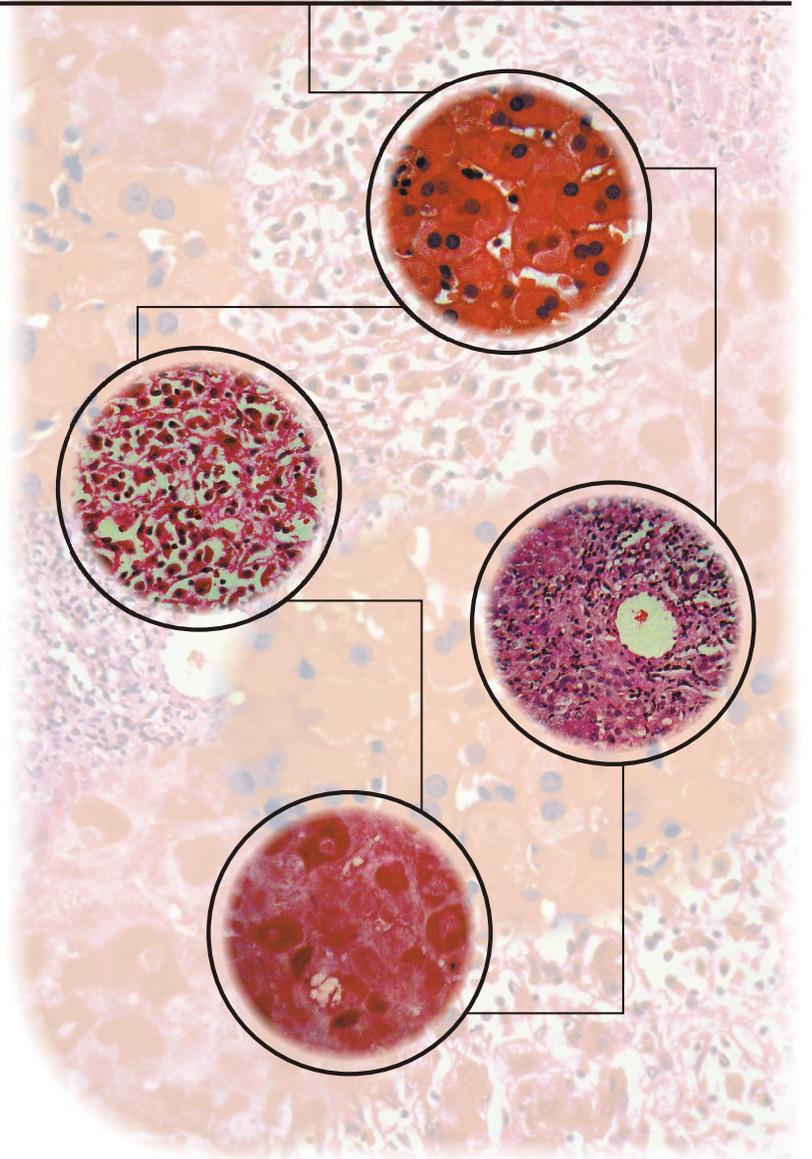


L'hépatite virale et des nouveaux agents pathogènes transmissibles par le sang au Canada



*Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes
à maintenir et à améliorer leur état de santé.*

Santé Canada

Cette publication a été produite par la Section des publications scientifiques et des services multimédias de la Direction de la planification de la gestion et des opérations, Santé Canada.

Pour obtenir des exemplaires supplémentaires ou pour vous abonner au Relevé des maladies transmissibles au Canada, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres, Association médicale canadienne, 1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario) Canada K1G 3Y6. Tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou 888-855-2555 ou par télécopieur : (613) 236-8864.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp>

L'hépatite virale et des nouveaux agents pathogènes transmissibles par le sang au Canada

Division des pathogènes à diffusion hématogène
Bureau des maladies infectieuses
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique
Santé Canada

Table des matières

Préface	v
La surveillance de l'hépatite virale et des nouveaux agents pathogènes transmissibles par le sang au Canada	1
La prévention et lutte contre l'hépatite virale et les pathogènes à diffusion hématogène émergents au Canada	4
La lutte contre l'hépatite A	7
L'hépatite B au Canada	10
L'hépatite C au Canada	14
Le VHG et ses conséquences sur les politiques de sécurité du sang au Canada	17
Le virus SEN et le Système de surveillance et d'intervention rapide	22
Le cytomégalovirus, les herpèsvirus 6, 7, et 8 et le parvovirus B19 au Canada	25
Les mutants du virus de l'hépatite B et leur signification pour le système de santé	29
La lutte contre l'hépatite B en Asie du Sud-Est et en Chine	34
La surveillance de la xénotransplantation au Canada	38
Les virus porcins et les zoonoses	42
La lutte contre les infections hospitalières et les agents infectieux transmissibles par le sang	45
L'inactivation des virus des hépatites B et C par des germicides	52

L'efficacité des stratégies de réduction des méfaits à l'égard de l'hépatite C chez
les utilisateurs de drogues injectables au Canada 59

Liste des collaborateurs 63

Avant-propos

La Section des infections à diffusion hématogène contractées dans la communauté de la Division des pathogènes à diffusion hématogène de Santé Canada est chargée de coordonner la surveillance, la prévention et le contrôle de l'hépatite virale et des pathogènes à diffusion hématogène émergents au niveau fédéral. Le présent supplément est le premier rapport annuel faisant le point sur ces maladies et pathogènes au Canada. Pour l'occasion, plusieurs experts ont été invités à fournir les résultats de leurs recherches sur les importants enjeux liés à la surveillance, à la prévention et au contrôle de ces maladies et pathogènes.

Les deux premiers articles du supplément brossent un tableau général des systèmes de surveillance mis en place pour surveiller l'hépatite virale et les pathogènes à diffusion hématogène émergents, de même que des diverses stratégies visant à prévenir et à contrôler ces infections. Les quatre articles suivants donnent au lecteur un aperçu sommaire de la situation actuelle relative à l'hépatite A, B, C et G au Canada. Les articles qui suivent font une synthèse des connaissances actuelles sur les pathogènes à diffusion hématogène émergents, comme le virus SEN et les herpèsvirus 6, 7 et 8, et des dossiers « chauds » comme la xénotransplantation et les zoonoses. Enfin, les trois derniers articles se penchent sur l'efficacité des stratégies de prévention et de lutte ciblées, dont les stratégies de prévention des infections à l'hôpital, l'inactivation au moyen de germicides et les stratégies de réduction des méfaits.

Comme c'est le cas pour les autres menaces pour la santé, la surveillance, la prévention et le contrôle de l'hépatite virale et des pathogènes à diffusion hématogène émergents commandent une approche multidisciplinaire et multiorganisation. D'autres unités de Santé Canada, comme la Division de la surveillance du Bureau des maladies infectieuses et la Division de l'hépatite C

du Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, de même que les organismes de santé publique provinciaux et territoriaux et les groupes de professionnels de la santé de tout le pays, contribuent ainsi à cet effort. Sans leur collaboration et leur assistance, de même que sans le précieux soutien de la Section des publications scientifiques et des services multimédias, ce rapport n'aurait pu voir le jour.

Le personnel de la Section des infections à diffusion hématogène contractées dans la communauté a travaillé avec diligence pour fournir l'information essentielle à l'évaluation des risques et à la formulation des politiques visant à prévenir et à contrôler l'hépatite virale et les pathogènes à diffusion hématogène émergents. Mesdames Leslie Forrester et Marina Kanabe ont coordonné la préparation du rapport. L'apport collectif de tous les participants fera beaucoup pour donner aux Canadiens les informations à jour qui les aideront à demeurer en bonne santé et à améliorer leur santé. À cet égard, le soutien constant de nos partenaires et collaborateurs de tous les niveaux et de tous les horizons est grandement apprécié.

Si vous avez quelque question ou commentaire que ce soit, n'hésitez pas à communiquer avec moi par téléphone au (613) 957-1789 ou par courriel à antonio_giulini@hc-sc.gc.ca, ou avec le D^r Shimian Zou, chef de la Section des infections à diffusion hématogène contractées dans la communauté, au (613) 946-8819 ou à shimian_zou@hc-sc.gc.ca.

Antonio Giulivi, M.D., FRCPC
Chef, Division des pathogènes à diffusion hématogène,
Directeur
Bureau des maladies infectieuses
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Santé Canada

La surveillance de l'hépatite virale et des nouveaux agents pathogènes transmissibles par le sang au Canada

Shimian Zou, Antonio Giulivi

La surveillance de l'hépatite virale et des nouveaux agents pathogènes transmissibles par le sang est coordonnée par la Division des pathogènes à diffusion hématogène, Bureau des maladies infectieuses, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Direction générale de la santé publique et de la santé de la population de Santé Canada. L'hépatite virale englobe les hépatites A, B, C, D et E, bien que les activités de surveillance qui se déroulent actuellement au Canada ne concernent principalement que les hépatites A, B et C. L'hépatite D est causée par le virus de l'hépatite D (delta), qui est un agent satellite du virus de l'hépatite B. Une prévention efficace de l'hépatite B permet également de prévenir l'hépatite D. Quant à l'hépatite E, il ne s'agit pas actuellement d'un problème de santé publique important au Canada.

Les agents pathogènes émergents qui sont transmissibles par le sang englobent des agents pathogènes nouveaux et réémergents pouvant être transmis par le sang, les produits sanguins, les liquides organiques et les produits biologiques thérapeutiques, dont les cellules, les tissus et les organes. Le virus de l'hépatite G, le virus transmissible par transfusion (TT) et les virus apparentés à TT, et le virus SEN sont quelques exemples d'agents pathogènes transmissibles par le sang récemment identifiés. D'autres agents pathogènes nouveaux seront probablement découverts étant donné qu'on a observé des cas

d'hépatite chronique pour lesquels aucun agent infectieux n'a encore été identifié. La découverte de technologies plus sensibles permettra également d'identifier de nouveaux agents dans le sang. De plus, l'introduction de mesures préventives ou thérapeutiques pourrait provoquer l'apparition de nouveaux agents, comme les mutants du virus de l'hépatite B qui sont induits par la vaccination contre l'hépatite B, ainsi que l'émergence de souches du virus qui sont résistantes à la pharmacothérapie. Bien qu'on ne procède pas actuellement à des xénotransplantations au Canada, des essais cliniques sont en cours ailleurs dans le monde. Cela signifie qu'on pourrait assister à l'émergence éventuelle de nouveaux agents pathogènes dans les populations humaines ciblées.

Systèmes de surveillance

Au Canada, la surveillance des hépatites virales et des agents pathogènes émergents transmissibles par le sang englobe la surveillance courante par des médecins sentinelles et la surveillance ciblée de même que la recherche⁽¹⁾. La surveillance courante englobe la déclaration des cas d'hépatite A, d'hépatite B et d'hépatite C par l'entremise du Système national des maladies à déclaration obligatoire et l'analyse des données qui sont recueillies systématiquement⁽²⁾. Les hépatites A, B et C

sont des maladies à déclaration obligatoire d'un bout à l'autre du pays. Les ministères provinciaux et territoriaux de la Santé reçoivent des rapports sur des cas qui ont été identifiés et transmettent les données à Santé Canada qui compile des données nationales et les diffuse périodiquement dans le *Relevé des maladies transmissibles au Canada* et par l'entremise du site Web de la Surveillance des maladies en direct de Santé Canada à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/webmap/index.html>⁽⁶⁾. Parmi les autres données qui sont recueillies systématiquement figurent les données sur la mortalité, la morbidité, les congés des hôpitaux ainsi que les données de la surveillance en laboratoire. La surveillance courante fournit des données essentielles sur les hépatites A, B et C mais, en soi, elle ne fournit pas suffisamment de données pour la prise de décisions de santé publique fondées sur des preuves.

La surveillance sentinelle est le choix d'unités de santé ou de groupes de population et la surveillance d'événements et de facteurs associés dans ces unités ou ces groupes. Parce qu'elle porte sur de plus petits groupes de population, la surveillance sentinelle peut être effectuée plus en profondeur et de façon plus uniforme et en temps opportun dans différents groupes de population. Actuellement, un système de surveillance améliorée englobant Vancouver-Richmond, Edmonton, Calgary, Winnipeg, Ottawa-Carleton et le Nouveau-Brunswick a été établi pour l'hépatite B et l'hépatite C aiguës. En outre, on établit un système de surveillance spéciale pour les agents pathogènes émergents en collaboration avec des agences de santé publique, des groupes professionnels et des fournisseurs de soins de santé d'un bout à l'autre du pays. Enfin, on est actuellement à mettre sur pied un réseau de surveillance de l'hépatite virale dans les centres hospitaliers dont l'une des fonctions consistera à surveiller les hépatites virales et les agents pathogènes émergents.

La surveillance améliorée a débuté à Edmonton et Ottawa-Carleton en octobre 1998, puis a englobé Calgary et Winnipeg en janvier 1999, Vancouver-Richmond en avril 2000 et le Nouveau-Brunswick en août 2000. On utilise des définitions de cas et un protocole de fonctionnement uniformes dans toutes les régions sanitaires participantes. On examine attentivement chaque cas d'hépatite B ou C pour obtenir de l'information clinique pertinente, les antécédents médicaux et des données de laboratoire afin de pouvoir reconnaître les cas d'hépatite aiguë. En outre, on obtient de l'information sur les facteurs de risque de chaque cas au moyen d'entrevues téléphoniques. Les données tirées de la surveillance améliorée fournissent des estimations nationales de l'incidence et des profils de trans-

mission ainsi que des estimations de l'évolution de ces profils dans le temps⁽⁴⁾.

La surveillance des agents pathogènes émergents au moyen d'un système de surveillance et d'intervention rapide est conçue pour établir des bases de données de participants et des banques d'échantillons de sang de ces participants, de même que pour obtenir leur consentement éclairé pour subir les tests ou être contactés de nouveau pour subir des tests dans l'avenir dans l'éventualité de l'émergence ou de la ré-émergence d'agents pathogènes. Chaque fois qu'un nouvel agent pathogène apparaît, on communiquera avec tous les participants pour obtenir leur consentement pour subir un test, et l'on pourra ainsi évaluer rapidement le risque présenté par le nouvel agent pathogène⁽⁵⁾.

Le réseau de surveillance de l'hépatite par les centres hospitaliers est en voie d'être établi par les hépatologues et des spécialistes des maladies infectieuses avec l'appui de la Division de l'hépatite C et de la Division des agents pathogènes à diffusion hémotogène de Santé Canada. En plus de fournir des soins et des traitements aux patients atteints d'hépatite C, il surveillera l'apparition de nouveaux agents pathogènes transmissibles par le sang, assurera le suivi des cas d'hépatite afin d'étudier l'histoire naturelle de la maladie et verra à l'éducation des professionnels et de la population.

La surveillance ciblée désigne la surveillance dans des groupes ou des endroits particuliers ou encore dans des clientèles particulières de médecins, par exemple parmi les receveurs de sang, de produits sanguins et les greffés, les populations autochtones, les groupes à risque, comme les utilisateurs de drogues injectables, les jeunes de la rue et les détenus et chez les femmes enceintes. Étant donné que ces populations particulières présentent soit un risque accru d'être atteintes d'autres maladies, comme le sida, ou font partie du mandat d'autres services du gouvernement, les activités qui s'y rapportent sont souvent entreprises ou menées conjointement avec des unités différentes au sein et à l'extérieur de Santé Canada. Par exemple, la Division de l'épidémiologie du VIH et la Division des agents pathogènes à diffusion hémotogène de la Direction générale de la santé de la population et de la santé publique de Santé Canada et la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuit de Santé Canada travaillent en collaboration en vue d'assurer la surveillance dans les populations autochtones. Santé Canada et le Service correctionnel du Canada travaillent en collaboration afin de proposer des activités de surveillance des agents pathogènes transmissibles par le sang chez les détenus.

Recherche

Le volet recherche de la surveillance englobe certaines activités qui ne font pas partie des catégories énumérées ci-dessus mais fournit des renseignements précieux pour l'évaluation des risques ainsi que pour la prévention et le contrôle des agents pathogènes transmissibles par le sang. Ces activités pourraient englober la prévision du fardeau de la maladie, l'évaluation de la transmission verticale et sexuelle de l'hépatite C et l'analyse coût-avantages des options en matière d'intervention. Les activités de recherche sont menées soit par le personnel de la Division des pathogènes à diffusion hématogène, comme l'analyse du fardeau de l'hépatite C⁽⁶⁾, effectuées par des chercheurs universitaires avec l'appui de Santé Canada, comme la transmission de l'hépatite C (en cours), ou coordonnées par Santé Canada mais menées par des groupes d'experts de l'extérieur, comme le projet sur l'hépatite C post-transfusionnelle⁽⁷⁾ et l'analyse des stratégies de vaccination contre l'hépatite A (en cours).

Références

1. Santé Canada. *Prévention de l'hépatite C : un consensus en santé publique*. RMTS 1999;25S2:1-23.
2. Zou S, Tepper M, Giulivi A. *Current status of hepatitis C in Canada*. Can J Public Health 2000;91(Suppl 1):S10-S15.
3. Doherty J. *Establishing priorities for national communicable disease surveillance*. Can J Infect Dis 2000;11(1):21-4.
4. Zou S, Zhang J, Tepper M et coll. *Enhanced surveillance of acute hepatitis B and acute hepatitis C in four health regions in Canada*. Can J Infect Dis 2001 (in press).
5. Zou S, Forrester L, Giulivi A, and the Working Group on Emerging Bloodborne Agents. *Surveillance and risk assessment for emerging bloodborne agents in Canada*. Presented at the 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease in Atlanta, Georgia, USA (abstract: Antiviral Therapy 2000;5(Suppl 1):G.5).
6. Zou S, Tepper M, El Saadany S. *Prediction of hepatitis C burden in Canada*. Can J Gastroenterol 2000;14(7):575-80.
7. Remis RS, Hogg R, Krahn M et coll. *Estimation du nombre de transfusés infectés par le virus de l'hépatite C au Canada, 1960-1985 et 1990-1992*. Rapport de la Division des pathogènes à diffusion hématogène, Santé Canada, 1998 (disponible sur le site Web de Santé Canada au <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bid/bbp/annexf.pdf>).

Diffusion des résultats

Les résultats des activités de surveillance sont habituellement diffusés dans des rapports aux collaborateurs et aux provinces et territoires et dans des articles qui paraissent soit dans des publications de Santé Canada soit dans des revues spécialisées ayant des comités de lecture. Les rapports qui figurent dans le présent supplément fournissent de l'information à jour sur l'hépatite virale et les agents pathogènes émergents qui sont transmissibles par le sang au Canada ainsi que sur d'autres questions qui revêtent une importance particulière. Le lecteur trouvera également des résumés de plusieurs articles de synthèse rédigés par des experts et un compte rendu d'un atelier afin d'améliorer la pratique en matière de lutte contre les hépatites virales et les agents pathogènes transmissibles par le sang dans notre pays.

La prévention et lutte contre l'hépatite virale et les pathogènes à diffusion hématogène émergents au Canada

Shimian Zou, Lianne Vardy, Antonio Giulivi

Comme pour les autres maladies transmissibles, la prévention et la lutte contre l'hépatite virale, particulièrement les hépatites A, B et C, incluent des mesures axées sur les individus infectés et les pathogènes qu'ils excrètent ou qu'ils portent, sur l'interruption des modes de transmission, sur la protection des personnes réceptives et sur la modification des facteurs sociaux ou naturels qui influencent ces éléments. Les provinces et les territoires sont responsables de l'instauration ou de l'application directe de telles mesures, et chacun d'eux a des documents détaillant les modalités d'investigation des cas signalés et les autres interventions de santé publique nécessaires. Santé Canada soutient la formulation de telles mesures et coordonne les activités au niveau national.

Prévention et lutte

En collaboration avec les provinces et les territoires, Santé Canada a tenu une conférence de concertation sur l'hépatite C en 1998 et publié en 1999 les recommandations de la conférence sur la prévention et la lutte contre l'hépatite C⁽¹⁾. De plus, Santé Canada a préparé une série de lignes directrices concernant la prévention et la lutte contre les pathogènes à diffusion hématogène dans les établissements de santé et ailleurs⁽²⁻⁶⁾. Certains groupes professionnels ont aussi formulé des directives, souvent avec le soutien de Santé Canada, en ce

qui a trait à la prévention et au traitement des infections à diffusion hématogène. Ces directives incluent les recommandations de l'Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF) sur la prise en charge de l'hépatite virale⁽⁷⁾, les directives de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) sur la prise en charge de l'hépatite C chez les femmes enceintes⁽⁸⁾ et des recommandations (à paraître) sur le traitement des personnes infectées à la fois par le virus de l'hépatite C (VHC) et le VIH. La publication prochaine de ces recommandations est une initiative conjointe de l'ACEF et de la Société canadienne des maladies infectieuses⁽⁹⁾.

Mesures individuelles

Les mesures axées sur les individus infectés comprennent le signalement des cas, leur isolement si nécessaire et les soins et traitements appropriés; en plus d'aider la personne infectée à se rétablir, ces mesures réduisent le risque de transmission de l'agent pathogène à d'autres. Pour l'hépatite B, certaines provinces ont introduit le dépistage prénatal. Quand on détecte le VHC chez une femme enceinte, on donne à son bébé des immunoglobulines et le vaccin contre l'hépatite B immédiatement après la naissance⁽¹⁰⁾. Une autre composante de la prévention primaire est le counselling des personnes atteintes pour éviter la propagation du virus⁽¹⁾.

Ciblage de l'agent pathogène

Les mesures visant l'agent pathogène ou les objets susceptibles d'être contaminés par lui consistent en la manutention appropriée des articles contaminés, la désinfection adéquate et des mesures appropriées de prévention des infections dans les hôpitaux. Ces mesures font généralement partie des pratiques médicales courantes. Santé Canada, les autorités provinciales/territoriales de la santé et certaines organisations professionnelles émettent, à l'occasion, des directives ou des recommandations pour améliorer les pratiques existantes ou en instituer de nouvelles lorsque c'est nécessaire⁽²⁻⁶⁾. Certaines de ces mesures sont présentées plus en détail dans deux articles du présent supplément (*L'inactivation des virus des hépatites B et C par des germicides*, par le D^r Sattar et coll., et *La lutte contre les infections hospitalières et les agents infectieux transmissibles par le sang*, par le D^r Diaz-Mitoma et coll.).

Interruption de la propagation

Pour arrêter la propagation de l'hépatite A, le facteur le plus important est la salubrité des aliments et de l'eau. Cependant, il est également essentiel de prévenir les infections pouvant être contractées durant un voyage ou lors du partage d'aiguilles contaminées ayant servi à l'injection de drogues⁽¹¹⁾. On trouvera plus de détails à ce sujet dans l'article suivant du présent supplément, *La lutte contre l'hépatite A*. Pour combattre efficacement la propagation des hépatites B et C, il faut empêcher les toxicomanes en puissance de commencer à s'injecter des drogues et favoriser l'adoption de pratiques de réduction des méfaits chez ceux qui se piquent déjà. De plus, on devrait porter une attention particulière à la transmission sexuelle et périnatale de l'hépatite B et peut-être aussi de l'hépatite C. Le lecteur trouvera des précisions à cet égard dans les articles du présent supplément qui traitent de ces maladies.

La transmission nosocomiale ou professionnelle des pathogènes à diffusion hématogène comme les virus des hépatites B et C représente un risque important pour la santé des professionnels de la santé et des patients. Diverses mesures ont été prises pour réduire ce risque : utilisation d'instruments médicaux jetables (tels que les aiguilles et les seringues), stérilisation du matériel non jetable, pratiques courantes et précautions supplémentaires (précautions universelles) dans la manipulation d'articles potentiellement contaminés par du sang ou des liquides organiques et vaccination des professionnels de la santé contre l'hépatite B. Santé Canada a récemment publié une série de lignes directrices portant sur la prévention et la lutte contre la propagation nosocomiale et professionnelle de pathogènes à diffusion hématogène^(2-4,6).

La transmission de ces pathogènes par l'intermédiaire de sang, de produits sanguins ou d'autres médicaments, tissus et organes biologiques est un mode particulier de transmission nosocomiale. Même si le risque d'une telle transmission a été réduit radicalement grâce à l'instauration efficace de diverses mesures, dont la sélection des donneurs et les tests de dépistage effectués sur le sang, on n'insistera jamais assez sur l'importance d'éviter la contamination de ces produits par des mesures rigoureuses et constantes.

Protection des personnes réceptives

Les services de santé publique devraient identifier les contacts réceptifs des personnes infectées (recherche des contacts) et prendre des mesures appropriées pour les protéger. Les sujets réceptifs à l'hépatite A^(11, 12) et à l'hépatite B^(10, 13) peuvent être protégés par une immunisation à la fois active et passive. Les préparations d'immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite A ou l'hépatite B sont efficaces et peuvent être administrées immédiatement après l'exposition au pathogène pour procurer une protection rapide, même si ce n'est qu'à court terme. Des vaccins sûrs et efficaces existent aussi pour les individus réceptifs à ces deux agents pathogènes et divers programmes existent dans les différentes provinces. Par exemple, la vaccination universelle des pré-adolescents contre l'hépatite B a été instaurée dans tout le pays, et Santé Canada a chargé un groupe d'experts d'évaluer diverses stratégies de vaccination contre l'hépatite A. Dans le cas de l'hépatite C, le soutien aux mesures d'éducation et de réduction des méfaits, de même que les efforts visant à empêcher les toxicomanes en puissance de commencer à utiliser des drogues injectables contribuent à la prévention de l'infection.

Mesures de santé publique

Les enquêtes sur les éclosions ou les agrégats inhabituels de cas d'hépatite virale, et les mesures prises pour les enrayer, sont une partie essentielle des interventions en santé publique. Pour l'hépatite A, en plus de procéder à une enquête épidémiologique, on recommande de vacciner les contacts de la personne infectée ou les membres de la communauté à laquelle elle appartient et, dans certains cas, d'administrer en outre des immunoglobulines⁽¹²⁾.

Les mesures visant à prévenir et à enrayer la propagation des pathogènes à diffusion hématogène émergents reposent sur le développement de capacités d'évaluation rapide des risques. Une fois qu'un pathogène émergent ou recrudescent est identifié et que le risque qu'il pose est évalué, les services de santé publique peuvent prendre des mesures appropriées pour en prévenir ou en contenir la propagation. Deux articles du

présent supplément, *Le virus SEN et le Système de surveillance et d'intervention rapide*, et *Le cytomégalovirus, les herpèsvirus 6, 7 et 8 et le parvovirus B19 au Canada*, décrivent des données préliminaires ou des travaux en cours sur les pathogènes à diffusion hématogène émergents ou recrudescents. Par ailleurs, la D^{re} Laderoute explique les défis potentiels posés par la xénotransplantation.

En plus des mesures de prévention primaire, la prévention de la progression de la maladie et la prise en charge des sujets infectés sont aussi importantes. Par exemple, on recommande fortement aux patients atteints d'hépatite d'éliminer ou de réduire leur consommation d'alcool⁽⁷⁾.

Au niveau de la population, diverses activités de promotion de la santé, comme l'éducation et la sensibilisation du public, sont essentielles pour prévenir et lutter efficacement contre les hépatites virales et les nouveaux pathogènes transmissibles par le sang. Il est nécessaire de savoir ce qui cause une maladie, comment elle se transmet et les facteurs qui l'influencent, ainsi que les moyens de la prévenir ou de l'enrayer, mais ce n'est pas suffisant. La mise en application de ces connaissances pour la prévention et la lutte contre les maladies est tout aussi importante. Par exemple, nous avons assez de connaissances sur le virus de l'hépatite A, ses modes de transmission, les facteurs associés à sa transmission et les moyens de protéger

les personnes réceptives; il existe aussi des préparations d'immunoglobulines et des vaccins efficaces et sûrs contre l'hépatite A. Néanmoins, des foyers d'infection réapparaissent chaque année dans certaines communautés et chez ceux qui sont exposés à de l'eau ou des aliments contaminés. Dans le cas de l'hépatite C et dans une moindre mesure de l'hépatite B, c'est le partage d'aiguilles souillées entre toxicomanes qui explique la majorité des infections. Prévenir la propagation de l'hépatite B, de l'hépatite C et d'autres infections transmissibles par le sang chez les utilisateurs de drogues injectables reste cependant un défi majeur et un objectif vers lequel beaucoup d'efforts convergent actuellement.

L'exposition nosocomiale et professionnelle aux pathogènes à diffusion hématogène a été sensiblement réduite au cours des dernières années, mais le risque est loin d'être éliminé : l'éducation des professionnels de la santé et la vigilance de leur part sont encore nécessaires. Plus d'efforts devront être faits en ce sens pour améliorer l'efficacité des activités de prévention et de lutte contre les hépatites virales et les infections causées par de nouveaux pathogènes transmissibles par le sang. Récemment, Santé Canada a publié un supplément traitant de divers aspects de la prévention et du traitement de l'hépatite C⁽¹⁴⁾. Cette publication aidera les professionnels et le public à combattre le virus de l'hépatite C, qui est déjà la principale cause des transplantations de foie au Canada.

Références

1. Santé Canada. *Prévention de l'hépatite C : un consensus en santé publique*. RMTc 1999;25S2:1-23.
2. Santé Canada. *Un protocole intégré pour la prise en charge des travailleurs de la santé exposés à des pathogènes transmissibles par le sang*. RMTc 1997;23S2:1-16.
3. Santé Canada. *Compte rendu de la conférence de concertation sur les professionnels de la santé infectés : risque de transmission des pathogènes à diffusion hématogène*. RMTc 1998;24S4:1-28.
4. Santé Canada. *Guide de prévention des infections : lavage des mains, nettoyage, désinfection et stérilisation dans les établissements de santé*. RMTc 1998;24S8:1-55.
5. Santé Canada. *Guide de prévention des infections : pratiques de prévention des infections dans les services personnels : tatouage, perçage des oreilles, perçage corporel et électrolyse*. RMTc 1999;25S3:1-82.
6. Santé Canada. *Guide de prévention des infections : pratiques de base et précautions additionnelles visant à prévenir la transmission des infections dans les établissements de santé*. RMTc 1999;25S4:1-142.
7. Canadian Association for the Study of the Liver. *Canadian consensus conference on the management of viral hepatitis*. Can J Gastroenterol 2000;14(Suppl B):5B-20B.
8. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. *Lignes directrices cliniques sur les soins de santé en reproduction pour les femmes vivant avec l'hépatite C*. Santé Canada, 2000.
9. CASL et Société canadienne des maladies infectieuses. *Lignes directrices de prise en charge pour l'adulte co-infecté par le VCH/VIH – recommandations d'un groupe multidisciplinaire*. Santé Canada 2000.
10. Comité consultatif national de l'immunisation. *Vaccin contre l'hépatite B*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*, 5^e édition. Ottawa : Santé Canada, 1998:90-102.
11. Comité consultatif national de l'immunisation. *Vaccin contre l'hépatite A*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*, 5^e édition. Ottawa : Santé Canada, 1998:116-23.
12. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre l'hépatite A*. RMTc 2000;26(DCC-4):12-8.
13. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur un schéma révisé pour la vaccination des adolescents contre l'hépatite B*. RMTc 2000;26(DCC-5):19.
14. Division de l'hépatite C, Santé Canada. *Hepatitis C: Canadian perspectives*. Can J Public Health. 2000;91(Suppl 1):S1-S44.

La lutte contre l'hépatite A

Jun Wu, Shimian Zou et Antonio Giulivi

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite A (VHA), qui provoque une inflammation du foie, est une importante cause d'ictère aigu dans certains groupes d'âge. Le VHA est responsable de 20 % à 40 % des hépatites aiguës chez les adultes, ce qui en fait l'une des principales causes d'hépatite chez l'être humain. Le tableau clinique de l'hépatite A comprend généralement un syndrome pseudo-grippal que l'on ne peut distinguer des symptômes associés à d'autres types d'hépatite aiguë. La distribution géographique de la maladie est liée aux conditions socio-économiques. Un nombre croissant d'études dans le monde donnent en effet à penser que le profil épidémiologique de l'hépatite A change dès que l'hygiène et les conditions socio-économiques s'améliorent. C'est pourquoi les stratégies d'immunisation contre le VHA diffèrent selon les pays. Les programmes de vaccination visent parfois certains groupes à haut risque, et parfois l'ensemble de la population. Dans cet article, nous passons en revue l'information récente sur l'hépatite A au Canada et dans d'autres pays.

Voies de transmission

L'hépatite A se transmet le plus souvent par la voie oro-fécale, soit directement dans le cadre de contacts interpersonnels, soit indirectement par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Ce dernier mode de transmission est le plus fréquent lorsque

survient une éclosion. Les facteurs de risque de transmission de l'hépatite A varient en importance selon les régions du globe. Dans les pays en développement, les infections d'origine alimentaire ou hydrique sont courantes, tandis qu'en Amérique du Nord, le facteur de risque le plus souvent cité est l'exposition à un membre du ménage ou à un partenaire sexuel récemment infecté⁽¹⁻³⁾. En gros, les sujets à haut risque englobent les résidents de collectivités où les taux d'infection sont élevés, les enfants et le personnel dans les garderies, le personnel et les résidents des établissements de soins de longue durée, les utilisateurs de drogues injectables, les hommes gais et les voyageurs internationaux.

Incidence et prévalence

L'hépatite A peut survenir soit sous forme d'épidémie, soit sous forme de cas sporadiques. Dans les pays en développement, son incidence chez les adultes est relativement faible vu leur exposition au virus durant l'enfance. Dans les régions de faible endémicité, l'incidence de l'infection à VHA chez les jeunes enfants est faible, et la proportion de sujets réceptifs, notamment chez les jeunes adultes, est élevée. Septième maladie infectieuse la plus souvent signalée aux États-Unis, l'hépatite A représente jusqu'à 65 % de tous les cas d'hépatite virale recensés chaque année dans ce pays. On estime qu'environ 150 000 personnes y sont infectées par le virus chaque année, et plus de 28 000 cas d'hépatite A y sont déclarés chaque année. D'après

Nous remercions le D^r Paul Sockett, chef, Division des infections entériques et toxi-infections alimentaires, Bureau des maladies infectieuses, Santé Canada, pour son examen du texte.

des données recueillies sur plusieurs décennies, l'incidence de la maladie atteint cycliquement un sommet à peu près tous les 10 ans⁽²⁾. C'est chez les enfants que l'on observe l'incidence la plus élevée : près de 30 % des cas déclarés surviennent en effet chez des enfants de moins de 15 ans. Le risque que courent les voyageurs réceptifs qui se rendent dans les pays en développement a été estimé à 3-5 pour 1 000 par mois, et est plus élevé chez les personnes qui mangent ou boivent dans des endroits où les conditions d'hygiène laissent à désirer.

