TRANSCRIPTASE

Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°68 - septembre 98

TRANSMISSION

Incidence et facteurs de risques associés au VHC chez les usagers de drogues

Julien Emmanuelli
Réseau National de Santé Publique (Saint-Maurice)

Incidence and risk factors for hepatitis C among drug users in Baltimore, Maryland
Villano S.A., Vlahov D., Nelson K.E., Lyles C.M., Cohn S., Thomas D.L.
Journal of Clinical Microbiology, 1997, 35, 12, 3274-3277

Entre 1988 et 1996, l'incidence et les facteurs de risques associés à l'hépatite C ont été étudiés au sein d'une cohorte d'usagers de drogues de Baltimore. Si les résultats concernant les risques confirment le rôle de certaines pratiques liées à l'injection, ils soulignent cependant sans pouvoir l'expliquer le cas d'usagers demeurant séronégatifs au VHC malgré une exposition forte et durable.

Aux Etats-Unis, où 42% des cas aigus d'hépatite C seraient attribuables à l'injection de drogues, de nombreuses études transversales réalisées auprès d'usagers de drogues font état de taux de séroprévalence au VHC compris entre 60 et 90%, associant généralement usage de drogue et infection au VHC, indépendamment des comportements sexuels et des facteurs démographiques.

Cependant, les limites classiques de ce type d'études concernant les liens temporels entre des pratiques et des risques (certaines contaminations se sont produites des années avant qu'on évalue les comportements des usagers de drogues) ainsi que l'absence conjointe d'études prospectives relatives à l'hépatite C chez les usagers de drogues ont conduit des chercheurs de Baltimore, Maryland, à mettre en place une étude longitudinale rétrospective en s'appuyant sur des éléments de suivi d'une cohorte d'usagers déjà constituée depuis 1988 (cohorte ALIVE pour AIDS Link to IntraVenous Experience).

Historiquement, cette cohorte consacrée à l'histoire naturelle de l'infection à VIH était constituée de 2921 usagers de drogue recrutés entre 1988 et 1989 à Baltimore. Au moment de leur inclusion, ces sujets devaient à la fois être âgés d'au moins 18 ans, être séronégatifs au VIH, et déclarer au moins une expérience d'injection de drogue dans les dix dernières années. Lors de la visite d'inclusion, un échantillon de sang était prélevé et un questionnaire portant sur les caractéristiques démographiques, les comportements sexuels et les pratiques liées à la consommation de produits était administré. Puis les usagers inclus étaient revus périodiquement tous les 6 mois, indépendamment de leur statut sérologique vis-à-vis du VIH, pour faire faire une prise de sang et passer un questionnaire.

A partir des résultats des échantillons sanguins prélevés semestriellement depuis 1988 dans la cohorte ALIVE, les auteurs de la présente étude ont rétrospectivement constitué un sous-groupe de sujets séronégatifs au VHC afin d'étudier l'incidence et les facteurs de risques associés à l'hépatite C chez les usagers de drogues sur une période de 8 ans. Pour y parvenir pratiquement, une recherche d'anticorps anti-VHC fut réalisée pour les usagers dont les échantillons de sang étaient disponibles dans l'année de leur première visite. Après

avoir identifié et regroupé les usagers séronégatifs à l'inclusion, les auteurs en ont réévalué le statut VHC après plusieurs années de suivi en testant leur plus récent échantillon de sang disponible depuis mai 1996. Chez ceux qui avaient séroconverti depuis leur dernière visite, les auteurs testaient alors tous les échantillons de sang disponibles antérieurement à intervalle de six mois afin de dater le plus précisément le moment de la contamination. Les séroconversions étaient confirmées par recherche d'ARN viral, et en cas de négativité, par une recherche complémentaire d'anticorps (*immunoblot assay*).

Les taux d'incidence correspondent au nombre de séroconversions rapporté aux personnes années à risque (PA). Par convention, la date de séroconversion était située à égale distance dans le temps entre le dernier test négatif et le premier test positif. Pour explorer les facteurs de risques de VHC, les auteurs ont par ailleurs associé à la constitution de la cohorte historique une étude cas-contrôle entre usagers ayant séroconverti et usagers demeurant séronégatifs dans une proportion de un pour quatre appariés sur la date d'entrée dans la cohorte et la durée de suivi.

