étude. Il passe de 38 semaines de 1977 à 1980 à 102 semaines entre 1981 et 1988, puis à 164 semaines pour les 3 derniers cas apparus entre 1988 et 2007. Au cours du temps, les nouveaux cas se sont infectés après un temps plus long de présence dans le centre. Ce qui est en relation avec la diminution du réservoir de virus (nombre de patients AgHBs positif) donc avec un moindre risque de contamination pour les nouveaux arrivants.

- **Évolution des infections**

Un taux élevé de passage à la chronicité chez les dialysés, lors d'une infection par le VHB est connu. De plus, l'évolution de l'infection à VHB est corrélée au statut vaccinal hépatite B

des patients. Parmi les patients qui se sont infectés dans le centre, 72,7% des sujets non-vaccinés et 31,8% des sujets non-répondeurs à la vaccination ont évolué vers la chronicité.

La différence entre les pourcentages d'évolution vers la chronicité des non-vaccinés et des non-répondeurs peut là encore s'expliquer par l'existence d'une immunité protectrice non objectivable chez certains des non-répondeurs. Cependant, aucun des patients vaccinés répondeurs ou sous immunoglobulines n'ont présenté d'infection chronique. Chez les sujets faiblement répondeurs et quel que soit le titre des Anti-HBs, une contamination par le VHB ne provoque que des infections cliniquement muettes ou pauci symptomatiques n'évoluant en aucun cas vers la chronicité.

## Hépatite C

- **La prévalence**

En 30 ans, la prévalence des sujets ayant eu un contact avec le VHC (Anti-VHC positif) a chuté de 26% en 1977 à 14% en 1997 et 6% en 2007. La prévalence des sujets Anti-VHC positif n'est passée en dessous des 20% qu'après 1989.

La prévalence des sujets infectés par le VHC (ARN du VHC positif) a fluctué entre 27% et 12% de 1977 à 1990. Le seuil de moins de 10% de sujets infectés a été franchi en janvier 1991. En janvier 2007, la prévalence de l'hépatite C dans le centre est de 4,3% (figure 3).

La prévalence de l'hépatite C est plus haute chez les dialysés chroniques que dans la population générale. Selon l'étude épidémiologique de 2004, la prévalence de l'infection à VHC dans la population adulte française était de 0,84% pour l'Anti-VHC et de 0,53% pour les infections chroniques. Dans le centre d'hémodialyse de Tours en 2004, la prévalence est de 5% pour l'Anti-VHC et de 2,6% pour l'ARN du VHC. Les flux d'entrée et de sortie de patients VHC positif dans le centre ainsi que de l'émergence des nouveaux cas jusqu'en 1988 conduisent à cette diminution de la prévalence.

La figure 3 distingue les sujets en cours de séroconversion, des sujets ayant une infection chronique et des sujets guéris. En 1977, la proportion d'infections chroniques est probablement surestimée car la recherche de l'ARN du VHC par PCR n'a pas pu être faite rétrospectivement et le recul n'est pas suffisant pour juger d'une éventuelle décroissance de l'immunoblot. L'interprétation d'une évolution favorable par décroissance de l'immunoblot a été validée par la PCR dès son utilisation en 1993, permettant ainsi une confirmation rétrospective de l'interprétation des résultats antérieurs.

- **L'incidence**

En 1977 quand l'étude commence, il existe 2 modes de transmission de l'hépatite C chez les hémodialysés : la transfusion sanguine et la transmission intra-centre. De ce fait, il aurait été logique de constater à cette époque plus d'infections par le VHC que par le VHB puisque la transmission nosocomiale restait le seul mode de contamination des hémodialysés par le VHB. Bien au contraire, l'incidence des infections à VHB (11,67 cas pour 100 patients/mois en 1977) était plus grande que l'incidence des infections à VHC (1 cas pour 100 patients/mois en 1977). Ceci s'explique par une plus grande infectiosité du VHB (virémie de  $10^9$  particules virales par ml pour le VHB contre  $10^6$  particules virales par ml pour le VHC).

Durant les 20 premières années de l'étude, 11% des patients exposés au risque d'hépatite C (Anti-VHC négatif) ont été infectés. Ces cas incidents sont survenus au début de l'étude avec 92% durant la première décennie et 63% pendant les cinq premières années.

De plus, l'étude montre que la majorité des séroconversions Anti-VHC survenues dans le centre sont imputables à une transfusion dans les 6 mois (75%). Les autres infections semblent être dues à une dissémination nosocomiale du virus.

L'incidence annuelle du VHC est passée de 1 à 0.16 cas pour 100 patients/mois de 1977 à 1988.

Depuis 1988, il n'y a pas eu de nouveau cas d'infection dans le centre. Cette chute de l'incidence au cours des années 1980 s'explique par une diminution du risque transfusionnel du fait de la remise en cause des indications transfusionnelles. A ceci, vient s'ajouter un risque nosocomial faible des sujets chroniquement infectés par le VHC présent dans le centre, constituant un risque infectieux plus faible que pour le VHB. On constate que le dernier cas de contamination par le VHC dans le centre a eu lieu avant l'utilisation de l'érythropoïétine (AMM en 1989) et le dépistage des Anti-VHC chez les donneurs de sang (mars 1990).