Au Canada, l'hépatite A est une maladie à déclaration obligatoire. Comme dans la plupart des pays industrialisés, l'incidence de la maladie y est relativement faible : on y signale chaque année de 1 000 à 3 000 cas. On reconnaît généralement que l'incidence de l'infection est considérablement sous-évaluée du fait de la sous-déclaration des maladies cliniques et de la survenue d'infections subcliniques chez les enfants⁽³⁾. Les taux déclarés d'hépatite A varient selon les groupes d'âge et le sexe, et sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Comme aucune donnée n'indique que les hommes sont plus réceptifs à l'hépatite A que les femmes⁽⁴⁾, cet écart pourrait s'expliquer par des différences dans les facteurs d'exposition. Les taux d'hépatite A déclarés au Canada varient considérablement selon la province ou le territoire, les plus élevés étant signalés en Colombie-Britannique. Vu les différences observées selon la région et le sexe, il faudrait sans doute déterminer les facteurs de risque connexes, identifier les sous-groupes à haut risque et élaborer des programmes de vaccination visant les groupes particulièrement « à risque ».

Comme nous l'avons déjà indiqué, l'infection à VHA est étroitement associée aux conditions socio-économiques et à l'hygiène. À mesure que s'améliore le niveau de vie, l'incidence et la prévalence de la maladie déclinent, mais en même temps, l'âge moyen d'exposition et d'infection subséquente augmente. Ces changements dans le profil épidémiologique, observés partout dans le monde ces dernières décennies^(5, 6), sont importants, car la gravité clinique de la maladie est directement liée à l'âge au moment de l'infection. Les sujets plus âgés développent une maladie clinique plus sévère et plus prolongée. Par ailleurs, l'immunité naturelle dans la population générale diminue, notamment chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. Le nombre global de sujets réceptifs dans la population augmente donc, ce qui crée un risque d'épidémie.

D'après les études, environ 3 % des pré-adolescents nés au Canada sont immunisés contre l'infection à VHA; l'immunité augmente cependant avec l'âge jusqu'à dépasser 60 % chez les 60 ans ou plus. L'augmentation la plus marquée du taux de séropositivité pour le VHA a été observée chez les 20 à 29 ans et les 30 à 39 ans, où il est passé de 25 % à 46 %⁽⁷⁾.

Prévention

Au nombre des mesures d'intervention figurent la détection précoce des sujets infectés, l'interruption de la transmission et la protection des populations réceptives. La mesure de prévention la plus importante est l'interruption de la transmission oro-fécale du VHA grâce à la promotion de bonnes habitudes d'hygiène personnelle et de bonnes pratiques de manipulation des aliments, et à la fourniture d'une eau potable propre et d'installations sanitaires efficaces. Parmi les autres mesures de prévention figurent l'immunisation active à l'aide de vaccins contre l'hépatite A et l'immunisation passive avec des immunoglobulines.

Les vaccins contre l'hépatite A contiennent un virus tué ou inactivé. Il faut environ 4 semaines pour que la réponse immunologique s'établisse, et les anticorps persistent au moins 1 an après la première dose. Des doses de rappel, administrées à l'âge de 6 mois ou plus tard, confèrent une immunité de longue durée⁽⁸⁾. À ce jour, les études indiquent que les anticorps survivent pendant au moins 3 ans après la vaccination⁽⁹⁾. Les patients immunodéprimés ont parfois besoin d'un plus grand nombre de doses du vaccin que les sujets dont le système immunitaire est intact pour développer une réponse immunologique.

Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande actuellement la vaccination des sujets à haut risque⁽¹⁾. Ceux-ci englobent les voyageurs qui se rendent dans des pays où la maladie est endémique; les résidents des collectivités où le taux d'endémie est élevé ou les éclosions récurrentes; les membres des forces armées; le personnel des services d'urgence et autres personnes susceptibles d'être affectées à court préavis dans des régions où le taux d'infection à VHA est élevé; les résidents et le personnel des établissements de soins pour les personnes ayant un retard de développement, où la transmission du VHA constitue un problème permanent; les détenus des établissements correctionnels, où l'infection à VHA pose un problème constant; les gens dont le style de vie comporte des risques d'infection, comme les utilisateurs de drogues injectables et les hommes qui ont des relations homosexuelles; les personnes souffrant d'hépatopathie chronique, qui ne risquent pas nécessairement davantage d'être infectées, mais qui courent un plus grand risque d'hépatite A fulminante; et d'autres personnes, comme les patients souffrant d'hémophilie A ou B qui reçoivent des facteurs de coagulation de remplacement dérivés du plasma, les gardiens de zoo, les vétérinaires, certains chercheurs qui doivent travailler avec des primates non humains et certains travailleurs participant à la recherche sur le virus de l'hépatite A ou à la production de vaccins contre l'hépatite A.

Selon la déclaration supplémentaire sur le vaccin contre l'hépatite A du CCNI datant de l'an 2000⁽¹⁰⁾, le vaccin seul, sans immunoglobulines, représente la méthode privilégiée pour l'immunoprophylaxie post-exposition, étant donné que les immunoglobulines ne seraient probablement pas plus efficaces que le vaccin contre l'hépatite A et qu'elles sont parfois difficiles à obtenir. Par exemple, lorsqu'éclate une épidémie d'hépatite A, on peut amorcer une enquête épidémiologique pour en préciser l'ampleur et la cause, et immuniser très rapidement les contacts étroits des cas afin de prévenir la propagation de l'infection.

Lorsqu'une protection rapide s'impose ou que l'immunisation active ne convient pas ou n'est pas disponible, on recommande de recourir aux immunoglobulines humaines. On a montré que l'efficacité des immunoglobulines atteignait 80 % à 90 % lorsque le produit était administré dans les 2 semaines suivant l'exposition⁽¹¹⁾. Les immunoglobulines demeurent l'immunoprophylaxie recommandée pour les nourrissons et les personnes susceptibles de ne pas répondre pleinement au vaccin, par exemple les sujets immunodéprimés.

Références

1. *Guide canadien d'immunisation*, 5^e édition. Ottawa : Santé Canada, 1998 (Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Cat. No. H49-8/1998F).
2. Shapiro CN, Coleman PJ, McQuillan GM et coll. *Epidemiology of hepatitis A: seroepidemiology and risk groups in the USA*. *Vaccine* 1992;10(suppl 1):S59-62.
3. Gust ID. *Epidemiological patterns of hepatitis A in different parts of the world*. *Vaccine* 1992;10(suppl 1):S56-58.
4. Barros H, Oliveiri F, Miranda H. *A survey on hepatitis A in Portuguese children and adolescents*. *J Viral Hepat* 1999;6(3):249-53.
5. Sawayama Y, Hayashi J, Ariyama I et coll. *A ten year serological survey of hepatitis A, B and C viruses infections in Nepal*. *J Epidemiol* 1999;9(5):350-54.
6. Beran J, Douda P, Rychly R. *Seroprevalence of viral hepatitis A in the Czech Republic*. *Eur J Epidemiol* 1999;15(9):805-8.
7. Santé Canada. *Séroprévalence des anticorps de l'hépatite A chez des patients de la clinique de santé des voyageurs d'Edmonton – Alberta*. *RMTC* 1995;21(8):65-76.
8. Furesz J, Scheifele DW, Palkonyay L et coll. *Safety and effectiveness of the new inactivated hepatitis A virus vaccine*. *Can Med Assoc J* 1995;152(3):343-8.
9. Berger R, Just M. *Vaccination against hepatitis A: control 3 years after the first vaccination*. *Vaccine* 1992;10(suppl 1):S295-99.
10. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre l'hépatite A*. *RMTC* 2000;26(DCC-4):12-18.
11. Mosley JW, Reisler DM, Brachott D et coll. *Comparison of two lots of immune serum globulin for prophylaxis of infectious hepatitis*. *Am J Epidemiol* 1968;87:539-550.

Perspectives

Vu l'évolution du profil épidémiologique de la maladie, il n'est pas certain que la vaccination des groupes les plus à risque suffise à elle seule à prévenir la transmission du VHA dans la population générale. Comme la dynamique de l'infection change dans différentes populations, il faudra faire des études et exercer une surveillance constante en vue de recueillir des données pour prendre d'autres décisions.

La vaccination universelle durant l'enfance n'est pas recommandée à l'heure actuelle au Canada. Avant de faire une telle recommandation, il faudra évaluer le rapport coût-efficacité d'un tel programme. Il faudra notamment tenir compte de l'efficacité des programmes de vaccination universelle contre l'hépatite B mis en place dans toutes les provinces et tous les territoires, et de la disponibilité de vaccins combinés contre l'hépatite A et B au pays. Un projet, mis en oeuvre et financé par Santé Canada et réalisé par un groupe d'experts, est actuellement en cours. Les résultats de cette étude aideront à déterminer si l'immunisation universelle contre l'hépatite A constitue une stratégie rentable pour prévenir l'infection au Canada.

L'hépatite B au Canada

Jun Zhang, Shimian Zou, Antonio Giulivi

Ampleur de l'infection par le virus de l'hépatite B

L'hépatite B est une importante maladie infectieuse qui peut être prévenue par la vaccination au Canada. Le taux d'incidence de l'hépatite B aiguë identifiée en clinique a été évalué à 2,3 pour 100 000 habitants, c'est-à-dire environ 700 cas par an. Ce taux est plus élevé chez les hommes (3,0 pour 100 000) que chez les femmes (1,5 pour 100 000). Le groupe des 30-39 ans est le plus touché (6,1 pour 100 000), suivi des 15-29 ans (2,7 pour 100 000) et des 40-59 ans (1,8 pour 100 000)⁽¹⁾. L'infection aiguë par le virus de l'hépatite B (VHB) est asymptomatique chez 90 % des nourrissons et des jeunes enfants et chez 50 % à 70 % des adolescents et des adultes⁽²⁾. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, l'infection évolue souvent vers une hépatite B chronique et est à l'origine d'une part importante des maladies chroniques du foie. La prévalence de l'hépatite B se situe entre 0,5 % et 1,0 %, les variations pouvant être importantes en raison de l'hétérogénéité de la population⁽³⁾. Quant à la prévalence de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), elle est élevée dans les populations immigrantes (7,4 %) et inuites (6,9 %)⁽⁴⁻⁵⁾, moyenne chez les Premières nations (0,3 %), les adolescents (0,4 %), les patients des cliniques de MTS (0,3 %) et ceux des établissements de soins de longue durée (0,6 %)⁽⁶⁻⁹⁾, et faible dans l'ensemble de la population⁽¹⁰⁾.

Modes de transmission et les facteurs de risque

Il y a différentes voies de transmission du VHB : 1) percutanée – usage de drogues injectables, contact avec du sang contaminé ou du liquide organique; 2) sexuelle – relations hétérosexuelles ou homosexuelles masculines; 3) verticale – de la mère au nourrisson; 4) horizontale – entre des enfants et d'autres membres du ménage par contact avec des lésions cutanées ou par l'utilisation commune de brosses à dents ou de rasoirs contaminés⁽¹¹⁾.

Au Canada, les principaux facteurs de risque liés à l'infection aiguë par le virus de l'hépatite B sont l'usage de drogues injectables (UDI) (34 %), les relations hétérosexuelles multiples (24 %) et celles avec un sujet infecté par le VHB (12 %). D'autres facteurs sont aussi en cause, tels que la prise de drogues par voie nasale (2,4 %), les transfusions de produits sanguins (2,4 %), les relations homosexuelles masculines (7,3 %), la présence d'un porteur du VHB dans la famille (2,4 %), un lien avec un établissement (2,4 %), des séjours antérieurs à l'hôpital (7,3 %) et des interventions chirurgicales (2,4 %) ou des visites chez le dentiste (2,4 %). Dans près de 27 % des cas d'hépatite B aiguë, les facteurs de risque sont impossibles à identifier⁽¹⁾. En ce qui concerne les cas importés, la transfusion sanguine (10 %), le « body piercing » (13,8 %) et le contact avec du sang au travail (5,0 %) sont les modes

de transmission les plus fréquents. Contrairement aux cas aigus, la transmission par UDI (11,2 %) représente un facteur de risque nettement moindre.

Une étude récente menée par Roy et coll.⁽¹²⁾ démontre que la prise de drogues injectables augmente le risque de contamination par l'hépatite B de 4,5 (intervalle de confiance à 95 % [IC]1,5-8,3). Bien que le tatouage et le « body piercing » soient considérés comme des facteurs de risque, le lien est statistiquement faible (tatouage, rapport des cotes [RC] = 1,6, 95 % IC 0,6-4,2; « body piercing » RC = 1,6, 95 % IC 0,8-3,6).

Co-infection par d'autres pathogènes transmissibles par le sang

La co-infection par le VHB et d'autres pathogènes transmissibles par le sang, tels que le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite D (VHD) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), peut influencer l'histoire naturelle ou la gravité des symptômes du VHB⁽¹³⁾. La co-infection VHB-VHC semble aggraver l'hépatite B chronique et surtout favoriser le développement du carcinome hépatocellulaire. La présence du VHD chez les patients atteints de l'hépatite B non seulement augmente le risque de développer une hépatite fulminante mais aussi accroît le risque de survenue et la gravité de l'hépatite B chronique. Quant aux usagers de drogues injectables qui sont infectés par le VIH et le VHB, ils sont plus nombreux à être asymptomatiques mais aussi à devenir des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. Les porteurs de l'hépatite B infectés par le VHA sont plus susceptibles de développer une hépatite fulminante.

Surveillance de la santé publique

L'hépatite B est signalée au système national de surveillance des maladies à déclaration obligatoire depuis 1969⁽¹⁴⁾. Les médecins et les laboratoires ont l'obligation de signaler aux autorités sanitaires locales tout diagnostic clinique ou toute confirmation en laboratoire de cas d'hépatite B. Les cas qui répondent à la définition de cas⁽¹⁵⁾ pour la surveillance de l'hépatite B doivent être officiellement signalés aux autorités sanitaires provinciales ou territoriales. Cependant l'utilité de ces données est limitée car les méthodes de compilation diffèrent d'une région à l'autre et il y a trop peu d'informations sur les facteurs de risque.

Afin de satisfaire aux besoins de surveillance et de combler le manque d'information, un système amélioré de surveillance de l'hépatite B et C a été mis en place dans six unités de santé

(province et région) et englobe environ 15 % de la population canadienne⁽¹⁾. Le but de cette démarche est d'identifier les cas d'hépatite B et C afin d'évaluer l'incidence, de surveiller les tendances relatives à l'incidence et d'examiner les facteurs de risque liés à la transmission de ces cas aigus. Un protocole consensuel, des définitions de cas normalisées et un questionnaire type ont été adoptés par les six régions sanitaires. Chaque région désignera comme enquêteur(s) une ou plusieurs infirmières hygiénistes. Des informations sur les facteurs démographiques, les caractéristiques cliniques et les résultats de laboratoire sont rassemblées par l'intermédiaire des médecins et des laboratoires tandis que les renseignements sur les facteurs de risque potentiels sont obtenus par entrevue téléphonique auprès des patients atteints de l'hépatite B. Chaque mois, les unités de santé envoient les informations compilées à Santé Canada dans le but de maintenir à jour les estimations de l'incidence et d'évaluer les facteurs de risque.

Prévention et contrôle

Afin de prévenir l'hépatite B au Canada, une stratégie intégrée a été élaborée et mise en œuvre par le biais de divers programmes fédéraux, provinciaux et territoriaux⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. En ce qui concerne la transmission verticale, toutes les femmes enceintes doivent se soumettre au test de dépistage de l'AgHBs lors de leurs consultations prénatales ou au moment de l'accouchement. Quant aux nourrissons dont la mère est infectée par le VHB, ils devront recevoir des immunoglobulines anti-VHB dans les 48 heures suivant la naissance et une série de trois vaccins contre l'hépatite B dans les 6 mois suivants⁽¹⁶⁾. Ces mesures permettent de réduire de plus de 90 % le risque de transmission verticale⁽¹⁹⁾.

Santé Canada a établi des lignes directrices pour la prévention et le contrôle de l'hépatite B nosocomiale⁽¹⁷⁾. Au nombre des mesures recommandées figurent l'éducation et la vaccination pour prévenir la transmission du VHB des patients aux travailleurs de la santé, l'analyse du sang des donneurs et l'utilisation d'aiguilles et de seringues jetables afin de prévenir la transmission du VHB de patient à patient, et des évaluations médicales, des évaluations du risque et des services de counseling pour empêcher que les travailleurs de la santé ne transmettent le VHB aux patients.

Une vaccination contre l'hépatite B est conseillée pour les personnes à risque telles que les hommes homosexuels et bisexuels, les personnes ayant récemment contracté une MTS ou ayant des partenaires multiples, les usagers de drogues injectables, les détenus, les contacts sexuels ou familiaux de

personnes infectées par le VHB, les travailleurs de la santé et les intervenants d'urgence⁽¹⁸⁾. Dans les écoles, un programme universel de vaccination contre l'hépatite B, visant les élèves de 9 à 13 ans, a été instauré dans chaque province et territoire depuis le début des années 90⁽¹⁶⁾. Le pourcentage de personnes ayant reçu la série vaccinale complète est élevé (91 % à 93 %)⁽²⁰⁾ et on compte, grâce à ce programme, prévenir environ 63 % des hépatites B aiguës et 47 % des infections chroniques⁽²¹⁾. Toutefois, sans une vaccination complémentaire des nourrissons, ce programme ne peut parvenir à prévenir l'évolution vers la chronicité (10 % à 15 %) d'une infection contractée pendant la petite enfance⁽²²⁾. Une étude récente démontre qu'un programme universel de vaccination des nourrissons serait plus efficace et rentable dans les régions où l'incidence est stable ou faible qu'un programme universel ne visant que les préadolescents⁽²³⁾. Actuellement, quelques provinces et territoires (le Nouveau-Brunswick, les Territoires du Nord-Ouest, l'Île-du-Prince-Édouard et le Territoire du Yukon) appliquent un programme de vaccination pour ces deux groupes⁽¹⁶⁾.

Bien que la vaccination contre l'hépatite B soit efficace et sans danger, la durée de son efficacité demeure obscure. Mais un certain nombre d'éléments laissent croire à une protection prolongée⁽²⁴⁾. Par exemple, la réponse immunitaire dans l'ensemble de la population est élevée (90 % à 95 %) et,

comme on pouvait le prévoir, elle est plus faible chez les personnes immunodéprimées, notamment chez celles infectées par le VIH (50 % à 70 %), chez les sujets souffrant d'un diabète sucré (70 % à 80 %) et ceux âgés de 60 ans et plus (50 % à 70 %)⁽¹⁸⁾. Certains ont fait valoir que le vaccin contre l'hépatite B provoque l'apparition de mutants ou de variants de l'antigène de surface du VHB⁽²⁵⁾. De tels variants peuvent difficilement être décelés par les analyses courantes, et les anticorps AgHBs activés par le vaccin de l'hépatite B risquent de ne pas pouvoir protéger l'hôte contre l'infection. Il est possible que les méthodes de détection habituellement utilisées soient inefficaces pour repérer de tels variants et que ceux-ci puissent infecter les sujets qui présentent des taux protecteurs d'anticorps après la vaccination⁽²⁶⁾.

Les mesures de santé publique prises après l'identification des personnes infectées peuvent aussi jouer un rôle important dans la prévention et le contrôle. Citons notamment la recherche des contacts familiaux et sexuels, l'envoi d'un avis aux personnes concernées et l'administration d'agents d'immunisation passive (immunoglobulines contre l'hépatite B) et active (vaccination). Enfin, il serait approprié d'adopter des stratégies d'éducation sanitaire et de promouvoir des changements dans les comportements, notamment réduire le nombre de partenaires sexuels et inciter les gens à ne pas commencer à prendre de la drogue.

Références

1. Zou S, Zhang J, Tepper M et coll. *Enhanced surveillance of acute hepatitis B and acute hepatitis C in four health regions in Canada 1998-1999*. Can J Infect Dis (in press).
2. Shapiro CN. *Epidemiology of hepatitis B*. Pediatr Infect Dis J 1993;12:433-37.
3. Sherman M. *The epidemiology of hepatitis B in Canada*. The Hepatitis Information Network Hepatitis Update. June 1996. <http://www.hepnet.com/update5.html>
4. Delage G, Montplaisir S, Remy-Prince S et coll. *Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant women in the Montreal area*. Can Med Assoc J 1986;134:897-901.
5. Baikie M, Ratnam S, Bryant DG et coll. *Epidemiologic features of hepatitis B virus infection in Northern Labrador*. Can Med Assoc J 1989;141:791-95.
6. Martin JD, Mathias RG. *HIV and hepatitis B surveillance in first nations alcohol and drug treatment centers in British Columbia, Canada*. Int J Circumpolar Health 1998;57(Suppl 1):280-84.
7. Dobson S, Scheifele D, Bell A. *Assessment of a universal school-based hepatitis B vaccination program*. JAMA 1995;274:1209-13.
8. Romanowski B, Campbell P. *Sero-epidemiologic study to determine the prevalence and risk of hepatitis B in a Canadian heterosexual sexually transmitted disease population*. Can J Public Health 1994;85:205-07.
9. Simor AW, Gordon M, Bishai FR. *Prevalence of hepatitis B surface antigen, hepatitis C antibody, and HIV-1 antibody among residents of a long-term-care facility*. J Am Geriatr Soc 1992;40:218-20.
10. Glasgow KW, Schabas R, Williams DC et coll. *A population-based hepatitis B seroprevalence and risk factor study in a Northern Ontario town*. Can J Public Health 1997;88:87-90.
11. Tepper M, Gully P. *Hepatitis B*. Can Med Assoc J 1997;156:1033-34.
12. Roy E, Haley N, Lemire N et coll. *Hepatitis B virus infection among street youths in Montreal*. Can Med Assoc J 1999;161:689-93.
13. Levine OS, Vlahov D, Nelson KE. *Epidemiology of hepatitis B virus infections among injecting drug users: seroprevalence, risk factors, and viral interactions*. Epidemiol Rev 1994;16:418-35.
14. Sockett PN, Garnett MJ, Scott C. *Communicable disease surveillance: notification of infectious disease in Canada*. Can J Infect Dis 1996;7:293-95.
15. Comité consultatif de l'épidémiologie et Bureau de l'épidémiologie des maladies transmissibles. *Programme canadien de surveillance des maladies transmissibles : définitions de cas et méthodes de surveillance particulières à chaque maladie*. RMTCC 1991;17S3:16-7.
16. Comité consultatif national sur l'immunisation. *Canadian national immunization report: program update*. Paediatr Child Health 1999;4(Suppl C):30c-33c.
17. Santé Canada. *Guide de prévention des infections : la prévention des infections transmissibles par le sang dans les établissements de santé et les services publics*. RMTCC 1997;23S3:1-43.
18. Comité consultatif national de l'immunisation. *Vaccin contre l'hépatite B*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*, 5e édition. Ottawa : Santé Canada, 1998:90-102.

-
19. Eleftheriou A, Kalakoutis G, Pavlides N. *Transfusion transmitted viruses in pregnancy*. J Pediatr Endocrinol Metabolism 1998;11:901-14.
 20. Munroe V, Pielak K. *A school-based hepatitis B immunization program for British Columbia*. Can J School Health 1996;66:229-32.
 21. Krahn M, Guasparini R, Sherman M et coll. *Costs and cost-effectiveness of a universal, school-based hepatitis B vaccination program*. Am J Public Health 1998;88:1638-44.
 22. Tepper ML. *Universal hepatitis B immunization: young adolescent immunization*. Vaccine 1998;16:S23-S26.
 23. Wiebe T, Fergusson P, Horne D et coll. *Hepatitis B immunization in a low-incidence province of Canada: comparing alternative strategies*. Med Decis Making 1997;17:472-82.
 24. West DJ, Calandra GB. *Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination*. Vaccine 1996;14:1019-27.
 25. Carman WF, Zanetti AR, Kareylannis P et coll. *Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus*. Lancet 1990;336:325-29.
 26. Zuckerman AJ, Zuckerman JN. *Molecular epidemiology of hepatitis B virus mutants*. J Med Virology 1999;58:193-95.

L'hépatite C au Canada

Shimian Zou, Martin Tepper, Antonio Giulivi

Gully et Tepper ont rédigé en 1997 un article concis sur l'hépatite C⁽¹⁾. Le présent article fait le point sur la situation de la maladie au Canada, à la lumière d'une analyse récente effectuée par les auteurs⁽²⁾ ainsi que de nouvelles données.

Il est estimé qu'environ 170 millions de personnes, soit 3 % de la population mondiale, sont infectées par le VHC. Ce virus est un flavivirus et présente un génome à ARN monocaténaire. Il existe divers génotypes dans différentes régions du globe. Jusqu'à maintenant, six grands génotypes ont été isolés : les génotypes 1 à 3 ont été identifiés mondialement, les génotypes 4 et 5, principalement en Afrique et le génotype 6, essentiellement en Asie. Au Canada, les génotypes 1, 2 et 3 sont les plus présents, le génotype 1 étant prédominant.

Une caractéristique clé de l'infection à VHC est la grande fréquence (75 % à 85 %) à laquelle une infection aiguë évolue vers une infection chronique. Des études sur l'hépatite C ont démontré que la maladie évolue sur une longue période et que des séquelles graves peuvent apparaître des dizaines d'années après l'infection initiale. L'infection à VHC ne semble pas induire de réponse humorale protectrice, mais on sait maintenant que certains sujets infectés guérissent de la maladie.

L'hépatite C est transmise par le sang ou des liquides organiques contaminés par le virus. Le principal facteur de risque associé à la transmission du VHC est le partage de matériel d'injection de drogues. La transmission verticale ou sexuelle est possible, quoique inefficace. L'exposition parentérale inapparente, liée notamment au tatouage, au perçage et au partage d'articles d'hygiène personnelle, n'est présumée être un facteur de

risque que si les instruments ou les articles utilisés ont été contaminés par du sang ou des liquides organiques. Bien qu'ayant déjà été important, le facteur de risque associé à la transfusion sanguine et à l'usage de produits sanguins a été nettement réduit dans la plupart des pays développés grâce aux pratiques de sélection des donneurs de sang.

Prévalence de l'hépatite C

Au Canada, la déclaration des premiers cas d'hépatite C a débuté en Colombie-Britannique en 1992, puis elle s'est graduellement étendue à d'autres provinces (source : Division de la surveillance, Santé Canada). L'augmentation exponentielle du nombre de cas rapportés dans le temps découle essentiellement du fait que l'on reconnaît et déclare davantage les cas importés par opposition aux nouveaux cas d'infection⁽²⁾.

Il a été estimé que le taux de séropositivité pour le VHC est d'environ 0,8 % (0,68 % à 0,94 %) au Canada, soit de 0,96 % chez les hommes et de 0,53 % chez les femmes⁽³⁾. D'après le taux de séropositivité chez les personnes ayant fait un don de sang pour la première fois en 1997 (Société canadienne de la Croix-Rouge : données inédites), il y a d'évidentes différences entre les provinces, la Colombie-Britannique enregistrant le taux le plus élevé (0,274 %) et Terre-Neuve, le taux le plus bas (0,0 %).

Au Canada, la prévalence de l'infection à VHC est beaucoup plus élevée chez certaines populations à risque. Par exemple, Strathdee et coll.⁽⁴⁾ ont révélé que 88 % de 1 006 toxicomanes de Vancouver s'étant injecté des drogues illicites au cours du

mois précédent étaient séropositifs pour le VHC. Dans d'autres études, on a observé que le taux de séropositivité chez des détenus se situait entre 28 % et 40 %^(5,6). Une étude effectuée auprès de 437 jeunes de la rue de Montréal relève que la prévalence est de 12,6 % pour cette population (Roy et coll., Hepatitis B and C among street youth in Montreal – rapport final, 1997) alors qu'une autre étude auprès des jeunes de la rue d'Ottawa fait état d'une prévalence moindre, soit de 4 %⁽⁷⁾. Enfin, dans une population de patients dialysés du nord de l'Alberta, la prévalence de l'hépatite C était de 6,5 %⁽⁸⁾.

D'après des données de 1998-1999 provenant du Système de surveillance améliorée par unité de santé sentinelle à Edmonton, Calgary, Winnipeg et Ottawa-Carleton, le taux d'incidence de l'hépatite C aiguë cliniquement reconnue (présence de symptômes, niveau élevé d'enzymes hépatiques et résultats positifs au test de dépistage du VHC) était de 2,9 pour 100 000 années-personnes⁽⁹⁾. Les hommes avaient des taux d'incidence plus élevés que les femmes, sauf dans le groupe des 15 à 29 ans. L'incidence de l'hépatite C aiguë atteint son maximum dans la tranche d'âge de 30 à 39 ans chez les hommes et de 15 à 29 ans chez les femmes.

Facteurs de risque

Quelques études canadiennes se sont penchées sur les modes de transmission et les facteurs de risque de l'hépatite C. Dans le rapport de Scully et coll.⁽¹⁰⁾ portant sur une étude de 63 patients consécutifs, 43 % des infections pouvaient être attribuées à l'utilisation de drogues injectables (UDI) et 33 %, à l'utilisation de sang. Parmi 54 cas rapportés à l'Île-du-Prince-Édouard entre 1991 et 1995 et suivis par le médecin-hygiéniste en chef, 46 % étaient attribués à l'UDI, 39 % à l'utilisation de sang et 6 % à l'utilisation des deux; dans 9 % des cas, le facteur de risque n'avait pas été identifié⁽¹¹⁾. Dans le Capital Regional District, de la C.-B., des 698 cas parmi la population générale ayant eu des résultats positifs au test de dépistage du VHC et ayant été rapportés au service de santé publique en 1995 et 1996, 69,6 % ont admis utiliser des drogues injectables et 16 % ont dit avoir reçu du sang (Santé Canada, données inédites).

Une surveillance améliorée dans les quatre unités de santé en 1998-1999 a permis d'identifier 102 cas d'hépatite C aiguë, et 72 d'entre eux (71 %) ont été interrogés sur les facteurs de risque auxquels ils avaient été exposés au cours des 6 mois précédant le début de la maladie⁽⁹⁾. Des 57 cas d'hépatite C aiguë présentant un ou plusieurs facteurs de risque, 36 (63 %) ont révélé des antécédents d'UDI et 28 d'entre eux (78 %) ont admis partager des aiguilles. Les rapports sexuels avec des sujets infectés par le VHC ont été identifiés comme facteur

de risque dans seulement 3,5 % (2/57) des cas. L'UDI est clairement la principale voie de transmission du VHC au Canada à l'heure actuelle, puisqu'au moins 60 % de tous les nouveaux cas lui sont attribuables.

Prévention et lutte

La modélisation de l'accroissement estimatif du nombre de personnes ayant des séquelles spécifiquement reliées au VHC au Canada entre 1998 et 2008 permet de prédire que le nombre de cas existants de cirrhose doublera presque (augmentation de 92 %), que le nombre de cas existants d'insuffisance hépatique et de carcinome hépatocellulaire augmentera de 126 % et 102 % respectivement et que le nombre de décès dus à une hépatopathie augmentera de 126 %⁽¹²⁾. Ces résultats montrent bien l'importance qu'il y a à enrayer l'évolution de la maladie chez les personnes infectées par le VHC ainsi qu'à prendre des mesures de prévention primaire au pays.

La prévention et la lutte contre l'hépatite C supposent qu'il faut prévenir les infections à VHC, ralentir l'évolution de la maladie et réduire les probabilités de décès prématuré. En octobre 1998, Santé Canada a tenu une conférence nationale de concertation à Ottawa : *Prévention de l'hépatite C – un consensus en santé publique*. Le compte rendu qui a été publié⁽¹³⁾ peut servir de guide général pour la marche à suivre dans les domaines de la prévention de l'hépatite C et de la lutte contre cette maladie.

Il n'existe pas encore de vaccin contre cette infection. Ainsi, la prévention vise principalement à freiner la transmission du virus, en éliminant surtout les comportements à risque très élevé, tels le partage d'aiguilles et d'autre matériel d'UDI. Il importe aussi de prévenir la transmission du virus par le sang, les composants sanguins, les organes, les tissus ou le sperme, ainsi que par des pratiques médicales ou des soins de santé à risque et des articles d'hygiène personnelle contaminés.

Il faut soutenir les efforts sur différents fronts pour réduire les infections par le VHC et d'autres pathogènes transmissibles par le sang chez les utilisateurs de drogues injectables⁽¹³⁾. Ces efforts incluent la prévention de l'initiation à l'UDI, la réduction des méfaits des drogues illicites, la mise sur pied de programmes visant des groupes davantage exposés à l'UDI et à l'hépatite C, tels que les jeunes de la rue, ainsi que la recherche de nouveaux moyens de limiter la transmission du VHC par l'utilisation de drogues illicites.

Bien que le risque associé au sang ainsi qu'aux composants et produits sanguins soit présentement très bas (< 1/100 000), il est essentiel d'assurer la plus grande sécurité possible de ces produits. Des lignes directrices ont été élaborées pour prévenir

la transmission du VHC par les voies nosocomiale et professionnelle ainsi que par d'autres voies parentérales inapparentes⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Le counselling des personnes séropositives pour le VHC axé sur les risques de transmission est un autre aspect de la prévention primaire. Les femmes en âge de procréer infectées par le VHC devraient être informées qu'il y a un risque qu'elles transmettent le virus à leurs bébés, que ce risque augmente si elles sont infectées à la fois par le VIH et par le VHC et que leurs bébés devraient subir des tests de dépistage et être pris en charge de façon appropriée⁽¹³⁾. Les personnes infectées par le VHC ne devraient pas partager leurs articles d'hygiène personnelle et ceux qui habitent avec elles devraient prendre des mesures raisonnables pour éviter les

contacts avec le sang infecté. Bien que le risque ne soit pas élevé, le VHC peut être transmis par voie sexuelle, particulièrement chez les personnes davantage exposées, comme celles qui ont des relations sexuelles non protégées avec différents partenaires.