Sur les 1593 usagers pour lesquels les auteurs disposaient d'un échantillon de sang prélevé entre leur première visite et jusqu'à un an après, 8,9% (142) se sont avérés séronégatifs pour le VHC au moment de leur inclusion dans la cohorte. Comparés aux séropositifs, ces usagers étaient plus jeunes et plus souvent blancs. Ils déclaraient avoir moins fréquemment consommé des drogues et pendant de plus brèves périodes tout comme ils se disaient moins enclins à partager leurs seringues. Les taux de prévalence moins élevés d'autres marqueurs d'exposition comme le VIH et le VHB retrouvés chez ces sujets semblaient effectivement confirmer cette tendance à une moindre prise de risques.
Après une période de suivi de 8 ans, le taux d'incidence calculé pour le VHC est de 6,4 pour 100 personnes-années (PA). Cependant, l'analyse des taux d'incidence annuelle montre que ce taux global n'est pas constant dans le temps puisqu'un grand nombre d'usagers semblent s'être contaminés dans les deux premières années du suivi (13,4/100 PA de 1988 à 1990 versus 2,3/100 PA de 1990 à 1996, durée médiane de séroconversion d'1,1 an).

Aucun élément de l'étude ne permet d'imputer cette baisse brutale de l'incidence à une diminution des pratiques à hauts risques liées à l'usage de drogues à Baltimore. D'abord parce que ce phénomène coïncide avec une baisse globale des contaminations au VHC chez les usagers de drogue enregistrée à la même période par les *Center of Disease Control and Prevention* sur l'ensemble des Etats-Unis. Ensuite, parce que les taux d'incidence VHC ont ré-augmenté depuis 1996 parmi les jeunes usagers de drogue de Baltimore. Pour les auteurs, cette diminution brutale de l'incidence du VHC traduirait plutôt une saturation de l'exposition des personnes à risque, 93% des usagers de la cohorte ALIVE ayant déjà été contaminés en 1991.

Concernant les liens éventuels entre expositions au VIH et au VHC, les auteurs précisent que, sur les 142 usagers séronégatifs au VHC, 13 étaient déjà infectés par le VIH qui ne différaient pas, en termes de risques de séroconversion au VHC, des autres usagers de ce groupe. Parmi le sous-groupe d'usagers séronégatifs au VIH et au VHC au début du suivi, respectivement 41 et 13 usagers ont été contaminés par le VHC et le VIH, ce qui équivaut sur 8 ans à des taux d'incidence de 6,7/100 PA et de 1,7/100 PA. Rappelant que le VHC est plus répandu et plus transmissible que le VIH, les auteurs montrent que l'écart entre ces taux tient surtout au grand nombre des séroconversions au VHC dans les deux premières années (13,4 PA de 1988 à 1990) puisque par la suite l'incidence du VHC (2,3 PA de 1990 à 1996) se rapproche de celle du VIH, constante dans le temps.

Après croisement avec les variables socio-démographiques, le risque de contamination par le VHC ne semble lié ni à l'âge, ni au sexe, ni au niveau d'études, ni encore au statut professionnel ou à l'ancienneté de la consommation de drogue à l'inclusion dans la cohorte. De même, les auteurs ne trouvent aucune association entre ce risque et le fait d'être sans domicile fixe, le niveau des revenus dans l'année précédant l'inclusion, ou les antécédents d'incarcération dans les dix ans précédant l'inclusion dans la cohorte.

Pour ce qui a trait aux pratiques de consommation des produits, l'analyse en régression logistique fait en revanche apparaître un risque maximum d'infection au VHC chez les usagers consommant des produits plus d'une fois par jour

(OR=5,1) et déclarant partager leurs seringues (OR=5,7) ou fréquenter les *"shooting galleries"* (OR=5,7). Comme de nombreuses études transversales l'ont déjà suggéré, aucun lien significatif n'existe par ailleurs entre l'infection à VHC et les pratiques sexuelles (orientation sexuelle, nombre de partenaires, notion de travail sexuel, antécédents de maladies sexuellement transmissibles). L'ajustement sur l'âge à l'inclusion est sans effet sur l'estimation des risques relatifs, qu'il s'agisse des variables liées à la consommation de drogues ou aux comportements sexuels.