- **Délai entre l'entrée dans le centre et l'infection à VHC**

Le délai moyen entre l'entrée dans le centre et l'apparition de marqueurs sériques d'infection (Anti-VHC) n'était que de 94 semaines entre 1977 et 1980 contre 159 semaines entre 1981 et 1988. Au cours de l'étude, comme pour le VHB, les nouveaux cas se sont infectés après un temps plus long de présence dans le centre. Ceci semble lié à la diminution du nombre de patients ARN du VHC positifs donc à un moindre risque de contamination pour les nouveaux arrivants.

- **Séroréversion**

Pour deux patients une séroréversion presque totale a été observée, c'est-à-dire qu'ils sont passés d'un statut de séropositivité Anti-VHC à celui d'une sérologie Anti-VHC quasi-indétectable. Ce type d'observation montre que des sujets ayant été infectés par le VHC et qui ont évolué vers la guérison, sont susceptibles de perdre toute trace sérologique du contact avec le VHC. Dans le cas d'enquêtes de séroprévalence, ces cas de séroréversion complète (Anti-VHC négatif avec le test de dépistage) ne seraient pas comptabilisés comme des sujets ayant été infectés par le VHC. Par ailleurs les extrapolations qui sont faites de la proportion de sujets chroniquement infectés par le VHC à partir des données de prévalence conduisent à une majoration du taux de passage à la chronicité.

## Conclusion

L'originalité de ce travail est de retracer 30 ans d'histoire naturelle de l'infection par le VHB et le VHC dans le centre d'hémodialyse de Tours qui a été le premier au monde à bénéficier d'une vaccination contre l'hépatite B.

Au début de l'étude, en 1977, la maîtrise du risque transfusionnel B ne freinait pas la dissémination intra-centre du VHB. Cette dissémination s'explique par une transmission de personnes à personnes, favorisée par la grande infectiosité du VHB dès que survient le moindre défaut dans l'application des mesures d'hygiène. A cette même époque, on pouvait penser que le risque d'infection était plus important pour l'hépatite C, puisque 2 types d'exposition au risque existaient : la transfusion et la transmission nosocomiale. Or, au début de l'étude, avant que les effets de la prévention vaccinale ne se ressentent, le risque infectieux de l'hépatite B était plus important que celui de l'hépatite C en termes de nombre de sujets infectés et de rapidité d'infection. Parmi les 424 sujets étudiés, 129 (30%) ont été infectés par le VHB alors que seulement 58 (14%) l'ont été par le VHC, avant ou après leur entrée dans le centre.

Au cours des 30 années étudiées, ce sont 48 patients qui ont été infectés par le VHB durant leur présence dans le centre contre seulement 24 par le VHC. De plus, le délai entre l'entrée dans le centre et la séroconversion a été en moyenne plus rapide pour l'hépatite B (63 semaines) que pour l'hépatite C (129 semaines). Ces résultats montrent que dans le centre d'hémodialyse de Tours, l'hépatite B constituait un risque infectieux plus important que l'hépatite C.

La maîtrise du risque transfusionnel et l'application des règles d'hygiène dans les centres d'hémodialyse n'ont pas suffi pour supprimer le risque d'infection par l'hépatite B. En revanche, la prévention par vaccination a conduit à une éradication de l'infection chronique du VHB. La dernière infection ayant évolué vers

la chronicité remonte à 1985. De plus, chez les patients répondeurs au vaccin ou protégés par l'injection d'immunoglobulines Anti-HBs, en 30 ans d'études, aucun cas d'infection chronique n'a été observé. La vaccination protège donc de la maladie puisque, au cours de la dernière décennie, le risque infectieux persiste comme en attestent les 3 cas incidents d'infection par le VHB objectifs par la présence transitoire d'Anti-HBc. Ces 3 patients n'ont pas fait d'infection symptomatique et n'ont pas évolué vers une infection chronique. Le virus semble avoir été rapidement éliminé par le système immunitaire.

Si la maîtrise du risque transfusionnel n'a pas permis l'éradication du VHB, les résultats de cette étude tendent à prouver qu'une maîtrise de ce risque ainsi que l'application des règles d'hygiène, a suffi à faire disparaître les cas d'infection à VHC dans le centre d'hémodialyse de Tours. Ce risque a été contenu grâce à une révision des indications transfusionnelles, avant même la mise sur le marché de l'EPO (1989) et le dépistage des Anti-VHC chez les donneurs de sang (1990). Le dernier cas d'infection à VHC dans le centre date de 1988. Par ailleurs, si la prévalence de l'infection chronique par le VHB ou le VHC n'est pas nulle, elle s'explique par l'entrée dans le centre de sujets déjà infectés, entretenant ainsi la persistance du risque infectieux.

Désormais, être hémodialysé au centre du CHU de Tours ne constitue plus un facteur de risque majeur d'infection par le VHB ou le VHC. Le risque B étant maîtrisé grâce à la vaccination alors que le risque C est contenu par la maîtrise du risque transfusionnel. Néanmoins, les mesures de prévention doivent être maintenues car, même si le centre d'hémodialyse de Tours n'apparaît plus comme un service à très haut risque de transmission d'hépatites virales B ou C, il entre encore régulièrement dans le centre des sujets AgHBs positif ou Anti-VHC positif/ARN du VHC positif, constituant des réservoirs de virus susceptibles de transmettre l'infection aux autres patients en cas de défaillances dans l'application des règles d'hygiène.