Les mesures de prévention de l'hépatite C et prise en charge des personnes qui en sont atteintes incluent la réduction de la consommation d'alcool, une éventuelle vaccination contre d'autres virus de l'hépatite, tels que le VHA, ainsi qu'un traitement à l'interféron et à la ribavirine. L'Association canadienne pour l'étude du foie a élaboré des lignes directrices pour le traitement clinique des cas d'hépatite C⁽¹⁹⁾.

Références

1. Gully PR, Tepper ML. *Hepatitis C*. Can Med Assoc J 1997;156(10):1427-30.
2. Zou S, Tepper ML, Giulivi A. *Current status of hepatitis C in Canada*. Can J Public Health 2000;91(Suppl 1):S10-S15.
3. Remis R, Hogg R, Krahn MD et coll. *Estimating the number of blood transfusion recipients infected by hepatitis C virus in Canada, 1960-85 and 1990-92*. Rapport à Santé Canada, juin 1998.
4. Strathdee SA, Patrick DM, Currie SL et coll. *Needle exchange is not enough: lessons from the Vancouver injecting drug use study*. AIDS 1997;11(8):F59-F65.
5. Ford PM, White C, Kaufmann H et coll. *Voluntary anonymous linked study of the prevalence of HIV infection and hepatitis C among inmates in a Canadian federal penitentiary for women*. Can Med Assoc J 1995;153(11):1605-09.
6. Prefontaine RG, Chaudhary RK. *Étude séro-épidémiologique des virus de l'hépatite B et C dans les établissements correctionnels fédéraux de Colombie-Britannique*. RHMC 1990;16:265-66.
7. Slinger R, El Saadany S, Tepper M et coll. *Seroprevalence of and risk factors for hepatitis C and hepatitis B in street youth in Ottawa, Canada*. Paediatr Child Health 1999;4(Suppl B):48B.
8. Sandhu J, Preiksaitis JK, Campbell PM et coll. *Hepatitis C prevalence and risk factors in the northern Alberta dialysis population*. Am J Epidemiol 1999;150(1):58-66.
9. Zou S, Zhang J, Tepper M et coll. *Enhanced surveillance of acute hepatitis B and acute hepatitis C in four health regions in Canada*. Can J Infect Dis 2001 (sous presse).
10. Scully LJ, Mitchell S, Gill P. *Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis C in a gastroenterology/hepatology practice in Ottawa*. Can Med Assoc J 1993;148:1173-77.
11. Stratton E, Sweet L, Latorraca-Walsh A et coll. *Hepatitis C in Prince Edward Island: a descriptive review of reported cases, 1990-1995*. Can J Public Health 1997;88(2):91-4.
12. Zou S, Tepper ML, El Saadany S. *Prediction of hepatitis C burden in Canada*. Can J Gastroenterol 2000;14:575-80.
13. Santé Canada. *Prévention de l'hépatite C : un consensus en santé publique*. RMTC 1999;25S2:1-25.
14. Santé Canada. *Un protocole intégré pour la prise en charge des travailleurs de la santé exposés à des pathogènes transmissibles par le sang*. RMTC 1997;23S2:1-16.
15. Santé Canada. *Compte rendu de la conférence de concertation sur les professionnels de la santé infectés : risque de transmission des pathogènes à diffusion hémotogène*. RMTC 1998;24S4:1-28.
16. Santé Canada. *Guide de prévention des infections : lavage des mains, nettoyage, désinfection et stérilisation dans les établissements de santé*. RMTC 1998;24S8:1-55.
17. Santé Canada. *Guide de prévention des infections : pratiques de prévention des infections dans les services personnels : tatouage, perçage des oreilles, perçage corporel et électrolyse*. RMTC 1999;25S3:1-82.
18. Santé Canada. *Guide de prévention des infections : pratiques de base et précautions additionnelles visant à prévenir la transmission des infections dans les établissements de santé*. RMTC 1999;25S4:1-142.
19. Association canadienne pour l'étude du foie. *Current issues in the management of viral hepatitis*. Can J Gastroenterol 2000;14(Suppl B):5B-20B.

Le VHG et ses conséquences sur les politiques de sécurité du sang au Canada

Steven Kleinman

Le virus de l'hépatite G (VHG) a été découvert en 1996 et l'on a cloné le génome du virus à partir d'un isolat provenant d'un patient atteint d'hépatite non-A-E chronique⁽¹⁾. À peu près à la même époque, un autre groupe de chercheurs a identifié chez un patient africain atteint d'hépatite non-A-E aiguë un agent semblable qu'ils ont appelé GBV-C⁽²⁾. Par la suite, de nombreux isolats ont été clonés et séquencés. Le virus est désigné par l'un des noms suivants : VHG, GBV C et VHG/GBV-C. Par souci de simplicité, dans le présent rapport, nous utiliserons le nom VHG.

Le VHG est un virus à ARN simple brin (comptant 9 300 nucléotides), qui appartient à la famille des Flaviviridae⁽³⁾. On peut déceler la présence de l'ARN du VHG dans le plasma ou le sérum au moyen de la RT-PCR (technique de transcription inverse suivie de l'amplification par la polymérase) avec transcriptase inverse⁽¹⁻⁴⁾. Une fois que les épreuves de PCR de l'ARN du VHG ont été accessibles, on a mis au point un test pour détecter la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection par le VHG. Ce test permet de détecter les anticorps dirigés contre une protéine de l'enveloppe du VHG appelée E2⁽⁴⁾. Il est maintenant bien établi que les anticorps anti-E2 sont un marqueur qui apparaît quand l'hôte parvient à se rétablir de l'infection par le VHG⁽⁴⁻⁶⁾.

Prévalence du VHG

La prévalence de l'ARN du VHG chez les donneurs de sang est relativement uniforme dans le monde entier, variant entre 1 % et 4 %, selon les données provenant des États-Unis et de nombreux pays européens et asiatiques⁽⁴⁾. Des données non publiées révèlent que le taux de positivité vis-à-vis de l'ARN du VHG serait d'environ 2 % chez les donneurs de sang au Canada (G. Sher, Services canadiens du sang : communication personnelle). Ce taux de virémie du VHG chez les donneurs de sang des pays développés est beaucoup plus élevé que celui des agents pathogènes connus pouvant être transmis par transfusion. Les taux d'anticorps anti-E2, révélant une infection par le VHG dans le passé, sont beaucoup plus élevés car ils varient entre 3 % et 14 % dans ces mêmes études⁽⁴⁾.

Les taux de virémie du VHG chez les donneurs ayant des taux normaux ou élevés d'alanine aminotransférase sont semblables, ce qui porte à croire que la grande majorité des infections dues au VHG n'entraînent pas d'élévation de cette enzyme hépatique^(1,5,6). Le taux d'infection par le VHG est également plus élevé chez les donneurs qui sont également positifs pour le VHC, ce qui donne à penser que les facteurs de risque et les modes de transmission seraient les mêmes pour ces deux virus.

La transmission du VHG par la transfusion de dérivés sanguins a été établie de façon non équivoque. Des études montrent

également que le VHG peut être transmis par la transfusion de concentrés de Facteur VIII non soumis à un traitement d'inactivation virale^(4,7). En revanche, les taux du VHG chez les receveurs de concentrés de Facteur VIII soumis à un procédé d'inactivation virale sont très faibles, sinon nuls, ce qui indique que ces procédés d'inactivation virale sont efficaces contre le VHG⁽⁴⁾. Il semble que les cas de transmission du VHG par des immunoglobulines intraveineuses soient rares, voire inexistantes, et que l'absence de transmission s'expliquerait par la séparation du virus dans d'autres fractions plasmatiques durant la fabrication, par la présence d'anticorps neutralisant le VHG dans les préparations d'immunoglobulines, par l'efficacité des techniques d'inactivation virale ou par une combinaison de ces facteurs. Aucun cas de transmission du VHG par suite de l'administration intramusculaire d'immunoglobulines n'a été signalé^(8,9).

Des chercheurs ont relevé des taux très élevés d'infection par le VHG (75 % à 95 %) chez des utilisateurs de drogues injectables, ce qui indique que la transmission parentérale résulterait du partage de matériel servant aux injections^(4,10). Des études réalisées auprès de patients dans des unités de chirurgie ou de dialyse indiquent que la transmission nosocomiale est possible^(4,11). La transmission verticale (de la mère à l'enfant) du VHG a été bien documentée. Les taux de transmission varient de 60 % à 80 % chez les mères chez qui l'on détecte l'ARN du VHG qui sont infectées par le VHG seulement de même que chez les mères également infectées par le VHC⁽¹²⁾. Bien que les données concernant la transmission sexuelle soient plus limitées, des études montrent qu'une telle transmission est possible⁽¹³⁾.

Le taux élevé de transmission de la mère au nourrisson et le taux relativement élevé de transmission sexuelle pourrait expliquer la prévalence assez forte de VHG chez les donneurs de sang. Contrairement au VHC, les facteurs de risque de transmission parentérale (comme l'usage de drogues injectables ou des antécédents de transfusion) sont absents chez nombre de donneurs séropositifs pour le VHG⁽⁴⁾.

L'ARN du VHG apparaît peu de temps après l'infection par le VHG et peut être détecté de 2 à 3 semaines après l'exposition. Dans 50 % à 75 % des cas, l'infection par le VHG guérit complètement. Dans ces cas, l'ARN du VHG disparaît et les anticorps anti-E2 peuvent être détectés après un intervalle de quelques mois. La séroconversion, c'est à dire l'apparition des anticorps E2, témoigne d'une infection passée par ce virus et elle confère l'immunité contre toute infection ultérieure par le VHG. Dans un faible pourcentage des cas, l'infection par le VHG persiste pendant de nombreuses années. Plusieurs

études ont avancé l'hypothèse que le fait de contracter l'infection à un plus jeune âge et que la présence d'un déficit immunitaire au moment de l'infection ou continue pourrait favoriser la persistance de l'infection^(4,14).

Le VHG en tant que cause d'hépatopathies

Le rôle du VHG en tant que cause de certaines hépatopathies ainsi que sa contribution à l'exacerbation de certaines atteintes hépatiques existantes a fait l'objet d'études très approfondies⁽⁴⁾. Dans chaque situation clinique étudiée, la grande majorité des données a indiqué que le VHG n'a pas d'effet pathologique sur le foie.

Les données disponibles révèlent que le VHG ne cause pas l'hépatite non-A-E aiguë ou que, s'il en est la cause, il s'agit d'un événement rare. Le VHG n'est pas une cause importante de l'insuffisance hépatique fulminante et ne semble pas jouer un rôle causal quelconque dans cette affection; l'ampleur et la sévérité de l'atteinte hépatique chez les cas cryptogéniques infectés par le VHC ne sont pas différentes de celles observées chez les cas cryptogéniques qui ne sont pas porteurs de cette infection; le VHG n'est pas un agent pathogène qui contribue à l'apparition du carcinome hépatocellulaire (CHC) et enfin, une infection préexistante par le VHG, qu'elle soit préexistante ou contractée lors d'une transplantation, n'a pas d'effet sur l'incidence de l'hépatite post-greffe non plus que d'autres séquelles cliniques⁽⁴⁾.

De nombreuses études ont établi que l'évolution clinique, le profil biochimique ainsi que l'histopathologie des personnes infectées par le VHC sont les mêmes qu'elles soient ou non co-infectées par le VHG^(4,15). En outre, la réponse des personnes co-infectées par le VHG et le VHC à l'interféron ne diffère pas de celle des patients infectés uniquement par le VHC^(4,15). Chez les personnes infectées, l'administration d'interféron entraîne la suppression de l'ARN du VHG, mais celui-ci tend à réapparaître quand le traitement à l'interféron est interrompu.

Il est bien connu qu'une aplasie médullaire peut survenir en association avec une hépatite virale d'origine inconnue. Les données disponibles indiquent que l'infection par le VHG chez les patients présentant une aplasie médullaire résulte du traitement de cette aplasie et que le VHG n'en est pas l'agent causal^(4,7).

En raison de l'association connue entre le VHC et la cryoglobulinémie mixte, ce phénomène a été étudié par rapport à l'infection par le VHG. La prévalence du VHG dans ce groupe de patients n'était pas plus élevée que chez des témoins, ce

qui donne à penser que le VHG ne joue aucun rôle dans la pathogénèse de la cryoglobulinémie mixte⁽¹⁶⁾.

Des études longitudinales réalisées prévoyant des intervalles de suivi d'entre 1 et 6 ans dans des cohortes de patients atteints de thalassémie, d'hémophilie, chez d'autres patients transfusés et des hémodialysés n'ont mis en évidence aucune séquelle à long terme de l'infection par le VHG^(14,17-20). Plus particulièrement, on a relevé aucune différence en ce qui concerne les atteintes hépatiques entre les patients infectés par le VHG et d'autres patients semblables indemnes.

L'infection par le VHG n'a pas été associée à des effets néfastes pour ce qui est de la survie des greffons ou des patients chez les personnes qui avaient subi une greffe de foie; des résultats semblables ont été obtenus dans le cas de greffes du coeur et du rein. De plus, on n'a pas observé une incidence accrue d'hépatopathie post-greffe^(21,22). Il y a eu un seul rapport de cas d'un greffé rénal qui était porteur d'ARN du VHG et qui a développé une glomérulonéphrite membranoproliférative caractérisée par des dépôts de VHG dans les glomérules et les tubules 7 ans après la greffe⁽²³⁾. Dans le cas de greffes de la moelle osseuse, des études ont montré que le taux de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVH), de GVH chronique, de maladie veino-occlusive et de dysfonction hépatique ne sont pas influencés par la présence d'une infection par le VHG^(4,24). Dans des études réalisées auprès de patients présentant un déficit immunitaire primitif, l'infection par le VHG n'a pas contribué au développement de l'hépatite chronique⁽²⁵⁾. Deux études ont démontré que le rythme de progression de l'infection due au VIH est plus lent chez les personnes co-infectées par le VHG que chez celles qui en sont indemnes. Pour l'instant, il n'y a aucune explication biologique pour cette protection apparente conférée par le VHG en ce qui concerne la progression de l'infection par le VIH^(26,27).

En résumé, il existe de nombreuses études comparatives bien conçues qui montrent que le VHG ne cause aucune forme d'atteinte hépatique. En revanche, on relève dans la littérature quelques observations et des études d'envergure restreinte qui laissent entrevoir une association possible entre l'infection par le VHG et une pathologie hépatique ou une maladie clinique. Ces études n'ont cependant pas démontré que le VHG était le facteur causal et, de plus, leurs résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études portant sur des groupes de population semblables.

De la même façon, on dispose maintenant d'un ensemble imposant de données qui témoignent du fait que le VHG ne cause pas d'autres types de maladies, même dans des

populations immunodéprimées. Cependant, étant donné que ces études sont moins nombreuses, cette conclusion pourrait être moins définitive que la conclusion concernant les atteintes hépatiques. De toute évidence, il est à peu près impossible de démontrer de façon concluante qu'un agent infectieux (p. ex., le VHG) ne cause pas ni ne contribue à l'apparition d'une maladie quelconque. Par conséquent, la conclusion la plus prudente qu'on puisse tirer des données disponibles actuellement serait que si le VHG cause des atteintes du foie ou d'autres organes, cela ne serait le cas que chez un nombre très restreint de personnes infectées⁽⁴⁾.

Des chercheurs ont tenté de déterminer si le VHG infecte les cellules hépatiques ou d'autres cellules et s'y réplique⁽²⁸⁻³⁵⁾. Ces données indiquent qu'il est très peu probable que le VHG infecte les hépatocytes ou se réplique dans celles-ci. En fait, le VHG se répliquerait peut-être dans les éléments mononucléés de la moelle épinière ou de la rate, mais non dans les éléments mononucléés du sang périphérique. Parmi les types de cellules qui seraient candidates à cet égard figurent les cellules-souches, les lymphocytes B et les monocytes/macrophages; les lymphocytes T, qui sont abondants dans les ganglions lymphatiques, ont été exclus en tant que siège probable de la répllication. Il faudra faire des travaux plus poussés pour vérifier ces conclusions.

Le VHG et la question de la sélection des donneurs de sang

Le VHG est répandu chez les donneurs de sang (entre 1 % et 4 % sont porteurs de l'ARN du VHG) ainsi que dans la population en général. Il est transmis par transfusion. On relève un taux élevé d'infection par le VHG chez les multi-transfusés. Bien que ces infections soient pour la plupart spontanément résolutive et que les personnes infectées finissent par guérir, un petit nombre de ces infections sont chroniques et peuvent persister pendant des décennies. Parce qu'il s'agit d'une infection très répandue chez les donneurs de sang et qu'elle est probablement présente dans les approvisionnements de sang depuis plusieurs décennies, il y a lieu de croire que des centaines de milliers de personnes dans le monde entier ont contracté l'infection par le VHG par voie de transfusion. Néanmoins, on n'a observé aucun effet indésirable chez l'ensemble des transfusés non plus que dans des groupes de transfusés faisant partie d'études prospectives, chez des patients atteints de thalassémie ou d'hémophilie.

Malgré des études très poussées, il a été impossible d'établir que le VHG pouvait causer des atteintes hépatiques

quelconques ou quelque autre maladie clinique. S'il est vrai qu'il est impossible d'exclure totalement l'existence d'un lien entre l'infection par le VHG et une maladie clinique, il reste que si une telle association existe, elle doit être extrêmement rare sinon elle aurait été reconnue au cours de cette période récente d'étude intense. Des techniques de biologie moléculaire qui montrent l'absence d'hépatotropisme sont compatibles avec les données cliniques montrant l'absence de pathologie hépatique, et étayaient fortement l'hypothèse selon

laquelle le VHG n'est pas un virus hépatotrope et qu'il a été désigné à tort « virus de l'hépatite G ».

Ces données ont incité presque tous les experts en médecine transfusionnelle à plaider contre la recherche du VGS dans les dons de sang et, à l'heure actuelle, il n'y a pas de pays qui recherche cet agent infectieux dans le sang⁽⁴⁾.

Références

1. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY et coll. *Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent*. Science 1996;271:505-08.
2. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ et coll. *Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis*. Nat Med 1995;1:564-69.
3. Muerhoff AS, Simons JN, Leary TP et coll. *Sequence heterogeneity within the 5'-terminal region of the hepatitis GB virus C genome and evidence for genotypes*. J Hepatol 1996;25:379-84.
4. Kleiman S. *Hepatitis G virus – a report to Health Canada*. Ottawa, 1999.
5. Nordbo SA, Krokstad S, Winge P et coll. *Prevalence of GB virus C (also called hepatitis G virus) markers in Norwegian blood donors*. J Clin Microbiol 2000;38:2584-90.
6. Ross RS, Viazov S, Schmitt U. *Distinct prevalence of antibodies to the E2 protein of GB virus C/hepatitis G virus in different parts of the world*. J Med Virol 1998;54:103-06.
7. Alter HJ. *G-pers creepers, where'd you get those papers? A reassessment of the literature on the hepatitis G virus*. Transfusion 1997;37:569-72.
8. Cristiano K, Pisani G, Wirz M et coll. *Hepatitis G virus in intramuscular immunoglobulin products manufactured in Europe (lettre)*. Transfusion 1999;39:428.
9. Cristiano K, Pisani G, Wirz M et coll. *Do antibodies to the hepatitis G virus E2 antigen in immunoglobulin products reduce infectivity? (lettre)*. Transfusion 1999;39:1271-72.
10. Thomas DL, Vlahov D, Alter HJ et coll. *Association of antibody to GB virus C (hepatitis G virus) with viral clearance and protection from reinfection*. J Infect Dis 1998;177:539-42.
11. Lunel F, Frangeul L, Chuteau C et coll. *Transfusion-associated or nosocomial hepatitis G infection in patients undergoing surgery*. Transfusion 1998;38:1097-103.
12. Zanetti AR, Tanzi E, Romano L et coll. *Multicenter trial on mother-to-infant transmission of GBV-C virus. The Lombardy Study Group on vertical/perinatal hepatitis viruses transmission*. J Med Virol 1998;54:107-12.
13. Yeo AE, Matsumoto A, Shih JW et coll. *Prevalence of hepatitis G virus in patients with hemophilia and their steady female sexual partners*. Sex Transm Dis 2000;27:178-82.
14. Woelfe J, Berg T, Keller KM et coll. *Persistent hepatitis G virus infection after neonatal transfusion*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26:402-07.
15. Pawlowsky JM, Roudat-Thoraval F, Muerhoff AS et coll. *GB virus C (GBV-C) infection in patients with chronic hepatitis C. Influence on liver disease and on hepatitis virus behavior: effect of interferon alpha therapy*. J Med Virol 1998;54:26-37.
16. Crovatto M, Mazzaro C, Mishiro S et coll. *GBV-C/HGV and HCV infection in mixed cryoglobulinaemia*. Br J Haematol 1999;106:510-04.
17. Wang JT, Chen PJ, Liu DP et coll. *Prevalence and infectivity of hepatitis G virus and its strain variant, the GB agent, in volunteer blood donors in Taiwan*. Transfusion 1998;38:290-95.
18. Hanley JP, Jarvis LM, Hayes PC et coll. *Patterns of hepatitis G viremia and liver disease in haemophiliacs previously exposed to non-virus inactivated coagulation factor concentrates*. Thromb Haemost 1998;79:291-95.
19. Prati D, Zanella A, Rebulli P et coll. *The incidence and natural course of transfusion-associated GB virus C/hepatitis G virus in a cohort of thalassaemic patients. The Cooley Cooperative Group*. Blood 1998;91:774-77.
20. Desassis JF, Laperche S, Girault A et coll. *Prevalence of present and past hepatitis G virus infection in a French haemodialysis centre*. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2692-97.
21. Fabrizi F, Martin P. *GBV-C/HGV infection in end-stage renal disease*. J Nephrol 1999;12:131-39.
22. Kallinowski B, Janicki M, Seelig R et coll. *Clinical relevance of hepatitis G virus (HGV) infection in heart transplant patients*. J Heart Lung Transplant 1999;18:190-93.
23. Berthoux P, Laurent B, Cecillon S et coll. *Membranoproliferative glomerulonephritis with subendothelial deposits (type 1) associated with hepatitis G virus infection in a renal transplant recipient*. Am J Nephrol 1999;19:513-18.
24. Maruta A, Tanabe J, Hashimoto C et coll. *Long-term liver function of recipients with hepatitis G virus infection after bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant 1999; 24:359-63.
25. Morris A, Webster AD, Brown D et coll. *GB virus C infection in patients with primary antibody deficiency*. J Infect Dis 1998;177:1719-22.
26. Yeo AE, Matsumoto A, Hisada M et coll. *Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. Multicenter Hemophilia Cohort Study*. Ann Intern Med 2000;132:959-63.
27. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L et coll. *Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of human immunodeficiency virus disease in coinfecting persons*. J Infect Dis 1999;179:783-89.
28. Tucker TJ, Smuts HE, Eedes C et coll. *Evidence that the GBV-C/hepatitis G virus is primarily a lymphotropic virus*. J Med Virol 2000;61:52-8.
29. Kao JH, Chen W, Chen PJ et coll. *Liver and peripheral blood mononuclear cells are not major sites for GB virus-C/hepatitis G virus replication*. Arch Virol 1999;144:2173-83.
30. Laras A, Zacharakis G, Hadziyannis SJ. *Absence of the negative strand of GBV-C/HGV RNA from the liver*. J Hepatol 1999;30:383-88.
31. Kobayashi M, Tanaka E, Nakayama J et coll. *Detection of GB virus-C/hepatitis G virus genome in peripheral blood mononuclear cells and liver tissue*. J Med Virol 1999;57:114-21.

-
32. Pessoa MG, Terrault NA, Detmer J et coll. *Quantitation of G and C virus in the liver: evidence that hepatitis G is not hepatotropic*. Hepatology 1998;27:877-80.
33. Fan X, Xu Y, Solomon H et coll. *Is hepatitis G/GB virus-C virus hepatotropic? Detection of hepatitis G/GB virus-C viral RNA in liver and serum*. J Med Virol 1999;58:160-64.
34. Radkowski M, Wang LF, Cianciara J et coll. *Analysis of hepatitis G virus/GB virus C quasispecies and replication sites in human subjects*. Biochem Biophys Res Comm 1999;258:296-99.
35. Radkowski M, Kubicka J, Kisiel E et coll. *Detection of active hepatitis C virus and hepatitis G virus/GB virus C replication in bone marrow in human subjects*. Blood 2000;95:3986-89.

Le virus SEN et le Système de surveillance et d'intervention rapide

Leslie Forrester, Shimian Zou, Antonio Giulivi

Entre 80 % et 90 % de toutes les hépatites virales contractées dans la communauté ou lors d'une transfusion sont causées par les virus de types A, B, C, D, et E, tandis que dans 10 % à 20 % des cas, l'agent pathogène est inconnu. Une hépatite de cause inconnue est généralement appelée hépatite non A-non E ou hépatite NANE, et les chercheurs dans le domaine tentent d'en identifier la ou les cause(s). Les progrès récents réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire ont rendu possible la découverte de plusieurs nouveaux virus. Au cours des 5 dernières années, trois virus candidats de l'hépatite NANE ont été découverts, notamment le virus GBV-C/virus de l'hépatite G (GBV-C/VHG), le virus TT et le tout dernier virus, le SEN (SEN-V). Le présent article fait la synthèse de ce que nous savons actuellement sur le virus SEN et décrit le système de surveillance mis sur pied par Santé Canada pour faire face au problème des agents pathogènes transmissibles par le sang, à la fois nouveaux et réémergents.

La découverte du SEN-V par un groupe de chercheurs italiens dirigé par le Dr Daniele Primi a été annoncée lors d'une conférence de presse en juillet 1999 sans l'appui de données empiriques publiées⁽¹⁾. Jusqu'ici, il n'existe qu'un seul article connu qui ait été évalué par des pairs sur le SEN-V⁽²⁾. Outre cet article, les seules informations dont dispose la communauté scientifique ont été des communiqués de presse, des résumés de conférences et les données fournies à l'appui d'une demande de brevet pour l'identification des génotypes du SEN-V. Jusqu'à

ce que d'autres données soient publiées dans des revues scientifiques sérieuses, les informations sur le SEN-V qui sont contenues ici et dans d'autres rapports devraient être considérées comme préliminaires.

Le SEN-V tire son nom des initiales du patient chez qui le virus a été isolé. Le SEN-V est un virus circulaire à ADN monocaténaire dont la longueur moyenne est de 3 900 nucléotides⁽²⁾. La séquence ainsi que des études physiques semblent indiquer qu'il s'agit d'un virus non enveloppé⁽³⁾. Jusqu'ici, les méthodes de séquençage courantes ont permis de mettre en lumière huit génotypes très divergents, soit SEN-V A à H. Les huit membres de la famille SEN-V sont codés pour au moins trois cadres de lecture ouverts (ORF) codant chacun une protéine⁽⁴⁾. La longueur de chaque ORF peut varier pour chaque génotype du SEN-V⁽⁴⁾. Pour ce qui est des méthodes diagnostiques, on a mis au point des amorces générales de la PCR qui sont capables de détecter la présence de tout membre de la famille SEN-V ainsi que des amorces spécifiques pour chaque sous-type du virus⁽²⁻⁵⁾. De plus, une épreuve sérologique spécifique faisant appel à la PCR a été développée et permet aux chercheurs d'obtenir de l'information épidémiologique sur la prévalence et la distribution du SEN-V dans la population générale ainsi que dans certains groupes particuliers de malades⁽²⁾. Des études qui font appel à la détection de l'ADN par PCR indiquent que le SEN-V existe dans le sang et est transmis par voie parentérale^(2,3,6,7).

Le SEN-V et l'hépatite

Certains résultats préliminaires évoquent la possibilité d'un lien entre le SEN-V et l'hépatite non-A à non-E post-transfusionnelle. Dans le premier article sur le SEN-V évalué par des pairs, Umemura et coll.⁽²⁾ ont signalé une incidence beaucoup plus élevée de l'infection due au SEN-V chez les transfusés (30 %; 86 sur 286) que chez les témoins non transfusés (3 %; 3 sur 97). En outre, ils ont noté une relation significative entre le nombre d'unités transfusées et le risque transfusionnel, et le lien entre les donneurs et les receveurs a été confirmé par l'homologie des séquences⁽²⁾. En collaboration avec les National Institutes of Health et d'autres, le groupe de chercheurs italiens a analysé des échantillons de sang provenant de donneurs de sang normaux et de patients, atteints ou non d'hépatite, qui ont fait l'objet d'un suivi prospectif après une chirurgie à cœur ouvert⁽⁶⁾. Les résultats ont montré une prévalence de 2,1 % (5 sur 243) chez les donneurs de sang normaux aux États-Unis et de 3,8 % (10 sur 262) chez les patients avant une transfusion ou une chirurgie. Si l'on exclut ceux qui étaient déjà porteurs de l'infection, on note un taux beaucoup plus élevé d'infection due au SEN-V après l'intervention ($p < 0,0001$) chez les patients transfusés (40 %) que chez ceux qui n'ont pas reçu de transfusions (3,1 %). Chez les patients transfusés qui n'avaient pas une virémie préexistante, on a décelé une infection récente par le SEN-V chez 83 % des patients (10 sur 12) qui ont eu une hépatite NANE, 41 % des patients (20 sur 49) souffrant d'hépatite C chronique et 34 % des patients (32 sur 94) qui n'ont pas été atteints d'hépatite⁽⁶⁾. S'il est vrai que l'incidence de l'infection par le SEN-V était beaucoup plus élevée dans le groupe de patients atteints d'une hépatite NANE que chez ceux qui étaient exempts de la maladie ($p < 0,003$), cela ne signifie pas nécessairement que le SEN-V cause une hépatite. Il demeure que 34 % des personnes qui n'ont pas été atteintes d'hépatite étaient porteuses de ce virus. Pour pouvoir démontrer qu'il existe un lien de causalité, il faudrait effectuer des études mettant en évidence la réplication intrahépatique⁽⁶⁾.

Dans une étude sur l'incidence de l'infection par le SEN-V chez 143 patients séropositifs pour le VIH et 80 patients séropositifs pour le VHB et le VHC, Pirovano et coll.⁽⁷⁾ ont découvert que l'incidence du SEN-V était semblable dans les deux groupes de patients, s'établissant à 45 % et 47 % respectivement. Mais un examen plus approfondi a révélé que la prévalence du SEN-V était beaucoup plus élevée ($p < 0,0001$) chez les utilisateurs de drogues injectables (UDI) (68,6 %) que chez les sujets séropositifs pour le VIH homosexuels ou hétérosexuels (28,9 %), ce qui évoque la possibilité d'une transmission efficace par des aiguilles ou des seringues contaminées. On ne sait toujours pas s'il existe des modes de transmission du virus

autres que le sang et les injections, comme la transmission nosocomiale et sexuelle.

Enfin, dans une étude transversale étudiant la séroprévalence du SEN-V chez un échantillon de greffés du foie, Yoshida et coll. ont découvert que l'infection par le SEN-V était répandue, 51,7 % ou 30 patients sur 58 étant séropositifs⁽⁸⁾. Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de l'indication principale de la transplantation. De plus, aucune différence biochimique imputable au SEN-V n'a été détectée. Les auteurs ont conclu que même si le SEN-V était très répandu chez les greffés du foie, il ne semblait pas associé à une dysfonction du greffon⁽⁸⁾.

Système de surveillance et d'intervention rapide

Étant donné que le SEN-V est présent dans le sang et que les données préliminaires indiquent qu'il est répandu chez les patients présentant une hépatopathie, les chercheurs ont déterminé que le virus représentait une menace potentielle pour la santé des Canadiens. Devant cette conclusion, Santé Canada a constitué un groupe de travail spécial pour évaluer le risque de SEN-V au Canada. Pour déterminer le degré de risque lié à un virus comme le SEN-V, il faut établir la prévalence de l'infection dans divers groupes de population, suivre l'évolution de l'infection et explorer des facteurs qui pourraient entraîner un risque d'infection pour les Canadiens. Une évaluation rapide des risques nécessite habituellement une analyse des échantillons de sang dans les plus brefs délais. Étant donné qu'on ne peut analyser les échantillons en réserve à cette fin à cause de l'absence de consentement pour la recherche d'un nouvel agent pathogène, il est devenu indispensable de mettre sur pied un Système de surveillance et d'intervention rapide pour les agents pathogènes nouveaux et réémergents. Plus précisément, le système a été conçu pour recueillir des échantillons de sang en vue de l'identification du SEN-V ainsi que les données cliniques et épidémiologiques pertinentes pour l'évaluation du risque associé au virus⁽⁹⁾. Afin de garantir l'anonymat et le caractère confidentiel de l'information recueillie, Santé Canada ne reçoit aucun renseignement personnel sur les patients recrutés dans le système par les médecins participants. On attribue plutôt aux échantillons un numéro d'identification personnel (NIP), ce qui permet de les relier de façon anonyme aux données cliniques et épidémiologiques recueillies par voie de questionnaire.

La population cible du système se compose de deux catégories d'individus : les patients qui consultent les médecins de famille pour des examens médicaux de routine et/ou pour le traitement d'affections courantes et les patients qui font partie de

groupes spéciaux, comme ceux qui sont atteints d'hépatite virale de cause inconnue, les hémophiles et d'autres groupes ayant des facteurs de risque qui font qu'ils sont davantage susceptibles d'être porteurs d'infections transmissibles par le sang. On utilisera les résultats de la surveillance de la première catégorie de patients pour évaluer le risque que représente le nouvel agent pathogène pour la population en général, tandis que les résultats de la dernière catégorie permettront d'évaluer l'importance clinique de l'agent pathogène ainsi que le risque associé à certains sous-groupes spécifiques.