Bien que leur étude confirme que le risque de contamination VHC chez les usagers de drogues est essentiellement lié aux pratiques de consommation de produits (avoir consommé de la drogue plus d'une fois par jour, avoir partagé les seringues, avoir partagé les récipients de préparation des produits), les auteurs constatent cependant que si la plupart des usagers qui sont restés séronégatifs ont renoncé à l'usage des drogues, quelques-uns uns d'entre eux ont néanmoins poursuivi les injections, certains partageant même les seringues, sans jamais séroconvertir. En l'absence d'éléments pouvant étayer, même partiellement, ce constat insolite, les auteurs préconisent la mise en place d'études spécifiques afin d'en appréhender les déterminants biologiques et comportementaux et concluent que les efforts pour prévenir l'infection à VHC doivent se concentrer sur la réduction de l'injection de drogue et des pratiques de partage du matériel chez les usagers de drogue.

L'intérêt principal de cette étude réside à nos yeux dans la possibilité de disposer d'une cohorte d'usagers de drogues afin de mesurer l'incidence de l'infection à VHC à partir de tests sérologiques et de pouvoir plus solidement documenter la nature des risques associés. Bien qu'elle ait sans doute engendré une importante économie de moyens logistique et budgétaire, l'originalité méthodologique de cette étude s'accompagne cependant d'un certain nombre de biais ou de limites, classiques dans ce genre d'étude. Au-delà de ces aspects intrinsèquement liés au type de l'étude, certains résultats ou leurs interprétations relatifs aux risques appellent également quelques commentaires.

Rien n'est d'abord dit sur les éventuels perdus de vue, et la manière dont ils pourraient significativement différer du

groupe de l'étude. De même, dans l'hypothèse où les usagers différeraient en termes de profils socio-démographiques et de comportement à risques selon qu'ils fréquentent un centre de soins, un programme de soins ou qu'ils sont hors d'atteinte de tout dispositif d'aide et de prévention, il aurait été intéressant de connaître plus précisément le lieu de recrutement des sujets de la cohorte et plus particulièrement ceux du sous-groupe de cette étude pour en évaluer l'éventuel effet protecteur ou exposant.

Dans cette perspective, Des Jarlais avait déjà montré dans une étude cas-témoins réalisée à Tacoma, Washington, et comparant 20 usagers de drogues atteints d'hépatite C et 26 autres usagers témoins, que la fréquentation du programme d'échange de seringues local était associée à un risque sept fois moins important d'être atteint d'hépatite C **(1)**.
Concernant enfin la baisse de l'incidence du VHC dans le sous-groupe étudié, les auteurs concluent à un effet de saturation sans évoquer, même de manière accessoire, la possibilité d'un biais de sensibilisation des usagers suivis au risque VHC et à l'adoption progressive par certains d'entre eux de comportements à moindre risque (effet de cohorte d'autant plus marqué que des soins ou des services de counselling sont proposés en plus des questionnaires et des prises de sang).
Contraints par un questionnaire destiné à priori à explorer les risques spécifiquement liés au VIH, les auteurs n'ont pu recueillir aucun élément relatif au contexte de l'injection et aux produits. Il aurait été pourtant intéressant de tester longitudinalement certains résultats d'études transversales comme ceux de Garfein et coll. **(2)** qui ont établi une relation entre prévalence du VHC et caractéristiques de l'initiation à l'injection : le risque de transmission est plus élevé lorsque le passage à l'injection se produit à un âge inférieur à 16 ans, avec l'aide de plus d'une personne, avec un pair plus âgé de cinq ans que soi et/ou pendant une période de plus de deux mois. Ou un lien entre prévalence du VHC et injection de cocaïne, particulièrement en association avec d'autres produits et/ou à une fréquence supérieure à une fois par jour.
Pour les mêmes raisons, les auteurs précisent qu'ils n'ont pu approfondir le détail de pratiques ou de gestes actuellement incriminés dans l'infection au VHC en tant que modes de contamination accessoires. En particulier, aucune donnée sur l'environnement immédiat ne peut infirmer ou confirmer les