Le Système de surveillance et d'intervention rapide est composé de la Division des pathogènes à diffusion hématogène, qui joue le rôle de coordonnateur national, des groupes de professionnels dans le domaine des soins de santé, qui sont des collaborateurs et des facilitateurs, de membres de ces groupes, qui agissent comme enquêteurs et recruteurs, et des agences provinciales et territoriales de santé publique, qui jouent le rôle d'experts-conseils. À l'heure actuelle, le réseau de surveillance englobe le Centre scientifique canadien de santé humaine et animale, à Winnipeg, l'Unité des maladies hépatiques de l'Université du Manitoba, le laboratoire provincial de Cadham, au Manitoba, la British Columbia Transplant Society, la Canadian Association of Hepatologists, l'Association canadienne pour l'étude du foie, le Collège des médecins de famille du Canada et la Canadian Hemophiliac Physicians Association.

Bien qu'il ait été mis sur pied en réponse à l'émergence du SEN-V, une fois qu'il sera pleinement établi le système sera en mesure d'intervenir rapidement pour déterminer le risque associé avec tout agent pathogène transmissible par le sang, qu'il soit nouveau ou émergent : en plus de recueillir et d'analyser des échantillons de sang (après avoir obtenu le consentement spécifique pour le SEN-V) et d'obtenir l'information pertinente, des aliquotes des échantillons de sang sont conservés dans des laboratoires centralisés (avec le consentement des intéressés) en vue d'être analysés dans l'avenir. Si un nouvel agent pathogène transmissible par le sang devait être identifié,

les personnes dont le sang est ainsi conservé seraient avisées par l'intermédiaire de leur médecin afin qu'elles consentent à ce que leur sang soit analysé. Si elles accordent leur consentement, on procédera immédiatement à la recherche du nouvel agent pathogène dans leur échantillon.

Jusqu'ici, plus de 1 000 échantillons de sang ont ainsi été recueillis et la collecte des données cliniques et épidémiologiques pertinentes se poursuit. Les résultats préliminaires des épreuves effectuées sur les échantillons recueillis jusqu'ici au Canada indiquent que le SEN-V est répandu chez les patients atteints d'hépatite chronique de cause inconnue (31,3 %), ceux qui souffrent d'hépatite B (50,0 %) et, comme nous l'avons indiqué précédemment, chez les greffés du foie (51,7 %). Il importe toutefois de souligner que 18 % des personnes composant un échantillon de 50 témoins issus de la communauté étaient également porteuses du SEN-V. Les résultats préliminaires semblent aussi indiquer que le fait d'être infecté par le SEN-V peut être associé à des antécédents de transfusion sanguine chez les patients ayant subi un test de dépistage. Il faudra cependant effectuer d'autres recherches, en particulier des études épidémiologiques longitudinales auprès de personnes infectées par ce virus et de personnes qui en sont indemnes pour déterminer l'importance clinique du SEN-V. Il faudrait plus particulièrement recueillir des données pour établir que les personnes qui sont porteuses du SEN-V risquent davantage d'être atteintes d'une certaine maladie que les témoins comparables (qui ne sont pas infectés par le SEN-V).

Remerciements

Les auteurs souhaitent témoigner leur reconnaissance aux personnes suivantes : D^{re} Madgy Dawood du laboratoire provincial de Cadham, au Manitoba, D^r Gerry Minuk de l'Unité des maladies hépatiques de l'Université du Manitoba et D^r Eric Yoshida de la British Columbia Transplant Society, pour leurs contributions passées et continues au Système de surveillance et d'intervention rapide.

Références

1. Allain J-P. *Emerging viruses in blood transfusion*. Vox Sanguinis 2000;78(suppl 2):243-48.
2. Umemura T, Yeo AET, Sottini A et coll. *SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis*. Hepatology 2001;33(5):1303-11.
3. Primi D, Sottini A. *Identification and characterization of SEN virus, a family of novel DNA viruses*. Antiviral Therapy 2000;5(Suppl. 1):G.7.
4. Fiordalisi G, Bonelli M, Olivero P et coll. *Identification of SENV Genotypes*. Demande de brevet WO0028039, 18 mai 2000.
5. Chan I, Diaz-Mitoma F. *SEN virus*. Rapport préparé pour la Division des pathogènes à diffusion hématogène, Santé Canada, 2000.
6. Umemura T, Donahue P, Sottini A et coll. *The incidence of SEN virus infection in transfusion-associated hepatitis*. Antiviral Therapy 2000;5(Suppl. 1):Abstract G.11.
7. Pirovano S, Sottini A, Bianchi V et coll. *Incidence of the SENV-A subtype in different cohorts of patients*. Antiviral Therapy 2000;5(Suppl. 1):Abstract 81.
8. Yoshida EM, Buczkowski AK, Giulivi A et coll. *A cross-sectional study of SEN virus in liver transplant recipients*. Liver Transplantation (sous presse).
9. Zou S, Forrester L, Giulivi A, and the Working Group on Emerging Bloodborne Agents. *Surveillance and risk assessment for emerging bloodborne agents in Canada*. Presented at the 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease in Atlanta, Georgia, and in Antiviral Therapy 2000;5(Suppl 1):G.5.

Le cytomégalovirus, les herpèsvirus 6, 7, et 8 et le parvovirus B19 au Canada

Zhiyong Hong, Shimian Zou, Antonio Giulivi

Un grand nombre de microbes (bactéries, rickettsies, chlamydies, virus, champignons, parasites) ont été identifiés au cours des 20 dernières années⁽¹⁾. Les herpèsvirus humains HHV-6, HHV-7, HHV-8, le parvovirus B19 et le cytomégalovirus (CMV) ne sont que quelques exemples de ces agents pathogènes nouveaux ou réémergents. Les changements survenus dans les comportements humains, le développement industriel et économique, les migrations massives, les troubles sociaux et les guerres, les traitements médicaux (en particulier les transplantations et l'usage intensif d'antimicrobiens) de même que la transformation et l'adaptation des microbes ont été à l'origine de leur émergence ou de leur retour. Des activités de surveillance et de recherche sont en cours au Canada pour contrôler et étudier ces agents pathogènes⁽²⁾. Lors d'une réunion récente d'un groupe de travail, des experts dans le domaine ont fait la synthèse des recherches sur le HHV-6 et le HHV-7 réalisées au Canada et à l'étranger⁽³⁾.

Cytomégalovirus

Le CMV humain a été isolé pour la première fois dans les années 1950⁽⁴⁾. L'importance du CMV humain en tant qu'agent pathogène a augmenté au cours des 20 dernières années, soit depuis que les déficits immunitaires induits par les agents immunosuppresseurs administrés aux greffés, par le virus du sida ou par d'autres troubles de l'immunité se sont retrouvés

au premier plan en médecine. Ces déficits immunitaires prédisposent les personnes à une primo-infection par le CMV ou à la réactivation d'une infection latente. Le CMV est transmis par transfusion sanguine, et un vaste réservoir de sujets séropositifs demeure une source importante de virus dans de nombreux milieux. Embil et ses collaborateurs ont présenté une première observation de la maladie des inclusions cytomégaliennes au Canada en 1965⁽⁵⁾. Pendant les années 1960 et 1970, plusieurs enquêtes épidémiologiques ont été réalisées sur la prévalence de l'infection par le CMV dans la population normale en Nouvelle-Écosse⁽⁶⁾, à Montréal⁽⁷⁾, à Hamilton⁽⁸⁾ et dans les Territoires du Nord-Ouest⁽⁹⁾. En Nouvelle-Écosse, par exemple, 34 % des nourrissons avaient des anticorps contre le CMV, vraisemblablement transmis par leur mère. Puis, le titre de ces anticorps chutait jusqu'à l'âge de 2 ans (4 % avaient des anticorps contre le CMV) et remontait progressivement pour atteindre 16 % à l'âge de 20 ans et 50 % à 40 ans. Chez les femmes déneées et inuites, la prévalence des anticorps contre le CMV était beaucoup plus élevée que chez les femmes d'Edmonton de tous les âges. Les chercheurs ont présumé que le statut socio-économique inférieur de la population contribuait à la prévalence supérieure de l'infection par le CMV.

Ernst et coll ont décrit la symbiose de *Pneumocystis carinii* et du cytomégalovirus en 1983⁽¹⁰⁾, et le rôle du CMV en tant qu'agent pathogène opportuniste chez les personnes atteintes

Tableau 1
Les infections dues au cytomégalovirus et les greffes d'organes et de tissus au Canada (1989-2000)

Type de greffe	N ^{bre}	Durée du sui ¹	Incidence du CMV	Taux de survie
Enfants				
Greffe du foie ⁽¹²⁾	18	2 ans	30 % (4/12) infections 25 % (3/12) maladie due au CMV	Primo-infection par le CMV : 25 % Immunité pré-greffe ou CMV(-) : 75 %
Adultes				
Greffe des poumons ⁽¹³⁾	95	1-5 ans	24 %-26 % maladie due au CMV	55 %-61 % à 5 ans (3 décès liés au CMV)
Greffe de moelle osseuse ⁽¹⁴⁾	103	1 an	3 %	CMV(-) : 76 % à 1 an CMV(+) : 52 % à 1 an
Greffe du foie ⁽¹⁵⁾	97	12 semaines	62,9 % infection, 21,6 % maladie due au CMV	Rejet aigu : 47,6 % maladie due au CMV, 22,4 % pas de maladie due au CMV

du sida a été étudié en 1983-1984⁽¹¹⁾. D'autres chercheurs se sont penchés sur l'infection par le CMV et la survie chez les personnes qui avaient reçu une greffe du foie⁽¹²⁾, des poumons⁽¹³⁾ et de moelle osseuse⁽¹⁴⁾. Le tableau 1 présente un aperçu de la relation entre l'infection par le CMV et les greffes d'organes et de tissus au Canada de 1989 jusqu'à aujourd'hui. Les données montrent que la mortalité était plus élevée chez les greffés qui étaient infectés par le CMV.

Un certain nombre de stratégies ont été conçues pour lutter contre l'infection par le CMV⁽¹⁶⁾. C'est peut-être la prophylaxie prolongée au ganciclovir qui offre la meilleure protection aux receveurs d'une greffe des poumons, aux receveurs de moelle osseuse positive pour le CMV et à tout receveur séronégatif d'organes ou de tissus provenant d'un donneur séropositif. Les produits sanguins négatifs pour le CMV peuvent être administrés à un receveur séronégatif pour le CMV d'organes ou de tissus provenant d'un donneur également séronégatif. Un traitement prophylactique au ganciclovir suivant la détection du CMV ou l'administration de globuline antilymphocytaire est peut-être le traitement le plus indiqué chez les patients séropositifs pour le CMV recevant une greffe du rein, du foie ou du coeur.

Herpèsvirus humain 6

Le HHV-6 a été reconnu comme agent causal de la roséole infantile (exanthème subit) en 1988⁽¹⁷⁾. L'épidémiologie de base du HHV-6, en particulier en ce qui concerne son rôle dans les maladies des enfants normaux et des patients immunodéprimés, a été associée à l'apparition d'un syndrome fébrile, d'une

hépatite, d'une pneumonie et d'une encéphalite post-greffe⁽¹⁸⁾. Acott et coll. ont remarqué une corrélation significative entre l'allogreffe rénale et l'infection par le HHV-6 dans un hôpital de Halifax, en Nouvelle-Écosse, pendant une période de 30 mois s'échelonnant de février 1993 à août 1995⁽¹⁹⁾. Humar et coll.⁽²⁰⁾ ont noté la coexistence du HHV-6 et du CMV chez les greffés du foie au Toronto General Hospital. Il est possible de trouver d'autres données canadiennes dans la synthèse récente réalisée par le groupe d'experts canadiens⁽³⁾.

Herpèsvirus humain 7

Le HHV-7 a été découvert en 1990 quand Frenkel et ses collaborateurs ont observé un effet cytopathique dans des cultures de lymphocytes du sang périphérique d'adultes bien portants⁽²¹⁾. Le HHV-7 est largement répandu dans le monde entier, et l'infection est généralement contractée durant l'enfance. On peut facilement détecter le HHV-7 infectieux dans la salive de 75 % des adultes en bonne santé⁽²²⁾ ainsi que dans le sang périphérique de 83 % des adultes bien portants⁽²³⁾. En outre, le HHV-7 a été trouvé dans les écouvillonnages cervicaux réalisés chez des femmes enceintes⁽²⁴⁾, ce qui évoque la possibilité d'une transmission périnatale ou congénitale. Le lecteur trouvera des informations plus détaillées à cet égard dans le récent rapport du groupe d'experts⁽³⁾.

Herpèsvirus humain 8

Le HHV-8 a été découvert dans les tissus des lésions du sarcome de Kaposi en 1994⁽²⁵⁾. La prévalence des anticorps contre le HHV-8 varie d'un pays à l'autre. Elle est plus faible en Europe

Tableau 2
Propriétés générales des herpèsvirus récemment découverts*

Virus	Mode de transmission			Séroprévalence		Syndromes cliniques principaux
	Contact fortuit	Contact intime	Greffe d'organe	Jeunes enfants	Adultes bien portants	
HHV-6A	Possible	Peu probable	Possible	?	> 50 %	Maladie fébrile
HHV-6B	Oui	Possible	Possible	> 90 %	99 %	Roséole, post-greffe
HHV-7	Oui	Peu probable	Possible	70 %	80 %-95 %	Roséole, post-greffe
HHV-8	Possible	Oui	Oui	?	0 %-10 % [†]	SK, MCD, PEL

* Source : Dollard et Pellett⁽²⁷⁾

SK, Sarcome de Kaposi; MCD, maladie de Castleman multicentrique; PEL, (primary effusion lymphoma) : lymphome des cavités.

[†] N'englobe pas les régions où le SK est endémique ni les populations à haut risque de SK.

du Nord et aux États-Unis (0 % à 10 %), plus élevée dans les pays méditerranéens, comme la Grèce et l'Italie (4 % à 35 %) et atteint un maximum dans certaines parties de l'Afrique (10 % à 60 %). Aux États-Unis et en Europe du Nord, le HHV-8 a été détecté le plus souvent chez les homosexuels infectés par le virus du sida, et l'on croit que la transmission sexuelle est très probable⁽²⁶⁾.

Dollard et Pellett⁽²⁷⁾ présentent dans le tableau 2 les propriétés générales des herpèsvirus découverts récemment (HHV-6, 7 et 8).

Parvovirus B19

Le Parvovirus B19 a été découvert en 1974 alors qu'on faisait subir des tests de dépistage de l'hépatite B aux donneurs de sang bien portants⁽²⁸⁾. La première affection associée au parvovirus B19 était la crise d'aplasie chez les patients atteints de drépanocytose⁽²⁹⁾. Rodis et coll. ont étudié le traitement de l'infection due au parvovirus pendant la grossesse aux États-Unis et au Canada en 1997. Ils ont noté qu'un tiers environ des cas d'anasarque foeto-placentaire dus au parvovirus étaient spontanément résolutifs et que 83, 5 % des foetus touchés survivaient lorsqu'ils étaient transfusés⁽³⁰⁾.

Il reste encore beaucoup de questions sans réponse en ce qui concerne le parvovirus B19, notamment le mode de transmission habituel, le mode de propagation du virus à partir de la porte d'entrée jusqu'au site de la réplication dans la moelle

osseuse, de même que son rôle dans l'arthrite chronique, la myocardite, la vasculite et les maladies neurologiques.

Prévention

Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis ont élaboré un plan pour faire face à la menace que représentent les maladies infectieuses émergentes⁽³¹⁾. Ce plan comporte quatre objectifs principaux, à savoir : a) la surveillance et l'intervention, y compris la détection, l'investigation rapide et le contrôle des agents pathogènes émergents, des maladies causées par ceux-ci et des facteurs qui contribuent à leur émergence; b) la recherche appliquée, y compris l'intégration de la recherche en laboratoire et de la recherche épidémiologique afin d'optimiser la pratique en santé publique; c) la prévention et la lutte, comme une amélioration de la diffusion de l'information de santé publique au sujet des maladies émergentes et la mise en oeuvre rapide des stratégies de prévention; d) l'infrastructure, comme le renforcement de l'infrastructure de santé publique à l'échelle locale, de l'État et fédérale afin de soutenir la surveillance et la mise en oeuvre des programmes de prévention et de lutte. Le Canada est également en train de mettre sur pied des programmes de surveillance de ces agents, en particulier en ce qui concerne la sécurité des approvisionnements en sang, tels que décrits par Giulivi⁽²⁾.

Références

1. Satcher D. *Emerging infection: getting ahead of the curve*. Emerg Infect Dis 1995;1(1):1-6.
2. Giulivi A. *Surveillance des approvisionnements en sang*. Dans : *Groupe d'experts sur les tests de laboratoire et le diagnostic du HHV-6 et du 7*. RMTC 2000;26S4:24-25.
3. Santé Canada. *Groupe d'experts sur les tests de laboratoire et le diagnostic du HHV-6 et du 7*. RMTC 2000;26S4:1-23.
4. Weller TH, Hanshaw JB. *Virologic and clinical observations on cytomegalic inclusion disease*. N Engl J Med 1962;266:1233-35.
5. Embil JA, Ozere RL Jr, van Rooyen CE. *Cytomegalic inclusion disease: a case report with isolation of virus*. Can Med Assoc J 1965;93:1268.
6. Embil JA, Haldane EV, Machenzie RAE et coll. *Prevalence of cytomegalovirus infection in a normal population in Nova Scotia*. Can Med Assoc J 1969;101:78-81.
7. Montplaisir S, Martineau B. *Infection causée par le virus cytomégalique (VCM) dans la région de Montréal: étude épidémiologique*. Can J Public Health 1972;63:333-41.
8. Larke RPB, Wheatley E, Saigal S et coll. *Congenital cytomegalovirus infection in an urban Canadian community*. J Infect Dis 1980;142:647-53.
9. Preiksaitis JK, Larke RPB, Froese GJ. *Seroepidemiology of cytomegalovirus infection in the Northwest Territories of Canada*. Arctic Med Res 1988;47:S701-04.
10. Ernst P, Chen MF, Wang NS et coll. *Symbiosis of *Pneumocystis carinii* and cytomegalovirus in a case of pneumonia*. Can Med Assoc J 1983;128:1089-92.
11. Frappier-Davignon L, Walker MC, Adrien A et coll. *Anti-HIV antibody and other serological and immunological parameters among normal Haitians in Montreal*. J AIDS 1990;3:166-72.
12. Superina RA, Pearl RH, Roberts EA et coll. *Liver transplantation in children: the initial Toronto experience*. J Pediatr Surg 1989;24:1013-19.
13. Snell GI, Hoyos AD, Winton T et coll. *Lung transplantation in patients over the age of 50*. Transplantation 1993;55:562-66.
14. Humar A, Wood S, Lipton J et coll. *Effect of cytomegalovirus infection on 1-year mortality rate among recipients of allogeneic bone marrow transplant*. Clin Infect Dis 1998;26:606-10.
15. Humar A, Gregson D, Caliendo AM et coll. *Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients*. Transplantation 1999;68:1305-11.
16. Winston DJ. *Prevention of cytomegalovirus disease in transplant recipient*. Lancet 1995;346:1380-81.
17. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K et coll. *Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum*. Lancet 1988;1:1065-67.
18. Yoshikawa T, Suga S, Asano Y et coll. *A prospective study of human herpesvirus-6 infection in renal transplantation*. Transplantation 1992;54:879.
19. Acott PD, Lee SHS, Bitter-Suermann et coll. *Infection concomitant with pediatric renal allograft rejection*. Transplantation 1996;62:689-91.
20. Humar A, Malkan G, Moussa G et coll. *Human herpesvirus-6 is associated with cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipient*. J Infect Dis 2000;181:1450-53.
21. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS et coll. *Isolation of a new herpesvirus from CD4+ T cells*. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:748-52.
22. Wyatt LS, Frenkel N. *Human herpesvirus-6 is a constitutive inhabitant of adult human saliva*. J Virol 1992;66:3206-09.
23. Kidd IM, Clark DA, Ait-Khlaled M et coll. *Measurement of human herpesvirus 7 load in peripheral blood and saliva of healthy subjects by quantitative polymerase chain reaction*. J Infect Dis 1996;174:396-401.
24. Okuno T, Oishi H, Hayashi K et coll. *Human herpesvirus 6 and 7 in cervixes of pregnant women*. J Clin Microbiol 1995;33:1968-70.
25. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et coll. *Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma*. Science 1994;266:1865-69.
26. Gao S-J, Kingsley L, Li M et coll. *KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma*. Nature Med 1996;2:925-28.
27. Dollard SC, Pellett PE. *Human herpesvirus 6, 7 and 8*. Rev Med Microbiol 2000;11(1):1-13.
28. Cossart YE, Field AM, Cant B et coll. *Parvovirus-like particle in human sera*. Lancet 1975;1:72-3.
29. Pattison JR, Jone SE, Hodgson J et coll. *Parvovirus infection and hydroplastic crisis in sickle-cell anaemia*. Lancet 1981;1:664-65.
30. Rodis JF, Borgida AF, Wilson M et coll. *Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians*. Am J Obstet Gynecol 1988;179:985-88.
31. Centers for Disease Control and Prevention. *Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States*. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.

Les mutants du virus de l'hépatite B et leur signification pour le système de santé

Gerald Y. Minuk, Antonio Giulivi

Au cours des 10 dernières années, des chercheurs ont décrit un nombre de plus en plus grand de mutations du génome du VHB. Bien que la majorité de ces mutations semblent « silencieuses » ou non pertinentes sur le plan clinique, certaines ont été liées à la capacité d'échapper aux mécanismes de surveillance immunologique de l'hôte (mutants d'évasion [S escape mutants], à une forme plus sévère de la maladie (mutations au niveau de la région pré-core, de la région promotrice et de la capsid), à la résistance aux antiviraux (mutations de la polymérase de l'ADN) et à la cancérogénèse hépatocellulaire (mutants X). Cet article décrit à la fois les événements moléculaires et leurs conséquences cliniques.

Mutants S

La cible de la réponse immunitaire humorale de l'hôte au VHB est la région hydrophile de l'AgHBs, entre les résidus des acides aminés 100 et 160. Par conséquent, les mutations qui se produisent dans cette région confèreraient aux variants du VHB un net avantage sur le plan de la survie. Une mutation semblable a été décrite pour la première fois chez un enfant d'origine italienne qui a contracté le VHB malgré qu'il ait été vacciné et qu'il ait reçu l'IgHB à la naissance⁽¹⁾. La mutation a provoqué un remplacement de la glycine (G) par l'arginine (A) au niveau de l'acide aminé 145. D'autres mutations courantes qui ont été décrites dans cette région englobent Asp-144-Ala, Met-133-Leu, Gln -129 - His et Ile/Thr - 126 – Ala⁽²⁾. Des mutations de l'AgHBs ou mutations S ont maintenant été

documentées dans de nombreuses régions du monde entier, mais sont le plus souvent observées chez des nourrissons d'origine asiatique (2 % à 3 % des vaccinés)⁽²⁾. Des charges virales élevées chez la mère et des mutations survenant ailleurs dans le gène VHB S semblent accroître le risque de mutations S chez les enfants⁽³⁾. Les mêmes mutations se produisent aussi chez les greffés du foie qui reçoivent de l'IgHB⁽²⁾. Enfin, elles surviennent aussi, bien que plus rarement, de façon spontanée au cours de l'infection chronique par le VHB^(4,5).

Certaines des mutations S ont été décrites en association avec d'autres incidents cliniques. Par exemple, la mutation Thr-126-Ala a été observée chez les enfants vaccinés qui ont été atteints par la suite d'une insuffisance hépatique fulminante⁽⁶⁾. Des mutations qui suscitent davantage d'inquiétudes sur le plan clinique sont les insertions de nucléotides dans la région des acides aminés 121-124, qui peuvent donner lieu à des faux-négatifs aux tests de dépistage de l'AgHBs et donc représenter un risque pour la santé du patient non diagnostiqué et pour la sécurité du système de transfusions sanguines⁽⁴⁻⁷⁾.

À l'heure actuelle, les préoccupations cliniques qui sont associées aux mutants S sont de quatre ordres :

- Bien qu'il s'agisse d'un phénomène rare, le fait que ces mutants ne soient pas détectables par les tests commerciaux soulève la possibilité que des porteurs puissent être retenus comme donneurs de sang⁽⁸⁾. À cet égard, il est important de noter que dans plus de 95 % des cas, la sérologie utilisée pour détecter la présence de l'anticorps contre la capsid

du virus de l'hépatite B (anti-HBc) donne un résultat qui est fortement positif⁽⁹⁾. Parmi les autres épreuves diagnostiques qui peuvent également mettre en évidence une infection par le VHB dans ce contexte on peut mentionner la recherche de l'ADN du VHB et de l'antigène e du VHB (AgHBe)⁽⁹⁾.

- Malgré des résultats encourageants chez des chimpanzés vaccinés, les immunoglobulines spécifiques (IgHB) et le vaccin contre la VHB ne protègent pas les humains contre les infections par les mutants S⁽¹⁰⁾.
- À l'instar des autres formes de VHB, les mutants S ont la capacité d'induire des atteintes hépatiques aiguës ou chroniques ainsi que le carcinome hépatocellulaire^(11,12).
- La transmission peut être horizontale ou verticale⁽⁹⁾.

Mutants de la région pré-core et du promoteur du core

Étant donné qu'il n'y a pas de chevauchement d'une grande partie du cadre de lecture ouvert (ORF) de la région pré-core/core par un autre ORF, il peut se produire plus de mutations du génome viral dans cette région. La mutation la plus courante et la plus souvent étudiée est la substitution de G par A au nucléotide 1896 de la région pré-core. Cette mutation transforme le codon 23 de TGG en un codon d'arrêt TAG, qui termine la transcription à cet endroit et arrête la synthèse de l'AgHBe^(13,14). Cette même mutation apporte une plus grande stabilité au génome viral, étant donné que le site nucléotidique 1896 qui est maintenant occupé par A se fixe plus avidement au nucléotide T correspondant à la position 1858, ce qui assure une plus grande stabilité, une encapsulation pré-génomique et l'initiation de la synthèse de l'ADN⁽¹⁵⁾. Cette caractéristique a vraisemblablement contribué au fait que les infections dues au mutant pré-core sont une forme très courante, sinon la plus courante, d'infection due au VHB dans le bassin méditerranéen, en Afrique, dans le Sud de l'Europe et en Asie (50 % à 60 % des porteurs du VHB)^(16,17). Bien qu'ils soient répandus dans ces régions, les mutants pré-core sont moins courants en Amérique du Nord et dans le Nord de l'Europe (10 % à 50 %), où le génotype du VHB (type A) comporte un nucléotide C plutôt qu'un nucléotide T à la position 1858 qui est nécessaire pour stabiliser la base A au site 1896 correspondant^(15,16).

Bien qu'il ait d'abord été décrit en association avec une hépatopathie active histologiquement, dont l'insuffisance hépatique fulminante, le mutant pré-core a plus récemment été identifié chez les porteurs chroniques du VHB chez qui l'on peut observer des signes cliniques ou biochimiques d'une atteinte hépatique⁽¹⁶⁾. En effet, dans une récente étude réalisée dans l'ensemble de la population inuite du Canada, aucun des quelque 35 porteurs chroniques du mutant pré-core n'avait de signes cliniques ou biochimiques d'une atteinte hépatique⁽¹⁷⁾.

De plus, certaines données indiquent que la réactivation de la maladie n'est pas associée à l'émergence de mutants pré-core et que le virus sauvage est associé davantage à l'inflammation et à la fibrose que les mutants pré-core⁽¹⁸⁾. Enfin, les titres d'ADN du VHB ne sont pas accrus chez les patients atteints d'une infection par un mutant pré-core comparativement à ceux qui sont infectés par un virus sauvage^(19,20). Ainsi, la mutation en soi n'est pas uniformément pathogène. Ces observations ont donné lieu à des recherches de co-mutations qui pourraient expliquer les formes plus virulentes d'infections par des mutants pré-core décrites à l'origine.

La situation en ce qui concerne le site du nucléotide 1858 peut revêtir une importance clinique en soi, car des études ont révélé que des patients n'ayant pas les mutations au site 1896 mais plutôt une substitution de C par T au site 1858 affichent une plus grande activité histologique et sont à l'origine d'une inflammation plus marquée à la biopsie du foie^(16,21). En revanche, les personnes qui ont les mutations à 1896 et une substitution de C par T au nucléotide 1858 ont des résultats histologiques plus bénins⁽¹⁶⁾. Les substitutions de G par A aux nucléotides 1898 et 1899 semblent également associées à la sévérité de l'atteinte hépatique^(13,22).

Parmi les autres mutations qui pourraient expliquer la pathogénicité accrue chez les patients porteurs d'un virus présentant (ou non) les mutations pré-core figurent les mutations ponctuelles et les courtes délétions ou insertions au niveau du promoteur du core (nucléotides 1634-1782), qui non seulement limitent la transcription de l'ARNm pré-core et donc la synthèse de l'AgHBe mais accroissent aussi la transcription de l'ARNm du core et, partant, la synthèse de l'AgHBc et de l'enzyme polymérase⁽²³⁾. Les mutations le plus souvent décrites dans cette région sont des substitutions de nucléotides A par des nucléotides T au site 1762 et de G par A au site 1764. La fréquence des mutations à ces sites concorde avec l'activité de la maladie, la vitesse de progression et, peut-être, l'hépatocarcinogénicité⁽²⁴⁻²⁷⁾. Cette pathogénicité accrue est vraisemblablement liée à une synthèse réduite du tolérogène AgHBe et une synthèse accrue de la protéine du core et une plus grande réplication virale. Cependant, toutes les études n'ont pas mis en lumière une association entre les mutations au 1762/1764 et la sévérité des atteintes hépatiques⁽²⁸⁾. On ignore si les mutations pré-core et/ou du promoteur du core prédisposent les personnes porteuses de ces mutations à une hépatopathie fibrosante, cholestatique et rapidement évolutive au cours de la période post-greffe⁽²⁹⁻³¹⁾.

Pour ce qui est des conséquences sur le plan thérapeutique, les premiers rapports indiquaient que si plus de 20 % de la population virale chez un patient se compose de mutants

pré-core, on peut alors s'attendre à une mauvaise réponse au traitement par l'interféron⁽³²⁾. En revanche, des données plus récentes semblent indiquer qu'une proportion élevée de mutants pré-core entraîne une réponse plus rapide au traitement par l'interféron⁽³³⁾. Ce qui est clair, c'est que les rechutes sont plus courantes chez les patients présentant des mutations pré-core lorsque le traitement à base d'interféron (ou d'un analogue nucléotidique) est interrompu, mais, encore une fois, ce phénomène pourrait être attribuable à des mutations associées dans le promoteur du core ou dans le core plutôt que dans la région pré-core^(34,35). En effet, certains chercheurs ont récemment fait ressortir l'importance du promoteur du core pour ce qui est de prédire la réponse à l'interféron⁽³⁶⁾.

Mutants AgHBc

Les épitopes les plus immunodominants de l'AgHBc sont situés entre les acides aminés 50 et 69 et 61 et 85⁽³⁷⁾. Des mutations de cette région ont été décrites chez les patients infectés par le VHB qui étaient atteints d'hépatite chronique active mais non au cours de la phase de tolérance immunitaire de l'infection^(35,38). Des délétions dans la région du core ont également été décrites et il a été établi qu'elles entraînaient une baisse de la réponse cytotoxique des lymphocytes T et de la réplication⁽³⁹⁾. Des délétions semblables pourraient jouer un rôle dans le passage d'un état de tolérance immunitaire à un état d'intolérance immunitaire et dans l'évolution vers la chronicité d'une infection aiguë par le VHB⁽⁴⁰⁾. Si les mutations, qui résultent probablement des pressions exercées par les lymphocytes T et B sur l'antigène du core, sont présentes avant le traitement par l'interféron, il est moins probable que le patient répondra au traitement^(36,38).

Mutants de l'ADN polymérase

Des mutations dans le domaine catalytique de l'ADN-polymérase (ADN-P), l'enzyme qui est responsable de la réplication virale, ont tendance à ne pas survenir naturellement mais ont été décrites en association avec l'administration d'analogues nucléotidiques⁽⁴¹⁾. Dans le cas de la lamivudine, le premier analogue nucléotidique homologué pour le traitement du VHB, une mutation Met-552-ILE ou Met - 552 - Val a été décrite dans le motif conservé Tyr-Met-Asp-Asp' (YMDD) qui fait partie du site actif (domaine C) de la transcriptase inverse⁽⁴²⁾. Le famciclovir, un autre analogue nucléotidique qui est actif contre le VHB, peut induire des mutations Val-521-Leu et Leu- 528 - Met à l'intérieur du domaine B de l'ADN-P⁽⁴³⁾. Ces mutations réduisent mais n'éliminent pas l'affinité des analogues nucléotidiques pour l'enzyme ADN-P. Il s'ensuit que la réplication virale augmente mais qu'elle n'atteint pas

les niveaux documentés avant le début du traitement⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Parce que la réplication du virus mutant est compromise dans la région vitale de l'activité ADN-P, le virus sauvage réapparaît à la fin de la pharmacothérapie^(47,48).

Il est intéressant de noter que le déterminant 'a' de l'AgHBs est situé dans la région de liaison variable située entre les domaines A (410-426) et B (498-528) de l'ADN-P. Par conséquent, bien que les mutations YMDD puissent entraîner des changements de l'AgHBs, il est peu probable que ces changements se produisent dans le site antigénique critique de l'AgHBs. Néanmoins, des chercheurs ont décrit des patients qui présentent à la fois les mutations YMDD et les mutations d'évasion⁽⁴⁹⁾.

Mutations HBX

On commence à peine à obtenir des données sur les mutations dans le cadre ouvert de lecture (ORF) X. Des résultats préliminaires décrivent une nouvelle classe de mutants HBX chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire⁽⁵⁰⁾. On a noté que ces mutations annulent l'inhibition de la croissance clonale et l'augmentation de l'apoptose. Par conséquent, les mutants X augmentaient la croissance clonale et diminuaient l'apoptose, ce qui donne à penser qu'ils pourraient jouer un rôle dans la cancérogénèse. Bien que cette observation soit étrange, il faut noter que les sources de tissus du carcinome hépatocellulaire dans lesquelles les mutations HBX ont été détectées contenaient également des mutations de l'AgHBs qui pourraient avoir joué un rôle dans la genèse du carcinome hépatocellulaire.⁽⁵¹⁾

Résumé

Des mutations ont été décrites dans les quatre cadres ouverts de lecture du virus de l'hépatite B. Du point de vue clinique, c'est le mutant d'évasion S qui est le plus inquiétant parce qu'en l'absence de systèmes de surveillance et/ou d'un indice de suspicion élevé, le diagnostic peut être difficile à poser. Les cas non diagnostiqués peuvent évoluer jusqu'aux stades de l'insuffisance hépatique et du carcinome hépatocellulaire. En outre, il pourrait y avoir transmission du virus à d'autres personnes, notamment par transfusion sanguine. Heureusement, cette mutation ne semble pas répandue, malgré la mise en oeuvre d'un nombre de plus en plus grand de programmes de vaccination universelle.

Les infections dues aux mutants pré-core ne donnent pas lieu à autant de problèmes cliniques qu'on l'avait d'abord cru. S'il est vrai qu'ils sont associés à l'hépatite fulminante et l'hépatite active chronique, il reste que cette association n'est pas

universelle et qu'elle semble liée à des mutations coexistantes dans les régions du promoteur du core ou du core du génome. Aussi, les mutations pré-core isolées témoignent-elles probablement de l'évolution naturelle de l'infection par le VHB d'un état répliatif actif à un état relativement inactif.

Les mutations survenant dans le promoteur du core sont inquiétantes, mais il faut espérer que leur localisation du

point de vue du chevauchement avec d'autres ORF fera qu'elles seront relativement rares. L'observation préliminaire selon laquelle les mutations du gène X rendent la protéine X plus cancérigène est troublante. On peut toutefois se consoler à l'idée qu'on pourra peut-être exploiter cette découverte à des fins diagnostiques et pronostiques chez les porteurs chroniques du VHB.

References

1. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P et coll. *Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus*. Lancet 1990;336:325-29.
2. Hunt CM, McGill JM, Allen MI et coll. *Clinical relevance of hepatitis B viral mutations*. Hepatology 2000;31:1037-44.
3. Carman WF. *The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus*. J Viral Hepat 1997;4:11-20.
4. Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F et coll. *Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen*. J Virol 1994;68:2671-76.
5. Carman WF, Korula J, Wallace L et coll. *Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by mono-clonal HBsAg ELISA*. Lancet 1995;345:1406-07.
6. Hou J, Karayiannis P, Waters J et coll. *A unique insertion in the S gene of surface antigen-negative hepatitis B virus Chinese carriers*. Hepatology 1995;21:273-78.
7. Wallace LA, Carman WF. *Clinical implications of hepatitis B virus envelope protein variation*. Int J Clin Lab Res 1994;24:80-5.
8. Coleman PF, Chen YC, Mushahwar IK. *Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants*. J Med Virol 1999;59:19-24.
9. Hsu HY, Chang MH, Liaw SH et coll. *Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan*. Hepatology 1999;30:1312-17.
10. Ogata N, Cote PJ, Zanetti AR et coll. *Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus*. Hepatology 1999;30:779-86.
11. Ogata N, Zanetti AR, Yu M et coll. *Infectivity and pathogenicity in chimpanzees of a surface gene mutant of hepatitis B virus that emerged in a vaccinated infant*. J Infect Dis 1997;175:511-23.
12. Carman WF, Korula J, Wallace L et coll. *Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA*. Lancet 1995;345:1406-07.
13. Brunetto MR, Stemler M, Schodel F et coll. *Identification of HBV variants which cannot produce precore derived HBeAg and may be responsible for severe hepatitis*. Ital J Gastroenterol 1989;21:151-54.
14. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S et coll. *Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection*. Lancet 1989;2:588-91.
15. Lok AS, Akara U, Greene S. *Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal*. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:4077-81.
16. Lindh M, Horal P, Dhillon AP et coll. *Hepatitis B virus carriers without precore mutations in hepatitis B e antigen-negative stage show more severe liver damage*. Hepatology 1996;24:494-501.
17. Minuk GY, Orr PS, Brown R et coll. *Pre-core mutant infections in the Canadian Inuit*. J Hepatol (sous presse).
18. Loriot MA, Marcellian P, Talbotec N et coll. *Low frequency of precore hepatitis B virus mutants in anti-hepatitis B e-positive reactivation after loss of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B*. Hepatology 1995;21:627-31.
19. Knoll A, Rohrhofer A, Kochanowski B et coll. *Prevalence of precore mutants in anti-HBe-positive hepatitis B virus carriers in Germany*. J Med Virol 1999;59:14-8.
20. Brunetto MR, Rodriguez UA, Bonino F. *Hepatitis B virus mutants*. Intervirology 1999;42:69-80.
21. Chan HLY, Leung NW, Hussain M et coll. *Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong*. Hepatology 2000;31:763-68.
22. Tillmann H, Trautwein C, Walker D et coll. *Clinical relevance of mutations in the precore genome of the hepatitis B virus*. Gut 1995;37:568-673.
23. Li J, Buckwold VE, Hon MW et coll. *Mechanism of suppression of hepatitis B virus precore RNA transcription by a frequent double mutation*. J Virol 1999;73:1239-44.
24. Fang ZL, Ling R, Wang SS et coll. *HBV core promoter mutations prevail in patients with hepatocellular carcinoma from Guangxi, China*. J Med Virol 1998;56:18-24.
25. Baptista M, Kramvis A, Kew MC. *High prevalence of 1762T/1764A mutations in the basic core promoter of hepatitis B virus isolated from black Africans with hepatocellular carcinoma compared with asymptomatic carriers*. Hepatology 1999;29:946-53.
26. Tillmann H, Trautwein C, Walker D et coll. *Clinical relevance of mutations in the precore genome of the hepatitis B virus*. Gut 1995;37:568-73.
27. Takahashi K, Aoyama K, Ohno N et coll. *The precore/core promoter mutation of hepatitis B virus: clinical significance and an easy method of detection*. J Gen Virol 1995;75:3159-64.
28. Chan HLY, Hussain M, Lok ASF. *Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion*. Hepatology 1999;29:976-84.
29. McMillan JS, Bowden DS, Angus PW et coll. *Mutations in the hepatitis B virus precore/core gene and core promoter in patients with severe recurrent disease following liver transplantation*. Hepatology 1996;24:1371-78.
30. Protzer U, Goergen B, Hopf U et coll. *Pre-core mutants of hepatitis B virus in patients receiving immunosuppressive treatment after orthotopic liver transplantation*. J Med Virol 1996;50:135-44.
31. Naumann U, Protzer Knolle U, Berg T et coll. *A pretransplant infection with precore mutants of hepatitis B virus does not influence the outcome of orthotopic liver transplantation in patients on high dose anti-hepatitis B virus surface antigen immunoprophylaxis*. Hepatology 1997;26:478-84.
32. Brunetto MR, Giarin M, Saracco G et coll. *Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B*. Gastroenterology 1993;105:845-50.
33. Lok AS, Akarca US, Greene S. *Predictive value of precore hepatitis B virus mutations in spontaneous and interferon-induced hepatitis B e antigen clearance*. Hepatology 1995;21:19-24.

-
34. Naoumov NV, Thomas MG, Mason AL et coll. *Genomic variations in the hepatitis B core gene: a possible factor influencing response to interferon alfa treatment.* Gastroenterology 1995;108:505-14.
 35. Chuang WL, Omata M, Ehata T et coll. *Precore mutations and core clustering mutations in chronic hepatitis B virus infection.* Gastroenterology 1993;104:263-71.
 36. Erhardt A, Reineke U, Blondin D et coll. *Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B.* Hepatology 2000;31:716-25.
 37. Colucci G, Beazer Y, Cantaluppi C et coll. *Identification of major hepatitis B core antigen determinant by using synthetic peptides and monoclonal antibodies.* J Immunol 1988;141:4376-80.
 38. Bozkaya H, Ayola B, Lok AS. *High rate of mutations in the hepatitis B core gene during the immune clearance phase of chronic hepatitis B virus infection.* Hepatology 1996;24:32-7.
 39. Ackrill AM, Naoumov NV, Eddleston ALWF et coll. *Specific deletions in the hepatitis B virus core open reading frame in patients with chronic active hepatitis B.* J Med Virol 1993;41:165-69.
 40. Akarca US, Lok AS. *Naturally occurring hepatitis B virus core gene mutations.* Hepatology 1995;22:50-60.
 41. Locarnini S, Birth B. *Antiviral chemotherapy for chronic hepatitis B infection: lessons learned from treating HIV-infected patients.* J Hepatol 1999;30:536-50.
 42. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW et coll. *Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to Lamivudine.* Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology 1998;27:1670-77.
 43. Aye TT, Bartholomeusz AI, Shaw T et coll. *Hepatitis B virus polymerase mutations during famciclovir therapy in patients following liver transplantation.* Hepatology 1996;24:285A.
 44. Lai CL, Chien RN, Leung N et coll. *A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B.* N Engl J Med 1998;339:61-8.
 45. Dienstag J, Schiff E, Wright TL et coll. *Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States.* N Engl J Med 1999;341:1256-63.
 46. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT et coll. *Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy.* Hepatology 1999;30:567-72.
 47. Rosenberg PM, Dienstag JL. *Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection.* Clin Liver Dis 1999;3:349-61.
 48. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M et coll. *Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy.* Hepatology 1998;27:1711-16.
 49. Oon CJ, Chen WN, Lim N et coll. *Hepatitis B virus variants with lamivudine-related mutations in the DNA polymerase and the 'a' epitope of the surface antigen are sensitive to ganciclovir.* Antiviral Res 1999;41:113-18.
 50. Sirma H, Giannini C, Poussin K et coll. *Hepatitis B virus X mutants, present in hepatocellular carcinoma tissue abrogate both the antiproliferative and transactivation effects of HBx.* Oncogene 1999;18:4848-59.
 51. Oon CJ, Chen WN, Zhao Y et coll. *Detection of hepatitis B surface antigen mutants and their integration in human hepatocellular carcinoma.* Cancer Lett 1999;136:95-9.
-

La lutte contre l'hépatite B en Asie du Sud-Est et en Chine

Zhiyong Hong, Shimian Zou, Antonio Giulivi

L'hépatite B est l'une des principales maladies infectieuses de l'homme : en effet, on compte 360 millions de porteurs chroniques dans le monde entier, dont 78 % se trouvent en Asie, 16 % en Afrique, 3 % en Amérique du Sud et 3 % en Europe, en Amérique du Nord et en Océanie combinés. L'infection par le VHB est la principale cause d'hépatite chronique, de cirrhose et du carcinome hépatocellulaire⁽¹⁾.

Dans le but de prévenir l'infection par le VHB et le portage subséquent, la plupart des pays de l'Asie de l'Est et du Sud-Est ont mis en oeuvre des programmes de vaccination massive à la fin des années 1980 et au milieu des années 1990. Ces programmes ont permis d'obtenir une chute considérable du taux de portage du VHB et du nombre de personnes atteintes du carcinome hépatocellulaire.

Si la prévalence du VHB est faible au Canada, il reste que les changements observés dans l'épidémiologie de cette maladie ailleurs dans le monde pourraient avoir des répercussions importantes sur la santé des Canadiens. Aussi, nous faut-il surveiller étroitement et continuellement l'évolution à l'échelle mondiale, en particulier dans les endroits où le VHB est endémique.

Indonésie

L'île de Lombok, à l'est de Bali, dans la province de Nusa Tenggara Barat, a été la première à lancer un projet de vaccination massive des nourrissons contre l'hépatite B en

Indonésie, qui s'est échelonné de novembre 1987 à octobre 1991⁽²⁾. Le projet de Lombok a démontré clairement qu'il était possible d'intégrer le vaccin contre le VHB au Programme élargi de vaccination (PEV) de manière à faire chuter de façon marquée la prévalence de l'infection chronique par le VHB et à renforcer le PEV. Le succès de ce projet a été à l'origine d'un programme national de vaccination universelle des nourrissons en Indonésie. Quatre provinces ont été incluses dans le programme en 1991-1992, et celui-ci a été élargi de nouveau pour englober 10 provinces en 1992-1993, ce qui nécessitait l'administration de 4,5 millions de doses de vaccin par année. La réduction globale de la prévalence de l'antigène AgHBs chez les enfants pleinement vaccinés (âgés de moins de 4 ans) a fléchi de 6,2 % à 1,9 %, ce qui représente une réduction de 70 %.

Malaisie

Entre février 1997 et juillet 1999, 79 103 personnes au total, dont des étudiants à l'université, des travailleurs de la santé et des élèves des niveaux primaire et secondaire, ont participé à une étude prospective sur l'hépatite B. En tout, 92,9 % étaient d'origine chinoise, 4,8 % étaient Malais, 2,1 % étaient Indiens et 0,1 % appartenaient à d'autres groupes ethniques⁽³⁾. L'âge des participants s'échelonnait de 5 ans à 60 ans. Les chercheurs ont obtenu des données démographiques ainsi que des informations sur les antécédents de vaccination contre l'hépatite B auprès de chaque participant et ont fait faire des analyses

pour déterminer la présence de l'antigène AgHBs et de l'anticorps anti-HBs. La prévalence globale de l'AgHBs s'établissait à 1,5 %. Chez les Malais, les Chinois et les Indiens, les taux étaient de 1,5 %, 1,5 % et 0,3 %, respectivement. En outre, 62,4 % de l'ensemble des participants avaient reçu les trois doses du vaccin contre le VHB. Ce sont les participants chinois qui affichaient le taux le plus élevé de vaccination (64,5 %), suivis des Indiens (37,8 %) et des Malais (32,7 %). Aujourd'hui, le taux d'endémicité du VHB est faible en Malaisie et ses programmes de vaccination et peut-être d'autres mesures sont parvenus à faire diminuer l'incidence de l'infection⁽⁴⁾.

Les Philippines

La prévalence de l'infection chronique par le VHB aux Philippines, qui est déterminée par la présence de l'antigène AgHBs, variait entre 2,0 % et 16,5 %, la moyenne étant de 12,0 %, selon les résultats d'une étude réalisée auprès des membres de villages ruraux⁽⁵⁾. Une étude visant à évaluer s'il était faisable et efficace d'intégrer le vaccin contre l'hépatite B dans le PEV national a permis de constater que la positivité vis-à-vis de l'AgHBs a chuté de 2 % au cours de la dernière décennie (1987-1996) aux Philippines⁽⁶⁾.

La République de Singapour

À Singapour, le taux de portage de l'AgHBs s'établissait à 9 % à 10 % en 1980-1981. Les autorités sanitaires ont conçu un programme d'immunisation des enfants contre l'hépatite B et l'ont mis en oeuvre en deux temps. D'abord, elles ont vacciné les bébés des mères qui étaient porteuses de l'antigène à compter du 1^{er} octobre 1985 puis ont élargi le programme à tous les nouveau-nés le 1^{er} septembre 1987. Entre 1994 et 1996, plus de 90 % des enfants ont terminé le schéma vaccinal complet avant l'âge d'un an et 85 % avaient été vaccinés au moment de leur entrée scolaire à l'âge de 6 ans. Le suivi de deux cohortes d'enfants vaccinés a révélé que la transmission périnatale a chuté de 80 % à 100 %. La transmission horizontale a également diminué grâce à d'autres mesures de santé publique. L'incidence de l'hépatite B aiguë a fléchi de 10,4 pour 100 000 en 1985 à 4,8 pour 100 000 en 1996⁽⁷⁾. Chez les nouveau-nés, la couverture vaccinale a atteint 100 %, et la prévalence de l'antigène AgHBs a diminué à 2 % à 3 % en 1997 et 1998 dans des groupes de population choisis au hasard et chez les nouveaux donneurs de sang. Le taux de morbidité due à l'infection aiguë a baissé sans cesse de 10,4 pour 100 000 en 1985 à 4,5 pour 100 000 en 1997, et l'incidence du carcinome hépatocellulaire a continué à chuter⁽⁸⁾.

Thaïlande

En 1992, le vaccin contre l'hépatite B a été inclus dans le PEV à l'échelle nationale en Thaïlande. Les données récentes sur le programme d'immunisation contre l'hépatite B laissent voir une baisse constante de l'incidence des porteurs du VHB dans la population thaïe entre 1981 et 1991. Par exemple, le taux de portage du VHB parmi les donneurs de sang et les étudiants a chuté de 8,2 % et 6,6 % en 1987 à 6,5 % et 5,2 % en 1991, respectivement⁽⁹⁾. Les données récentes obtenues dans le cadre d'une enquête épidémiologique réalisée dans la province de Songkhle, dans le sud de la Thaïlande, ont révélé que le pourcentage des porteurs du VHB s'établissait à 0,55 % chez les enfants âgés de moins de 15 ans⁽¹⁰⁾. Il a été démontré clairement que l'immunisation contre l'hépatite A dans le cadre du PEV protège efficacement les nouveau-nés contre l'infection.

Vietnam

Les donneurs de sang de deux villes du Vietnam ont subi des épreuves de détection des marqueurs de l'infection par le VHC et le VHB. Sur les 491 donneurs de la ville de Ho Chi Minh et 499 donneurs de la ville de Hanoï, les taux de portage de l'AgHBs s'établissaient à 3,1 % et 3,0 %, respectivement⁽¹¹⁾. Aucune donnée n'a été publiée sur le taux de portage de l'AgHBs dans l'ensemble de la population.

Chine (continentale)

Les taux d'infection par le VHB observés chez les étudiants d'université variaient entre 4,5 % et 19,4 % entre le milieu des années 1980 et le début des années 1990⁽¹²⁾. En Chine, le taux de portage de l'antigène AgHBs a fléchi considérablement après la mise en oeuvre de la stratégie de l'OMS. Zeng et ses collaborateurs ont mené une enquête par sondage aléatoire en deux étapes dans 112 points de surveillance situés dans 25 provinces, régions et municipalités autonomes de la Chine en 1996⁽¹³⁾. Les résultats ont montré que la couverture vaccinale contre l'hépatite B chez les nouveau-nés se chiffrait à 96,7 % en 1993 et 97,5 % en 1994-1996 dans les régions urbaines et 50,8 % en 1993 et 73,9 % en 1994-1996 dans les régions rurales. En 1994, les taux de couverture vaccinale chez les élèves âgés de 7 à 9 ans s'établissaient à 97,5 % et 73,9 %, respectivement. Lu et ses collègues ont effectué une enquête par sondage sur les hépatites A, B et C dans la province de Yunnan, en Chine, en 1998⁽¹⁴⁾. La prévalence de l'antigène AgHBs était de 2,0 % dans 452 échantillons de sérum recueillis auprès d'élèves âgés de 6 à 12 ans dans trois comtés différents.

Zhang et ses collaborateurs⁽¹⁵⁾ ont déterminé qu'il y avait persistance de l'immunité chez des nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs après la vaccination contre l'hépatite B selon des schémas vaccinaux différents⁽¹⁵⁾. En tout, les chercheurs ont suivi 203 nouveau-nés de façon continue pendant une période de 6 ans pour déterminer la présence des anticorps anti-HBs et de l'antigène AgHBs. Plus de 90 % des enfants ont conservé les anticorps pendant ces années et aucun n'était porteur de l'antigène AgHBs. Une dose de rappel du vaccin après la primo-vaccination semblait inutile chez les enfants âgés de 6 à 10 ans. Zhu et ses collègues⁽¹⁶⁾ ont présenté un compte rendu de l'état de la vaccination contre l'hépatite B en Chine en se fondant sur les résultats de l'Étude nationale sur la couverture vaccinale de 1999. En tout, l'enquête portait sur 25 878 enfants âgés de 18 à 34 mois qui vivaient dans 31 provinces. La couverture nationale du vaccin contre l'hépatite B (trois doses de vaccin) s'établissait à 70,7 %.

Hong Kong

Marshall (1995)⁽¹⁷⁾ a décrit une campagne destinée à promouvoir le dépistage et la vaccination contre l'hépatite B chez les étudiants de l'Université de Hong Kong. Parmi les étudiants admissibles, 98 % avaient reçu la première dose du vaccin et plus de 96 % avaient reçu les trois doses. Après la vaccination, la prévalence de l'AgHBs se chiffrait à 3,6 %; les étudiants de sexe masculin affichaient une prévalence beaucoup plus élevée (4,5 %) que les étudiantes (2,9 %). Ces taux correspondent à environ le tiers de la prévalence observée dans le même groupe d'âge dans la population générale à Hong Kong. L'auteur a recommandé que les étudiants des écoles secondaires et des établissements d'enseignement post-secondaire aient accès au dépistage sérologique et au vaccin contre l'hépatite B.

Taïwan

Au début des années 1980, on estimait qu'entre 15 % et 20 % des habitants de Taïwan étaient des porteurs du VHB. En 1984, les autorités sanitaires ont mis en oeuvre un programme de vaccination massive contre l'hépatite B. Au cours des 2 premières années du programme, les nouveau-nés de mères

qui étaient porteuses de l'AgHBs ont été vaccinés. Depuis 1986, tous les nouveau-nés, puis les enfants d'âge préscolaire, les enfants qui fréquentaient l'école élémentaire, les adolescents, les jeunes adultes et d'autres personnes ont été vaccinés. La couverture vaccinale était supérieure à 90 % chez les nouveau-nés et 79 % des femmes enceintes ont subi un test de dépistage de l'AgHBs. La proportion des nourrissons nés de mères hautement infectieuses et devenus porteurs a chuté de 86 % à 96 % à 12 % à 14 %, alors que la baisse a été de 10 % à 12 % à 3 % à 4 % dans le cas des bébés de mères moins infectieuses. Entre 1989 et 1993, la prévalence de l'antigène AgHBs chez les enfants âgés de 6 ans a également fléchi de 10,5 % à 1,7 %. L'incidence annuelle moyenne du carcinome hépatocellulaire chez les enfants âgés de 6 à 14 ans a subi une baisse marquée, soit de 0,7/100 000 en 1981-1986 à 0,4/100 000 en 1990-1994. De même, l'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire chez les enfants âgés de 6 à 9 ans a chuté de 0,5/100 000 dans le cas des enfants nés entre 1974 et 1984 à 0,1/100 000 chez ceux qui sont nés entre 1986 et 1988. Ces données montrent que le programme de vaccination massive a été une stratégie efficace de lutte contre l'infection chronique par le VHB et de prévention du cancer du foie à Taïwan. S'il est possible de maintenir une couverture vaccinale de 90 % avec le vaccin contre l'hépatite B chez les nouveau-nés, le taux de portage de l'AgHBs à Taïwan devrait chuter à moins de 0,1 % par année d'ici l'an 2010⁽¹⁸⁾.

Résumé

Les données les plus récentes en provenance de l'Asie du Sud-Est et de Chine montrent qu'il y a eu des diminutions marquées de l'incidence et de la prévalence de l'hépatite B en réponse aux stratégies d'immunisation qui ont été mises en oeuvre dans cette région. Il importe toutefois de noter que la prévalence globale du VHB est quand même élevée dans cette région, en particulier chez les enfants et les adultes qui sont nés avant l'introduction des programmes actuels de vaccination contre l'hépatite B. Les deux aspects du profil épidémique dans cette région pourraient avoir des répercussions sur les décisions en matière de prévention et de lutte contre l'hépatite B au Canada.

Références

1. Kane MA. *World-wide epidemiology of hepatitis B*. *Soz Praventivemed* 1998;43:S24-6.
2. Ruff TA, Gertig DM, Otto BF et coll. *Lombok hepatitis B model immunization project: toward universal infant hepatitis B immunization in Indonesia*. *J Infect Dis* 1995;171(2):290-96.
3. Ng KP, Saw TL, Baki A et coll. *APASL Commemorative International Congress on Viral hepatitis prevention and Control*. Singapore, 16-19 February 2000:80.
4. Andre F. *Hepatitis epidemiology in Asia, the Middle East and Africa*. *Vaccine* 2000;18:S20-2.
5. Lansang MA. *Epidemiology and control of hepatitis B infection: a perspective from the Philippines*. *Asia Gut* 1996;38(S2):43-7.

-
6. Subida RD, Zhang ZW, Agetano MC et coll. *Hepatitis B and C virus infection prevalence among women in Manila, the Philippines*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1997;28(4):683-88.
 7. Goh KT. *Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore*. Ann Acad Med Singapore 1997;26(5):671-81.
 8. Oon CJ, Goh KT, Tan KL et coll. *APASL Commemorative International Congress on Viral hepatitis prevention and Control*. Singapore, 16-19 February 2000:62.
 9. Tanprasert S, Somjitta S. *Trend study on HBsAg prevalence in Thai voluntary blood donors*. Southeast Asian J Trop Med Public health 1993;24(Suppl 1):43-5.
 10. Chub-uppakarn S, Panichart P, Theamboonlers A et coll. *Impact of the hepatitis B mass vaccination program in the southern part of Thailand*. Southeast Asia. J Trop Med Public Health 1998;29(3):464-68.
 11. Song P, Duc DD, Hien B et coll. *Markers of hepatitis C and B virus infections among blood donors in Ho Chi Minh City and Hanoi*. Vietnam Clin Diagn Lab Immunol 1994;1(4):413-18.
 12. Zhang S, Chen Y. *HBV serum marker detection and relative factor analysis of 2925 new students*. Public Health 1998;112(4):257-59.
 13. Zeng X, Yang G, Liao S. *A study on the coverage, strategy and cost of hepatitis B vaccination in China, 1996*. J Chinese Epidemiology 1998;19(5):277-81.
 14. Lu L, Ma Y, Xie Z et coll. *A sampling survey on the epidemic status of hepatitis A, B, C among the pupils in the Yunnan province's countryside*. China Public Health 1998;14(11):647.
 15. Zhang XC, Ying Y, Shen L et coll. *Follow-up on hepatitis B immunized neonates born to HBsAg positive*. J Chinese Preventive Medicine 1998;32(2):97-99.
 16. Zhu X, Zhang X, Wang L et coll. *Status of hepatitis B vaccination in China: results from the 1999 national coverage study*. Antiviral Therapy 2000;5:S37.
 17. Marshall IB. *Screening and vaccination for hepatitis B in Hong Kong university students*. J Am Public Health 1995;44(2):59-62.
 18. Huang K, Lin S. *Nationwide vaccination: a success story in Taiwan*. Vaccine 2000;18(S1):S35-8.

La surveillance de la xénotransplantation au Canada

Marian P. Laderoute

La xénotransplantation est la transplantation, l'implantation ou la perfusion à un receveur humain de a) cellules, de tissus ou d'organes vivants provenant d'une source animale (non humaine) ou b) de liquides organiques, de cellules ou de tissus d'origine humaine qui ont été en contact *ex vivo* avec des cellules, des tissus ou des organes vivants provenant d'animaux⁽¹⁾. Les valvules cardiaques de porc fixées, qui ont été utilisées couramment comme matériels médicaux au Canada, ne sont pas considérées comme des produits de xénotransplantation ou des « xénogreffons » parce qu'il ne s'agit pas de tissu vivant et que les virus ont été détruits par le procédé de fixation.

Le porc est une espèce animale commune qui est étudiée dans le monde entier comme source éventuelle de matériel en vue de la xénotransplantation, même si, dans le passé, on a parfois eu recours à des primates non humains et à d'autres sources. Les milieux de culture à base de fibroblastes de souris ont été utilisés dans certains cas aux États-Unis pour soutenir l'expansion de la peau humaine (autologue) destinée à être greffée aux grand brûlés. C'est ce qui a incité le United States Public Health Service (PHS)⁽¹⁾ à inclure ces produits dans la définition de xénotransplantation (ci-dessus) ainsi que dans la réglementation pertinente. S'il est vrai que certains pays, comme les États-Unis, ont autorisé la tenue d'essais cliniques sur la xénotransplantation, aucun essai du genre n'a été autorisé au Canada jusqu'ici. En outre, les demandes de xénotransplantation ne sont pas

prises en considération par le Programme d'accès spécial, même dans des circonstances extrêmes⁽²⁾.

Mesures de surveillance de la xénotransplantation

Des travaux sont en cours pour établir des mesures de surveillance de la xénotransplantation au Canada. C'est à Santé Canada qu'il incombe d'assurer cette surveillance, en particulier par l'entremise du Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, qui fait partie de la Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, ainsi que des organismes de réglementation au sein de la Direction générale des produits de santé et des aliments.

S'il est vrai que les produits de xénotransplantation seraient assujettis aux dispositions des règlements sur les produits biologiques et les matériels médicaux, y compris à l'obligation d'obtenir une autorisation de Santé Canada avant de procéder à des essais cliniques, on croit que les protocoles de xénotransplantation présentent certains risques biologiques et devraient donc faire l'objet de mesures de surveillance plus rigoureuses^(3,4). D'aucuns estiment que l'existence de ces risques justifie l'élaboration de normes canadiennes sur la xénotransplantation, en particulier pour faire face aux questions de zootechnie, d'approvisionnement en animaux sources, d'archivage des échantillons, etc, et c'est pourquoi des normes

provisoires ont été élaborées⁽⁵⁾. Pour ce qui est de la surveillance accrue, celle-ci va bien au-delà du signalement des incidents et des évaluations de l'innocuité, qui sont requises pour tous les essais cliniques. Ces préoccupations supplémentaires ont surtout trait aux risques essentiellement inconnus, mais néanmoins théoriques, de transmission d'agents infectieux par la source non humaine, comme le porc, aux populations humaines⁽⁶⁾. De nombreux virus exogènes qui causent des maladies cliniques chez le porc peuvent faire l'objet d'un dépistage ou encore être éliminés par des techniques de sélection dans des troupeaux isolés biologiquement des autres animaux, mais il y a trois catégories de virus qui posent plus de problèmes. Il s'agit des virus endogènes, des virus endémiques et des virus porcins encore inconnus.

Transmission des virus endogènes

Les virus endogènes englobent les rétrovirus endogènes porcins (PERV). Tous les troupeaux de porcs étudiés jusqu'ici expriment au moins un sous-type de PERV, et il a été établi que certains de ces virus sont capables d'infecter des cellules humaines *in vitro*⁽⁴⁾. Des études préliminaires effectuées sur des populations humaines exposées à des xéno greffons semblent toutefois indiquer que les agents infectieux qui franchissent la barrière d'espèce sont rares sinon inexistantes, bien que ces essais n'aient pas évalué la transmission de sources transgéniques, pour lesquelles on croit que le risque serait plus élevé. Dans certains cas, on a retrouvé de l'ADN de porc ou de PERV chez des receveurs humains, mais aucun signe de virémie ou d'infection. Dans cet état appelé « microchimérisme », on suppose que des cellules du porc ont survécu et circulent chez l'hôte. Que le microchimérisme signifie que des cellules porcines circulent librement chez les receveurs humains ou non, la question importante consiste à établir si les receveurs courent un risque plus grand ou moins grand de contracter une infection due au PERV ou à d'autres agents infectieux⁽⁶⁾. De plus, quels sont les risques de transmission de ces virus à d'autres humains dans l'éventualité où ils seraient en mesure de se répliquer?

Transmission des virus endémiques

Les virus porcins endémiques sont traités de façon plus détaillée ailleurs dans le présent supplément et ont récemment été étudiés⁽⁷⁾. La plupart des virus endémiques sont présents dans tous les troupeaux, ne sont que peu ou pas associés à des maladies connues chez le porc, mais peuvent théoriquement être transmis à l'homme, chez qui ils pourraient causer des maladies. Le risque est probablement plus élevé si l'hôte

présente un déficit immunitaire ou si d'autres obstacles au franchissement de la barrière d'espèce sont absents, ce qui se produit lorsque du matériel de porc transgénique est implanté. On pense qu'il serait possible d'éliminer ces virus au moyen de procédés de sélection génétique, mais aucune donnée aucun renseignement sur le succès de programmes semblables n'a encore été publiée. Par exemple, personne n'a encore décrit un troupeau qui serait exempt de cytomégalovirus porcine (CMVp). On ne sait pas encore si le CMVp ou d'autres virus endémiques du porc peuvent causer ou causeront effectivement des maladies transmissibles chez l'homme. Les connaissances au sujet de la transmission de ces virus endémiques et leur capacité de causer des maladies chez l'homme sont encore très fragmentaires.

Dépistage de virus inconnus

Une troisième catégorie, et la plus controversée, est celle des virus inconnus pour lesquels il n'existe actuellement aucune méthode de dépistage. La technologie moderne permet toutefois de rechercher certains types de virus, même s'ils n'ont pas encore été caractérisés. Par exemple, des épreuves destinées à détecter l'activité enzymatique de la transcriptase inverse, dans lesquelles le produit est amplifié par PCR (test PERT), fournissent une méthode de détection très sensible des rétrovirus (ADN ou ARN). De plus, il est possible de concevoir des amorces pour la PCR qui permettront de détecter la plupart des herpèsvirus, même ceux qui sont inconnus. Néanmoins, il reste qu'on n'a pas encore trouvé le moyen de protéger les Canadiens contre les agents infectieux d'origine porcine qui pourraient théoriquement devenir de nouveaux agents pathogènes émergents transmissibles par le sang. Il importe de noter que ce risque est bien réel, que des xénotransplantations soient pratiquées ou non en sol canadien. À cet égard, Santé Canada envisage actuellement d'ajouter les receveurs de xéno greffons au nombre des donneurs de sang exclus, en dépit du fait qu'il n'y a pas d'essais cliniques sur la xénotransplantation en cours au Canada.

Mesures de surveillance accrue

Pour déterminer quelles mesures de surveillance accrue peuvent être indiquées ou réalisables, la Division des pathogènes à diffusion hémato-gène, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, a tenu un atelier d'une journée sur la surveillance de la xénotransplantation en mars 2000⁽⁴⁾. L'un des problèmes importants qui a été soulevé est qu'une zoonose (transmission d'un agent infectieux d'une espèce à une

autre lors d'une transplantation) pourrait entraîner des symptômes divers ou être asymptomatique. Aussi, les participants ont-ils établi que le fait de se fonder sur la présence de symptômes cliniques pour déterminer s'il y a lieu de rechercher la présence d'un agent infectieux connu ou inconnu constituait un système de détection précoce inefficace. Aucun marqueur de substitution particulier d'une zoonose n'a été identifié, bien que tout résultat anormal d'une analyse de laboratoire puisse être le premier indice de la présence d'une maladie infectieuse. L'analyse du sondage réalisé dans le cadre de l'atelier a révélé qu'il faudra procéder au dépistage actif d'agents viraux présents dans les troupeaux de porcs, comme le PERV et les virus endémiques, chez les receveurs de xéno greffes pour évaluer si ces agents franchissent la barrière d'espèce et s'ils peuvent causer des maladies⁽⁴⁾. Dans ses lignes directrices révisées, le PHS des États-Unis a fait une recommandation semblable⁽¹⁾.