hypothèses de Croft [3] concernant le rôle indirect des surfaces et de la peau en contact avec le VHC dans les transmissions en l'absence de partage des seringues et du reste du matériel d'injection (transmission du VHC lors de la compression du point d'injection d'un usager séronégatif par un usager séropositif au VHC manuportant des traces de son sang contaminé après s'être préalablement injecté).
Enfin, contrairement aux résultats de ce travail qui concluent que le risque de contamination VHC n'est pas lié à l'ancienneté de la consommation de drogues, Alter et Mayer ont montré que 50 à 80 % des nouveaux injecteurs de leur étude devenaient séropositifs au VHC dans les 6 à 12 mois suivant leur première injection [4] tandis que Bolunar et coll. estimaient ce taux à 70% chez 1056 usagers de drogues espagnols un an après le moment de leur initiation [5].
Fait également troublant, les antécédents d'incarcération n'ont pas la valeur de marqueur de risque au VHC que leur reconnaissent d'autres auteurs. A l'instar de Croft qui, après avoir estimé un taux d'incidence de 18,3% personnes-années (41% PA chez les seuls injecteurs) en tenant compte des durées d'exposition entre la sortie et la ré-entrée en prison de détenus de la prison de Victoria ayant séroconverti au VHC pendant cette période, conclut que ce virus se propage d'autant plus rapidement parmi les usagers de drogues de Victoria qu'il s'agit de sujets jeunes (<30 ans) ayant des antécédents et/ou des risques d'emprisonnement [6].

Cette étude longitudinale a mis en évidence des risques de transmission du VHC seulement en cas d'injection de drogue. Outre la prévention primaire ou l'arrêt définitif de l'injection, l'enjeu majeur de la lutte contre le VHC passe aujourd'hui par le contrôle de l'asepsie lors de l'injection (ce qui se passe autour de l'injection *stricto sensu*), l'accès aux populations des jeunes injecteurs et la sensibilisation éventuelle de ceux qui les initient (ce qui se passe lors des premières injections). Il est donc urgent de mener d'autres études pour détailler ces moments particuliers ainsi que pour développer et mettre en œuvre d'autres stratégies de réduction des risques liés à l'usage de drogues illicites.

Dans le domaine de la toxicomanie, des enquêtes de cohorte sont souhaitables pour connaître la dynamique et les ressorts des épidémies de VIH et de VHC, tant pour agir que pour mesurer l'impact de ces actions sur la propagation de ces

infections. Parce que la validité et l'utilité de leurs résultats valent bien à présent l'importance de leur coût et de leur organisation, la faisabilité de ces études ne dépend finalement que de la capacité des chercheurs à convaincre usagers et intervenants qu'en plus de leur intérêt individuel et collectif, elles sont réalisables dans de véritables conditions d'éthique et de confidentialité.

---

1 - Des Jarlais D, Hagan H, Friedmann SR and al.
" Reduced risk of hepatitis B and C among IDUs participating in the Tacoma Syringes Exchange Programm "
Am J Pub Health, 1995, 85, 1531-1537

2 - Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER et al.
" Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users "
J AIDS & Hum Retrovirol, 1998, 18 (suppl 1), S11-S19

3 - Croft N, Wodak A
" Control of hepatitis C virus infection among injecting drug users: must we abolish injecting? "
6e conférence international sur la réduction des risques liés aux drogues, Florence, mars 1996

4 - Alter MJ, Moyer LA
" The importance of preventing hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States "
J AIDS & Hum Retrovirol, 1998, 18 (suppl 1), S6-S10

5 - Bolunar F, Hernadez-Aguado I, Ferrer L, Ruiz I
" Prevalence of antibody to hepatitis C in a population of IDUs in Valencia, Spain, 1990-1992 "
Int J Epidemiol, 1996, 25, 1

6 - Croft N and al.
" Spread of Bloodborn Virus among Australian prison entrants "
BMJ, 1995, 310, 285-288