On a en outre jugé qu'il était très important d'effectuer une recherche complète de maladies infectieuses dans les principaux tissus examinés à l'autopsie chez les receveurs de xéno greffes décédés afin d'évaluer la capacité des virus porcins endémiques et endogènes de franchir la barrière d'espèce pour s'implanter chez l'homme. Jusqu'ici, ces enquêtes, si elles ont été réalisées, n'ont pas été publiées en dépit du fait que des décès se sont produits aux cours des essais cliniques sur les xéno transplantations⁽⁴⁾ et, dans au moins un cas, des échantillons ont été prélevés lors de l'autopsie⁽⁸⁾. L'une des principales conclusions de l'atelier a été la nécessité d'une collaboration internationale, notamment d'une harmonisation des définitions, de la normalisation des déclarations d'incidents et des méthodes de dépistage, et du partage des données, des expériences et des résultats. Les participants à la réunion de consultation sur la surveillance de la xéno transplantation, tenue conjointement par l'OCDE et l'OMS du 4 au 6 octobre 2000 à Paris, sont arrivés à la même conclusion et ont réclamé une surveillance accrue de la xéno transplantation à l'échelle internationale.

Déjà un certain nombre d'activités se rapportant à la surveillance de la xéno transplantation sont en voie de préparation. Certains chercheurs sont à élaborer des plans pour fournir une

évaluation scientifique du risque que des agents infectieux porcins endogènes et endémiques franchissent la barrière d'espèce et s'introduisent chez les humains. Plusieurs centaines de personnes à haut risque qui sont exposées, dans le cadre de leurs activités professionnelles ou pour des raisons médicales, à du sang ou du matériel provenant de porcs, subiront des analyses destinées à déterminer si elles sont porteuses des divers virus porcins endogènes ou endémiques connus au moyen de technologies PCR modernes et, dans certains cas, d'épreuves sérologiques. Les chercheurs compareront ensuite leurs résultats à ceux de personnes à faible risque qui n'ont pas été exposées à du sang de porc, sauf pour avoir préparé et consommé des produits à base de porc. Parallèlement, on tentera de trouver une méthode sensible pour déterminer si une personne a effectivement été exposée à du sang de porc. On espère que toutes les personnes chez qui on détecte la présence d'agents infectieux porcins ou une exposition antérieure obtiendront un résultat positif au test de détection de l'exposition à du sang de porc. S'il est possible d'en obtenir la confirmation ou d'en faire la démonstration en laboratoire, on pourra peut-être utiliser le « test d'exposition au sang de porc » comme marqueur de substitution pour les virus porcins connus et inconnus dans la population générale.

Étant donné que les méthodes de détection des virus porcins endémiques et endogènes ainsi que les tests non spécifiques de dépistage d'autres virus seraient réalisés et validés sur des échantillons humains, Santé Canada disposerait alors de la capacité nécessaire pour se préparer en vue d'éclousions d'agents pathogènes porcins transmissibles par le sang dans des populations humaines, que ceux-ci soient associés à un essai clinique sur la xéno transplantation ou non.

En résumé, Santé Canada suit de près la situation en ce qui concerne la xéno transplantation et le risque de maladies infectieuses découlant potentiellement de ce type d'intervention. Le cadre de surveillance internationale est en voie d'être établi et l'on travaille actuellement à mettre au point la capacité de détection en laboratoire des agents infectieux porcins connus et inconnus. Santé Canada est déterminé à s'acquitter de son mandat en ce qui concerne la prévention et le contrôle des risques infectieux dans le milieu médical.

Références

1. United States Public Health Service. *Guideline on infectious disease issues in xenotransplantation*. May 26, 2000. See Website <http://www.fda.gov/cber/gdlns/xeno0500.pdf>
2. Santé Canada, Programme des produits thérapeutiques. *Avis au hôpital : programme des produits thérapeutiques, le 29 mars 1999 : Utilisation thérapeutique de cellules, de tissus ou d'organes viables d'origine animale sur des êtres humains*. Voir site Web http://www/hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/zfiles/french/btox/notices/noticetohospitals_f.html
3. Santé Canada, Programme des produits thérapeutiques. *Forum national sur la xéno transplantation : questions relatives aux aspects cliniques déontologiques et réglementaires : les 6 et 7 novembre 1997*. Voir site Web http://www/hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/btox/reports/fmrptx_f.html
4. Santé Canada, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses. *Rapport de l'atelier de surveillance de la xéno transplantation :*

-
- Base de données sur la prévention des infections et archivage des échantillons.* Mars 31, 2000.
5. *Proposition d'une norme canadienne pour la xénotransplantation*, voir le site Web http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/btox/standards/xeno_std_f.html
 6. Tackaberry ES, Ganz PR. *Xenotransplantation: assessing the unknown.* Can Med Assoc J 1998;159:41-3.
 7. Yoo D, Giulivi A. *Xenotransplantation and the potential risk of porcine viruses for xenogeneic transmission.* Can J Veterinary Res 2000;64:193-203.
 8. Deacon T, Schumacher J, Dinsmore J et coll. *Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease.* Nature Medicine 1997;3:350-53.

Les virus porcins et les zoonoses*

Dongwan Yoo, Antonio Giulivi

Les progrès récents réalisés dans le domaine de la xénotransplantation en tant que modalité thérapeutique pourraient être bénéfiques pour la santé humaine. Un jour, le cancer du foie et la cirrhose pourraient être traités par l'implantation d'un foie de porc, tandis que le diabète pourrait être guéri par la transplantation de cellules pancréatiques et des greffes de tissus neuronaux pourraient permettre de guérir des maladies neurodégénératives. Les primates sont généralement considérés comme une mauvaise source d'organes pour les humains, surtout pour des raisons d'ordre éthique et en raison des risques de transmission d'agents infectieux. Le porc est l'espèce animale qui suscite le plus d'intérêt pour la xénotransplantation clinique. Ces animaux sont faciles à reproduire, économiques à produire et leur physiologie est semblable à celle de l'homme.

Risques inhérents à la xénotransplantation

Il faut reconnaître toutefois que la xénotransplantation peut entraîner des risques pour les humains. La transplantation d'organes animaux à des humains permettra aux micro-organismes qui sont présents dans les organes du donneur d'échapper aux mécanismes de défense normaux du receveur. Après la transplantation, un contact prolongé de l'organe avec le corps humain pourrait permettre aux micro-organismes de s'adapter et de s'implanter chez le receveur et ainsi un micro-organisme qui n'est pas pathogène pour son hôte naturel

pourrait le devenir chez le receveur. Les traitements immunosuppresseurs sont monnaie courante chez les greffés et le déficit immunitaire induit chez le receveur du xénotrefon peut avoir des conséquences imprévisibles.

De tous les micro-organismes qui infectent le porc, ce sont les virus qui suscitent le plus d'inquiétude, étant donné que les autres agents peuvent pour la plupart être supprimés au moyen d'une antibiothérapie courante. Les agents pathogènes qui causent des maladies apparentes chez le porc devraient être les premiers qu'il faudrait tenter d'éliminer des troupeaux de donneurs. Il s'agit d'une tâche relativement facile et, par conséquent, ces agents pathogènes suscitent moins d'inquiétudes pour la xénotransplantation. En revanche, les virus qui ne provoquent pas de maladies évidentes chez le porc et ceux qui causent des maladies latentes sont plus difficiles à éliminer et sont donc plus inquiétants parce que la xénotransplantation pourrait fournir une occasion unique à ces virus de franchir la barrière d'espèce qui sépare le porc de l'homme. On est parvenu à identifier jusqu'ici 25 virus différents chez le porc. La plupart de ceux-ci ne causent aucune maladie apparente, à l'exception du virus Nipha qui a récemment été à l'origine d'éclousions et de décès en Malaisie⁽¹⁾. Les virus qui ont un potentiel oncogène, ceux qui peuvent être transmis verticalement et par le sperme sont particulièrement préoccupants et doivent faire l'objet d'un dépistage serré. Font partie de cette catégorie le virus de l'hépatite E porcine, le rétrovirus porcine

* Avec la permission de l'Association canadienne des médecins vétérinaires, certaines sections de cet article ont été tirées de la publication : Yoo D, Giulivi A. *Xenotransplantation and the potential risk of xenogeneic transmission of porcine viruses*. Can J Vet Res 2000;64:193-203.

endogène, le cytomégalovirus porcine, les circovirus porcins de types 1 et 2 et deux herpèsvirus nouvellement identifiés⁽²⁾. À l'exception du circovirus porcine de type 2, tous ces virus sont généralement considérés comme non pathogènes chez le porc.

Virus de l'hépatite E porcine

L'hépatite E est l'un des nombreux types d'hépatite virale reconnus chez l'homme. Le virus de l'hépatite E (VHE) est excrété dans les selles des personnes infectées, et ces selles contaminées sont vraisemblablement la principale source de la transmission. Le taux de mortalité se situe entre 1 % et 3 %, mais il peut être de 20 % plus élevé chez les femmes enceintes⁽³⁾. L'hépatite E est habituellement observée dans les pays où les conditions d'hygiène sont mauvaises. Dans ces pays, les chercheurs ont reconnu deux types antigéniques du VHE, soit le type asiatique et le type mexicain. Un troisième type de VHE a été isolé dans les pays où le VHE n'est pas endémique et semble distinct des types asiatique et mexicain.

Récemment, on a isolé un virus apparenté au VHE chez le porc et, fait étonnant, ce VHE du porc est très semblable au troisième type de VHE humain⁽⁴⁾ et ne présente qu'une similitude limitée avec les types asiatique et mexicain. On a recueilli de plus en plus de données indiquant que le VHE porcine est probablement un agent causant une zoonose qui est capable d'infecter les primates et de causer l'hépatite⁽⁵⁾. En revanche, le VHE humain, qui est semblable du point de vue génétique au VHE porcine, infecte les porcs mais tel n'est pas le cas du VHE humain qui est distinct génétiquement du VHE porcine⁽⁶⁾. La transmission peut se produire par contact direct ou par l'entremise d'aliments ou d'eau contaminés par des fèces de porc contenant le VHE. L'infection croisée du porc à l'homme peut être dose-dépendante.

La possibilité qu'une infection par le VHE franchisse la barrière d'espèce suscite certaines inquiétudes sur le plan de la santé publique. Les groupes à risque englobent les praticiens qui s'occupent des porcs, les éleveurs et les soigneurs de porcs, les personnes qui manipulent la viande, celles qui sont chargées de l'élimination du lisier dans les porcheries et tout autre personne qui entre en contact étroit avec des porcs. Étant donné que les porcs présentent un très grand intérêt pour la xénotransplantation, le VHE du porc suscite beaucoup d'inquiétude en tant qu'agent xénogénique potentiel. Les xéno-greffés d'organes porcins aux humains permettront la transmission directe du VHE porcine. Bien que chez le porc et les primates les infections causées par le VHE soient asymptomatiques⁽⁵⁾, on ignore si le virus deviendra pathogène chez l'humain, en particulier chez les receveurs sous traitement

immunosuppresseur. Ce virus devrait être considéré comme un agent xénogénique potentiel.

Circovirus

Les circovirus sont souvent retrouvés chez les oiseaux et les plantes, mais le porc est le seul mammifère chez qui le virus a été isolé jusqu'ici. Chez le porc, on a identifié deux types de circovirus, le type 1 et le type 2. Le circovirus porcine de type 1 serait très répandu dans les populations porcines du monde entier, mais ne cause aucune maladie chez cet animal⁽⁷⁾. En revanche, le circovirus de type 2, qui a été reconnu pour la première fois dans l'Ouest du Canada, causerait chez les porcelets un syndrome cachectique généralisé après le sevrage⁽⁸⁾. Les deux types de virus sont étroitement apparentés mais distincts. Le circovirus de type 2 est très répandu dans le monde entier. Il est capable de transformer des cellules porcines primaires mais le risque éventuel de transmission à l'homme par suite d'une xénotransplantation demeure inconnu. Les anticorps spécifiques du circovirus ont été mis en évidence chez l'homme, la souris et les bovins, mais ni le virus ni le génome viral n'a encore été détecté dans une espèce autre que le porc. Rien n'indique que les humains ont été infectés par un circovirus par suite d'un contact normal avec des porcs ou des produits du porc. On ne sait donc toujours pas si les receveurs d'une xénotransplantation sous traitement immunosuppresseur seront à risque d'infection par des circovirus porcins. Néanmoins, il faudrait faire subir un dépistage aux troupeaux de porcs, et les troupeaux positifs devraient être exclus des protocoles de xénotransplantation.

Herpèsvirus

Les herpèsvirus sont répandus dans la nature, et on les trouve chez les insectes, les reptiles, les amphibiens et dans toutes les espèces d'oiseaux et de mammifères, y compris les humains et les primates. L'une des caractéristiques des infections dues aux herpèsvirus est que le virus persiste chez l'hôte infecté pendant toute sa vie et est fréquemment réactivé et excrété. Chez le porc, on a identifié quatre herpèsvirus : le virus de la pseudorage, le cytomégalovirus porcine et deux virus lymphotropes récemment identifiés. Le virus de la pseudorage est un agent pathogène chez les animaux. Le Canada a été exempt de la pseudorage pendant de nombreuses années et, étant donné que chez le porc l'infection est apparente cliniquement, son risque xénogénique est diminué et représente moins un problème dans la xénotransplantation.

Le cytomégalovirus (CMV) porcine cause la rhinite chez les porcelets tandis que chez les porcs plus âgés, l'infection est infraclinique. À l'instar du CMV humain, le CMV porcine

traverse le placenta et infecte le fœtus donnant lieu à des infections congénitales. Le CMV porcin est endémique dans le monde entier, y compris au Canada⁽⁹⁾. Le CMV porcin peut être sécrété dans le sperme. Parce que le CMV porcin est capable d'infecter les macrophages pulmonaires, on craint qu'il modifie les mécanismes de défense de l'hôte et qu'il se révèle pathogène pour l'homme. Il faudrait effectuer d'autres études sur le potentiel pathogène du CMV porcin chez l'homme. Malgré son importance éventuelle pour l'infection xénogénique, on connaît peu de choses relativement à la pathogénèse du CMV et à son tropisme cellulaire. On ne possède aucune donnée sur l'exposition humaine au virus.

Outre la pseudorage et le CMV, deux autres virus ont récemment été identifiés chez le porc. Les deux séquences d'herpèsvirus trouvées dans la rate de porc⁽¹⁰⁾ étaient distinctes l'une de l'autre et, de plus, elles se distinguaient nettement de celles de tout autre herpèsvirus porcin. La prévalence des deux nouveaux types peut atteindre 90 % chez le porc domestique. En se fondant sur l'information recueillie sur la séquence, on a provisoirement baptisé les deux virus herpèsvirus lymphotrope de types 1 et 2⁽¹¹⁾. Les virus pourraient se répliquer dans les cellules lymphoblastoïdes et auraient une spécificité soit pour les lymphocytes T ou B. Bien qu'on ait identifié les séquences spécifiques, on n'est pas encore parvenu à isoler les virus et, par conséquent, leur tropisme pour d'autres espèces animales, pour les tissus ou les lymphocytes n'est pas clair.

Le dépistage des virus porcins

La xénotransplantation pourrait apporter des bienfaits thérapeutiques uniques en médecine moderne. L'une des principales

préoccupations est la transmission éventuelle de virus porcins aux humains et leur propagation subséquente à la communauté par le receveur de la xénogreffe⁽²⁾. Par conséquent, les virus qui suscitent des inquiétudes doivent faire l'objet d'un dépistage serré. La liste des tests disponibles pour la recherche de virus chez le porc doit être complète et il y aurait lieu de maximiser leur sensibilité de même que leur spécificité. Il faudrait promouvoir la recherche sur les virus inconnus qui pourraient être transmis par la xénotransplantation. Le développement et l'utilisation de modèles animaux représenteront le meilleur moyen de comprendre le mécanisme du franchissement de la barrière d'espèce et de la pathogénèse virale. En outre, il sera nécessaire de mettre sur pied un système national approprié pour dépister et surveiller les sources animales et les virus connus chez les receveurs, découvrir de nouveaux virus et mettre au point des méthodes diagnostiques nouvelles et plus efficaces. Il faudra établir des laboratoires diagnostiques de référence pour les virus individuels afin de fournir des données de dépistage. Lors d'un atelier organisé récemment par le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses de Santé Canada, les participants ont discuté de stratégies générales de surveillance nationale et de coordination internationale pour la xénotransplantation et les zoonoses et des lignes directrices ont été élaborées par la suite. Ces lignes directrices seront fondées sur les principes de la sécurité xénogénique par rapport aux risques et aux avantages tant pour l'individu que pour la société et indiqueront les orientations futures de la xénotransplantation.

Références

1. Herrera JL, Hill S, Shaw J et coll. *Outbreak of Hendra-like virus – Malaysia and Singapore, 1998-1999*. MMWR 1999;48:265-69.
2. Yoo D, Giulivi A. *Xenotransplantation and the potential risk of xenogenic transmission of porcine viruses*. Can J Vet Res 2000;64:193-203.
3. Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P et coll. *Severe hepatitis E infection during pregnancy*. J Viral Hepat 1997;4:51-4.
4. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG et coll. *A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus*. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:9860-65.
5. Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS et coll. *Genetic and experimental evidence for cross-species infection by the swine hepatitis E virus*. J Virol 1998;72:9714-21.
6. Meng XJ, Halbur PG, Haynes JS et coll. *Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV*. Arch Virol 1998;143:1405-15.
7. Tischer I, Miels W, Wolff D et coll. *Studies on epidemiology and pathogenicity of porcine circovirus*. Arch Virol 1986;91:271-76.
8. Harding JSC, Clark EG. *Recognizing and diagnosing post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS)*. Swine Health Prod 1997;5:201-03.
9. Hamel AL, Lin L, Sachvie C et coll. *PCR assay for detecting porcine cytomegalovirus*. J Clin Microbiol 1999;37:3767-78.
10. Ehlers B, Ulrich S, Goltz M. *Detection of two novel porcine herpesviruses with high similarity to gammaherpesviruses*. J Gen Virol 1999;80:971-78.
11. Ulrich S, Goltz M, Ehlers B. *Characterization of the DNA polymerase loci of the novel porcine lymphotropic herpesviruses 1 and 2 in domestic and feral pigs*. J Gen Virol 1999; 80:3199-205.

La lutte contre les infections hospitalières et les agents infectieux transmissibles par le sang

Francisco Diaz-Mitoma, Shirley Paton, Antonio Giulivi

Les infections transmissibles par le sang sont un problème de santé important dans le monde entier. Dans de nombreux cas, ces infections sont contractées au cours d'un acte médical et elles pourraient être prévenues si des mesures préventives convenables étaient prises dans le milieu des soins de santé. Dans cet article, nous nous pencherons sur les pratiques hospitalières actuelles de lutte contre les infections virales transmissibles par le sang bien connues et émergentes. La prévention des infections transmissibles par le sang en milieu de soins repose sur deux stratégies principales : réduire le risque d'infection chez les patients qui reçoivent des produits sanguins et éviter la transmission éventuelle d'agents pathogènes entre le personnel soignant et les patients. Il est désormais établi que le fait de ne pas se conformer rigoureusement à un protocole quelconque de prévention des expositions aux agents pathogènes transmissibles par le sang se solde par la transmission d'agents pathogènes des patients au personnel soignant, du personnel soignant aux patients et entre patients^(1,2).

Lutte contre les infections en milieu hospitalier

La série de *Guides de prévention des infections*⁽³⁾ publiée par Santé Canada fournit un ensemble exhaustif de recommandations factuelles que les hôpitaux et les autres établissements de santé peuvent adapter et appliquer afin de prévenir et de maîtriser les infections qui peuvent être transmises durant la prestation de soins de santé. Les pratiques de lutte contre les

infections évoluent constamment au gré des nouvelles connaissances et des progrès technologiques.

Au fil des ans, trois types de précautions vis-à-vis des liquides organiques ont été prises au Canada. Avant 1987, les établissements utilisaient les précautions relatives à l'étiquetage du sang⁽⁴⁾, puis les précautions universelles (PU)⁽⁵⁾ et les précautions applicables aux liquides organiques (PLO)⁽⁶⁾. En 1997, de nouveaux protocoles intégrés concernant les agents pathogènes transmissibles par le sang ont été introduits avec la publication du document intitulé : *La prévention des infections transmissibles par le sang dans les établissements de santé et les services publics*⁽⁷⁾.

Peu de temps après, soit en 1999, étaient introduites les pratiques de base⁽⁸⁾ (connues sous le nom de précautions standard (Standard Precautions) aux États-Unis⁽⁹⁾), une intégration complète des protocoles ayant trait aux agents pathogènes transmissibles par le sang et d'autres protocoles critiques de prévention et de lutte contre les infections. Au cours des 4 dernières années, la plupart des établissements de soins de santé du Canada ont décidé d'adapter les nouveaux protocoles.

Dans les PU et les PLO, le problème des agents pathogènes transmissibles par le sang est envisagé dans des perspectives différentes. Les PU sont davantage axées sur la santé au travail et mettent particulièrement l'accent sur la réduction de l'exposition des travailleurs de la santé aux agents pathogènes transmissibles par le sang. Quant aux PLO, elles visent surtout à réduire le risque d'infection croisée parmi les patients et le personnel, peu importe le type d'agent pathogène. La confusion

entre ces deux types de pratiques s'est soldée par un manque d'uniformité, des applications risquées qui ont donné lieu à la fois à une protection insuffisante du personnel et à un isolement excessif des patients⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Le principe à la base des PU était qu'on utilise en tout temps et pour tous les patients un seul type de précautions à l'égard du sang et des liquides organiques; autrement dit, on présumait que tout le sang ou tous les liquides organiques visiblement contaminés par du sang étaient potentiellement infectieux. Les PU visaient expressément à éviter que des patients ne transmettent par voie sanguine des agents pathogènes à des groupes professionnels qui risquent d'être exposés à du sang dans le cadre de leurs fonctions. Les PU s'appliquaient au sang et aux autres liquides organiques contenant du sang visible, au sperme, aux sécrétions vaginales et aux liquides céphalo-rachidien, synovial, pleural, péritonéal, péricardique et amniotique⁽¹³⁾.

Les PLO, qui visent à prévenir la transmission d'agents potentiellement pathogènes d'un patient à l'autre, ont vu le jour en 1987, et étaient destinés à remplacer les PU⁽⁶⁾. Bien qu'elles aient été mises en application dans de nombreux grands établissements canadiens et américains, les PLO n'ont jamais été adoptées par les organismes gouvernementaux aux États-Unis ni au Canada. Les PLO étendaient les principes qui sous-tendent les PU à tous les liquides organiques. À la différence des PU, les PLO remplaçaient toutes les autres stratégies d'isolement classiques, à l'exception de celles qui étaient prévues pour les infections transmises par voie aérienne et les micro-organismes multirésistants.

Les pratiques de base sont le fruit de l'intégration en 1997 des principaux éléments des PU et les PLO et permettent dès lors l'application uniforme des principaux protocoles de prévention et de contrôle des infections (y compris les protocoles relatifs aux agents pathogènes transmissibles par le sang) à tous les patients, en tout temps. Lorsqu'elles sont appliquées correctement, les pratiques de base permettent aussi d'accroître la sécurité du personnel qui prodigue des soins aux patients.

L'introduction récente de nouveau matériel destiné à prévenir les blessures par piqûre d'aiguille pourrait offrir une protection additionnelle contre les piqûres d'aiguilles lorsqu'il est utilisé avec les pratiques de base.

Prévalence des infections transmissibles par le sang

Même si l'on possède peu d'information à cet égard au Canada, on croit que le risque d'infections bactériennes post-transfusionnelles serait désormais égal ou même supérieur au

risque d'infections virales. Les infections bactériennes sont responsables de plus de 10 % des décès post-transfusionnels signalés à la Food and Drug Administration⁽¹⁴⁾. Chez un travailleur de la santé, le risque d'exposition à un agent pathogène transmissible par le sang varie en fonction de la prévalence de chaque agent infectieux potentiel. La prévalence des infections virales transmissibles par le sang chez les personnes admises dans les hôpitaux au Canada varie d'un établissement et d'une province à l'autre. Le taux de séropositivité vis-à-vis du virus de l'hépatite C dans la population générale s'établit à 275 pour 100 000 au Yukon⁽¹⁵⁾. Dans une enquête menée dans une communauté ontarienne, 62 patients sur 6 055 (1 %) étaient séropositifs pour l'hépatite C⁽¹⁶⁾. Les taux de prévalence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, des anticorps dirigée contre le VIH et le virus de l'hépatite C (VHC) chez les personnes hospitalisées dans un établissement de Toronto se chiffraient à 2,1 %, 0,6 % et 0,5 %, respectivement⁽¹⁷⁾. Un examen rétrospectif des dossiers des donneurs à la Banque des yeux du Canada (Ontario) a révélé que la prévalence du VHB était de 0,25 %, du VHC, 0,93 % et du VIH, 0,031 %⁽¹⁸⁾. Une enquête de séroprévalence effectuée auprès de plus de 6 000 personnes fréquentant une clinique pour MTS en Alberta a indiqué que 1,5 % des patients étaient infectés par le VIH et 3,5 %, par le VHC⁽¹⁹⁾. À Vancouver, le taux de prévalence du VIH-1 et du VHC chez les utilisateurs de drogues injectables se chiffrait à 23 % et 88 % respectivement⁽²⁰⁾. Les taux de séroprévalence observés dans ces études canadiennes confirment l'importance d'avoir recours à une stratégie de prévention proactive pour empêcher la transmission d'agents pathogènes transmissibles par le sang dans le milieu des soins de santé.

Infections nosocomiales résultant de blessures causées par des articles piquants ou tranchants

Le personnel soignant peut être exposé à des agents pathogènes transmissibles par le sang dans le cadre de ses fonctions, et ce sont les blessures percutanées qui représentent le principal risque d'exposition. Les résultats préliminaires du rapport du nouveau réseau de surveillance canadien des piqûres d'aiguilles (RSCPA) indiquent que, pour les 6 premiers mois où l'on a recueilli des données, les travailleurs de la santé de 12 centres ont été exposés à 497 sources connues. Quarante-huit des sources connues étaient positives pour un agent pathogène transmissible par le sang et plus de la moitié provenaient de patients atteints d'hépatite C, 15 %, de patients infectés par le virus de l'hépatite B et 20 %, de patients porteurs du VIH. Trois expositions sont survenues auprès de patients séropositifs vis-à-vis du VIH et du VHC (données inédites).

Entre 13 % et 62 % des blessures signalées aux services de santé et sécurité au travail des hôpitaux de l'Amérique du Nord surviennent lors des ponctions veineuses^(21,22). Le RSCPA note que les phlébotomistes ont un taux de 14,5 expositions par employé équivalent temps plein (ETP) alors que chez les infirmières ce taux s'établit à 2,21 expositions par ETP et chez les médecins résidents, à 6,2 par ETP (données inédites). On a dénombré plus de 50 épisodes documentés d'infection professionnelle par le VIH aux États-Unis et presque 40 % de ces incidents sont survenus pendant une ponction veineuse^(23,24). Au Canada, un seul cas de transmission du VIH à un travailleur de la santé ayant subi une piqûre d'aiguille a été documenté⁽²⁵⁾. Le risque estimatif de contracter une infection par le VIH, le VHB et le VHC par suite d'une blessure causée par un instrument piquant ou tranchant est de 0,3 %, 10 % à 35 % et 2,7 %, respectivement^(23, 26, 27).

Agents pathogènes reconnus comme transmissibles par le sang

Il existe des lignes directrices publiées sur la prophylaxie après une exposition au VHB (de même qu'au VHC et au VIH) à l'intention des travailleurs de la santé⁽²⁸⁾. L'immunisation contre l'hépatite B des travailleurs de la santé à risque d'exposition professionnelle réduit la transmission dans le milieu des soins de santé. Les experts estiment qu'entre 5 % et 8 % des vaccinés répondent mal au vaccin contre le VHB⁽²⁹⁾, mais on ignore le taux de ces non-répondeurs chez les travailleurs de la santé au Canada. Les personnes à risque élevé d'exposition devraient obtenir une confirmation de leur réponse immunitaire au vaccin en subissant une sérologie qui permettra d'évaluer leur titre d'anticorps contre l'antigène de surface du VHB. De plus, on a relevé un petit nombre d'infections par le VHB transmises par des travailleurs de la santé qui étaient des porteurs chroniques de l'hépatite B⁽³⁰⁾. On estime que le risque de contracter l'hépatite B de son médecin ou de son dentiste serait de l'ordre de 240 à 2 400 sur 1 million d'interventions médicales ou dentaires. Le *Compte rendu de la conférence de concertation sur les professionnels de la santé infectés* a été publié en juillet 1998⁽³¹⁾. Plus de 70 recommandations avaient été acceptées lors de la réunion, dont la vaccination obligatoire contre l'hépatite B et le dépistage obligatoire de l'infection chez les travailleurs de la santé (ces recommandations ont reçu l'aval de 70 % des participants). Mais la réaction de l'Association médicale canadienne et de l'Association dentaire canadienne montre bien que la protection des droits individuels soulève toujours une vive controverse⁽³¹⁾. Tous les hôpitaux au Canada ont adopté une politique d'immunisation et de dépistage volontaires dans le cas de l'hépatite B. Pour l'instant, on ne dispose pas de données canadiennes sur le nombre de

patients qui ont contracté des infections des travailleurs de la santé.

Aujourd'hui, il est rare que le VHC soit transmis par transfusion sanguine. Entre 1985 et 1990, les cas d'hépatite non-A non-B post-transfusionnelle ont fléchi de plus de 50 % en raison des politiques de sélection qui excluaient les donneurs infectés par le VIH et ceux qui avaient des marqueurs substitués de l'hépatite non-A non-B⁽³²⁾. En 1990, le risque d'infection post-transfusionnelle par le VHC se chiffrait à environ 1,5 % par receveur ou à 0,02 % par unité de sang transfusée⁽³³⁾. En mai 1990 débutait le dépistage systématique du VHC chez tous les donneurs puis, en juillet 1992, on commençait à utiliser une épreuve plus sensible de détection d'antigènes multiples, qui réduisait encore davantage le risque à 0,001 % par unité transfusée⁽³⁴⁾. L'albumine et les globulines sériques n'ont pas été à l'origine de cas de transmission de virus au Canada.

Environ 30 % des patients transfusés ignorent qu'ils ont reçu des transfusions de produits sanguins. Les auteurs d'une étude ont révélé que 6,3 % seulement des patients transfusés avant 1990 avaient subi un test de dépistage de l'hépatite C⁽³⁵⁾. Les programmes de notification ont permis de convaincre les patients de subir un test de dépistage du VIH et du VHC.

Plusieurs stratégies de prévention ont permis de réduire l'incidence des nouvelles infections par le VHC. Le dépistage et les programmes d'échange de seringues ont contribué à faire chuter les taux d'infection. Malheureusement, le domaine de la prophylaxie post-exposition a très peu évolué. L'administration précoce d'interféron alpha après l'exposition ne fait pas l'unanimité, et il n'y a pas de recommandation concertée à cet égard. Pour l'instant, l'association de l'interféron alpha et de la ribavirine constitue le seul traitement approuvé contre l'hépatite C⁽³⁶⁾. Les chercheurs axent maintenant leurs efforts sur le développement de nouveaux antiviraux plus efficaces contre l'hépatite C. Dans l'avenir, des anticorps à haute affinité pourraient être utilisés après une greffe de foie chez des receveurs infectés par le VHC. Il est peu probable qu'un vaccin sera mis au point dans un avenir prochain à cause des difficultés inhérentes à l'élaboration d'une réponse protectrice vis-à-vis d'un virus qui présente un taux de mutation élevé et des génotypes multiples.

Les études sur la séroprévalence du VIH chez les travailleurs de la santé ne sont pas nombreuses, mais elles sont néanmoins importantes car elles pourraient nous permettre d'évaluer l'ampleur du risque professionnel d'infection par le VIH. Dans une enquête sur la séroprévalence du VIH menée auprès de 3 420 chirurgiens, 87,4 % ont avoué un contact sang-peau tandis que 39,2 % ont signalé un contact percutané avec du sang au cours du mois antérieur, mais aucun n'était porteur

d'anticorps contre le VIH⁽³⁷⁾. D'importantes revues de la littérature et des lignes directrices complètes sur la prophylaxie post-exposition ont été publiées au cours des dernières années^(31,38-44).

L'association de trois antiviraux est recommandée en cas d'exposition à risque élevé, c'est-à-dire quand le travailleur de la santé a été exposé à un volume de sang important, à un patient dont le titre de VIH est élevé ou à un patient soupçonné d'être atteint d'une souche de VIH multirésistante⁽⁴²⁾.

Le test d'amplification des acides nucléiques (NAT) a été utilisé pour tester le sang et les produits sanguins potentiellement contaminés par le VIH ou le VHC. Cette méthode a l'avantage de détecter des infections virales pendant la période de latence sérologique (entre le moment où le sang du donneur peut transmettre le VIH et l'apparition des anticorps détectables). Il reste toutefois difficile d'évaluer l'impact de cette épreuve sur la sûreté des réserves de sang. Déjà, l'incidence du VIH et du VHC post-transfusionnels est extrêmement faible. Le risque estimatif d'infection par le VIH par unité de sang au Canada s'établit à 1 sur 913 000⁽⁴⁴⁾. Dans une récente revue de la littérature, Leparc a découvert aux États-Unis deux dons de sang qui étaient réactifs selon le NAT-VHC et un selon le NAT-VIH et qui n'avaient pas été détectés par les épreuves sérologiques. Puisque chaque don de sang permet d'obtenir plusieurs composants sanguins, le nombre de cas évitables de transmission peut être de 2 à 3 fois plus élevé que le nombre de dons rejetés⁽⁴⁵⁾. Aussi, l'impact du NAT peut-il être évalué d'après le taux de dons rejetés plutôt que par des études sérologiques effectuées chez les receveurs de sang. De plus, il est difficile de déterminer le taux de transmission d'une infection après une transfusion à cause de la durée de conservation limitée de certains produits sanguins, comme les plaquettes, qui pourraient être transfusés avant que les résultats soient disponibles.

Étant donné que la virémie précède la séroconversion de quelques jours dans le cas du VIH et de quelques semaines, dans celui du VHC, on considère généralement que les tests de détection des acides nucléiques des virus constituent un progrès technologique important et un autre pas en avant dans notre quête de l'objectif « risque zéro » pour les transfusés.

Deux systèmes expérimentaux sont actuellement à l'essai dans une vingtaine de sites où l'on analyse tout le sang recueilli aux États-Unis : le premier utilise de l'ARN du VIH-1 et du VHC dans une seule éprouvette dans un format multiplex (Genprobe/Chiron) tandis que le second est un système à une seule sonde pour le VHC (Roche).

Au Canada, on a d'abord utilisé la méthode NAT-VHC parce qu'elle a des répercussions plus importantes sur la sécurité. Les modèles mathématiques indiquent que le recours au NAT-VHC permettrait de détecter entre 4 et 6 cas additionnels de VHC par année au Canada, tandis que le NAT-VIH permettrait de découvrir un cas additionnel de VIH tous les 18 à 24 mois. (Cette différence est attribuable au fait que la période de latence sérologique est beaucoup plus longue pour le VHC que pour VIH et que la réduction de cette période a un impact beaucoup plus marqué sur la détection du VHC.) Il n'y a pas lieu de croire que les virus lymphotropes HTLV de types II ou I sont transmis dans le milieu des soins de santé, et le taux de séroprévalence de ces virus est extrêmement faible dans la population. Une enquête récente menée chez des transfusés n'a relevé aucun cas d'infection par le HTLV chez 5 939 transfusés⁽⁴⁶⁾.

Agents infectieux potentiellement transmissibles par le sang

Herpèsvirus

La transmission de l'herpèsvirus humain 6 (HHV-6), du HHV-7, du virus Epstein-Barr (EBV), du cytomégalo virus (CMV) et d'autres herpèsvirus, comme le HHV-8, exige un contact étroit avec les muqueuses et l'inoculation directe des muqueuses avec des sécrétions fraîches. Les virus sont présents dans les sécrétions génitales et le sang. L'extraction des lymphocytes peut réduire le risque d'infection post-transfusionnelle par le CMV et aussi par les virus EBV et HHV-8, étant donné que ces virus sont également présents dans ces cellules⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Le HHV-8 a été découvert chez 80 % des porteurs d'un sarcome de Kaposi. Sa prévalence varie (de 0 % à 20 %) d'un pays à l'autre⁽⁵⁰⁾. Aucun cas de sarcome de Kaposi post-transfusionnel n'a été signalé. Les recherches d'ADN viral par PCR ont donné des résultats négatifs pour le HHV-8 chez 19 sujets polytransfusés. Une surveillance continue s'impose chez les receveurs à risque (p. ex., en cas de déficit immunitaire). L'extraction des lymphocytes des produits sanguins a fait chuter le risque de transmission du CMV et pourrait également réduire le risque de transmission d'autres agents pathogènes chez les receveurs réceptifs^(51, 52).

Parvovirus

Le taux d'infection par le parvovirus chez les adultes au Canada se situe aux environs de 40 %. La plupart des infections surviennent pendant l'enfance, soit entre les âges de 4 et 12 ans et le spectre de la maladie varie énormément. Le tableau clinique le plus caractéristique est celui de la cinquième maladie

ou érythème infectieux, qui se caractérise par une éruption prédominante aux joues. Le parvovirus peut aussi causer de l'arthrite, un tableau clinique fréquemment observé chez la femme adulte. Les patients qui présentent une hémoglobino-pathie ou un déficit immunitaire sous-jacents peuvent être atteints d'une anémie sévère pendant une telle infection. De plus, la transmission transplacentaire de l'infection peut provoquer une infection intra-utérine et l'apparition d'une anasarque foeto-placentaire. Le parvovirus est rarement une cause d'infection post-transfusionnelle⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

Hépatite G

Le virus de l'hépatite G (VHG), qui porte aussi le nom de GBV (~9 392 nucléotides), est un flavivirus nouvellement découvert pour lequel il existe plusieurs modes de transmission, dont la transfusion sanguine. Il a été détecté chez entre 2 % et 4 % des donneurs de sang⁽⁵⁷⁾. Le nom de « virus de l'hépatite G » est inexact étant donné que ce virus ne cause pas une hépatite⁽⁵⁸⁾. On a découvert l'ARN du VHG chez 10 % des patients atteints d'hépatite non-A-E chronique. L'incidence du VHG est plus élevée que celle prévue par les résultats de la PCR. Le virus est très répandu dans le monde entier. Sur 220 personnes blessées par piqûre d'aiguille, 21 ont été contaminées par le VHG⁽⁵⁹⁾. Au départ, aucune d'elles n'était positive pour le VHG, mais 14 ont fait l'objet d'un suivi et subi des tests de détection de l'ARN du VHG et des anticorps spécifiques anti-enveloppe (E2). Aucune des 21 personnes exposées au VHG n'a par la suite souffert de troubles hépatiques, mais l'une des 14 qui ont fait l'objet du suivi est devenue positive pour l'ARN du VHG après l'incident⁽⁵⁹⁾.

TTV

Le « transfusion transmitted virus » (TTV) est une nouvelle famille de virus à ADN non enveloppés qui s'apparente à la famille des parvovirus et a récemment été classée dans la famille des *Circinovidae*⁽⁶⁰⁾. Le TTV est un virus à la recherche d'une maladie. Sa prévalence varie entre 2 % et 80 %, et s'il

est vrai qu'on relève des infections dans la population générale, il reste qu'il est beaucoup plus souvent observé chez les personnes qui ont reçu de nombreuses transfusions de produits sanguins. Aux États-Unis, on a découvert le TTV chez environ 10 % des donneurs de sang bénévoles, 13 % des personnes qui donnent du sang contre rémunération et 17 % des utilisateurs de drogues injectables. En outre, le taux d'infection par le TTV chez les patients atteints d'hépatite non-A non-E aux États-Unis était de seulement 2 %⁽⁶¹⁾. Aucune étude n'a été publiée sur la prévalence du TTV dans des populations canadiennes.

SEN-V

Découvert en 1999, le SEN-V est un virus à ADN monocaténaire qui est dépourvu d'enveloppe. À l'instar du TTV, il s'agit d'un virus qui possède une séquence très variable d'acides nucléiques et compte au moins huit sous-types viraux ou génotypes. Il mesure environ 3 340 paires de base et contient au moins trois cadres ouverts de lecture (ORF) codant chacun une protéine⁽⁶²⁾. Aucune des séquences des ORF du SEN-V ne s'hybride spécifiquement avec celles du TTV.

Certaines souches de ce virus seraient, semble-t-il, associées à l'hépatite aiguë et à l'hépatite chronique. Entre 80 % et 90 % des cas d'hépatite virale sont causés par les virus des hépatites A, B, C, D et E, et jusqu'à 20 % sont attribuables à des agents encore inconnus, d'où l'appellation hépatite nonA nonE. Étant donné qu'on retrouve le SEN-V chez 80 % de ces cas, on croit qu'il jouerait un rôle dans ces maladies. On ne peut pas affirmer que parce que le virus est présent, il est nécessairement la cause de la maladie, mais certains scientifiques plus optimistes estiment avoir trouvé une cause d'hépatite encore inconnue. Avant la découverte du SEN-V, le TTV était un candidat prometteur au titre d'agent causal de l'hépatite non-A non-E parce qu'il était présent chez une forte proportion (55 %) des patients atteints de ce type d'hépatite. Mais d'autres ont par la suite démontré qu'on trouvait aussi le TTV chez un pourcentage relativement important (entre 5 % et 7 %) des donneurs en bonne santé⁽⁶³⁻⁶⁴⁾.

Références

1. Ricketts M, Deschamps L. *Reported seroconversions to human immunodeficiency virus among workers worldwide — a review*. Can J Infect Control 1992;7:85-90.
2. Jagger J, Powers RD, Day JS et coll. *Epidemiology and prevention of blood and body fluid exposures among emergency department staff*. J Emerg Med 1994;12;6:753-65.
3. URL: <www.hc-sc.gc.ca/hbp/lcdc/publica>
4. Santé et Bien-être social Canada. *Guide de prévention des infections pour techniques d'isolement et précautions*. Ottawa : Santé et Bien-être social Canada, 1985.
5. Santé Canada. *Recommandations visant à prévenir la transmission du VIH en milieu de soins*. RHMC 1987;13S3:1-10.
6. Lynch P, Jackson MM, Cummings MJ et coll. *Rethinking the role of isolation practices in the prevention of nosocomial infections*. Ann Intern Med 1987;107:243-46.
7. Santé Canada. *Guide de prévention des infections : la prévention des infections transmissibles par le sang dans les établissements de santé et les services publics*. RMTC 1997;23S3.

8. Santé Canada. *Guide de prévention des infections : pratiques de base et précautions additionnelles visant à prévenir la transmission des infections dans les établissements de santé*. RMTc 1999;25S4.
9. Garner JS. *Guideline for isolation precautions in hospitals*. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:54-80.
10. Jackson MM, Lynch P. *An attempt to make an issue less murky: a comparison of four systems for infection precautions*. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:448-50.
11. Birnbaum D, Schulzer M, Mathias RG et coll. *Adoption of guidelines for universal precautions and body substance isolation in Canadian acute-care hospitals*. Infect Control Hosp Epidemiol 1990;11:465-72.
12. Gruendemann BJ. *Are universal precautions (UPs) up for question? Asepsis* 1994;16:1.
13. Santé Canada. *Mise à jour : précautions élémentaires pour prévenir la transmission en milieu de soins du virus de l'immunodéficience humaine, du virus de l'hépatite B et d'autres agents pathogènes à diffusion hémotogène*. RHMC 1988;14:117-24.
14. Carson JL, Altman DG, Duff A et coll. *Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair* [see comments]. Transfusion 1999;39(7):694-700.
15. Spurgeon D. *Canadians sue over hepatitis C infection* [news]. BMJ 1997;315(7104):330.
16. Manuel DG, Johnson I, Fearon M et coll. *La prévalence de l'hépatite C dans une collectivité de l'Ontario, 1996*. RMTc 1999;25(23):193-9.
17. Louie M, Low DE, Feinman SV et coll. *Prevalence of bloodborne infective agents among people admitted to a Canadian hospital* [see comments]. Can Med Assoc J 1992;146(8):1331-34.
18. Armstrong SA, Gangam N, Chipman ML et coll. *The prevalence of positive hepatitis B, hepatitis C, and HIV serology in cornea donors prescreened by medical and social history in Ontario, Canada*. Cornea 1997;16(5):512-6.
19. Romanowski B, Campbell PJ, Preiksaitis JK et coll. *Human immunodeficiency virus seroprevalence and risk behaviors in patients attending sexually transmitted disease clinics in Alberta*. Sex Transm Dis 1997;24(8):487-94.
20. Strathdee SA, Patrick DM, Currie SL et coll. *Needle exchange is not enough: lessons from the Vancouver injecting drug use study*. AIDS 1997;11(8):F59-F65.
21. McCormick RD, Meisch MG, Ircink FG et coll. *Epidemiology of hospital sharps injuries: a 14-year prospective study in the pre-AIDS and AIDS eras*. Am J Med 1991;91(suppl 3B):301S-307S.
22. McGeer A, Simor AE, Low DE. *Epidemiology of needlestick injuries in house officers*. J Infect Dis 1990;162:961-4.
23. Henry K, Campbell S. *Needlestick/sharps injuries and HIV exposure among health care workers. National estimates based on a survey of U.S. hospitals*. Minerva Med 1995;78(11):41-4.
24. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M et coll. *Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation* [see comments]. Ann Intern Med 1990;113(10):740-6.
25. Deschamps L, Archibald C. *Surveillance nationale de l'exposition professionnelle au virus de l'immunodéficience humaine*. RMTc 1996;22(7):52-4.
26. Gerberding JL. *Transmission of HIV in health care workers*. J Thorac Imaging 1991;6(4):12-5.
27. Gerberding JL. *Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study* [see comments]. J Infect Dis 1994;170(6):1410-17.
28. Santé Canada. *Un protocole intégré pour la prise en charge des travailleurs de la santé exposés à des pathogènes transmissibles par le sang*. RMTc 1997;23(S2):1-14.
29. Franks AL, Berg CJ, Kane MA et coll. *Hepatitis B virus infection among children born in the United States to Southeast Asian refugees*. N Engl J Med 1989;321:1301-5.
30. *Transmission of hepatitis B to patients from four infected surgeons without hepatitis B e antigen. The Incident Investigation Teams and others*. N Engl J Med 1997;336(3):178-84.
31. Santé Canada. *Compte rendu de la conférence de concertation sur les professionnels de la santé infectés : risque de transmission des pathogènes à diffusion hémotogène*. RMTc 1998;24(S4)
32. Dufour MC. *Chronic liver disease and cirrhosis*. Dans : Everhart JE, éd. *Digestive diseases in the United States: epidemiology and impact*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994. NIH publication no. 94-1447, 614-45.
33. Chappel RJ, Dax EM. *Blood screening — the next generation in testing* [editorial]. Aust N Z J Med 1999;29(6):763-4.
34. Williams I. *Epidemiology of hepatitis C in the United States*. Am J Med 1999;107(6B):2S-9S.
35. Heddle N, Kelton JG, Smail F et coll. *A Canadian hospital-based HIV/hepatitis C look-back notification program* [see comments]. Can Med Assoc J 1997;157(2):149-54.
36. Gutfreund KS, Bain VG. *Chronic viral hepatitis C: management update*. Can Med Assoc J 2000;162(6):827-33.
37. Tokars JI, Chamberland ME, Schable CA et coll. *A survey of occupational blood contact and HIV infection among orthopedic surgeons. American Academy of Orthopaedic Surgeons Serosurvey Study Committee*. JAMA 1992;268(4):489-94.
38. Babl FE, Cooper ER, Damon B et coll. *HIV postexposure prophylaxis for children and adolescents*. Am J Emerg Med 2000;18(3):28.
39. Goldberg D, Johnston J, Cameron S et coll. *Risk of HIV transmission from patients to surgeons in the era of post-exposure prophylaxis*. J Hosp Infect 2000;44(2):99-105.
40. Sidwell RU, Green JS, Novelli V. *Management of occupational exposure to HIV— what actually happens*. Commun Dis Public Health 1999;2(4):287-90.
41. Lurie P, Miller S, Hecht F et coll. *Postexposure prophylaxis after nonoccupational HIV exposure: clinical, ethical, and policy considerations* [see comments]. JAMA 1998;280(20):1769-73.
42. *Public Health Service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis*. MMWR 1998;47(RR-7):1-33.
43. Centers for Disease Control and Prevention. *Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood — France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994*. MMWR 1995;44(50):929-33.
44. Remis RS, Delage G, Palmer RW. *Risk of HIV infection from blood transfusion in Montreal*. Can Med Assoc J 1997;157(4):375-82.
45. Leparç, G F *Nucleic acid testing for screening donor blood*. Infect Med 2000;17(5):310, 333.
46. Regan FA, Hewitt P, Barbara JA et coll. *Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20 000 units of blood. TTI Study Group*. BMJ 2000;320(7232):403-6.
47. Zwicky C, Tissot JD, Mazouni ZT et coll. *Prevention of post-transfusion cytomegalovirus infection: recommendations for clinical practice*. Schweiz Med Wochenschr 1999;129(29-30):1061-6.
48. Pamphilon DH, Rider JR, Barbara JA et coll. *Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection*. Transfus Med 1999;9(2):115-23.

-
49. Wagner HJ, Kluter H, Kruse A et coll. *Relevance of transmission of Epstein-Barr virus through blood transfusion*. Beitr Infusionsther Transfusionsmed 1994;32:138-41.
 50. Whitby D, Smith NA, Matthews S et coll. *Human herpesvirus8: seroepidemiology among women and detection in the genital tract of seropositive women*. J Infect Dis 1999;179(1):234-6.
 51. Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL et coll. *Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes*. Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group [see comments]. Lancet 1989;1(8649):1228-31.
 52. Pietersz RN, van der Meer PF, Seghatchian MJ. *Update on leucocyte depletion of blood components by filtration*. Transfus Sci 1998;19(4):321-8.
 53. Wakamatsu C, Takakura F, Kojima E et coll. *Screening of blood donors for human parvovirus B19 and characterization of the results*. Vox Sang 1999;76(1):14-21.
 54. Vrielink H, Reesink HW. *Transfusion-transmissible infections*. Curr Opin Hematol 1998;5(6):396-405.
 55. Jordan J, Tiangco B, Kiss J et coll. *Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients*. Vox Sang 1998;75(2):97-102.
 56. Simmonds P. *Transfusion virology: progress and challenges*. Blood Rev 1998;12(3):171-77.
 57. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY et coll. *Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent*. Science 1996;271(5248):505-8.
 58. Alter H. *Discovery of non-A, non-B hepatitis and identification of its etiology*. Am J Med 1999;107(6B):16S-20S.
 59. Shibuya A, Takeuchi A, Sakurai K et coll. *Hepatitis G virus infection from needle-stick injuries in hospital employees*. J Hosp Infect 1998;40(4):287-90.
 60. Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS et coll. *Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans*. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96(6):3177-82.
 61. Desai SM, Muerhoff AS, Leary TP et coll. *Prevalence of TT virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses* [see comments]. J Infect Dis 1999;179(5):1242-4.
 62. Fiordalisi G, Bonelli M, Olivero P et coll. *Identification of SENV genotypes*. Requested Patent WO0028039. 18 May 2000.
 63. Berg T, Schreier E, Heuft HG et coll. *Occurrence of a novel DNA virus (TTV) infection in patients with liver diseases and its frequency in blood donors*. J Med Virol 1999;59(1):117-21.
 64. Pisani G, Antignoni I, Bisso G et coll. *Prevalence of TT viral DNA in Italian blood donors with and without elevated serum ALT levels: molecular characterization of viral DNA isolates*. Haematologica 2000;85(2):181-85.
-

L'inactivation des virus des hépatites B et C par des germicides*

Syed A. Sattar, Jason Tetro, V. Susan Springthorpe, Antonio Giulivi

Le VHB et le VHC sont des virus à enveloppe qui sont relativement sensibles à de nombreux agents chimiques et physiques. Les deux virus se cultivent difficilement en laboratoire et c'est cette caractéristique qui limite considérablement notre compréhension de leur survie dans l'environnement et de la nécessité et du choix des agents germicides chimiques pouvant être utilisés pour prévenir et contrôler leur transmission dans l'environnement. Les informations qui sont souvent citées sur la stabilité du VHB et du VHC dans l'environnement sont issues d'expériences dans lesquelles l'intégrité des particules virales, des antigènes, de l'acide nucléique ou des enzymes a été utilisée comme indicateur de la présence ou de l'absence du virus infectieux. Il va sans dire qu'une approche semblable était justifiée en l'absence de méthodes simples de détection et de quantification de ces particules virales, mais il faut interpréter les conclusions avec prudence. Par exemple, lorsque des appareils médicaux désinfectés avec du glutaraldéhyde alcalin 2 % ont subi des tests destinés à détecter la présence du VHB du canard, la PCR a révélé que nombre d'entre eux étaient positifs, alors qu'aucun virus infectieux n'a été détecté quand les mêmes échantillons ont été injectés à des canetons réceptifs.

On ne sait à peu près rien au sujet de la survie du VHC dans l'environnement sauf qu'on a noté que son ARN dans le

plasma ou le sérum était stable à 4 °C pendant 7 jours⁽¹⁾. Il ne faudrait cependant pas considérer que la stabilité de l'ARN viral équivaut à la préservation de l'infectiosité du virus.

On sait très peu de choses en ce qui concerne l'inactivation du VHB et du VHC par des agents germicides chimiques, et la grande variété des produits utilisés dans le cas de ces virus fait qu'il est très difficile de comparer de façon convenable les données limitées disponibles. Certains auteurs ont déjà fait la synthèse des résultats d'études représentatives sur l'inactivation du VHB par des germicides chimiques dans des modèles utilisant des chimpanzés^(2,3).

Jusqu'à récemment, il n'existait aucune épreuve *in vitro* pour déterminer l'activité virucide des germicides chimiques contre le VHC. Le virus de la diarrhée virale bovine (BVDV) partage certaines des propriétés du VHC et a été utilisé comme substitut de celui-ci dans l'industrie des produits sanguins. Il a été établi que le VHC peut se répliquer dans des cellules Véro sans avoir d'effet cytopathique. Étant donné qu'on peut utiliser des méthodes moléculaires et immunologiques pour détecter la présence du virus dans des cellules infectées, il devient alors possible de tester les agents germicides utilisés pour le détruire.

* Une version complète de cet article a été publiée dans le American Journal of Infection Control : Sattar SA, Tetro J, Springthorpe VS, Giulivi A. Preventing the spread of hepatitis B and C viruses: Where are germicides relevant? Am J Infect Control 2000;29(3):187-97.

Nous présentons dans les pages suivantes des renseignements spécifiques sur les activités connues ou attendues de certaines classes importantes de germicides chimiques contre ces deux virus de même que l'utilisation de ces produits chimiques dans le domaine des soins de santé. Cette information est également pertinente dans d'autres milieux où il existe un risque de propagation des hépatites B et C par des moyens autres que le contact interpersonnel ou la transfusion de sang et de produits sanguins contaminés.

Aldéhydes

Comme on peut le voir au tableau 1, les formulations à base de formaldéhyde et de glutaraldéhyde peuvent être très efficaces pour ce qui est d'inactiver le VHB et le VHC. Des études récentes bien conçues faisant appel au DHBV ont remis en lumière l'importance du nettoyage préalable lors de la désinfection chimique d'appareils médicaux thermosensibles. Comme l'a montré une étude récente réalisée par Chaufour et coll.⁽⁴⁾, la décontamination, même avec des produits chimiques qui sont normalement très efficaces, comme le glutaraldéhyde, peut s'avérer incomplète en l'absence d'un nettoyage minutieux des appareils à désinfecter.

Fait intéressant à noter, il y a quelque 20 ans, les produits à base de glutaraldéhyde étaient recommandés comme substitut de l'eau de Javel pour la désinfection des surfaces du milieu. De toute évidence, cette solution n'est plus très utile étant donné les préoccupations actuelles relatives à la sécurité du glutaraldéhyde. Certains continuent néanmoins d'utiliser ces produits.

Chlore et iode

Schulster et coll.⁽⁵⁾ ont montré que l'exposition des particules de Dane du VHB à l'hypochlorite de sodium (5 600 ppm) les dissociait et inactivait leur activité polymérase. Agolini et coll.⁽⁶⁾ ont montré que le chlore (2 500 ppm) pouvait réduire la fixation du VHC aux cellules hôtes et qu'une période de contact d'au moins 10 minutes était nécessaire pour obtenir une réduction de 91,7 % des cellules et de l'infection. Cette observation devra toutefois être confirmée.

Les chercheurs n'ont trouvé aucune différence dans la sensibilité du VHB et du DHBV à une solution de 3 000 ppm de chlore actif sous forme d'eau de Javel ou de dichloroisocyanurate de sodium (NaDCC), un composé qui libère le chlore sur demande⁽⁷⁾.

Une dilution de 1:10 d'eau de Javel domestique, qui contient 5 000 ppm de chlore actif, est couramment recommandée pour le nettoyage des déversements de sang, et on peut

considérer que cette concentration de chlore est plus que suffisante pour détruire le VHB et le VHC dans ce sang⁽⁸⁾. Il y a toutefois lieu de réexaminer l'usage d'eau de Javel non diluée (> 50 000 ppm de chlore actif) pour la décontamination des aiguilles et des seringues qui sont partagées⁽⁹⁾ (voir Décontamination des aiguilles partagées).

Les données expérimentales sur la capacité des agents germicides à base d'iode d'inactiver le VHB et le VHC sont limitées, mais l'on croit que ces produits seraient efficaces à des concentrations équivalentes à celles du chlore actif.

Phénols et composés d'ammonium quaternaire

Prince et coll.⁽¹⁰⁾ ont déterminé l'activité de deux produits à base d'ammonium quaternaire (500 et 700 ppm) ainsi qu'un phénol (700 ppm) à l'aide d'un test faisant appel au VHB humain ou au VHB du canard. Le temps de contact était de 10 minutes 20 °C. Tous les produits se sont révélés efficaces contre les deux virus dans les tests d'inoculation de chimpanzés, le test d'altération morphologique et de désintégration (MADT)⁽³⁾.

Agolini et coll.⁽⁶⁾ ont également établi que le fait d'exposer le VHC à un phénol pendant 5 minutes éliminait efficacement la capacité du virus de se fixer aux cellules Véro.

Alcools

L'alcool éthylique et l'alcool isopropylique, à des concentrations de 70 % à 80 %, sont efficaces contre le VHB^(11,12) et vraisemblablement contre le VHC également. Par conséquent, on peut s'attendre à ce que les désinfectants des surfaces à base d'alcool, les désinfectants pour les mains et les préparations appliquées sur la peau avant la chirurgie devraient interrompre efficacement la propagation de ces virus. Il est toutefois important de s'assurer qu'il y a un contact adéquat entre le désinfectant et les virus sur les surfaces contaminées. Ce n'est pas nécessairement ce qui se produit lorsqu'on se contente d'essuyer une surface avec une préparation à base d'alcool. De plus, la présence de quantités abondantes de sang peut inhiber l'activité germicide des alcools en ce sens que leurs propriétés fixatrices peuvent nuire à la capacité des alcools de pénétrer dans les débris organiques séchés.

Systèmes par vapeur de peroxyde d'hydrogène et gaz plasma

Vickery et coll.⁽¹³⁾ ont montré que le système Sterrad, qui repose sur une concentration élevée de vapeur de peroxyde d'hydrogène, permettait d'inactiver efficacement le DHBV

Tableau 1
Divers modes de transmission de l'hépatite B et de l'hépatite C et
la pertinence des germicides dans la lutte contre les infections

Mode de transmission	Degré de pertinence	Observations
<p>Transmission de la mère infectée au fœtus, durant l'accouchement et/ou peut-être par le lait maternel</p> <p>Insémination artificielle avec du sperme d'un donneur non sélectionné</p> <p>Transplantation des organes d'un donneur non sélectionné</p> <p>Exposition accidentelle des travailleurs de la santé à des aiguilles et des articles piquants ou tranchants</p> <p>Contact avec du sang durant la pratique de sports comme la lutte ou le rugby</p>	Très faible	Les germicides ne jouent aucun rôle dans la prévention de ces types de transmission.
<p>Transfusion de sang ou de produits sanguins contaminés</p>	Élevée	Les germicides, seuls ou en association avec d'autres produits, peuvent être utilisés pour l'inactivation des virus dans les produits sanguins.
<p>Partage des aiguilles et des seringues par les utilisateurs de drogues injectables</p> <p>Partage de matériel pour l'administration de drogues non injectables</p> <p>Usage d'aiguilles et de seringues contaminées pour l'administration de produits injectables</p> <p>Usage d'instruments médicaux, dentaires et chirurgicaux mal décontaminés</p> <p>Usage d'articles et d'instruments contenant du sang pour la scarification rituelle, la circoncision, les saignées, le tatouage, le perçage des oreilles ou du corps, l'acupuncture, l'épilation par électrolyse et le partage de rasoirs</p>	Très élevée	<p>Les germicides peuvent jouer un rôle capital dans l'interruption de la transmission du virus par ces moyens. C'est particulièrement le cas pour ce qui est de la décontamination des aiguilles et des seringues partagées. Bien que l'eau de Javel soit couramment recommandée et utilisée à cette fin, il existe un urgent besoin de trouver un produit substitut qui soit tout aussi bon marché et efficace mais plus sûr.</p> <p>Ces objets présentent peut-être le plus grand risque lorsqu'ils sont fraîchement contaminés; les articles comme les brosses à dents devraient pas être partagés et ne se prêtent généralement pas à une décontamination chimique; mais si des articles comme les rasoirs jetables sont partagés, ils doivent subir une désinfection chimique entre les différents utilisateurs.</p>
<p>L'hémodialyse avec de l'équipement partagé et dans des environnements mal nettoyés et contrôlés</p>	Modérée	La désinfection chimique de l'équipement d'hémodialyse partagé peut réduire le risque de transmission de virus. L'usage de gants et d'autres précautions courantes serait plus utile que l'usage de germicides chimiques seulement pour la décontamination des surfaces de l'environnement.
<p>Contact sexuel non protégé avec une personne infectée par le virus</p>	Modérée	En plus des moyens de protection dits de barrière, l'usage de gels spermicides peut réduire le risque de transmission; cependant, les produits chimiques qui peuvent inactiver les virus ne sont peut-être pas sûrs pour un usage répété ou prolongé.
<p>Contacts non sexuels à l'intérieur des familles et des établissements abritant des porteurs chroniques du VHB ou du VHC</p>	Faible	Le(s) véhicule(s) de cette transmission, qui se produit le plus souvent dans des conditions de surpeuplement ou de mauvaise hygiène, demeure(nt) inconnus. Le partage des jouets et des articles personnels comme des brosses à dents joue très probablement un rôle, et en pareil cas l'usage de germicides ne seraient vraisemblablement pas utile pour ce qui est de prévenir la transmission.

Tableau 1
Divers modes de transmission de l'hépatite B et de l'hépatite C et
la pertinence des germicides dans la lutte contre les infections

Mode de transmission	Degré de pertinence	Observations
Transmission nosocomiale et iatrogène survenant autrement que par l'usage d'instruments dentaires, chirurgicaux ou médicaux contaminés	De faible à modérée	<p>Dans la plupart des cas, les mains jouent probablement un rôle mineur dans la propagation des virus, cependant le lavage régulier et correct des mains avec de l'eau et du savon pourrait permettre d'éliminer presque complètement le risque. L'usage de gels pour les mains à base d'alcool entre les lavages est également considéré comme un moyen efficace; l'activité germicide résiduelle n'aura probablement pas un effet protecteur si des lésions présentes sur la peau des mains sont exposées à du sang contaminé par le VHB ou le VHC.</p> <p>Tout VHB ou VHC présent sur la peau serait facilement éliminé ou inactivé durant le brossage des mains, mais les virus présents dans le sang provenant d'une plaie d'un chirurgien porteur d'une infection chronique demeurerait probablement infectieux.</p> <p>L'antisepsie de la peau serait peut-être utile uniquement dans les situations dans lesquelles la plaie opératoire serait contaminée par du sang autre que celui du patient.</p>
Contact avec des surfaces de l'environnement	De faible à modérée	<p>Les surfaces de l'environnement sont rarement des véhicules pour ces deux virus, sauf dans le cas de l'unité d'hémodialyse.</p> <p>La décontamination des surfaces contaminées par du sang ou d'autres liquides organiques avant et après le nettoyage représente une partie essentielle de la lutte contre les infections.</p>
Peau non intacte ou lésée, p. ex., mains gercées	Modérée	<p>Les agents topiques peuvent jouer un rôle à cet égard, mais il faut mettre les produits à l'essai pour confirmer leur efficacité.</p>

même en présence d'une charge importante de sang. Les formulations à base de peroxyde d'hydrogène stabilisé⁽¹⁴⁾ n'ont pas été mises à l'essai contre le VHB, mais étant donné leur activité contre des organismes plus résistants, comme les mycobactéries et les virus non enveloppés^(14,15), on pourrait s'attendre à ce qu'elles soient efficaces contre ce virus.

Smith and Pepose⁽¹⁶⁾ estiment que le peroxyde d'hydrogène à 3 % est suffisant pour l'inactivation de toute une gamme d'agents pathogènes, dont le VHC, sur des prismes de tonomètres et des lentilles cornéennes d'essai. Il est important de noter qu'une solution de peroxyde d'hydrogène à 3 %, à moins qu'elle soit mélangée à d'autres produits chimiques destinés à accélérer ou à potentialiser son activité, constitue un agent germicide relativement faible⁽¹⁷⁾ et qu'il pourrait falloir un contact de plusieurs heures pour inactiver des organismes

sensibles comme des bactéries végétatives et des virus enveloppés.

Nous ignorons l'existence de données publiées sur l'activité du système Steris contre le VHB et le VHC, mais il y a lieu de croire qu'il serait efficace contre ces deux virus en raison de la concentration relativement élevée de l'acide peracétique et des températures atteintes.

Gasparini et coll.⁽¹⁸⁾ ont montré qu'une solution de 1 % (poids à volume) de Virkon pouvait détruire l'antigène de surface du VHB (AgHBs) lorsque le temps de contact était de 10 minutes. La dose infectieuse était une dilution 1 : 30 d'un pool de sérums contenant l'AgHBs. Les auteurs évoquent la possibilité que la faible toxicité et l'absence d'irritation causée par ce produit en font un meilleur substitut du glutaraldéhyde. Des études semblables ont été réalisées avec la version

non moussante de Virkon, et il a été établi qu'une solution à 3 % du produit était efficace contre le VHB lorsque le temps de contact était de 10 minutes⁽¹⁹⁾.

Hydroxyde de sodium

Comme on pourrait s'y attendre, il a été établi qu'une solution de 0,1 de NaOH était capable d'inactiver le virus de la pseudotuberculose et le BVDV, deux virus qui sont utilisés comme substituts du VHB et du VHC respectivement, en 30 secondes à une température de 60 °C⁽²⁰⁾. De toute évidence, étant donné la nature hautement corrosive de ce procédé de désinfection, il ne peut être utilisé que pour les déchets biologiques et les résidus de procédés de transformation.

Eau électrolytique acide

Une étude récente dans laquelle les chercheurs ont utilisé de l'eau électrolytique acide a révélé qu'une exposition de 5 minutes se soldait par une perte complète de l'infectiosité du VHC⁽²¹⁾. Ces observations, qui reposent sur la détection de l'ARN viral comme indicateur de la présence ou de l'absence du virus infectieux, doivent être corroborées. Cependant, ces systèmes d'oxydants mixtes produits électroniquement peuvent être efficaces à des concentrations inférieures à celles des systèmes à un seul oxydant, comme le chlore.

Autres types d'agents germicides, y compris les préparations topiques

La résistance relativement faible du VHB et du VHC aux germicides mis à l'essai jusqu'ici montre clairement que de nombreux produits bien formulés à base de divers produits chimiques peuvent également inactiver les deux virus. Ceux-ci peuvent englober certaines formulations nouvelles, et l'arrivée de systèmes de remplacement acceptables nous permettra de mieux comprendre comment détruire le VHB et le VHC pendant la désinfection.

Il importe ici de mentionner les produits topiques. L'usage répandu de produits comme le gluconate de chlorhexidine dans la lutte contre les infections devrait nous inciter à examiner leur activité contre le VHB et le VHC.

Le tableau 1 résume les modes de propagation reconnus du VHB et du VHC de même que l'importance relative des germicides chimiques pour ce qui est d'interrompre leur transmission.

Décontamination des aiguilles et des seringues partagées

Il ne fait pas de doute que ce sont les utilisateurs de drogues injectables qui courent le plus grand risque de contracter une infection transmissible par le sang s'ils partagent leurs aiguilles. Pour l'instant, il n'existe qu'une seule méthode rapide et économique pour interrompre la propagation des agents pathogènes transmissibles par le sang par le partage d'aiguilles, c'est-à-dire l'emploi correct d'un agent germicide pour les désinfecter entre les usages. L'eau de Javel domestique est souvent recommandée et utilisée à cette fin⁽⁹⁾.

La désinfection des matériels médicaux critiques et semi-critiques thermosensibles

Les matériels médicaux mal décontaminés peuvent jouer un rôle dans la propagation des agents pathogènes transmissibles par le sang, et le VHB et le VHC ne font pas exception à cet égard. D'autre part, il importe de se rappeler que les désinfectants de haut niveau devraient être considérés comme assez puissants pour inactiver ces deux virus sur ces instruments si ceux-ci sont bien nettoyés auparavant⁽⁴⁾.

Le modèle de l'hépatite du canard s'avère très prometteur dans l'évaluation des nouveaux produits et des nouvelles technologies pour la décontamination des matériels médicaux contaminés par le VHB. Il ne sera peut-être pas nécessaire d'effectuer des études parallèles sur le VHC, car ce dernier n'est pas plus résistant que le VHB.

Gels spermicides

Les produits chimiques comme le nonoxynol-9, qui sont couramment utilisés dans les gels spermicides ou les « condoms invisibles », peuvent provoquer des micro-ulcérations de la muqueuse vaginale en cas d'usage prolongé et accroître ainsi le risque d'exposition à des agents pathogènes comme le VIH, le VHB et le VHC. Il faudra redoubler d'efforts pour trouver des substituts plus sûrs à ces produits chimiques et mettre à l'épreuve correctement leur activité contre les principaux types d'agents pathogènes transmissibles sexuellement.

S'il est vrai que nombre des études citées ici montrent que ces produits inactivent effectivement le VHB et le VHC, il importe néanmoins d'insister sur le fait que les conditions expérimentales diffèrent souvent beaucoup des conditions d'usage réelles. Les succédanés proposés nous fournissent l'occasion d'examiner le problème de l'inactivation du VHB et du VHC dans des conditions plus réalistes. Cela est particulièrement vrai dans le cas du VHB pour lequel on utilise le modèle du DHBV comme l'ont déjà démontré Chaufour et coll.⁽⁴⁾. À notre avis,

les désinfectants pour les surfaces de l'environnement qui sont utilisés dans la plupart des milieux n'ont pas à avoir une activité éprouvée contre ces virus ni à faire d'allégations en ce sens.

Il faut décourager énergiquement les fabricants de produits germicides chimiques de mettre à l'essai leurs produits pour déterminer leur efficacité contre la VHB et le VHC à l'aide d'animaux comme le chimpanzé. Il faudrait permettre l'inscription d'allégations sur les étiquettes des produits seulement lorsque des désinfectants de haut niveau satisfont aux critères suivants : a) utilisation d'un essai de porteur (carrier test); b) virus substitut convenable; c) charge de matières organiques correspondant à celle qui est présente dans le sang et les autres liquides organiques; d) temps de contact et ratios produit : virus cible correspondant à l'usage prévu du produit et e) nombre suffisant d'essais avec au moins trois lots du produit. Il faut aussi insister sur l'importance d'une neutralisation correcte du produit et d'autres mécanismes de contrôle pour faire en sorte que les résultats soient valables des points de vue scientifique et statistique. Dans le cas des cultures cellulaires, il importe de montrer que tout résidu du produit n'influe pas sur le virus ou sur les interactions virus-cellules, sur lesquelles repose l'essai⁽²²⁾.

Le glutaraldéhyde et l'oxyde d'éthylène, qui sont tous deux utilisés couramment pour la décontamination des appareils médicaux thermosensibles, présentent des dangers pour les

humains. Toute exposition délibérée ou accidentelle des yeux à de l'eau de Javel domestique, un agent germicide qui est couramment utilisé pour la décontamination d'aiguilles et de seringues jetables partagées, peut être très dommageable, et dernièrement cette question a suscité certaines inquiétudes en ce qui concerne la sécurité du personnel des pénitenciers en particulier.

Les fabricants d'instruments médicaux réutilisables et jetables devraient être encouragés à travailler en collaboration avec les fabricants de produits germicides ainsi qu'avec des professionnels en prévention des infections et d'autres travailleurs de la santé afin de faire en sorte que ces instruments soient plus faciles à nettoyer et à désinfecter. Une telle collaboration réduirait le risque de propagation des infections. Par exemple, un dispositif rétractable de ponction digitale pour le prélèvement d'échantillons sanguins conçu pour recevoir une lancette stérile a été impliqué dans la propagation de l'hépatite B parce que le porte-lancette lui-même était contaminé par du sang mais n'exigeait pas de décontamination entre les usages⁽²³⁾.

Il faudrait effectuer des enquêtes plus poussées sur la propagation continue du VHB et du VHC dans les unités d'hémodialyse, même dans celles qui apparemment se conforment rigoureusement aux lignes directrices établies en matière de lutte contre les infections⁽²⁴⁾, afin d'élucider le mode de transmission exact du virus. De telles études devraient nous aider à mieux définir le besoin d'une décontamination de l'environnement dans de tels milieux

References

1. Cardoso MS, Koerner K, Hinz W et coll. *Hepatitis C virus stability: the issue!* Vox Sang 1999;76:124-27.
2. Sattar SA, Tetro J, Springthorpe VS et coll. *Preventing the spread of hepatitis B and C viruses: Where are germicides relevant?* Am J Infect Control (in press).
3. Thraenhart O. *Measures for disinfection and control of viral hepatitis*. In: Block SS (ed): *Disinfection, sterilization and preservation*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1991:445-71.
4. Chaufour X, Deva AK, Vickery K et coll. *YE. Evaluation of disinfection and sterilization of reusable angioscopes with the duck hepatitis B model*. J Vasc Surg 1999;30:277-82.
5. Sehulster LM, Hollinger FB, Dreesman R et coll. *Immunological and biophysical alteration of hepatitis B virus antigens by sodium hypochlorite disinfection*. Appl Environ Microbiol 1981;42:762-67.
6. Agolini G, Russo A, Clementi M. *Effect of phenolic and chlorine disinfectants on hepatitis C virus binding and infectivity*. Am J Infect Control 1999;27(3):236-39.
7. Tsiquaye KN, Barnard J. *Chemical disinfection of duck hepatitis B virus: a model for inactivation of infectivity of hepatitis B virus*. J Antimicrob Chemotherp 1993;32:313-23.
8. Santé Canada. *Guide de prévention des infections : la prévention des infections transmissibles par le sang dans les établissements de santé et les services publics*. RMTC 1997;23S3:1-43.
9. Shapshak P, McCoy CB, Shah SM et coll. *Preliminary laboratory studies of inactivation of HIV-1 in needles and syringes containing infected blood using undiluted bleach*. J Acquired Immunodeficiency Syndrome 1994;7:754-59.
10. Prince DL, Prince HN, Thraenhart O et coll. *Methodological approach to disinfection of human hepatitis B virus*. J Clin Microbiol 1993;31:3296-304.
11. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ et coll. *Inactivation of hepatitis B virus by intermediate-to-high level disinfectant chemicals*. J Clin Microbiol 1983;18:535-38.
12. Kobayashi H, Tsuzuki M, Koshimizu K et coll. *Susceptibility of hepatitis B virus to disinfectants and heat*. J Clin Microbiol 1984;20:214-16.
13. Vickery K, Deva AK, Zou J et coll. *Inactivation of duck hepatitis B virus by a hydrogen peroxide gas plasma sterilization system: laboratory and "in-use" testing*. J Hosp Infect 1999;41:317-22.
14. Sattar SA, Springthorpe VS, Rochon M. *A product based on accelerated and stabilized hydrogen peroxide: evidence for broad-spectrum germicidal activity*. Can J Infect Control 1998;13:123-30.
15. Sattar SA, Taylor YE, Paquette M et coll. *In-hospital evaluation of 7.5% hydrogen peroxide as a disinfectant for flexible endoscopes*. Can J Infect Control 1996;11(2):51-4.

-
16. Smith CA, Pepose JS. *Disinfection of tonometers and contact lenses in the office setting: Are current techniques adequate?* Am J Ophthalmol 1999;127(1):77-84.
 17. Best M, Springthorpe VS, Sattar SA. *Feasibility of a combined carrier test for disinfectants: studies with a mixture of five types of microorganisms.* Am J Infect Control 1994;22:152-62.
 18. Gasparini R, Pozzi T, Magnelli R et coll. *Evaluation of in vitro efficacy of the disinfectant Virkon.* Eur J Epidemiol 1995;11:193-97.
 19. Scioli D, Pizzella T, Vollaro L et coll. *The action of VIRKON No Foam on the hepatitis B virus.* Eur J Epidemiol 1997;13:879-83.
 20. Borovec S, Broumis C, Adcock W et coll. *Inactivation kinetics of model and relevant blood-borne viruses by treatment with sodium hydroxide and heat.* Biologicals 1998;26:237-44.
 21. Tsuji S, Kawano S, Oshita M et coll. *Endoscope disinfection using acidic electrolyte water.* Endoscopy 1999;31:528-35.
 22. Sattar SA, Springthorpe VS. *Viricidal activity of biocides: activity against human viruses.* In: Russell AD, Hugo WB, Ayliffe GAJ (eds): *Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization* 3rd edition. Oxford: Blackwell Science, 1999:168-86.
 23. Centers for Disease Control and Prevention. *Nosocomial transmission of hepatitis B virus infection associated with reusable fingerstick blood sampling device. Ohio and New York 1996.* MMWR 1997; 47:217-21.
 24. Grethe S, Gemsa F, Monazahian M et coll. *Molecular epidemiology of an outbreak of HCV in a hemodialysis unit: direct sequencing of HCV-HVR1 as an appropriate tool for phylogenetic analysis.* J Med Virol 2000;60:152-58.

L'efficacité des stratégies de réduction des méfaits de l'hépatite C chez les utilisateurs de drogues injectables au Canada

Lynne Leonard, Christine Navarro, Linda Pelude, Leslie Forrester

Les populations qui sont hautement exposées à du sang potentiellement contaminé sont les plus à risque d'être infectées par le virus de l'hépatite C (VHC). Les utilisateurs de drogues injectables (UDI) risquent principalement de contracter le VHC lorsqu'ils s'injectent des drogues avec des aiguilles et des seringues contaminées par le sang infecté d'un autre utilisateur. De plus, le risque augmente lorsqu'ils partagent le matériel d'injection contaminé tel que les cuillères, les récipients ou les filtres (« cotons »). On estime qu'au Canada la prévalence moyenne du VHC parmi les UDI est d'environ 80 %⁽¹⁻⁷⁾.

En ce moment, le principal facteur de risque d'infection due au VHC est l'utilisation de drogues injectables. Au Canada, l'utilisation de drogues injectables est responsable de 63,2 % des cas d'hépatite C aiguë pour lesquels les facteurs de risque sont connus et qui ont été identifiés par le Système de surveillance améliorée de l'hépatite B et de l'hépatite C de Santé Canada au cours des années 1998 et 1999. De plus, 77,8 % des UDI qui ont été interrogés dans le cadre de ce système ont dit avoir partagé des aiguilles au cours des 6 mois précédant le diagnostic.

Le VHC pourrait représenter une menace plus sérieuse que le VHB ou que le VIH pour les UDI. En effet, l'infection chronique guette jusqu'à 85 % des personnes atteintes d'une infection aiguë par le VHC, alors que, dans le cas du VHB,

moins de 10 % des adultes infectés souffriront d'une infection chronique. S'il est vrai que le taux d'évolution vers la chronicité est supérieur dans le cas du VIH, le réservoir d'UDI infectés par le VIH est moins important⁽⁸⁾ et ce virus ne se transmet pas aussi facilement par voie parentérale que le VHC. Donc, les taux élevés de prévalence et d'infection chronique, ainsi que le caractère hautement transmissible du VHC sont autant de facteurs qui favorisent l'endémicité à l'intérieur de ce groupe. Si l'on considère en outre les taux élevés de séquelles à long terme, le VHC chez les UDI représente un problème de santé publique de la plus haute importance⁽⁹⁾.

La réduction des méfaits : un modèle de base

En 1987, le gouvernement canadien a adopté la réduction des méfaits comme modèle de base pour la Stratégie canadienne antidrogue⁽¹⁰⁾. L'objectif de cette approche est de réduire les méfaits associés à l'utilisation de drogues injectables pour l'individu, la collectivité et l'ensemble de la société. Les stratégies de réduction des méfaits sont axées sur les répercussions économiques, sociales et sanitaires de la consommation de drogues injectables, plutôt que sur l'élimination de celle-ci⁽¹⁰⁾. Les programmes d'échange de seringues (PES), le traitement d'entretien à la méthadone (TEM) de même que les programmes d'éducation et d'intervention sur le terrain sont autant d'exemples des nombreux programmes et politiques de réduction

des méfaits qui existent dans d'autres pays. Nombreux sont ceux qui considèrent les PES comme l'approche de réduction des méfaits par excellence. On croit en effet qu'en fournissant des aiguilles et des seringues stériles aux utilisateurs actuels, on contribuera à réduire le risque d'infection ou de transmission du VIH, du VHB, du VHC et d'autres agents pathogènes transmissibles par le sang. Au Canada, des PES ont été mis sur pied officieusement à Toronto, en 1987, et officiellement à Vancouver, en 1989. À l'heure actuelle, il y a plus de 200 PES en opération au Canada⁽¹¹⁾. Même s'il existe des preuves que les PES ont permis de modifier la plupart des pratiques d'injection liées au VIH⁽¹²⁾, on ne peut en conclure que les stratégies de réduction des méfaits axées sur le VIH ont été tout aussi efficaces contre le VHC chez les UDI⁽¹³⁾.

L'efficacité de la réduction des méfaits

Nous présentons ici la synthèse d'une étude systématique qui avait principalement pour but de documenter et de caractériser les taux de prévalence et d'incidence du VHC chez les UDI au Canada, et d'évaluer l'efficacité des stratégies de réduction des méfaits à cet égard⁽¹⁴⁾. En ce qui concerne le VHC, les résultats qui ont été examinés étaient l'état de santé physique à la fin de l'étude, tant au niveau de l'individu qu'à celui de la population, de même que la modification de l'incidence et de la prévalence déclarées du VHC parmi les UDI.

Les recherches informatisées en ligne dans six bases de données électroniques, la recherche manuelle d'études pertinentes, l'examen d'études potentiellement pertinentes suggérées par des informateurs clés du gouvernement fédéral et intervenants de première ligne, et une revue des publications locales et communautaires ont permis de relever 84 études menées entre 1990 et 2000 sur l'efficacité des stratégies de réduction des méfaits. Un examen de la pertinence et de la qualité a permis d'inclure 15 études primaires qui étaient pertinentes* mais dont la méthode comportait généralement des faiblesses. Aucune d'entre elles n'était canadienne. Il convient de noter qu'aucune des études examinées ne visait expressément à évaluer directement les stratégies de réduction des méfaits à l'égard du VHC.

Parmi ces 15 études, trois étaient américaines, trois autres étaient australiennes et trois étaient européennes. Le nombre d'UDI participants (entre 46 et 673) et la composition de la population d'UDI variaient selon les études. Bien que dans

toutes les études les UDI aient constitué au moins l'un des éléments de la population, une étude portait exclusivement sur les détenues d'une petite prison pour femmes en Suisse⁽¹⁵⁾, et une autre sur des UDI hétérosexuels uniquement⁽¹⁶⁾. Dans toutes les études, à l'exception de celle menée auprès des détenues, on comptait environ deux hommes pour une femme parmi les UDI, un ratio qui est souvent documenté dans les études sur les UDI. Peu de similitudes ont été observées d'une étude à l'autre sur le plan des interventions. Le programme d'échange de seringues et le traitement d'entretien à la méthadone (TEM) étaient les types d'intervention les plus couramment décrites. Dans une étude écossaise⁽¹⁷⁾ et deux études américaines^(16,18), le PES était le seul moyen d'intervention utilisé, alors que dans une étude suisse⁽¹⁹⁾, une étude australienne⁽²⁰⁾ et une étude italienne⁽²¹⁾, le TEM était l'unique moyen d'intervention. Les neuf autres études décrivaient des interventions complexes de réduction des méfaits, comprenant différentes combinaisons des éléments suivants : PES, TEM et autres formes de pharmacothérapie, éducation, counselling, campagnes de prévention ou programmes d'intervention sur le terrain**.

Quant à l'efficacité des stratégies de réduction des méfaits pour ce qui est de réduire l'incidence et la prévalence du VHC, les études examinées ont permis de relever des taux déclarés élevés de prévalence et d'incidence même si l'utilisation des stratégies de prévention de l'infection à VIH semblait largement répandue. On a notamment observé que l'effet protecteur initial de la participation à un PES à l'égard de la séroconversion au VHC, rapporté par Hagan et coll. en 1995⁽¹⁶⁾, ne s'est pas maintenu de façon constante⁽¹⁸⁾. De la même manière, bien que Rezza et coll.⁽²¹⁾ aient fait état d'un faible effet protecteur du traitement d'entretien à la méthadone à l'égard de l'infection à VHC, aucune des autres études examinées n'a pu corroborer cette hypothèse, ce qui porte à croire que le simple fait de fournir de la méthadone aux UDI qui risquent de contracter ou de transmettre le VIH n'empêche pas nécessairement la propagation du VHC.

L'absence de baisse du taux d'incidence ou même la présence de nouveaux cas d'infection parmi les UDI qui participent à un programme de prévention, même si ce dernier vise avant tout à prévenir la transmission du VIH, donnent fortement à penser que les efforts actuels de prévention de la transmission de virus par le sang sont insuffisants pour enrayer l'infection par le VHC. L'analyse des études montre que les taux

* On trouvera plus de précisions concernant la méthodologie, notamment la stratégie de recherche, l'évaluation de la pertinence en vue du choix des études et l'évaluation de la qualité des études pertinentes, dans l'article de synthèse intégral⁽¹⁴⁾.

** Le lecteur trouvera une description complète des interventions pour ce qui est des modes de prestation des programmes, de la durée, de la cohérence et du contexte dans l'article de synthèse intégral⁽¹⁴⁾.

d'incidence varient : ils peuvent être aussi bas que 4,2 pour 100 années-personnes, comme c'est le cas dans un centre privé de traitement d'entretien à la méthadone en Suisse⁽²²⁾, ou atteindre jusqu'à 20,9 pour 100 années-personnes parmi les UDI qui fréquentent un établissement reconnu de prévention du VIH en Australie⁽²³⁾ et même 28,6 pour 100 années-personnes parmi les UDI qui fréquentent l'un des trois centres de traitement des toxicomanies situés à Naples, en Italie⁽²¹⁾.

En résumé, les données de ces études primaires semblent indiquer que les stratégies de prévention du VIH ont été relativement inefficaces à l'égard du VHC dans la population des UDI. Même si les mesures de réduction des méfaits ont contribué à maintenir de bas taux de prévalence et d'incidence du VIH, il est clair que les taux de transmission du VHC demeurent extrêmement élevés et que, d'après les données de bon nombre des études examinées, c'est particulièrement vrai chez les jeunes UDI.

Il faut cependant considérer ces résultats en tenant compte de certaines limites. Étant donné qu'il s'agissait d'études d'observation, aucune des études examinées n'avait pour objectif formel d'évaluer directement les stratégies de réduction des méfaits par rapport à l'infection par le VHC. Pour déterminer dans quelle mesure ces stratégies permettent de modifier les taux d'infection par le VHC, il serait nécessaire d'utiliser un plan longitudinal dans lequel un grand nombre d'UDI répartis au hasard dans un groupe recevant l'intervention ou dans un autre groupe ne recevant aucune intervention de même qu'un taux de séroconversion significativement élevé dans le temps. Certaines considérations éthiques et juridiques empêchent la mise en oeuvre d'un tel plan d'étude étant donné les preuves de l'efficacité de l'intervention pour ce qui est de prévenir la transmission du VIH. En outre, la revue a évalué l'efficacité en termes de modifications des mesures de l'incidence et de la prévalence du VHC. L'importance accordée à ces résultats pourrait bien avoir occulté l'efficacité des programmes et des stratégies évaluées en ce sens qu'ils auraient modifié les mesures intermédiaires révélant des baisses de l'incidence et de la prévalence du VHC. Par exemple, il pourrait y avoir une baisse du taux de comportements entraînant un risque

d'infection par le VHC, comme l'utilisation d'aiguilles et d'autre matériel d'injection déjà utilisé.

L'élimination par opposition à la réduction des comportements à risque

Des taux d'incidence et de prévalence élevés du VHC ont été signalés dans un certain nombre d'études en dépit de la mise en oeuvre apparemment répandue de stratégies de réduction des risques qui semblent avoir permis de maintenir effectivement un taux faible ou plus faible de prévalence du VIH. En particulier, la séroconversion pour le VHC parmi des participants à des programmes de réduction des méfaits porte à croire que la prévention axée spécifiquement sur la transmission du VIH n'est que partiellement efficace pour ce qui est de prévenir l'infection par le VHC chez les UDI. Les mesures de santé publique destinées à réduire les comportements à risque de transmission du VIH chez les UDI ont eu un impact sur la transmission du VIH. Mais étant donné l'important réservoir de personnes infectées par le VHC dans la population des UDI et le degré élevé d'infectivité et de transmissibilité du VHC par épisode de contact sanguin comparativement au VIH, il faudrait entreprendre des recherches pour examiner la possibilité soit de modifier les programmes déjà en place, soit d'en créer de nouveaux qui viseraient l'élimination plutôt que la réduction des pratiques d'injection à risque d'infection par le VHC. On pourrait, par exemple, faire des recherches pour évaluer l'utilité des interventions visant à inciter les UDI à renoncer à la voie parentérale et à adopter plutôt des modes moins dangereux de consommation des drogues comme fumer, renifler ou avaler. De même, on pourrait effectuer des recherches pour examiner l'efficacité et la faisabilité de mettre en oeuvre des programmes d'entretien à la méthadone dans lesquels la méthadone serait administrée aux plus hauts niveaux du gradient dose-effet associés à l'arrêt complet de l'injection de drogue plutôt qu'à une simple réduction des pratiques d'injection entraînant un risque d'infection par le VHC. Il est essentiel de reconnaître que l'infection par le VHC chez les UDI est une question de santé publique importante et hautement prioritaire afin d'encourager la mise sur pied d'interventions visant à freiner la propagation du VHC.

Références

1. Anand CM, Fonseca KI, Walle RP et coll. *Antibody to hepatitis C virus in selected groups of a Canadian urban population*. Int J Epidemiol 1992;21(1):142-45.
2. Chaudhary RK, Mo T. *Antibody to hepatitis C virus in risk groups in Canada*. Can J Infect Dis 1992;3(1):27-9.
3. Johns DG, Gill MJ. *Seroprevalence of cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, syphilis, and hepatitis B and C virus infections in a regional population seropositive for HIV infection*. Can J Infect Dis 1998;9(4):209-14.
4. Lamothe F, Vincelette J, Bruneau J et coll. *Prevalence, seroconversion rates and risk factors for hepatitis B core, hepatitis C and HIV antibodies among intravenous drug users (IDU) of the Saint-Luc cohort* [Abstract # 221]. Can J Infect Dis 1997;8(suppl A):28A.
5. Patrick DM, Cornelisse PG, Sherlock CH et coll. *Hepatitis C prevalence and incidence in Vancouver IDUs during an outbreak of HIV infection* [Abstract #13296]. International Conference on AIDS 1998;12:145.

-
6. Strathdee SA, Patrick DM, Currie SL et coll. *Needle exchange is not enough: lessons from the Vancouver injecting drug use study*. *AIDS* 1997;11(8):F59-F65.
 7. Stratton E, Lior LY, Gully P et coll. *HIV, HBV and HCV risk behaviours in a semi-rural community in Canada* [Abstract #23219]. International Conference on AIDS 1998;12:385.
 8. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE et coll. *Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland*. *J Clin Microbiol* 1997;35(12):3274-77.
 9. Crofts N, Hopper JL, Bowden DS et coll. *Hepatitis C virus infection among a cohort of Victorian injecting drug users*. *Med J Australia* 1993;159(4):237-41.
 10. Canadian AIDS Society. *Under the influence: making the connection between HIV/AIDS and substance abuse*. Ottawa, ON: Canadian AIDS Society, 1997.
 11. Riley D. *Drug policy and HIV/AIDS*. Canadian HIV/AIDS Policy & Law Newsletter 1996;2(4).
 12. Leonard L, Forrester L, Navarro C et coll. *The effectiveness of needle exchange programmes in modifying HIV-related outcomes: a systematic review of the evidence, 1997-1999*. Prepared for the Effective Public Health Practice Project of the Public Health Branch, Ontario Ministry of Health, 1999.
 13. Wodak A, Crofts N. *HIV revisited: preventing the spread of blood-borne viruses among injecting drug users*. *Australian J Public Health* 1994;18(3):239-40.
 14. Leonard L, Navarro C, Pelude L. *Injection drug use and hepatitis C in Canada: the effectiveness of harm reduction strategies. A systematic review of the evidence 1990-2000*. Rapport préparé à l'intention de la Division des pathogènes à diffusion hémato-gène, Santé Canada, Ottawa, 2000.
 15. Nelles H, Bernasconi S, Dobler-Mikola A et coll. *Provision of syringes and prescription of heroin in prison: the Swiss experience in the prisons of Hindelbank and Oberschongrun*. *Int J Drug Policy* 1997;8(1):40-52.
 16. Hagan H, DesJarlais DC, Friedman SR et coll. *Reduced risk of hepatitis B and hepatitis C among injection drug users in the Tacoma Syringe Exchange Program*. *Am J Public Health* 1995;85(11):1531-37.
 17. Goldberg D, Cameron S, McMenamin H. *Hepatitis C virus antibody prevalence among injecting drug users in Glasgow has fallen but remains high*. *Commun Dis Public Health* 1998;1(2):95-7.
 18. Hagan H, McGough JP, Thiede H. *Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses*. *Am J Epidemiol* 1999;149(3):203-13.
 19. Chamot E, de Saussure PH, Hirschel B. *Incidence of hepatitis C, hepatitis B, and HIV infections among drug users in a methadone maintenance programme*. *AIDS* 1992;6:431-32.
 20. Crofts N, Nigro L, Oman K et coll. *Methadone maintenance and hepatitis C infection among injecting drug users*. *Addiction* 1997;92(8):999-1005.
 21. Rezza G, Sagliocca L, Zaccarelli M et coll. *Incidence rate and risk factors for HCV seroconversion among injecting drug users in an area with low HIV seroprevalence*. *Scandinavian J Infect Dis* 1996;28:27-9.
 22. Boers B, Junet C, Bourquin M et coll. *Prevalence and incidence rates of HIV, hepatitis B and C among drug users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995*. *AIDS* 1998;12(15):2059-66.
 23. Van Beek I, Dwyer R, Dore GJ et coll. *Infection with HIV and hepatitis C virus among injecting drug users in a prevention setting: retrospective cohort study*. *BMJ* 1998;317 (7156):433-7.
-

Liste des collaborateurs

Ordre alphabétique

Francisco Diaz-Mitoma, MD, PhD, FRCPC
Division de la virologie
Département de pathologie et de médecine de laboratoire
Université d'Ottawa et Hôpital pour enfants de
l'est de l'Ontario
Ottawa (Ontario) K1H 8L1
Tél. : (613) 737-2736
Fax : (613) 738-4825
Courriel : Diaz@cheo.on.ca

Leslie Forrester, BA(Hons), MA, MSc
Division des pathogènes à diffusion hématogène
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et
de la santé publique, Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Tél. : (613) 957-3041
Fax : (613) 952-6668
Courriel : Leslie_Forrester@hc-sc.gc.ca

Antonio Giulivi, MD, FRCPC
Directeur adjoint, Bureau des maladies infectieuses
Chef, Division des pathogènes à diffusion hématogène
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et
de la santé publique, Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Tél. : (613) 957-1789
Fax : (613) 952-6668
Courriel : Antonio_Guilivi@hc-sc.gc.ca

Zhiyong Hong, MD, PhD
Division des pathogènes à diffusion hématogène
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et
de la santé publique, Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Tél. : (613) 952-4631
Fax : (613) 952-6668
Courriel : Zhiyong_Hong@hc-sc.gc.ca

Steven Kleinman, MD
Kleinman Biomedical Research , Inc.
1281 Rockcrest Avenue
Victoria (Colombie-Britannique) V9A 4W4
Tél. : (250) 995-3110
Fax : (250) 995-3202
Courriel : krskle@islandnet.com

Marian Laderoute, PhD
Division des pathogènes à diffusion hématogène
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et
de la santé publique, Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Tél. : (613) 941-6087
Fax : (613) 952-6668
Courriel : Marian_Laderoute@hc-sc.gc.ca

Lynne Leonard, MA, CQSW
Épidémiologie et médecine communautaire
Université d'Ottawa
Ottawa (Ontario) K1H 8M5
Tél. : (613) 562-5800 ext. 8286
Fax : (613) 562-5465
Courriel : leonard@zeus.med.uottawa.ca

Gerald Y Minuk, MD, FRCPC
Liver Diseases Unit, Health Sciences Centre
John Buhler Research Centre
Winnipeg (Manitoba) R3E 3P4
Tél. : (204) 787-4393
Fax : (204) 775-4255
Courriel : gminuk@cc.umanitoba.ca

Christine Navarro, BSc
Épidémiologie et médecine communautaire
Université d'Ottawa
Ottawa (Ontario) K1H 8M5
Tél. : (613) 562-5800 ext. 8286
Fax : (613) 562-5465
Courriel : navarro@zeus.med.uottawa.ca

Linda Pelude, BScN
Épidémiologie et médecine communautaire
Université d'Ottawa
Ottawa (Ontario) K1H 8M5
Tél. : (613) 562-5410
Fax : (613) 562-5465
Courriel : pelude@zeus.med.uottawa.ca

Shirley Paton, MN, RN
Chef, Division des infections nosocomiales et du travail
Bureau des maladies infectieuses
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et
de la santé publique, Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Tél. : (613) 957-0326
Fax : (613) 998-6413
Courriel : shirley_paton@hc-sc.gc.ca

Syed A. Sattar, PhD
Centre de recherches en microbiologie environnementale
Faculté de médecine, Université d'Ottawa
Ottawa (Ontario) K1H 8M5
Tél. : (613) 562-5800 ext 8313/4
Fax : (613) 562-5452
Courriel : ssattar@uottawa.ca

Susan Springthorpe, MSc
Centre de recherches en microbiologie environnementale
Faculté de médecine, Université d'Ottawa
Ottawa (Ontario) K1H 8M5
Tél. : (613) 562-5800 ext 8313/4
Fax : (613) 562-5452
Courriel : sspring@uottawa.ca

Martin Tepper, MD, MHSc, FRCPC
Centre de mesures et d'interventions d'urgence
Direction générale de la santé de la population et
de la santé publique, Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2948
Fax : 613-952-8286
Courriel : martin_tepper@hc-sc.gc.ca

Jason Tetro, BSc
Centre de recherches en microbiologie environnementale
Faculté de médecine, Université d'Ottawa
Ottawa (Ontario) K1H 8M5
Tél. : (613) 562-5800 ext 8313/4
Fax : (613) 562-5452
Courriel : jtetro@cyberus.ca

Lianne Vardy
Division de l'hépatite C
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et
de la santé publique, Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 1B4
Tél. : (613) 946-3206
Fax : (613) 941-7563
Courriel : Lianne_Vardy@hc-sc.gc.ca

Jun Wu, MD, PhD
Division des pathogènes à diffusion hémotogène
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et
de la santé publique, Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Tél. : (613) 946-8819
Fax : (613) 952-6668
Courriel : Jun_Wu@hc-sc.gc.ca

Dongwan Yoo, PhD
Department of Pathobiology
Ontario Veterinary College
University of Guelph
Guelph (Ontario) N1G 2W1
Tél. : (519) 824-4120, ext 4729
Fax : (519) 767-0809
Courriel : dyoo@uoguelph.ca

Jun Zhang, MD, MSc
Division des pathogènes à diffusion hématogène
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et
de la santé publique, Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Tél. : (613) 954-6210
Fax : (613) 952-6668
Courriel : Jun_Zhang@hc-sc.gc.ca

Shimian Zou, MD, PhD
Division des pathogènes à diffusion hématogène
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et
de la santé publique, Santé Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Tél. : (613) 946-8819
Fax : (613) 952-6668
Courriel : Shimian_Zou@hc-sc.gc.ca